

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 879 924**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **04 13790**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 8/18** (2006.01), A 61 Q 19/00

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.12.04.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.06.06 Bulletin 06/26.

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) : *SOCIETE D'EXTRACTION DES
PRINCIPES ACTIFS Société anonyme — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : DAL FARRA CLAUDE et DOMLOGE
NOUHA.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : VINCIENCE.

⑤4 COMPOSITION COSMETIQUE AMINCISSANTE.

⑤7 La présente invention a pour objet une composition cosmétique et/ou dermatologique et/ou pharmaceutique comprenant, une association, d'au moins composé de nature peptidique et d'au moins une base xanthique. L'invention concerne également les utilisations de cette composition pour le traitement de la cellulite et/ou afin de diminuer, éliminer ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées.

FR 2 879 924 - A1



La présente invention concerne le domaine de la pharmaceutique, notamment le domaine de la dermatologie ainsi que le domaine de la cosmétique.

La présente invention a pour objet une composition cosmétique et/ou dermatologique
5 et/ou pharmaceutique comprenant, une association, d'au moins un composé de nature peptidique et d'au moins une base xanthique. L'invention concerne également les utilisations de cette composition pour le traitement de la cellulite et/ou afin de diminuer, éliminer ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées.

10 La peau est un organe de revêtement recouvrant la totalité de la surface du corps. C'est un organe vital assurant des fonctions multiples telles que des fonctions sensibles, protectrices vis-à-vis d'agressions externes multiples, immunitaires, métaboliques ou encore thermorégulatrices. Ces rôles sont rendus possibles grâce à une structure complexe qui associe des structures tissulaires variées.

15 La peau est constituée de trois compartiments distincts superposés : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme est un épithélium de revêtement qui constitue la structure externe de la peau et assure sa fonction de protection. Le derme est un tissu conjonctif qui participe à la résistance, à l'élasticité et surtout à la tonicité de la peau et/ou des muqueuses. Au-dessous du derme se trouve une couche de tissus adipeux :
20 l'hypoderme. L'hypoderme est constitué d'une couche de graisse de réserve, ou tissus adipeux blanc, rattaché à la partie inférieure du derme par des expansions de fibres de collagènes et de fibres élastiques. Il est constitué des grosses cellules vacuolisées, les adipocytes, presque entièrement remplies de triglycérides. Ces cellules peuvent changer rapidement de volume, lors d'un amaigrissement ou d'une prise de poids, et peuvent
25 mesurer de 40 à 120 μm de diamètre, ce qui correspond à une variation de 27 fois en volume. Le tissu adipeux contient également du tissu conjonctif dans lequel se trouvent, entre autres, des fibroblastes particuliers et des préadipocytes.

Ce tissu adipeux constitue le plus grand réservoir énergétique de l'organisme. Il est capable de stocker des lipides sous forme de triglycérides ou de les libérer sous forme
30 d'acides gras et de glycérol. Les réserves lipidiques de l'organisme se renouvellent en permanence et il existe un équilibre, constamment adapté aux besoins énergétiques de l'organisme, entre le phénomène de lipolyse, qui libère des acides gras, et le phénomène de lipogénèse qui les stockent.

Si un déséquilibre s'installe dans l'organisme entre ces deux phénomènes comme, par exemple, si les quantités de graisses stockées deviennent supérieures aux quantités de graisses éliminées par lipolyse, la graisse est stockée dans les adipocytes, dont le volume et le nombre augmente (on parle d'hypertrophie et d'hyperplasie des adipocytes). Le développement excessif de la masse adipeuse peut alors se traduire par des modifications de l'aspect de la peau, voire évoluer vers une surcharge pondérale de l'individu, ou encore progresser vers une réelle obésité.

La cellulite est une configuration particulière du tissu adipeux, considérée, de nos jours, comme inesthétique. Elle désigne un aspect matelassé et capitonné de la peau qui correspond, de façon schématique, à l'accentuation de tissus adipeux dans certaines régions du corps, en particulier, chez la femme, au niveau des hanches, des cuisses, des fesses, des genoux et des avant-bras. A un stade avancé de la formation de cellulite, la peau prend spontanément l'aspect de « peau d'orange » ou capiton, qui se caractérise par une succession de petites bosses et dépressions dues à une traction de l'épiderme vers les tissus profonds.

D'un point de vue pathologique, deux phénomènes principaux concourent à la formation du tissu cellulitique : une hypertrophie des cellules adipeuses par surcharge en triglycérides et une hyperviscosité de la substance fondamentale (par polymérisation des polysaccharides). Ces modifications gênent les échanges cellulaires et la mobilité des fibres conjonctives (collagène, élastine et réticuline), ce qui se traduit par une rétention d'eau et par un ralentissement de la circulation veineuse et lymphatique.

De nos jours, de nombreux efforts de recherche sont effectués de façon à trouver une manière efficace afin de lutter contre la cellulite et les surcharges graisseuses en général. De nombreuses méthodes ont été employées, comme par exemple certaines techniques médico-chirurgicales telle que la lipoplastie, le drainage lymphatique, la mésothérapie, les techniques d'ionophorèse... Cependant ces techniques, bien qu'efficaces, sont lourdes et contraignantes. Des voies biologiques ont été étudiées de façon à agir, d'une manière douce et non invasive, sur les mécanismes de formation des surcharges graisseuses sous-cutanées. Des solutions ont été proposées pour intervenir, notamment, sur le métabolisme des acides gras. Les actifs cosmétiques et pharmaceutiques vont donc agir à différents niveaux de façon à prévenir l'apparition de cellulite. Ils vont, par exemple, favoriser la lipolyse ou bien inhiber la lipogénèse, c'est-à-dire diminuer la formation des triglycérides.

De nombreuses solutions ont été proposées dans ce domaine et un certain nombre de substances introduites dans des produits cosmétiques ou pharmaceutiques ont vu le jour ; mais il reste encore des progrès à faire afin de pouvoir disposer de produits cosmétiques ou pharmaceutiques capables de régler ces problèmes de manière satisfaisante.

5

Les inventeurs ont réussi à sélectionner des substances particulières, qui, en association, présentant des propriétés amincissantes remarquables lorsqu'elles sont appliquées sur la peau. Ils ont ainsi montré une efficacité particulière provenant d'une association d'au moins un composé de nature peptidique et d'au moins une base xanthique.

10 En effet, l'association d'un composé de nature peptidique et d'une base xanthique potentialise de façon importante l'effet de ces deux actifs sur les cellules graisseuses.

Les xanthines, ou bases xanthiques, sont des bases dérivées des bases purines. Ce sont un groupe d'alcaloïdes qui sont communément utilisés comme stimulants légers et pour

15 leurs effets broncho-dilatateurs. Les bases xanthiques sont connues, en cosmétique et en pharmaceutique, comme étant des inhibiteurs de phosphodiesterase. La phosphodiesterase étant l'enzyme responsable de la dégradation de l'AMPc, les bases xanthiques favorisent ainsi l'activité lipolytique des cellules graisseuses.

Le fait d'utiliser les bases xanthiques dans des compositions cosmétique à visés amincissante est bien connu. A ce titre, on peut citer le brevet FR 2609395, qui décrit

20 l'utilisation de bases xanthiques comme principes actifs amincissants dans une composition cosmétique ou pharmaceutique. On peut aussi citer le brevet FR 267401 relatif aux dérivés des bases xanthiques et à leur action amincissante et anti-cellulite.

Cependant, à la connaissance de la demanderesse, il n'a jamais été décrit dans l'art

25 antérieur l'utilisation d'une composition contenant une association d'au moins un composé de nature peptidique et d'au moins une base xanthique, comme principe actif amincissant, en cosmétique et/ou en dermatologie et/ou en pharmaceutique.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention se rapporte à une composition

30 cosmétique et/ou dermatologique et/ou pharmaceutique, destinée à lutter contre les surcharges graisseuses sous-cutanées comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, une association d'au moins un composé de nature peptidique et d'au moins une base xanthique.

Par composé de nature peptidique, on entend, de préférence, un peptide ou fragment peptidique issu de protéines de la famille des UCP. Préférentiellement selon la présente invention, lesdits fragments peptidiques de protéines de la famille des UCP sont des fragments peptidiques dont le nombre d'acides aminés est compris entre 3 et 200, plus particulièrement entre 7 et 50. Tous ces fragments peptidiques possèdent une activité biologique.

Le terme UCP désigne la famille des « UnCoupling Protein » ; ce sont des protéines découplantes : elles sont impliquées dans le découplage entre la réoxydation des coenzymes et la phosphorylation de l'ADP en ATP au niveau des mitochondries (Nicholls et al. *Physiol. Rev.*, 64 : 1-64, 1984). A ce jour, trois protéines de cette famille ont été identifiées : UCP-1, UCP-2 et UCP-3. L'UCP-1 a été la première protéine identifiée (Lin et al., *FEBS Lett*, 113 : 299-303, 1980). C'est une protéine découplante présente dans le tissu adipeux brun (Cassard et al. *Journal of Cell biochemistry*, 43, 1990).

L'étude de ces protéines, et des gènes leur correspondant, impliqués dans le métabolisme énergétique, a fourni une nouvelle approche ainsi que de nouvelles cibles thérapeutiques permettant d'intervenir dans la régulation du métabolisme énergétique des mammifères. Des recherches ont notamment été menées dans le développement de médicaments qui agiraient, par thérapie génique, sur l'absence ou sur l'excès de protéines UCP. Les protéines UCP n'étant considérées jusqu'à ce jour sur un plan thérapeutique que comme des cibles potentielles au niveau génétique, afin de traiter des dysfonctionnements ou des maladies liées, entre autres, à l'obésité, au diabète ou encore à l'hyperlipidémie.

Ainsi, sur un plan thérapeutique, seule l'utilisation d'actifs capables d'agir au niveau de l'expression de ces protéines était envisagée. Ainsi, les brevets JP2003113104 et JP2003113106 décrivent, par exemple, des compositions à bases de plantes capables de stimuler l'expression de protéines UCP dans les adipocytes du tissu brun. Jamais les protéines UCP n'ont été utilisées, elles-même, en tant qu'agent actif.

Préférentiellement selon l'invention, les fragments peptidiques sont des peptides de formule [(AA)_n - Pro - X1 - X2 - X1 - X3 - Lys - X1 - Arg - X4 - X5 - (AA)_n], dans laquelle : X1 = Leu, Thr, Val ; X2 = Asp, Glu ; X3 = Ala, Val ; X4 = Leu, Phe, Tyr ; X5 = Gln, Ile, Met ; et où (AA) est un acide aminé quelconque, ou un de ses dérivés, et n est un entier compris entre 0 et 2.

Selon une méthode particulièrement avantageuse de réalisation de l'invention, le peptide appartenant à la famille des UCP se caractérise notamment par le fait qu'il est choisi parmi les peptides correspondant à la séquence ID N° :

- (1) Pro Leu Asp Thr Ala Lys Val Arg Leu Gln
- 5 (2) Pro Thr Glu Val Ala Lys Val Arg Phe Gln
- (3) Pro Thr Asp Val Ala Lys Val Arg Leu Gln
- (4) Pro Thr Glu Val Ala Lys Val Arg Leu Gln
- (5) Pro Thr Asp Val Ala Lys Val Arg Phe Gln
- (6) Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Phe Ile
- 10 (7) Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Tyr Met
- (8) Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Phe Met
- (9) Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Tyr Ile

Selon une méthode de réalisation de l'invention toute particulièrement préférée, le
15 fragment peptidique issu de la famille des UCP possède la séquence ID N°(1), c'est-à-dire la séquence Pro-Leu-Asp-Thr-Ala-Lys-Val-Arg-Leu-Gln.

Le terme « peptide » désigne un enchaînement de deux ou plusieurs acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques ou par des liaisons peptidiques modifiées ;
20 polypeptide désignant un peptide de taille plus importante. Par peptide, il faut entendre le peptide naturel ou synthétique de l'invention tel que décrit ci-dessus ou au moins l'un de ces fragments, qu'il soit obtenu par protéolyse ou de manière synthétique ou encore tout peptide naturel ou synthétique dont la séquence est totalement ou partiellement constituée par la séquence du peptide précédemment décrit.

25 Le terme "acide aminé" se réfère ici à tout acide organique naturel ou non naturel ayant la formule : $(-NHR - CHR - C(O) - O)$ où chaque (-R) est indépendamment sélectionné entre un hydrogène et un groupement alkyl ayant entre 1 et 12 atomes de carbone. Préférentiellement, au moins un groupement (-R) de chaque acide aminé est un hydrogène. Par le terme "alkyl", on entend ici une chaîne carbonée pouvant être linéaire ou ramifiée,
30 substituée (mono- ou poly-) ou non-substituée ; saturée, mono-saturée (une double ou triple liaison dans la chaîne) ou poly-insaturée (deux ou plusieurs doubles liaisons, deux ou plusieurs triples liaisons, une ou plusieurs doubles liaisons et une ou plusieurs triples liaisons dans la chaîne).

L'invention concerne aussi des formes variantes de ces séquences et/ou de ces fragments. Le terme « variant » désigne ici un polypeptide ou un peptide qui diffère, par exemple, de la séquence d'un peptide de référence tout en conservant ses propriétés essentielles. Généralement, les différences sont limitées de manière à ce que les séquences
5 du peptide de référence et celles du variant soient assez similaires et, dans certaines régions, identiques. Un peptide variant et un peptide de référence peuvent ainsi différer de la séquence d'acides aminés par une ou plusieurs substitutions, additions, délétions dans toutes les combinaisons. Préférentiellement les formes variantes sont celles qui varient des séquences de référence, par la substitution d'acides aminés chimiquement équivalents
10 (ou homologues), c'est-à-dire par la substitution d'un résidu par un autre possédant les mêmes caractéristiques. Ainsi, les substitutions classiques se font entre Ala, Val, Leu et Ile ; entre Ser et Thr ; entre les résidus acides Asp et Glu ; entre Asn et Gln ; et entre les résidus basiques Lys et Arg ; ou entre les résidus aromatiques Phe et Tyr.

Les fragments de protéines UCP de nature polypeptidiques ou peptidiques, décrites
15 dans la présente invention, incluent aussi l'utilisation de tous fragments biologiquement actifs, ou d'un de ses analogues ou variants. Par l'expression biologiquement actif, on entend aussi des fragments qui possèdent une activité in vivo ou in vitro caractéristique de l'activité de l'actif selon l'invention, tel que par exemple les activités amincissantes décrites précédemment.

20 Il se peut que pour des questions de résistance à la dégradation, il soit nécessaire d'utiliser une forme protégée du peptide selon l'invention. La forme de protection doit évidemment être une forme biologiquement compatible et doit être compatible avec une utilisation dans le domaine des cosmétiques ou de la pharmacie.

De nombreuses formes de protection biologiquement compatibles peuvent être
25 envisagées, elles sont bien connues de l'homme du métier comme, par exemple, l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale, ou l'amidation ou l'estérification de l'extrémité carboxy-terminale. Ainsi, l'invention concerne une utilisation telle que définie précédemment caractérisée par le fait que le peptide est sous forme protégée ou non. De préférence, on utilise une protection basée soit sur l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité
30 amino-terminale, soit sur l'amidation ou l'estérification de l'extrémité carboxy-terminale, soit encore des deux. Les dérivés d'acides aminés et les dérivés de peptides concernent aussi les acides aminés et les peptides reliés entre eux par une liaison pseudo-peptidique.

On entend par "liaison pseudo-peptidique" tous les types de liaisons susceptibles de remplacer les liaisons peptidiques "classiques".

Les peptides selon l'invention peuvent être préparés par toutes méthodes appropriées, ainsi les peptides peuvent être des peptides isolés à partir de peptides et de protéines existant naturellement, des peptides recombinants, des peptides de synthèse, ou encore des peptides produits par une combinaison de ces méthodes. Bien entendu, les méthodes afin de préparer les peptides selon l'invention sont bien connues de l'homme du métier. Ainsi, le peptide selon l'invention peut être un peptide d'origine naturelle ou synthétique. Préférentiellement selon l'invention, le peptide est obtenu par synthèse chimique. Dans la composition selon l'invention, le peptide peut être un mélange de dérivés peptidiques et/ou constitué de dérivés d'acides aminés. Les dérivés d'acides aminés et les dérivés de peptides sont, par exemple, ceux dont au moins un groupement fonctionnel (en particulier les groupements amines et carboxyliques) est protégé avec un groupement protecteur.

Les bases xanthiques selon l'invention seront préférentiellement choisies parmi le groupe constitué de la caféine, la théophylline ou encore la théobromine mais aussi parmi l'acéfylline, le nicotinate de xanthinol, la diniprophylline, la diprophylline, l'étamiphylline et ses dérivés, l'étophylline, la proxyphylline, la pentophylline, la propentophylline, la pyridophylline et la bamiphylline.

D'une manière préférentielle, la base xanthique est choisie parmi la caféine, la théophylline ou la théobromine. Selon un mode de réalisation de l'invention tout particulièrement préféré, la caféine sera utilisée.

Les bases xanthiques selon l'invention peuvent être obtenues à partir de végétaux susceptibles d'en contenir. Parmi les végétaux contenant des bases xanthiques, on peut citer les extraits de thé, de café, de guarana, de cacao, de maté, et de cola, ainsi que leur mélange. Les bases xanthiques selon l'invention peuvent également être préparées par synthèse chimique.

Dans le contexte de la présente invention, le terme « association » implique que les deux actifs constitutifs de la composition selon l'invention agissent en combinaison et produisent un effet de synergie. En effet, une propriété remarquable de l'association selon l'invention est qu'elle présente des effets plus importants que ceux qui sont raisonnablement attendus du fait de la simple addition des effets de chacun des composants

constituant la composition. L'association de ces deux actifs potentialise de façon importante leur propre action amincissante. Un des avantages de cette invention est donc de permettre l'utilisation de chacun des composants de la composition dans des proportions inférieures à ce qu'il est généralement courant d'utiliser.

5 L'association selon l'invention possède des effets intéressants en cosmétique et en dermatologie, principalement en raison de son activité particulière et prononcée dans la lutte et la prévention des dépôts gras sous cutanés, ce qui la rend particulièrement utile dans des préparations à visée amincissante.

10 Il a été constaté que la composition selon l'invention possède une action efficace au niveau des adipocytes. En effet, elle contribue à faire diminuer significativement la quantité de triglycéride contenue dans les adipocytes de l'hypoderme de l'individu qui l'utilise. Lorsque la quantité de triglycérides présents dans les vacuoles adipocytaires diminue, leur volume décroît. La peau reprend ainsi petit à petit son aspect « normal » : le tissu cellitique est diminué, l'effet peau d'orange est atténué. L'aspect disgracieux du
15 corps s'estompe peu à peu. La composition va ainsi permettre de diminuer, ralentir ou résorber les dépôts gras. La composition selon l'invention permet ainsi de prévenir l'apparition de la cellulite ainsi que de lutter contre son aggravation.

20 La composition selon l'invention est destinée à un usage topique. Elle est tout particulièrement destinée au traitement de la cellulite et/ou au traitement de la peau d'orange. La composition selon l'invention sera utilisée d'une manière plus générale afin de réduire, éliminer ou prévenir les surcharges grasses sous-cutanées.

25 La composition contenant l'association selon l'invention peut être une composition cosmétique ou dermatologique ou pharmaceutique. Préférentiellement selon l'invention, la composition est une composition cosmétique, car elle est destinée à améliorer l'aspect et les performances cutanées générales de l'individu qui en fait usage. La composition selon l'invention est préférentiellement une composition cosmétique et/ou dermatologique adaptée à l'administration par voie topique cutanée comprenant un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable. Il est bien évident que l'invention s'adresse aux
30 mammifères en général et plus particulièrement aux êtres humains.

A titre d'exemple, la composition selon l'invention peut être appliquée localement sur les zones du visage ou du corps à affiner, en particulier sur les hanches, les fesses, les cuisses, le ventre ou le visage. Un des nombreux avantages de la présente invention est de

pouvoir disposer d'un traitement par voie topique efficace contre l'adiposité tout en employant des méthodes « douces ».

Bien entendu, la quantité efficace des différents constituants des compositions correspond à la quantité nécessaire afin d'obtenir le résultat désiré et les quantités sont
5 celles classiquement utilisées dans les domaines considérés. Selon un mode de réalisation particulier de la composition, l'association sera réalisée dans des proportions particulières.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de nature peptidique est présent, dans les compositions de l'invention, dans des proportions représentant entre 0,005 et 500 ppm environ, et préférentiellement à une proportion
10 comprise entre 0,1 et 50 ppm par rapport au poids total de la composition finale.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, la base xanthique est présente, dans les compositions de l'invention, dans des proportions représentant entre 10^{-4} et 10 % et, de préférence, entre 10^{-2} et 5 % par rapport au poids total de la composition finale.

15

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, les composés actifs précités sont préalablement solubilisés ou dispersés dans un ou plusieurs solvants cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables comme l'eau, l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, le propylène glycol, le butylène glycol, le dipropylène glycol, les diglycols éthoxylés ou
20 propoxylés, les polyols cycliques, la vaseline, une huile végétale ou tout mélange de ces solvants. Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, les composés actifs précités sont préalablement solubilisés dans un vecteur cosmétique ou pharmaceutique comme les liposomes ou adsorbés sur des polymères organiques poudreux, des supports minéraux comme les talcs et bentonites, et plus généralement
25 solubilisés dans, ou fixés sur, tout vecteur cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de la composition cosmétique ou dermatologique ou pharmaceutique selon l'invention, la composition contiendra entre 60 et 95 % d'un excipient qui sera par exemple de la vaseline ou tout autre corps gras qui
30 permettra une bonne solubilisation des composés actifs précités. Préférentiellement, la composition contiendra entre 80 et 90 % de cet excipient.

Quelle que soit la forme de l'invention, la composition selon l'invention peut être injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps). Selon le mode

d'administration, la composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées. Préférentiellement, les compositions selon la présente invention se présenteront sous une forme galénique adaptée à l'administration par voie topique cutanée, et couvrent toutes les formes cosmétiques ou dermatologiques. Ces compositions doivent donc contenir un milieu cosmétiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, les muqueuses et les phanères.

Ces compositions pourront notamment se présenter sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse ; d'une émulsion huile-dans-eau, eau-dans-huile ou émulsions multiples ; elles aussi peuvent se présenter sous forme de crèmes, de suspensions, ou encore de poudres, adaptées à une application sur la peau, les muqueuses, les lèvres et/ou les phanères. Ces compositions peuvent être plus ou moins fluides et avoir l'aspect d'une crème, d'une lotion, d'un lait, d'un sérum, d'une pommade, d'un gel, d'une pâte ou d'une mousse. Elles peuvent aussi se présenter sous forme solide, comme un stick ou être appliquées sur la peau sous forme d'aérosol. Elles peuvent être utilisées comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage de la peau.

Ces compositions comprennent, en outre, tout additif communément utilisé dans le domaine d'application envisagé ainsi que les adjuvants nécessaires à leur formulation, tels que des solvants, des épaississants, des diluants, des anti-oxydants, des colorants, des filtres solaires, des agents auto-bronzants, des pigments, des charges, des conservateurs, des parfums, des absorbeurs d'odeur, des actifs cosmétiques ou pharmaceutiques, des huiles essentielles, des vitamines, des acides gras essentiels, des tensioactifs, des polymères filmogènes, etc.

Dans tous les cas, l'homme du métier veillera à ce que ces adjuvants ainsi que leurs proportions soient choisis de telle manière à ne pas nuire aux propriétés avantageuses recherchées de la composition selon l'invention. Ces adjuvants peuvent, par exemple, correspondre de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la phase grasse peut représenter de 5 à 80 % en poids et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les émulsionnants et co-émulsionnants utilisés dans la composition seront choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. Par exemple, ils peuvent être utilisés en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir les éventuels composés complémentaires, actifs ou non-actifs, et/ou leurs quantités, de telle sorte que les propriétés

avantageuses du mélange ne soient pas, ou sensiblement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Selon l'invention, on peut ajouter à la composition de l'invention d'autres agents actifs destinés, entre autres, au traitement de la cellulite et au phénomène de « peau d'orange ».

5 Préférentiellement, la composition à visée amincissante selon l'invention contiendra, par exemple, avantageusement, en plus l'association telle que définie précédemment, un actif favorisant la lipolyse ou bien un actif inhibant la lipogénèse.

Les compositions selon l'invention trouvent une application notamment comme compositions cosmétiques ou pharmaceutiques pour la peau, les muqueuses et/ou les semi-

10 muqueuses. Elles trouvent une application en tant que produit de protection et/ou de soin de la peau, ou encore en tant que composition anti-ride et/ou anti-âge, mais surtout elles trouvent une application toute particulière en tant que composition amincissante et/ou raffermissante. La composition amincissante et/ou raffermissante pourra être appliquée localement sur les zones du visage ou du corps à affiner, en particulier sur les hanches, les

15 fesses, les cuisses, le ventre ou le visage. On peut également envisager d'autres applications dans le domaine des compositions en association, par exemple, avec d'autres agents actifs.

La présente invention concerne aussi un procédé de soin cosmétique afin d'obtenir une

20 action amincissante, ainsi qu'un procédé de soin cosmétique destiné à réduire, éliminer et/ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées. Ce procédé est par ailleurs destiné à lutter contre la cellulite et/ou à lutter contre le phénomène de peau d'orange. Ce procédé consiste à appliquer, topiquement, sur les zones concernées de la peau du visage et/ou du corps, une quantité efficace de la composition selon l'invention, telle que définie

25 précédemment.

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant les compositions cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions, par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits, de shampooings ou de compositions anti-solaires

30 sur la peau. Des modes de réalisation particuliers de ce procédé de traitement cosmétique résultent également de la description précédente.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples donnés à titre illustratif et non limitatif.

Exemple 1 – Préparation d'une Crème amincissante.

<i>Noms commerciaux</i>	<i>Noms INCI</i>	<i>% massique</i>
PHASE A		
Montanov 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	5.00
Squalane	Squalane	2.50
DUB IPP	Isopropyl Palmitate	3.50
Eutanol G	Octyldodecanol	1.50
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0.50
PHASE B		
Eau déminéralisée	Aqua (Water)	Qsp
Glycerine	Glycerin	3.00
Butylene Glycol	Butylene glycol	3.00
PHASE C		
Simulgel EG	Sodium Acrylate/Acryloyldimethyl Taurate Copolymer (and) Isohexadecane (and) Polysorbate 80	0.60
PHASE D		
Peptide séquence ID N° (1)		1.25 ppm
Caffeine	Caffeine	1,00
Eau déminéralisée	Aqua (Water)	3,00
PHASE E		
Parfum	Parfum (Fragrance)	Qsp

5 Mode opératoire

Les constituants de la phase A sont fondus à 75°C et les constituants de la phase B chauffés à 75°C. La phase A est émulsionnée à B, puis le mélange est refroidi en dessous de 40°C. Les phases C, D et E sont ensuite additionnées sous agitation constante.

10

Exemple 2 : Préparation d'un Spray Raffermissant – Amincissant.

<i>Noms commerciaux</i>	<i>Noms INCI</i>	<i>% massique</i>
<i>PHASE A</i>		
Emulgade SEV	Glyceryl Stearate (and) Ceteareth-20 (and) Ceteareth-12 (and) Cetearyl Alcohol	4.60
Eumulgin B2	Ceteareth-20	1.40
Cetiol OE	Dicaprylyl Ether	3.00
DUB B1215	C12-C15 Alkyl Benzoate	5.00
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0.50
DUB ININ	Isononyl Isononanoate	5.00
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0.50
<i>PHASE B</i>		
Eau déminéralisée	Aqua (Water)	15.00
Glycerine	Glycerin	3.00
<i>PHASE C</i>		
Eau déminéralisée	Aqua (Water)	Qsp
<i>PHASE D</i>		
Peptide séquence ID N° (1)		1.50 ppm
Theophylline	Theophylline	0,50
Eau déminéralisée	Aqua (Water)	3,00

Mode opératoire

- Les constituants de la phase A et de la phase B sont chauffés séparément à 65°C ; la phase
- 5 B est incorporée à la phase A sous agitation. La température du mélange est montée à 83°C puis il est refroidi jusqu'à une température d'inversion de phase. La phase C est ensuite additionnée. L'actif est incorporé lorsque la température atteint moins de 40°C.

- 10 **Exemple 3** : Préparation d'un Gel Raffermissant – anti-cellulite.

<i>Noms commerciaux</i>	<i>Noms INCI</i>	<i>% massique</i>
1. Carbopol Ultrez 10 (2%)	Carbomer	25.00
2. Eau déminéralisée	Aqua (Water)	Qsp
3. DUB DIOL	Methyl Propanediol	3.00
4. EDTA	Tetrasodium EDTA	0.10
5. Glydant Plus Liquid	DMDM Hydantoïn (and) Iodopropynyl butylcarbamate	0.20
6. Peptide séquence ID N° (1)		1.50 ppm
7. Theobromine	Theobromine	1,00
8. Eau déminéralisée	Aqua (Water)	3,00
9. TEA	Triethanolamine	0.50
10. Parfum	Parfum (Fragrance)	Qsp
11. Colorant hydrosoluble		Qsp

Mode opératoire

Le gel de Carbopol est préparé à 2 %. Les ingrédients 1 à 6 sont ajoutés dans l'ordre énuméré ci-dessus, sous agitation. L'ingrédient 7 est dispersé dans 8 sous agitation et incorporé au précédent mélange. Celui-ci est ensuite neutralisé avec la TEA. Le parfum et les colorants sont ajoutés si nécessaire.

REVENDEICATIONS

1. Composition cosmétique ou dermatologique caractérisée en ce qu'elle comprend, dans un milieu physiologiquement acceptable, une association, d'au moins un composé de nature peptidique et d'au moins une base xanthique.
5
2. Composition selon la revendication précédente caractérisée en ce que ladite base xanthique est choisie parmi le groupe constitué par la caféine, la théophylline, la théobromine, l'acéfylline, le nicotinate de xanthinol, la diniprophylline, la diprophylline, l'étamiphylline et ses dérivés, l'étophylline, la proxyphylline, la pentophylline, la propentophylline, la pyridophylline et la bamiphylline.
10
3. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que ladite base xanthique est choisie parmi le groupe constitué par la caféine, la théophylline ou la théobromine.
15
4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé de nature peptidique est un peptide ou fragment peptidique issu de protéines de la famille des UCP.
20
5. Composition l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé de nature peptidique est un fragment peptidique dont le nombre d'acides aminés est compris entre 3 et 200, plus particulièrement entre 7 et 50.
- 25 6. Composition l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé de nature peptidique est un peptide de formule (I) $(AA)_n - \text{Pro} - X1 - X2 - X1 - X3 - \text{Lys} - X1 - \text{Arg} - X4 - X5 - (AA)_n$ dans laquelle :
30 X1 = Leu, Thr, Val ;
X2 = Asp, Glu ;
X3 = Ala, Val ;
X4 = Leu, Phe, Tyr ;
X5 = Gln, Ile, Met ;

(AA) est un acide aminé quelconque, ou un de ses dérivés, et n est un entier compris entre 0 et 2.

5 7. Composition l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé de nature peptidique est un peptide parmi les peptides correspondant à la séquence ID N° :

- (1) Pro Leu Asp Thr Ala Lys Val Arg Leu Gln
- (2) Pro Thr Glu Val Ala Lys Val Arg Phe Gln
- (3) Pro Thr Asp Val Ala Lys Val Arg Leu Gln
- 10 (4) Pro Thr Glu Val Ala Lys Val Arg Leu Gln
- (5) Pro Thr Asp Val Ala Lys Val Arg Phe Gln
- (6) Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Phe Ile
- (7) Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Tyr Met
- (8) Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Phe Met
- 15 (9) Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Tyr Ile

8. Composition l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé de nature peptidique est un peptide possédant la séquence ID N° (1), c'est-à-dire la séquence Pro-Leu-Asp-Thr-Ala-Lys-Val-Arg-Leu-Gln.

20

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7 caractérisée en ce que le peptide est choisi parmi les peptides dont au moins un groupement fonctionnel est protégé par un groupement protecteur, ce groupement protecteur étant soit une acylation ou une acétylation de l'extrémité amino-terminale, soit sur
25 une amidation ou une estérification de l'extrémité carboxy-terminale, soit les deux.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé de nature peptidique est présent dans des proportions représentant entre 0,005 et 500 ppm environ, et préférentiellement à une
30 concentration comprise entre 0,1 et 50 ppm poids total de la composition.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que la base xanthique est présente dans des proportions représentant entre 10^{-4} et

10 % et de préférence, entre 10^{-2} et 5 % par rapport au poids total de la composition.

- 5 12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une composition cosmétique et/ou dermatologique adaptée à l'administration par voie topique cutanée, comprenant un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.
- 10 13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que les composés actifs sont préalablement solubilisés ou dispersés dans un ou plusieurs solvants cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables comme l'eau, l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, le propylène glycol, le butylène glycol, le dipropylène glycol, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les polyols cycliques, la vaseline, une huile végétale ou tout mélange de ces solvants.
- 15 14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que les composés actifs sont préalablement solubilisés dans un vecteur cosmétique ou pharmaceutique comme les liposomes ou adsorbés sur des polymères organiques poudreux, des supports minéraux comme les talcs et bentonites, et plus généralement solubilisés dans, ou fixés sur, tout vecteur
- 20 cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.
- 25 15. Utilisation de la composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications précédentes afin de lutter et/ou de prévenir la cellulite et/ou le phénomène de peau d'orange.
- 30 16. Utilisation de la composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 afin de réduire, d'éliminer ou de prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées.
17. Procédé de traitement cosmétique de la peau destiné à réduire, éliminer et/ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées, et/ou destiné à lutter contre la cellulite, et/ou à lutter contre le phénomène de peau d'orange, caractérisé en ce que

l'on applique sur la surface de la peau une quantité efficace d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

N° d'enregistrement
national

FA 662938
FR 0413790

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DATABASE EPODOC [Online] EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; "Container-contained beverage having bubbles by shaking the container" XP002339050 * abrégé * & JP 2000 157232 A (SANEI GEN FFI INC) 13 juin 2000 (2000-06-13) -----	1-3,12, 13	A61K7/48
X	DE 44 01 308 A1 (AEROCHEMICA DR. DEPPE GMBH, 47906 KEMPEN, DE) 20 juillet 1995 (1995-07-20) * exemples 1-8 *	1-3, 11-17	
D,X	FR 2 609 395 A (LABORATOIRES SEROBIOLOGIQUES) 15 juillet 1988 (1988-07-15) * page 4, ligne 27; exemples 1-4 * * page 4, ligne 29 - page 5, ligne 28; exemples 5-8 *	1-3,5, 11-17	
Y		1-17	
X	FR 2 761 602 A (SEDERMA SA) 9 octobre 1998 (1998-10-09) * exemple 3 * * page 6, ligne 30 - ligne 32 * * exemples 1,2 * * page 6, ligne 16 - ligne 21 * -----	1-3,5, 9-17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
A	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KAWAJIRI YASUHARU: "COSMETIC OR TOPICAL PREPARATIONS CONTAINING XANTHINES POLYSACCHARIDES, AND AMINO ACIDS" XP002240359 Database accession no. 1999:631086 * abrégé * -/--	1-17	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
3 août 2005		Nopper-Jaunky, A	
<p>CATÉGORIE 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 : arrière-plan technologique 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>	

3
EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 662938
FR 0413790

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
	& JP 11 269035 A (SHISEIDO CO LTD) 5 octobre 1999 (1999-10-05) -----		
Y	EP 0 728 472 A (UNILEVER PLC; UNILEVER N.V) 28 août 1996 (1996-08-28) * page 2, ligne 38 - page 3, ligne 4 * * page 3, ligne 40 - ligne 54 * -----	1-17	
Y	WO 02/07754 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CLAPHAM, JOHN) 31 janvier 2002 (2002-01-31) * page 8, ligne 3 - ligne 10 * -----	1-17	
Y	WO 00/06087 A (TULARIK INC) 10 février 2000 (2000-02-10) * page 26, ligne 15 - ligne 17 * -----	1-17	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
3 août 2005		Nopper-Jaunky, A	
<p>CATÉGORIE 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 : arrière-plan technologique 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 1503 12.99 (P04C35) 3

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0413790 FA 662938**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03-08-2005

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2000157232 A	13-06-2000	AUCUN	
DE 4401308 A1	20-07-1995	AUCUN	
FR 2609395 A	15-07-1988	FR 2609395 A1	15-07-1988
FR 2761602 A	09-10-1998	FR 2761602 A1 AU 6839198 A WO 9843606 A1	09-10-1998 22-10-1998 08-10-1998
JP 11269035 A	05-10-1999	JP 3519269 B2	12-04-2004
EP 0728472 A	28-08-1996	US 5523090 A CA 2168535 A1 DE 69632756 D1 DE 69632756 T2 EP 0728472 A2 ES 2223059 T3 JP 8253405 A ZA 9600740 A	04-06-1996 25-08-1996 29-07-2004 04-11-2004 28-08-1996 16-02-2005 01-10-1996 31-07-1997
WO 0207754 A	31-01-2002	AU 2452802 A WO 0207754 A2	05-02-2002 31-01-2002
WO 0006087 A	10-02-2000	AU 5243299 A WO 0006087 A2 US 2002127600 A1	21-02-2000 10-02-2000 12-09-2002

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 662938
FR 0413790

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:
4,6-9,15-17

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:
1-3,5,10-14

Raison pour la limitation de la recherche:

Les revendications 1-3,5,10-14 présentes ont trait à une très grande variété de compositions. En effet, l'expression " composés de nature peptidique" englobe non seulement tous les peptides et protéines possibles, mais aussi toutes les substances à base de peptides ou de protéines. Par ailleurs, l'expression "base xanthique" couvre tous les composés ou extraits végétaux contenant des xanthines ou dérivés de xanthines tels que définis dans les revendications 1-3. Ainsi, le café au lait serait couvert par exemple par les revendications 1-3,12,13. Un fondement au sens de L'Article L.612-6 CPI et/ou un exposé au sens de l'Article L.612-5 CPI ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés et/ou produits revendiqués. Ainsi, une recherche complète sur la base de ces expressions n'a pu être établie. La recherche a été limitée aux exemples de la description et aux parties des revendications qui sont claires, présentent un fondement et sont suffisamment exposées, à savoir les revendications 4,6-9,15-17.