

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 24.03.97.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 25.09.98 Bulletin 98/39.

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) : EXSYMOL SAM — MC.

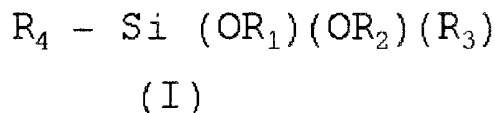
⑦② Inventeur(s) : SEGUIN MARIE CHRISTINE et  
GUEYNE JEAN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET BONNEAU.

⑤④ COMPOSES A BASE DE SILICIUM BIOLOGIQUEMENT ACTIFS SOUS FORME SOLIDE.

⑤⑦ Composé de formule générale (I) suivante



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> chacun indépendamment repré-  
sentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, R<sub>3</sub>  
représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy-  
le, un groupement amine, un groupement alkyle, un groupe-  
ment alcoxy ou un groupement carboxylate, et au moins un  
des groupements OR<sub>1</sub>, OR<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> représente un groupe-  
ment hydroxyle, R<sub>4</sub> représente un groupement alkyle subs-  
titué ou non tel que notamment un groupement  
alkylphosphate ou alkylphosphonate, ou tout autre groupe-  
ment tel que la liaison R<sub>4</sub>-Si n'est pas hydrolysable, ledit  
composé étant caractérisé en ce qu'il est sous forme solide,  
il est éventuellement associé avec au moins un stabilisant  
et/ou il est éventuellement associé avec au moins disper-  
sant.



La présente invention a pour objet des composés à base de silicium biologiquement actifs, qui sont sous forme solide, et une composition thérapeutique ou cosmétique les contenant.

5

Les silanols sont des composés organo-siliciques présentant plusieurs groupements Si-OH. Les silanols sont décrits dans l'état de la technique comme constituant une forme de silicium assimilable par l'organisme à condition de posséder la propriété d'exister en solution aqueuse sous forme d'oligomères solubles de faible poids moléculaire (EP-0 289 366).

15

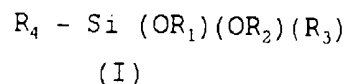
Jusqu'à présent, les silanols n'ont été disponibles que sous forme de solutions diluées, car ils polymérisent lorsqu'ils sont trop concentrés, et toutes les tentatives d'obtention de silanols par élimination d'eau ont jusqu'à ce jour invariablement conduit à la polymérisation des silanols et donc la perte de leurs propriétés biologiques.

20

Ainsi, pour notamment remédier à ces inconvénients, un des buts principaux de l'invention est l'obtention d'un silanol biologiquement actif qui se présente sous forme solide.

25

Le silanol selon l'invention répond à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle

30

$R_1$  et  $R_2$  chacun indépendamment représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

$R_3$  représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, un groupement amine, un groupement alkyle, un groupement alcoxy ou un groupement carboxylate,

35

et au moins un des groupements  $OR_1$ ,  $OR_2$  ou  $R_3$  représente un groupement hydroxyle.

- $R_4$  représente un groupement alkyle substitué ou non par un groupement fonctionnel tel que notamment un groupement alkylphosphate ou alkylphosphonate, ou tout autre groupement tel que la liaison  $R_4$ -Si n'est pas hydrolysable,
- 5 ledit composé étant caractérisé en ce que :
- il est sous forme solide,
  - et/ou il est éventuellement associé avec au moins un stabilisant,
  - et/ou il est éventuellement associé avec au moins
- 10 dispersant.

Suivant un mode avantageux de réalisation de l'invention, le stabilisant est un acide carboxylique, un acide aminé naturel ou un dérivé d'acide aminé, un peptide

15 ou une protéine, un alcool ou un polyol tel qu'un polysaccharide, et/ou leurs sels.

De préférence, l'acide carboxylique et/ou son sel est l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide lactique,

20 l'acide salicylique, l'acide théophylline acétique, l'acide pyrrolidinone carboxylique et/ou leurs sels.

De préférence, l'acide aminé naturel ou le dérivé d'acide aminé, et/ou leurs sels est l'arginine, la sérine, la

25 thréonine, l'hydroxyproline, l'acétylméthionine, l'acétyl tyrosine et/ou leurs sels.

De préférence, le peptide est un polypeptide dérivé de protéines d'élastine, de spiruline ou de collagène.

30

De préférence, la protéine est une protéine d'élastine, de spiruline ou de collagène, ou encore une protéine végétale.

35 De préférence, le polysaccharide est un glycosaminoglycane, un mucopolysaccharide tel que notamment l'acide hyaluronique, de la pectine ou l'acide alginique.

Suivant un autre mode de réalisation de l'invention, le dispersant est un polyamide, un carbohydrate, un polysaccharide, un polyoxyéthylène tel qu'un polyéthylène glycol ou un corps gras non soluble dans l'eau ou faiblement soluble dans l'eau tel que notamment un triglycéride.

Un autre but de l'invention est de proposer une composition thérapeutique ou cosmétique comprenant un tel composé, en association avec tout excipient approprié, et qui soit administrable par voie orale, de manière à être utilisable en médication ambulatoire ne nécessitant pas la réalisation d'un acte médical préalable.

Le composé selon l'invention répond à la formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  chacun indépendamment représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, de préférence un groupement  $C_{1-4}$  alkyle,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, un groupement amine, un groupement alkyle, de préférence  $C_{1-4}$  alkyle, un groupement alcoxy, de préférence  $C_{1-4}$  alcoxy ou un groupement carboxylate, de préférence lié au silicium par un atome d'oxygène, et au moins un des groupements  $OR_1$ ,  $OR_2$  ou  $R_3$  représente un groupement hydroxyle,  $R_4$  représente un groupement alkyle substitué ou non tel que notamment un groupement alkylphosphate, de préférence  $C_{1-4}$  alkylphosphate ou alkylphosphonate de préférence,  $C_{1-4}$  alkylphosphonate, ou tout autre groupement tel que la liaison  $R_4-Si$  n'est pas hydrolysable, ce composé ayant une caractéristique principale, qui est de se présenter sous forme solide. Ce composé peut également, mais pas obligatoirement être associé avec au moins un stabilisant. Il peut également, mais pas obligatoirement, être associé en outre, ou en alternative avec au moins un dispersant.

Une caractéristique du composé selon l'invention est que une partie des substituants de l'atome de silicium peuvent, au contact d'une molécule d'eau, s'hydrolyser spontanément pour former une liaison Si-OH supplémentaire, ce qui contribue à renforcer l'activité *in vivo* desdits composés.

Le stabilisant est un composé polaire pouvant former des liaisons faibles (liaisons hydrogène) ou fortes (liaisons covalentes) avec le silanol. Le stabilisant s'oppose à la formation d'une liaison siloxane Si-O-Si conduisant à des dérivés polysiloxanes peu ou pas solubles dans l'eau. Il va contribuer à éviter la polymérisation du silanol.

Par exemple, le stabilisant peut être un acide carboxylique ou son sel, tel que notamment l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide théophylline acétique, l'acide pyrrolidinone carboxylique et/ou leurs sels.

Le stabilisant peut également être un acide aminé naturel ou un dérivé d'acide aminé et/ou leurs sels. Parmi les acides aminés naturels ou les dérivés d'acide aminé, la sérine, la thréonine, l'hydroxyproline, l'acétylméthionine, l'acétyl tyrosine et/ou leurs sels sont préférés.

L'hydroxyproline est particulièrement intéressante en outre pour sa propriété régénérante du tissu conjonctif. A l'état naturel, elle est présente en quantité élevée dans le collagène.

De même, l'acétyl tyrosine est en outre intéressante pour son rôle dans la mélanogénèse.

Le stabilisant peut donc aussi être un peptide ou une protéine. Parmi les peptides, les polypeptides dérivés de protéines d'élastine ou de spiruline sont préférés. De même, le stabilisant peut être une protéine et dans ce cas, la protéine d'élastine ou la protéine de spiruline sont préférées.

Le stabilisant peut encore être un alcool ou un polyol tel qu'un polysaccharide. Parmi les polysaccharides, les glucosaminoglycanes, les mucopolysaccharides tel que notamment l'acide hyaluronique, la pectine et l'acide alginique sont préférés.

Un bon stabilisant, par exemple, est l'acide hyaluronique cité plus haut, qui est en fait le mucopolysaccharide acide résultant de la réaction entre le N-acétylglucosamine avec l'acide glucuronique.

Tous ces composés sont choisis comme stabilisants parce qu'ils ont les propriétés ci-dessus énoncées, et aussi parce qu'ils sont couramment employés en cosmétique.

Suivant un mode de réalisation particulier de l'invention, le silanol peut également être associé avec un dispersant. Le dispersant a pour objectif de diluer le silanol ou le dérivé de silanol. Une des façons de s'opposer à la polycondensation des silanols est de les diluer dans leur milieu, et c'est le rôle joué par le dispersant.

Le dispersant se présente donc sous la forme d'une matrice plus ou moins inerte visant à diluer dans la poudre les molécules de silanol. Bien que de formule chimique parfois assez proche de celle du stabilisant, le dispersant ne contribue pas à la stabilisation directe du silanol : il y contribue principalement par l'effet de dilution.

Suivant un autre mode de réalisation de l'invention, le dispersant est un polyamide, un carbohydrate, un

polysaccharide, un polyoxyéthylène tel qu'un polyéthylène glycol ou un corps gras non soluble dans l'eau ou faiblement soluble dans l'eau tel que notamment un triglycéride.

5

Le dispersant et le stabilisant peuvent avoir des propriétés physico-chimiques communes.

10 En présence d'eau et/ou *in vivo*, le composé évolue vers la formation de silanols sous forme aqueuse soluble présentant les propriétés des silanols de l'art antérieur.

Toutefois, quelque soit le dérivé silicié utilisé pour la préparation du composé selon l'invention, il a été constaté que le silanol libéré après hydrolyse n'est pas  
15 obligatoirement le produit d'hydrolyse complet et direct dudit dérivé de départ.

La présente invention est illustrée par les exemples qui suivent, qui n'ont bien entendu aucun caractère non limitatif.

20

#### Exemple 1

2 ml de méthyltriéthoxysilane sont solubilisés dans un mélange de 0,9 g d'eau et de 3,5 g d'éthanol absolu. 11g de lactose monohydrate sont ensuite suspendus dans la solution et le tout  
25 est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 17 heures. Ensuite, et tout en maintenant l'agitation, on ajoute 100 ml d'éthanol avant d'évaporer progressivement le solvant. On obtient 11,6 g d'un solide blanc pulvérulent, susceptible d'être par la suite transformé, par dissolution dans l'eau ou  
30 *in vivo*, pour devenir un silanol biologiquement actif ayant les propriétés des silanols de l'art antérieur.

#### Exemple 2

2 ml de méthyltriéthoxysilane sont incorporés à un mélange  
35 constitué par 5 g d'hydrolysate de collagène dissous à chaud dans 1 ml d'eau distillée, puis agités pendant 24 heures en maintenant la température aux environs de 50°C. Il se produit une hydrolyse du méthyltriéthoxysilane en méthylsilanetriol

qui vient se combiner aux protéines constitutives de l'hydrolysate de collagène.

On ajoute ensuite 100 ml d'hexane puis 11 g de lactose sous une vive agitation puis on distille sous vide l'hexane tout en  
5 agitant vivement. On obtient 11,8 g d'un solide blanc pulvérulent, susceptible d'être par la suite transformé, par dissolution dans l'eau ou *in vivo*, pour devenir un silanol biologiquement actif ayant les propriétés des silanols de l'art antérieur.

## REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I) suivante :
- 5 
$$R_4 - Si (OR_1)(OR_2)(R_3)$$
  
(I)
- dans laquelle
- $R_1$  et  $R_2$  chacun indépendamment représentent un atome
- d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- 10  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, un groupement amine, un groupement alkyle, un groupement alcoxy ou un groupement carboxylate, et au moins un des groupements  $OR_1$ ,  $OR_2$  ou  $R_3$  représente un groupement hydroxyle,
- 15  $R_4$  représente un groupement alkyle substitué ou non tel que notamment un groupement alkylphosphate ou alkylphosphonate, ou tout autre groupement tel que la liaison  $R_4-Si$  n'est pas hydrolysable, ledit composé étant caractérisé en ce que :
- 20 - il est sous forme solide,  
- il est éventuellement associé avec au moins un stabilisant,  
- et/ou il est éventuellement associé avec au moins dispersant.
- 25
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit stabilisant est un acide carboxylique, un acide aminé naturel ou un dérivé d'acide aminé, un peptide ou une protéine, un alcool ou un polyol tel
- 30 qu'un polysaccharide, et/ou leurs sels.
3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit acide carboxylique et/ou son sel est l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide lactique,
- 35 l'acide salicylique, l'acide théophylline acétique, l'acide pyrrolidinone carboxylique et/ou leurs sels.

4. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit acide aminé et/ou son sel est l'arginine, la sérine, la thréonine, l'hydroxyproline, l'acétylméthionine, l'acétyl tyrosine et/ou leurs sels.  
5
5. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit peptide est un polypeptide dérivé de protéine d'élastine, de spiruline, ou de collagène.  
10
6. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que ladite protéine est une protéine d'élastine, de spiruline, ou de collagène.  
15
7. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le polysaccharide est un glycosaminoglycane, un mucopolysaccharide, de la pectine ou de l'acide alginique.  
20
8. Composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le mucopolysaccharide est de l'acide hyaluronique.
9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit dispersant est un polyamide, un carbohydate, un polysaccharide, un polyoxyéthylène tel qu'un polyéthylène glycol ou un corps gras non soluble dans l'eau ou faiblement soluble dans l'eau.  
25
10. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit corps gras non soluble dans l'eau ou faiblement soluble dans l'eau est un triglycéride.  
30
11. Composition thérapeutique ou cosmétique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, en association avec tout excipient approprié.  
35

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement  
national

FA 543542  
FR 9703792

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	EP 0 289 366 A (GUEYNE, JEAN) * le document en entier *	1-11
A	FR 2 610 522 A (GUEYNE, JEAN) * le document en entier *	1-11
A	FR 2 454 803 A (BRAUN, SAM MARCEL) * le document en entier *	1-11
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12, no. 209 (C-504) [3056] , 15 juin 1988 & JP 63 008390 A (LION CORP.), 14 janvier 1988, * abrégé *	1-11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 9, 2 mars 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 067477, NODA S ET AL: "Organosilanol compositions" XP002049173 * abrégé * & JP 61 129 185 A (LION CORP.;JAPAN) 17 juin 1986	1-11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 9, 2 mars 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 067478, NODA S ET AL: "Organosilanol compositions" XP002049174 * abrégé * & JP 61 129 186 A (LION CORP.;JAPAN) 17 juin 1986	1-11
---		
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
4 décembre 1997		Beslier, L
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul                      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie                      A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général                      O : divulgation non-écrite                      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention                      E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.                      D : cité dans la demande                      L : cité pour d'autres raisons</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1560 03.82 (P04C13)

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 543542  
FR 9703792

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FRANCO A: "Silanol procosmetics" COSMET. NEWS (COSNDG);88; VOL.60.; PP.163-8, SOC. EXYMOL;MONACO; MONACO (MC), XP002049172 * le document en entier * ---	1-11
A	FR 2 561 915 A (LION CORP.) * le document en entier * ---	1-11
A	FR 2 158 068 A (GUEYNE, JEAN) * le document en entier * -----	1-11
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
4 décembre 1997		Beslier, L
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1509 03.82 (P04C13)