PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 :		(11) Numéro de publication internationale:
A61K 7/48	A1	WO 92/11838
		(43) Date de publication internationale: 23 juillet 1992 (23.07.92)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00026

(22) Date de dépôt international: 14 janvier 1992 (14.01.92)

(30) Données relatives à la priorité:
91/00324 14 janvier 1991 (14.01.91) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US):* L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement) :* SOUDANT, Etienne [FR/FR]; 14, rue Léon-Bernard, F-94260 Fresnes (FR). NADAUD, Jean-François [FR/FR]; 76, bd Arago, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: DE, JP, US.

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: UTILIZATION OF A GROWTH FACTOR IN A SLIMMING COMPOSITION

(54) Titre: UTILISATION D'UN FACTEUR DE CROISSANCE DANS UNE COMPOSITION AMINCISSANTE

(57) Abstract

Utilization of a growth factor as active principle of a slimming and lipolytic composition and its utilization in a treatment method particularly in the process for improving the aesthetic aspect of the skin. The slimming composition may also contain the growth factor in association with another lipolytic substance such as caffeine.

(57) Abrégé

Utilisation d'un facteur de croissance comme principe actif d'une composition amincissante et lipolytique et son utilisation dans une méthode de traitement notamment dans le processus d'amélioration de l'aspect esthétique de la peau. La composition amincissante peut également contenir le facteur de croissance en association avec une autre substance lipolytique telle que la caféine.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	**ES**	Espagne	**MG**	Madagascar
AU	Australie	**FI**	Finlande	**ML**	Mali
BB	Barbade	**FR**	France	**MN**	Mongolie
BE	Belgique	**GA**	Gabon	**MR**	Mauritanie
BF	Burkina Faso	**GB**	Royaume-Uni	**MW**	Malawi
BG	Bulgarie	**GN**	Guinée	**NL**	Pays-Bas
BJ	Bénin	**GR**	Grèce	**NO**	Norvège
BR	Brésil	**HU**	Hongrie	**PL**	Pologne
CA	Canada	**IT**	Italie	**RO**	Roumanie
CF	République Centrafricaine	**JP**	Japon	**RU**	Fédération de Russie
CG	Congo	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CH	Suisse			**SE**	Suède
CI	Côte d'Ivoire	**KR**	République de Corée	**SN**	Sénégal
CM	Cameroun	**LI**	Liechtenstein	**SU**	Union soviétique
CS	Tchecoslovaquie	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tchad
DE	Allemagne	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DK	Danemark	**MC**	Monaco	**US**	Etats-Unis d'Amérique

Utilisation d'un facteur de croissance dans une composition amincissante.

La présente invention a pour objet l'utilisation d'un facteur de croissance comme principe actif dans la préparation d'une composition amincissante et lipolytique et son utilisation dans une méthode de traitement notamment dans le processus d'amélioration de l'aspect esthétique de la peau. La présente invention a également pour objet une composition amincissante contenant un facteur de croissance en association avec une autre substance lipolytique telle que la caféine.

Les facteurs de croissance sont des molécules polypeptidiques dont les études in vivo et in vitro ont permis de mettre en évidence diverses propriétés en tant qu'agents de multiplication et de différenciation de cellules d'origine et d'espèces différentes.

Pour certains d'entre eux la séquence en acides aminés a pu être déterminée ainsi que la structure du gène correspondant.

Parmi les facteurs de croissance tissulaire, ceux qui ont fait l'objet d'études approfondies en raison d'une part de la multiplicité des cellules cibles concernées, ou des effets biologiques observés, et d'autre part de l'impact thérapeutique que les médecins et notamment les dermatologistes peuvent espérer, on doit tout particulièrement mentionner le facteur de croissance épidermique ou EGF (Epidermal Growth Factor), le facteur de croissance des fibroblastes ou FGF (Fibroblast Growth Factor) ainsi que le facteur de croissance dérivé de l'oeil ou EDGF (Eye Derived Growth Factor).

On entend également par l'expression "facteur de croissance", des mélanges de facteurs de croissance notamment celui issu de tissus nerveux appelé ci-après m-NTGF (mixture of Nervous Tissue Growth Factors) ainsi que d'autres peptides ou polypeptides ayant un caractère facteur de croissance d'origine naturelle ou synthétique.

Les facteurs de croissance exercent une activité stimulatrice de la prolifération des cellules en particulier épithéliales et se sont avérés efficaces sur la cicatrisation des lésions.

Certains de ces facteurs de croissance sont utilisés en cosmétologie pour les soins de la peau tels que décrits par exemple dans la demande de brevet français n°79.31731 (publication n°2.472.385) et notamment dans son Certificat d'Addition n°82.15559 (publication

n°2.533.438). Toutefois, on suppose dans ces documents, que c'est leur activité mitogène qui rend ces facteurs utiles pour les soins de la peau.

Parmi les études ayant porté sur l'EGF on peut notamment mentionner les articles de G. CARPENTER et al, Ann. Rev. Biochem., 48, 193-216 (1979) et de L. E. KING et al, Progress In Dermatology, Vol. 19, N°1, 1-8 (1985).

Parmi les études ayant porté sur le F.G.F. on peut notamment mentionner les articles de D. GOSPODAROWICZ et al, J. Cell. Physiol. Supp.,5/15-26 (1987) et de GARY D. SHIPLEY et al., J. Cell. Physiol. 138/511-518 (1989).

Parmi les études se rapportant à l'EDGF on peut citer les articles de D. BARRITAULT et al, Journal of Neuroscience Research, 8:477-490 (1982) et de A. Y. FOURTANIER et al, The Journal of Investigative Dermatology, Vol. 87, N°1, 76-80 (1986).

On a maintenant découvert de manière tout à fait inattendue que ces facteurs de croissance avaient une action lipolytique et pouvaient être utilisés comme principes actifs dans des compositions à action amincissante.

Il a en particulier été constaté que ces facteurs de croissance pouvaient être utilisés pour combattre la cellulite et les surcharges graisseuses localisées.

On sait que le gonflement du tissu conjonctif sous-cutané appelé cellulite donne à la peau un aspect "capitonné". La cellulite est constituée par l'accumulation locale de graisse et d'eau emprisonnées dans une gangue à compartiments plus ou moins étanches.

L'application topique d'un agent anti-cellulitique est susceptible d'enrayer l'accumulation locale de graisse par une action lipolytique.

Parmi les méthodes de stimulation de la lipolyse, la plus connue et la plus utilisée est celle qui consiste à inhiber la phosphodiestérase afin d'empêcher ou du moins limiter la vitesse de dégradation de l'AMP cyclique. En effet, la phosphodiestérase détruit l'AMP cyclique en le transformant en 5'AMP de telle sorte qu'il ne peut jouer le rôle d'activateur de la lipolyse. Il importe donc d'inhiber l'action de la phosphodiestérase de façon à avoir un taux élevé d'AMP cyclique au niveau des adipocytes dans le but de stimuler l'activité lipolytique.

Parmi les différents inhibiteurs de phosphodiestérase qui ont été préconisés comme amaigrissants, on peut en particulier mentionner les bases xanthiques et plus particulièrement la caféine.

La caféine, surtout à une concentration élevée, n'est toutefois pas toujours supportée, même par voie topique, car elle pénètre et peut donner des palpitations à certains sujets particulièrement sensibles.

On a maintenant découvert de façon tout à fait inattendue que les facteurs de croissance étaient d'excellents substituts ou suppléments à la caféine.

Ainsi, et sans que ceci ne représente une limitation à l'invention, on suppose que les facteurs de croissance doivent leur action lipolytique grâce à un mécanisme d'action différent de celui de la caféine.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un facteur de croissance dans la préparation d'une composition amincissante pour une administration par voie topique ou orale. Ces compositions peuvent contenir des facteurs de croissance seuls ou en association avec d'autres agents lipolytiques comme par exemple, les xanthines, notamment la caféine, ou encore le nicotinate d'alpha-tocophérol, l'extrait de cola, la carnitine, la vitamine E et son acétate. Dans le cas des compositions à base de caféine, dont l'utilisation peut poser des problèmes, on peut ainsi, grâce à l'introduction d'un facteur de croissance, réduire la dose de caféine nécessaire tout en gardant un bon effet lipolytique.

La présente invention a également pour objet une composition amincissante caractérisée par le fait qu'elle contient en association au moins un facteur de croissance et une autre substance lipolytique, de préférence de la caféine.

Parmi les facteurs de croissance qui peuvent être utilisés selon la présente invention, on peut citer tous les facteurs de croissance ci-dessus mentionnés. De préférence, on utilise un mélange de facteurs tel que le m-NTGF.

Les m-NTGF sont obtenus à partir de cerveaux, entiers ou non, d'origines diverses, après hydrolyse enzymatique ou physico-chimique et tamisage moléculaire afin de récupérer les fragments de poids moléculaire correspondant à des facteurs de croissance.

D'autres substances amincissantes peuvent également être utilisées selon l'invention. On peut citer les extraits végétaux huileux, hydrosolubles ou hydro-alcooliques.

Parmi les extraits végétaux huileux, on peut citer les extraits suivants :

L'extrait de lierre grimpant (Hedera Helix) par exemple obtenu par macération prolongée des feuilles dans du propylène glycol ;

L'extrait d'arnica (Arnica Montana L) par exemple obtenu par macération des capitules floraux d'arnica dans du glycol ou dans de l'huile de noyaux d'abricot ;

L'extrait de romarin (Rosmarinus officinalis N) par exemple obtenu par macération prolongée des feuilles dans du glycol ou de l'huile de noyaux d'abricot ;

L'extrait de souci (Calendula officinalis) par exemple obtenu par macération prolongée des fleurs dans du glycol ou de l'huile de noyaux d'abricot ;

L'extrait de sauge (Salvia officinalis L) par exemple obtenu par macération prolongée des feuilles dans du glycol ou de l'huile de noyaux d'abricot ;

L'extrait de ginseng (Panax ginseng) par exemple obtenu par macération des racines du ginseng dans une huile neutre ;

L'extrait de millepertuis (Hypericum Perforatum) par exemple obtenu à partir des fleurs par macération dans une huile neutre ou dans du glycol ;

L'extrait de fragon par exemple obtenu à partir de rhizomes de fragon (Ruscus aculeatus L) préalablement broyés et extraits à l'aide d'une solution hydroalcoolique d'un alcool ayant de 3 à 6 atomes de carbone de préférence à l'aide de n-butanol saturé d'eau ;

L'extrait d'ulmaire (Filipendula ulmaria L) par exemple obtenu par macération prolongée de la plante entière dans une huile neutre ou dans du myristate d'isopropyle ;

L'extrait d'orthosiphon (Ortosifon Stamincus Benth) par exemple obtenu par macération prolongée des capitules floraux dans une huile neutre ;

L'extrait d'algues (Fucus Vesiculosus) par exemple obtenu par macération prolongée des plantes entières dans une huile oxyéthylénée.

Parmi les extraits hydrosolubles, on peut citer les extraits suivants :

L'extrait hydrosoluble d'algues, extrait hydroglycolique obtenu par exemple par macération prolongée de thalles de Fucus Vesiculosus ;

L'extrait hydrosoluble de lierre grimpant (Hedera Helix), extrait hydroglycolique obtenu par exemple par macération prolongée de feuilles et de tiges ;

L'extrait hydrosoluble de bouleau (Betula alba), extrait hydroglycolique obtenu par exemple par macération prolongée d'écorce ;

Parmi les extraits hydro-alcooliques, on peut citer l'extrait suivant :

L'extrait hydroalcoolique de noix de cola (Cola Nipida) par exemple obtenu par lixiviation de graines à l'alcool ;

Selon l'invention, le facteur de croissance est généralement présent à une concentration comprise en 0,01 et 25 % en poids et de préférence entre 0,5 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

Lorsque ces compositions sont administrées par voie topique, elles peuvent se présenter sous différentes formes, en particulier sous forme anhydre telle que par exemple une huile ou un baume, ou encore sous la forme d'une émulsion H/E ou E/H ayant l'aspect d'une crème ou d'un lait ou sous forme d'un gel et également sous forme de vésicules lipidiques constituées de lipides ioniques (liposomes) ou de lipides non ioniques.

Lorsque les compositions selon l'invention sont administrées par voie orale, elles peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de capsules, de sirops, de suspensions ou de solutions.

Lorsque la composition est sous forme anhydre, l'excipient peut être une huile végétale ou animale, une huile minérale ou encore une huile synthétique ou des mélanges de ces huiles.

Parmi les huiles végétales ou animales, modifiées ou non, on peut citer par exemple l'huile d'amande douce, l'huile d'avocat, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de jojoba, le perhydrosqualène, l'huile de calophyllum, la lanoline et ses dérivés, l'huile de tournesol, l'huile de germes de blé, l'huile de sésame, l'huile d'arachide, l'huile de pépins de raisin, l'huile de soja, l'huile de colza, l'huile de carthame, l'huile de coco, l'huile de maïs, l'huile de noisette, le beurre de karité, la graisse de shorea robusta, l'huile de palme et l'huile de noyau d'abricot.

Parmi les huiles minérales, on peut citer par exemple l'huile de vaseline, et parmi les huiles synthétiques, les palmitates d'éthyle et d'isopropyle, les myristates d'alkyle tels que le myristate d'isopropyle, de butyle, de cétyle, le stéarate d'hexyle, les triglycérides des acides

octanoïque et décanoïque (par exemple le produit vendu sous la dénomination de "MIGLYOL" par la Société DYNAMIT NOBEL), le ricinoléate de cétyle, l'octanoate de stéaryle (huile de purcellin) et le polyisobutène hydrogéné ainsi que des cires telles que l'ozokérite.

L'excipient gras peut également contenir certains composés considérés comme des produits gras, à savoir des alcools à longue chaîne tels que l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, l'alcool myristique, l'alcool hydroxystéarylique, l'alcool oléique ou l'alcool isostéarylique.

Lorsque les compositions se présentent sous forme d'une émulsion, la phase grasse des émulsions représente de 10 à 80% en poids, la phase eau de 15 à 80% et l'agent émulsionnant de 5 à 30% en poids par rapport au poids total de l'émulsion.

Lorsque les compositions se présentent sous forme de vésicules, le principe actif, lorsque celui-ci est liposoluble, est encapsulé dans la phase lamellaire lipidique et dans la phase aqueuse lorsque le principe actif est hydrosoluble.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir divers ingrédients conventionnels tels que par exemple des tensio-actifs, des émollients, des épaississants, des polymères, des huiles de silicone, des parfums, des colorants, des édulcorants, des anti-oxydants ou des agents conservateurs.

Parmi les huiles de silicones, on utilise de préférence le cyclopentadimethylsiloxane, notamment le produit vendu sous le nom "Volatil Silicone 7158" par la Société Union Carbide ainsi que l'alkyldimethicone copolyol, notamment le produit vendu sous la dénomination "Abil We 09" par la Société GOLDSCHMIDT.

Parmi les tensioactifs, on utilise de préférence le monostéarate de glycérine, notamment le produit vendu sous le nom "Arlacel 165" par la Société ATLAS ainsi que le monostéarate de sorbitan oxyéthyléné (OE) à l'aide de 20 moles d'OE, notamment le produit vendu sous le nom de "Tween 60" par la Société ATLAS ou encore un mélange de tensioactifs vendu sous la dénomination commerciale de "Protegin X" par la Société GOLDSCHMIDT.

Parmi les agents émollients, on utilise de préférence les polymères d'oxyde d'éthylène, le cocoate de glycéryle oxyéthyléné à l'aide de 7 moles d'OE, notamment le produit vendu sous la dénomination "Cétiol HE" par la Société HENKEL, ainsi que le mélange de stéarate de glycol et de

polyéthylène glycol (6 et 32 PEG), notamment le produit vendu sous la dénomination "Tefose 63" par la Société GATTEFOSSE.

Parmi les agents épaississants, on utilise de préférence les dérivés de silice tels que la silice colloïdale pyrogénée, notamment le produit vendu sous la dénomination "Aérosil 200" par la Société DEGUSSA AG, ainsi que l'acide polyacrylique réticulé, notamment les produits vendus sous les dénominations de "Carbopol 940" et "Carbopol 941" par la Société GOODRICH.

L'invention a également pour objet une méthode de traitement destinée à combattre la cellulite et les surcharges graisseuses localisées et ainsi améliorer l'aspect esthétique d'une personne, caractérisée soit par l'application sur la peau soit par administration orale d'une composition contenant comme principe actif lipolytique au moins un facteur de croissance.

La méthode de traitement selon l'invention est généralement réalisée pendant une période de 1 à 35 semaines à raison d'une à trois applications ou administrations par jour. Dans le cas d'une administration par voie orale, la posologie peut être par exemple de 1 à 10 gélules de 400 mg (contenant chacune 100 mg de principe actif) par jour suivant le poids corporel de la personne à traiter.

Etude de l'Effet Lipolytique

Les techniques d'incorporation de précurseurs lipidiques marqués au ^{14}C, tels que l'acétate de sodium, permettent de suivre la cinétique de la production et de la libération des lipides par des cellules productrices de ceux-ci et surtout d'étudier l'influence de différents facteurs ou de substances actives.

En fournissant de tels précurseurs à des cellules productrices de lipides, on arrive à radiomarquer les lipides produits par ces cellules.

Les mêmes cellules dont les lipides sont radiomarqués peuvent alors être soumises à une lipolyse par l'action d'un agent lipolytique, ce qui libère des éléments radioactifs susceptibles d'être quantifiés.

Afin de démontrer l'activité lipolytique des facteurs de croissance utilisés selon l'invention, on a pris un mélange de facteurs de croissance issus de la glande pituitaire, et on a comparé son activité lipolytique in-vitro à celle obtenue par la caféine en tant que substance lipolytique connue.

L'étude de l'effet lipolytique de ces substances actives a été réalisée sur des cellules adipeuses en culture, qui peuvent, contrairement aux adipocytes isolés du tissu adipeux qui cessent d'être viables en quelques heures, être maintenues jusqu'à trois semaines sans perte de viabilité (Ailhaud G., Mol.Cell.Biochem.49 (1982) 17-31).

On a pris des cellules de Rat Ob 17 différenciées cultivées dans des conditions définies (Gaillard D. et coll. Biochim.Biophys. Acta, 846 185-91 (1985) et Doglio A. et coll. Biochem.J.238 123-129 (1986)).

Les expériences de lipolyse ont été conduites après exposition des cellules à l'acétate marqué au ^{14}C (2 périodes de 48 heures en présence de 0,5 µ Ci/boite). Dans des conditions d'état stationnaire, la radioactivité est retrouvée principalement dans les acides gras des triglycérides (Negrel R. et coll. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75 6054-6058 (1978), et Forest C. et coll., Exp. Cell. Res. 168 218-232 (1987)).

Les essais de lipolyse ont été réalisés à 37°C en fonction du temps, avec 2 boîtes par concentration et 4 points de cinétique au minimum par boîte.

Ainsi, chaque substance a été étudiée en dose-réponse (6 concentrations par substance active, aux différentes puissances de 10 entre 10^{-8} et 10^{-3} M).

La Figure 1 montre les résultats de cette étude en fonction de la quantité de radioactivité trouvée dans les acides gras libérés par lipolyse. Dans la figure 1, la valeur maximale de 100 unités arbitraires correspond à l'activité de l'isoprotérenol à une concentration de 10^{-7} M. Une activité aussi faible qu'environ 1% de cette activité maximale peut être considérée comme satisfaisante. Toutefois, on préfère une activité d'au moins 10 %, plus particulièrement de 15 % de ladite valeur maximale.

En fonction des courbes, il est évident que le mélange de facteurs de croissance selon l'invention provoque une libération d'acides gras et ceci démontre donc une activité lipolytique plus importante que celle de la caféine notamment à une concentration largement inférieure.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif des exemples de compositions à action amaigrissante contenant comme substance active un ou plusieurs facteur(s) de croissance associés.

EXEMPLE 1

Baume amincissant

m-NTGF	0,05	g
Ozokérite	10	g
Palmitate d'isopropyle	10	g
Vaseline blanche	15	g
Conservateur	0,2	g
Antioxydants	0,3	g
Extrait huileux de calendula	5	g
Extrait huileux de fucus	10	g
Extrait huileux de lierre	10	g
Extrait huileux d'arnica	5	g
Composition aromatique	1	g
Huile de vaseline qsp	100	g

EXEMPLE 2

Gel amincissant limpide

m-NTGF	1	g
Carbopol 940	0,9	g
Alcool éthylique	20	g
Triéthanolamine	0,2	g
Glycérine	5	g
Parfum	0,3	g
Extrait hydrosoluble de bouleau	3	g
Extrait hydrosoluble de lierre	4	g
Extrait hydrosoluble d'algues	4	g
Extrait hydroalcoolique de noix de cola	4	g
Conservateur	0,3	g
Caféine	2	g
Eau qsp	100	g

EXEMPLE 3

Emulsion H/E amincissante

m-NTGF	20	g
Volatil silicone 7158	10	g
Perhydrosqualène	18	g
Huile de vaseline	5	g
Lanoline liquide	4	g
Arlacel 165 (Atlas)	6	g
Tween 60 (Atlas)	2	g
Alcool cétylique	1,2	g
Acide stéarique	2,5	g
Triéthanolamine	0,1	g
Conservateur	0,3	g
Antioxydants	0,3	g
Extrait liposoluble de Millepertuis	4	g
Extrait liposoluble d'Orthosiphon	3	g
Extrait liposoluble de Lierre	4	g
Extrait liposoluble d'Arnica	4	g
Eau qsp	100	g

EXEMPLE 4

Emulsion E/H amincissante

EGF	5	g
Protegin X	20	g
Huile de vaseline	10	g
Glycérine	5	g
Sulfate de magnésium	0,5	g
Extrait huileux de calendula	5	g
Extrait huileux de sauge	5	g
Extrait huileux d'algues	8	g
Extrait huileux de romarin	3	g
Composition aromatique	1	g
Conservateur	0,3	g
Eau	100	g

EXEMPLE 5

Emulsion H/E amincissante

m-NTGF	0,01 g
Caféine	1 g
Propylène glycol	2 g
PEG 400	3 g
Conservateur	0,3 g
Carbopol 941	0,2 g
Myristate d'isopropyle	1 g
Alcool cetylique	3 g
Acide stéarique	3 g
Monostéarate de glycérol	3 g
Huile de germe de maïs	2 g
Extrait huileux d'arnica	5 g
Saponines de fragon	1 g
Extrait hydrosoluble d'algues	2 g
Extrait hydrosoluble de lierre	3 g
Herbasol d'ulmaire	3 g
Parfum	0,5 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

EXEMPLE 6

Gel emulsionné H/E amincissant

EDGF	0,5 g
Carbopol 940	0,6 g
Volatil silicone 7158	3 g
Huile de purcellin	7 g
Tefose 63	3 g
Conservateur	0,3 g
Alcool éthylique	15 g
Parfum	0,4 g
Triéthanolamine	0,2 g
Extrait huileux d'algues	6 g
Extrait huileux d'arnica	6 g
Extrait huileux de lierre	6 g
Extrait huileux de romarin	6 g

Ginseng extrait liposoluble..... 4 g
Nicotinate d'alpha-tocophérol..... 0,05 g
Eau déminéralisée.....qsp..100 g

EXEMPLE 7

Crème amincissante aux liposomes

m-NTGF..... 10 g
Alcool cétylique polyglycérolé..... 3,8 g
B-sitostérol..... 3,8 g
Dicétyl phosphate..... 0,4 g
Conservateur..... 0,3 g
Huile de tournesol..... 35 g
Parfum..... 0,6 g
Carbopol 940..... 0,2 g
Triéthanolamine..... 0,2 g
Eau déminéralisée.....qsp 100 g

EXEMPLE 8

Composition de traitement par voie orale

On prépare selon l'invention des gélules ou capsules ayant la composition unitaire suivante :

m-NTGF..... 100 mg
Aérosil 200..... 5 mg
Stéarate de zinc..... 5 mg
Talc..... 5 mg
Lactose.....qsp 400 mg

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un facteur de croissance comme principe actif ayant une activité lipolytique dans la préparation d'une composition amincissante.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est choisi parmi le EGF, le FGF, le EDGF et le m-NTGF.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est le m-NTGF.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est présent à une concentration comprise entre 0,01 et 25% en poids et de préférence entre 0,5% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que la composition se présente sous forme d'une lotion, d'une émulsion huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile, d'un gel, d'une crème, d'une pommade, d'un spray aérosol ou de systèmes vésiculaires.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que la composition contient en outre au moins un ingrédient pris dans le groupe constitué par un agent conservateur, un parfum, une huile, un alcool, un ester gras ou une vitamine .

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que la composition comprend en outre une substance lipolytique, de préférence de la caféine.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que le facteur de croissance a une activité d'environ 1 à 100 %, de l'activité lipolytique de l'isoprotérenol.

9. Composition amincissante, caractérisée par le fait qu'elle contient en association au moins un facteur de croissance ayant une activité lipolytique et de la caféine.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est choisi parmi le EGF, le FGF, le EDGF et le m-NTGF.

11. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est le m-NTGF.

12. Composition selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est présent à une

concentration comprise entre 0,01 et 25% en poids et de préférence entre 0,5% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une lotion, d'une émulsion huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile d'un gel, d'une crème, d'une pommade, d'un spray aérosol ou de systèmes vésiculaires.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un ingrédient pris dans le groupe constitué par un agent conservateur, un parfum, une huile, un alcool, un ester gras ou une vitamine .

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 9 à 14, caractérisée par le fait que le facteur de croissance a une activité d'environ 1 % à 100 % de l'activité lipolytique de l'isoprotérenol.

16. Méthode de traitement amincissant en vue d'améliorer l'aspect esthétique d'une personne caractérisée par l'application topique ou l'administration orale d'une composition contenant comme principe actif ayant une activité lipolytique au moins un facteur de croissance.

17. Méthode selon la revendication 16, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est choisi parmi le EGF, le FGF, le EDGF et le m-NTGF.

18. Méthode selon la revendication 16, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est le m-NTGF.

19. Méthode selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, caractérisée par le fait que le facteur de croissance est présent à une concentration comprise entre 0,01 et 25% en poids et de préférence entre 0,5% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

20. Méthode selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, caractérisée par le fait que la composition se présente sous forme d'une lotion, d'une émulsion huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile d'un gel, d'une crème, d'une pommade, d'un spray aérosol ou de systèmes vésiculaires.

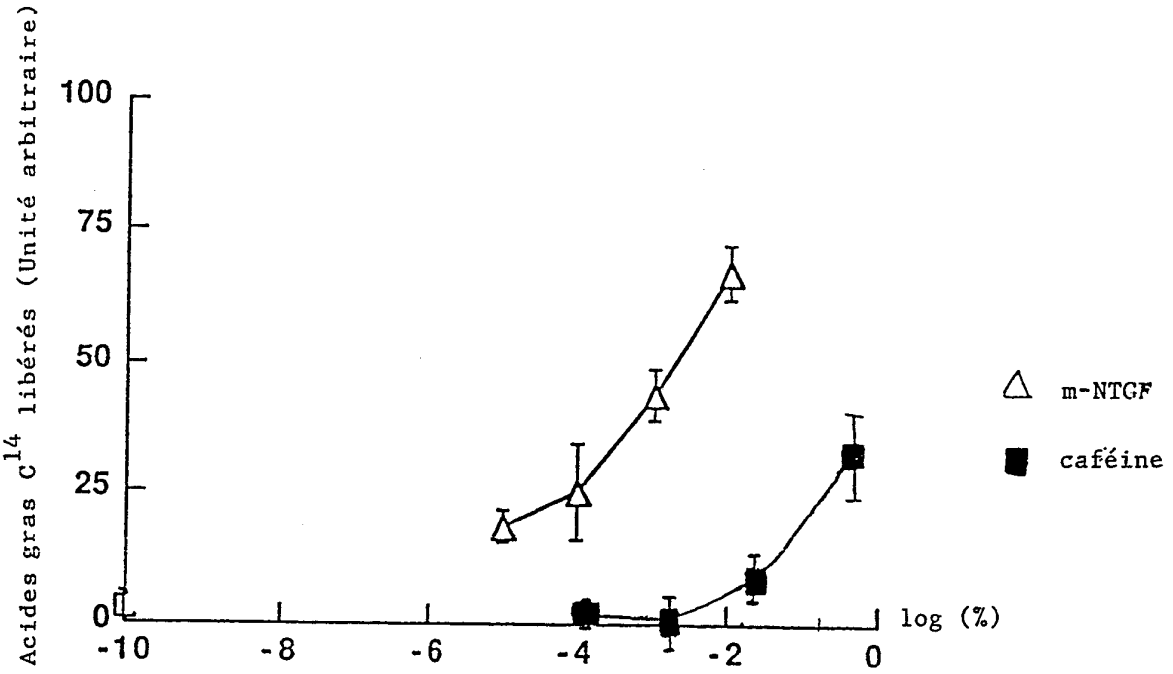
21. Méthode selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, caractérisée par le fait que la composition contient en outre au moins un ingrédient cosmétique pris dans le groupe constitué par un agent conservateur, un parfum, une huile, un alcool, un ester gras ou une vitamine.

22. Méthode selon l'une quelconque des revendications 16 à 21, caractérisée par le fait que la composition comprend en outre de la caféine.

23. Méthode selon l'une quelconque des revendications 16 à 22, caractérisée par le fait que le facteur de croissance a une activité d'environ 1 à 100 % de l'activité lipolytique de l'isoprotérenol.

1/1

Figure 1


Acides gras C^{14} libérés (Unité arbitraire)
100
75
50
25
0
-10
-8
-6
-4
-2
0
log (%)
m-NTGF
caféine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 92/00026

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

IPC[5] A 61 K 7/48

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
IPC[5]	A 61 K 7/00 A 61 K 37/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
A	Endrocrinology, Vol. 125, no. 5, November 1989, The Endocrine Society (US), U. O'Sullivan et al.: "Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in mice reduces weight loss during starvation", pages 2793-2794, see the whole article	1,16

---

* Special categories of cited documents: [10]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
06 May 1992 (06.05.92)	27 May 1992 (27.05.92)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
EUROPEAN PATENT OFFICE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No PCT/FR 92/00026

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) [7]

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

Int.Cl.5 A 61 K 7/48

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée[8]

Système de classification	Symboles de classification
Int.Cl.5	A 61 K 7/00 A 61 K 37/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté[9]

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS[10]

Catégorie °	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire,[12] des passages pertinents[13]	No. des revendications visées [14]
A	Endrocrinology, vol. 125, no. 5, novembre 1989, The Endocrine Society (US), U. O'Sullivan et al.: "Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in mice reduces weight loss during starvation", pages 2793-2794, voir l'article en entier	1,16

° Catégories spéciales de documents cités:[11]

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
06-05-1992	27. 05. 92
Administration chargée de la recherche internationale	**Signature du fonctionnaire autorisé**
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Nicole De Ble