



(22) Date de dépôt/Filing Date: 1995/12/27

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1996/06/29

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2007/06/19

(30) Priorité/Priority: 1994/12/28 (FR94 15 796)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 8/49* (2006.01),
A61K 31/00 (2006.01), *A61K 31/41* (2006.01),
A61K 31/44 (2006.01), *A61K 31/4402* (2006.01),
A61K 31/4439 (2006.01), *A61K 31/4545* (2006.01),
A61K 31/495 (2006.01), *A61K 31/522* (2006.01),
A61K 31/55 (2006.01), *A61K 31/635* (2006.01),
A61K 45/06 (2006.01), *A61K 8/58* (2006.01),
A61K 8/67 (2006.01), *A61Q 1/14* (2006.01),
A61Q 19/00 (2006.01), *A61Q 5/02* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
DE LACHARRIERE, OLIVIER, FR;
BRETON, LIONEL, FR;
COHEN, CATHERINE, FR

(73) Propriétaire/Owner:

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DE TNF-ALPHA DANS UNE COMPOSITION COSMETIQUE,
PHARMACEUTIQUE OU DERMATOLOGIQUE ET COMPOSITION OBTENUE

(54) Title: USE OF A TNF-ALPHA ANTAGONIST IN A COSMETIC, PHARMACEUTICAL OR SKINCARE COMPOSITION
AND COMPOSITION THUS OBTAINED

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste d'histamine, d'un antagoniste d'interleukine 1 et/ou d'un antagoniste de TNF-alpha dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique, pour traiter les peaux sensibles. Elle se rapporte en particulier à l'utilisation d'un antagoniste d'histamine, d'un antagoniste d'interleukine 1 et/ou d'un antagoniste de TNF-alpha pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits de la peau et/ou des muqueuses. Elle se rapporte aussi à une composition contenant un antagoniste d'histamine, un antagoniste d'interleukine 1 et/ou un antagoniste de TNF-alpha limitant ou supprimant les effets secondaires irritants de certains produits et notamment de certains actifs cosmétiques, dermatologiques ou pharmaceutiques.

(73) Propriétaires(suite)/Owners(continued):L'OREAL, FR

(74) Agent: ROBIC

2166179

ABREGE DESCRIPTIF

Utilisation d'un antagoniste d'histamine, d'un antagoniste d'interleukine 1 et/ou d'un antagoniste de TNF-alpha dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique et composition obtenue

L'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste d'histamine, d'un antagoniste d'interleukine 1 et/ou d'un antagoniste de TNF-alpha dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique, pour traiter les peaux sensibles. Elle se rapporte en particulier à l'utilisation d'un antagoniste d'histamine, d'un antagoniste d'interleukine 1 et/ou d'un antagoniste de TNF-alpha pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits de la peau et/ou des muqueuses. Elle se rapporte aussi à une composition contenant un antagoniste d'histamine, un antagoniste d'interleukine 1 et/ou un antagoniste de TNF-alpha limitant ou supprimant les effets secondaires irritants de certains produits et notamment de certains actifs cosmétiques, dermatologiques ou pharmaceutiques.

La présente invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste d'histamine, d'un antagoniste d'interleukine 1 et/ou d'un antagoniste de TNF-alpha dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique à application topique, destinée notamment au traitement des peaux sensibles, ainsi qu'à une composition contenant un antagoniste d'histamine, un antagoniste d'interleukine 1 et/ou un antagoniste de TNF-alpha en vue de diminuer voire éliminer les effets irritants de certains produits et notamment de certains actifs utilisés dans le domaine cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique.

- 10 Il est connu que certaines peaux sont plus sensibles que d'autres. Les symptômes des peaux sensibles étaient jusqu'à présent mal caractérisés et le problème de ces peaux était, de ce fait, mal défini ; personne ne connaissait exactement le processus mis en cause dans la sensibilité -hyperréactivité cutanée non allergique- de la peau. Certains pensaient qu'une peau sensible était une peau qui réagissait aux produits cosmétiques, d'autres qu'il s'agissait d'une peau qui réagissait à plusieurs facteurs extérieurs, pas forcément liés aux produits cosmétiques.

- 20 Certains tests ont été essayés pour tenter de cerner les peaux sensibles, par exemple des tests à l'acide lactique et au DMSO qui sont connus pour être des substances irritantes : voir par exemple l'article de K. Lammintausta et al., *Dermatoses*, 1988, 36, pages 45-49; et l'article de T. Agner et J. Serup, *Clinical and Experimental Dermatology*, 1989, 14, pages 214-217. Mais ces tests ne permettaient pas de caractériser complètement les peaux sensibles.

Par ailleurs, on assimilait les peaux sensibles à des peaux allergiques.

- 30 Du fait que l'on connaissait mal les caractéristiques des peaux sensibles, il était jusqu'à présent très difficile de les traiter, et on les traitait indirectement, par exemple en limitant dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques l'emploi de produits à caractère irritant tels que les tensioactifs, les conservateurs ou les parfums ainsi que certains actifs.

La demanderesse a réalisé de nombreux tests cliniques et a su déterminer les symptômes liés aux peaux sensibles. Ces symptômes sont en particulier des signes subjectifs, qui sont essentiellement des sensations dysesthésiques. On entend par sensations dysesthésiques des sensations plus ou moins douloureuses ressenties dans une zone cutanée comme les picotements, fourmillements, démangeaisons ou prurits, brûlures, échauffements, inconforts, tiraillements, etc.

- 10 La demanderesse a pu montrer en outre qu'une peau sensible n'était pas une peau allergique. En effet, une peau allergique est une peau qui réagit à un agent extérieur, un allergène, qui déclenche une réaction d'allergie. Il s'agit d'un processus immunologique qui ne se produit que lorsqu'un allergène est présent et qui ne touche que les sujets sensibilisés. La caractéristique essentielle de la peau sensible est selon la demanderesse, au contraire, un mécanisme de réponse à des facteurs extérieurs, qui peut concerner tout individu, même si les individus dits à peau sensible y réagissent plus vite que les autres. Ce mécanisme n'est pas immunologique.
- 20 La demanderesse a maintenant trouvé que les peaux sensibles pouvaient être scindées en deux grandes formes cliniques, les peaux irritables et les peaux intolérantes.

Une peau irritable est une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons ou par des picotements à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. En général, ces signes sont associés à une peau sèche avec ou sans dartres, ou à une peau qui présente un érythème.

30

Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, de tiraillements, par un prurit c'est-à-dire par des démangeaisons ou des

picotements, par des fourmillements et/ou des rougeurs, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments. En général, ces signes sont associés à un érythème et à une peau avec ou sans dartres.

Les cuirs chevelus "sensibles" ont une sémiologie clinique plus univoque : les sensations de prurit et/ou de picotements et/ou d'échauffements sont essentiellement déclenchés par des facteurs locaux tels que frottements, savon, tensioactifs, eau dure à forte concentration de calcaire, shampooings ou lotions. Ces sensations sont aussi parfois déclenchées par des facteurs tels que
10 l'environnement, les émotions et/ou les aliments. Un érythème et une hyperséborrhée du cuir chevelu ainsi qu'un état pelliculaire sont fréquemment associés aux signes précédents.

Par ailleurs, dans certaines régions anatomiques comme les grands plis (régions inguinales, génitale, axillaires, poplitées, anale, sous-mammaires, plis du coude) et les pieds, la peau sensible se traduit par des sensations prurigineuses et/ou des sensations dysesthésiques (échauffement, picotements) liées en particulier à la sueur, aux frottements, à la laine, aux tensioactifs, à l'eau dure à forte concentration en calcaire et/ou aux variations de température.

20

Pour déterminer si une peau est sensible ou non, la demanderesse a également mis au point un test. En effet, après avoir effectué un grand nombre de tests dans le but de définir une peau sensible, elle a trouvé de manière surprenante qu'il existait un lien entre les personnes à peau sensible et celles qui réagissaient à une application topique de capsaïcine.

30

Le test à la capsaïcine consiste à appliquer sur environ 4 cm² de peau 0,05 ml d'une crème contenant 0,075 % de capsaïcine et à noter l'apparition de signes subjectifs provoqués par cette application, tels que picotements, brûlures et
démangeaisons. Chez les sujets à peaux sensibles, ces signes apparaissent entre 3 et 20 minutes après l'application et sont suivis de l'apparition d'un érythème qui débute à la périphérie de la zone d'application.

Jusqu'à présent, la capsaïcine était utilisée comme médicament, en particulier pour traiter les douleurs du zona. La capsaïcine provoque un relargage des neuropeptides, et en particulier des tachykinines qui proviennent de terminaisons nerveuses de l'épiderme et du derme. La demanderesse a constaté que le schéma physiopathologique commun à tous les états des peaux sensibles était lié à une grande aptitude à libérer des tachykinines et plus particulièrement de la substance P dans la peau. On sait, en outre, que la substance P libérée par les terminaisons sensibles épidermiques induit une cascade d'événements biochimiques dont les premières étapes concernent les mastocytes. La fixation de la substance P sur les récepteurs mastocytaires induit une libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires parmi lesquels l'histamine, la sérotonine, l'interleukine 1 (IL1), l'interleukine 6 (IL6), l'interleukine 8 (IL8) et le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFalpha).

Par ailleurs, la demanderesse a trouvé que les peaux sensibles telles que définies ci-dessus sont en outre caractérisées par des taux élevés d'Interleukine 1 et/ou d'histamine dans les couches superficielles de l'épiderme. Ces taux sont d'autant plus élevés que l'état de réactivité de la peau est important.

20

La demanderesse a maintenant découvert que les caractéristiques essentielles des peaux sensibles (réactions d'irritation et d'intolérance cutanée) étaient liées à la libération de substance P et par voie de conséquence à la libération d'histamine, d'interleukine 1 et en particulier de TNF-alpha et que les antagonistes d'interleukine 1 et/ou les antagonistes de TNF-alpha et/ou les antagonistes d'histamine pouvaient être utilisés dans le traitement préventif et/ou curatif des peaux sensibles.

On entend par « antagonistes » d'histamine, d'interleukine 1 et/ou de TNF-alpha toutes substances susceptibles d'inhiber la libération et/ou la synthèse et/ou la fixation réceptorielle respectivement d'histamine, d'interleukine 1 et/ou de TNF-

30

alpha. Les antagonistes inhibant la fixation réceptorielle de l'histamine sont des agents spécifiques du récepteur de type 1 de l'histamine (H1).

En outre, la demanderesse a constaté que l'adjonction d'antagonistes d'interleukine 1 et/ou d'antagonistes de TNF-alpha dans des compositions cosmétiques, pharmaceutiques ou dermatologiques, à application topique, contenant des produits irritants (alpha-hydroxy-acides, rétinoïdes, peroxyde de benzoyle,...) permettait également de diminuer, voire de supprimer les réactions d'irritations habituellement provoquées par ces produits. Ces réactions
10 d'irritations se traduisent dans les instants qui suivent l'application par des sensations dysesthésiques (échauffement, sensations de brûlures, démangeaisons ou prurit, sensations de picotements, de tiraillements...), et/ou par des rougeurs, et/ou par de l'oedème. Ces états d'irritation peuvent également se traduire à distance de l'application par la persistance, l'apparition ou la réapparition des sensations dysesthésiques sus-citées et/ou par des rougeurs et/ou des squames ; ces états d'irritation de la peau peuvent prendre l'aspect de plaques de xérose cutanée et/ou de dartres.

Par ailleurs, la libération d'histamine induite par l'inflammation neurogène
20 provoque une vasodilatation qui se traduit par un érythème, un oedème et un prurit. Aussi, l'adjonction d'antagonistes d'histamine spécifiques des récepteurs H1, dans des compositions cosmétiques, pharmaceutiques ou dermatologiques irritantes permet également de diminuer, voire de supprimer les réactions d'irritations habituellement provoquées par ces produits.

Pour traiter les peaux sensibles, la demanderesse a donc envisagé d'utiliser des antagonistes d'histamine, des antagonistes d'interleukine 1 et/ou des antagonistes de TNF-alpha. Elle a en effet constaté de manière surprenante que l'incorporation d'antagonistes d'histamine, d'antagonistes d'interleukine 1 et/ou
30 d'antagonistes de TNF-alpha dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique permet d'éviter l'irritation et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les prurits de la peau et/ou des muqueuses.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi parmi les antagonistes d'interleukine 1, les antagonistes de TNF-alpha et leurs associations, dans une composition contenant un milieu cosmétiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable pour traiter les peaux sensibles.

Plus spécifiquement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF-alpha, dans une composition destinée pour un usage topique contenant un milieu cosmétiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable pour traiter les peaux sensibles, ledit au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF-alpha est présent dans la composition en quantité suffisante pour traiter les peaux sensibles, lesdites peaux sensibles présentent des symptômes choisis parmi les sensations dysesthésiques, les érythèmes et/ou les dartres.

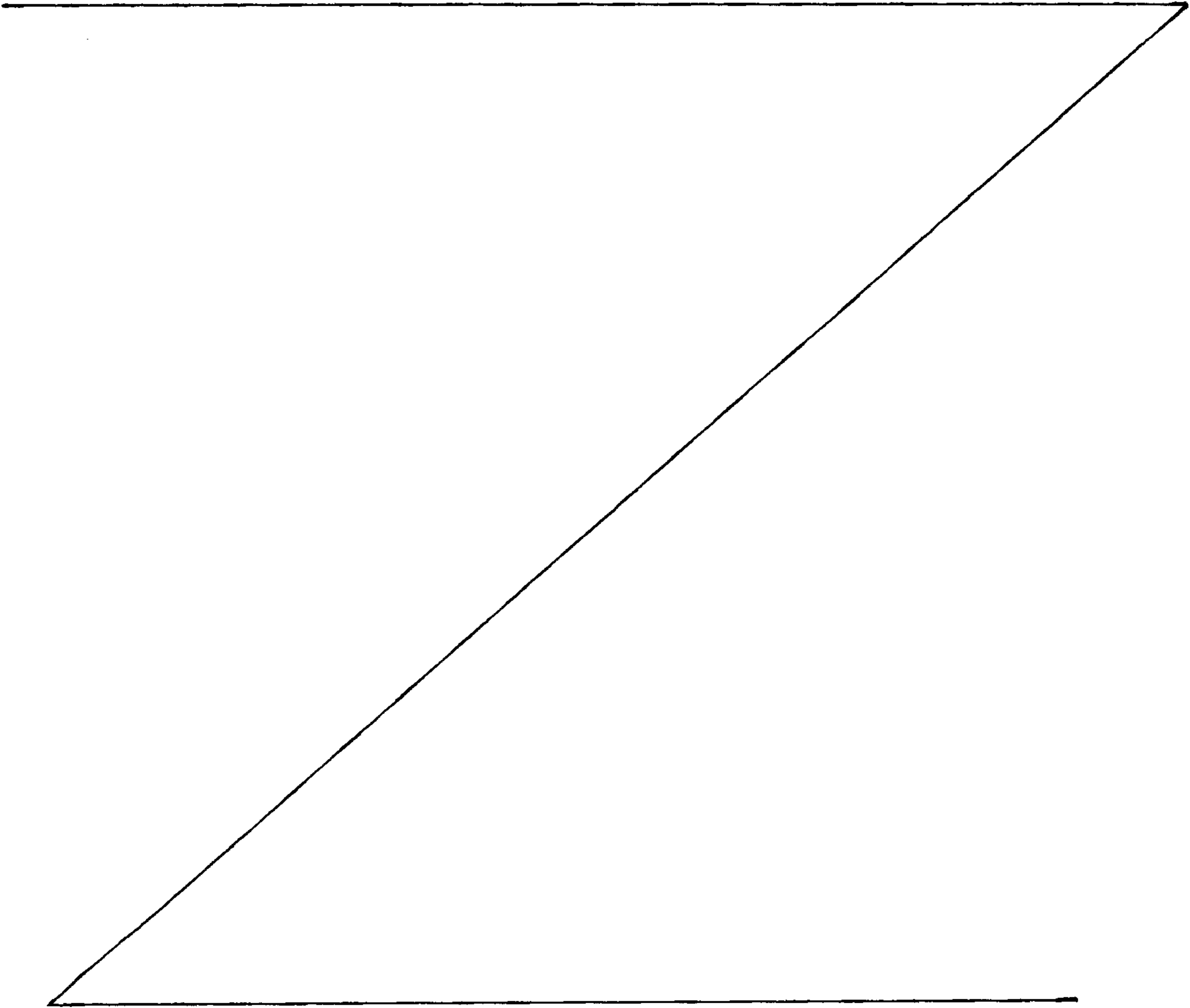
La présente invention a encore pour objet l'utilisation dans une composition topique d'au moins un composé choisi parmi, les antagonistes d'interleukine 1, les antagonistes de TNF-alpha et leurs associations pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits et/ou les picotements et/ou les fourmillements et/ou les inconforts et/ou les tiraillements de la peau et/ou des muqueuses.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, la composition peut, en outre, comprendre un constituant choisi parmi les antagonistes d'histamine et leurs associations.

6a

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation d'au moins un constituant choisi parmi les antagonistes d'histamine et leurs associations pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les picotements et/ou les fourmillements et/ou les inconforts et/ou les tiraillements de la peau et/ou des muqueuses.

Un milieu cosmétiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable est un milieu qui est compatible avec la peau, le cuir chevelu, les ongles, les muqueuses. La composition contenant un antagoniste d'histamine et/ou un antagoniste d'interleukine 1 et/ou un antagoniste de TNF-alpha peut donc être appliquée sur le visage, le cou, les cheveux et les ongles, ou toute



autre zone cutanée du corps comme les grands plis (régions axillaires, sous-mammaires, plis du coude etc.).

Pour qu'une substance soit reconnue comme un antagoniste réceptoriel d'histamine, d'interleukine 1 (IL1) ou de TNF-alpha, elle doit répondre notamment à la caractéristique suivante :

- avoir une activité pharmacologique antagoniste réceptoriel d'histamine, d'IL1 ou de TNF-alpha, c'est-à-dire induire une réponse pharmacologique cohérente dans au moins l'un des tests suivants :

- 10 - pour les antagonistes réceptoriels d'histamine : une inhibition de la contraction des muscles lisses induites par l'administration d'histamine ;
 - pour les antagonistes réceptoriels d'IL1: inhibition de l'adhésion de macrophages induite par l'IL1 sur les cellules endothéliales ou inhibition de la libération d'anions superoxydes induite par IL1 sur les neutrophiles ;
 - pour les antagonistes réceptoriels de TNF-alpha : inhibition de l'adhésion de macrophages induite par TNF-alpha sur les cellules endothéliales ou inhibition de la libération d'anions superoxydes induite par TNF-alpha sur les neutrophiles ou inhibition de l'activité mitogène du TNF-alpha sur les fibroblastes du derme.
- 20 L'antagoniste d'histamine, d'interleukine 1 (IL1) ou de TNF-alpha peut en outre avoir une affinité sélective pour les récepteurs spécifiques de ces composés : H1, IL1 et TNF-alpha.

Pour qu'une substance soit reconnue comme un antagoniste de la libération et/ou de la synthèse d'histamine, d'interleukine 1 ou de TNF-alpha, elle doit répondre notamment à la caractéristique suivante :

- inhibition de la libération d'histamine par des mastocytes stimulés par le composé 48/80 ou stimulés par un ionophore calcique (A23187)
- inhibition de la libération d'interleukine 1 ou de TNF-alpha par des monocytes
30 (cellules U937) différenciés par un ester de phorbol (PMA).

Jusqu'à ce jour les antagonistes d'histamine étaient utilisés pour traiter les maladies allergiques, par voie systémique. Les antagonistes d'interleukine 1 sont actuellement testés dans certaines maladies chroniques inflammatoires comme les rhumatismes, le choc septique, l'asthme, le psoriasis, les allergies oculaires. Les antagonistes de TNF-alpha sont actuellement testés pour traiter la fièvre, le choc septique, la cachexie.

Les antagonistes de l'invention sont notamment des composés comprenant au moins un hétérocycle et des composés azotés comprenant au moins un cycle
10 benzénique.

Les antagonistes réceptoriels d'histamine H1 utilisables dans l'invention sont ceux classiquement utilisés dans les traitements des états allergiques et anaphylactiques ainsi que ceux pour lutter contre le mal des transports. Ces composés peuvent être par exemple des dérivés de la diéthylène diamine comme la cinnarizine, la cyclizine ; des dérivés de l'aminopropane comme la dexchloro-phéniramine, la tripolidine ; des dérivés de phénothiazine comme la prométhazine, l'alimémazine ; ainsi que les composés cités pages 116 à 118 du
20 livre Joseph R. Prous, The Year's Drug News, Therapeutic Targets, édition 1994, Prous Science Publishers comme la cétirizine HCl, l'ébastine, la loratadine, la sétastine HCl.

Les inhibiteurs de libération de l'histamine sont notamment des composés hétérocycliques oxygénés ou soufrés tels que les dérivés du furanne, les dérivés du benzofuranne, les dérivés du thiophène et les dérivés du benzothiophène, comportant éventuellement des substituants azotés, tels que ceux décrits dans les documents US-A-4931459, US-A-4910317 et EP-A-299457, et plus spécialement les alcoxy- et/ou aryloxy- tétrazol-yl-benzofuranne-carboxamides ou les alcoxy- et/ou aryloxy- tétrazol-yl-benzothiophène-carboxamides. A titre
30 d'exemple, on peut citer le 5-méthoxy-3-phénoxy-N-1H-tétrazol-5-yl-benzothiophène-2-carboxamide, le 5-méthoxy-3-(1-méthyléthoxy)-N-1H-tétrazol-5-yl-benzothiophène-2-carboxamide, le 6-méthoxy-3-(1-méthyléthoxy)-N-1H-

tétrazol-5-yl-benzothiophène-2-carboxamide, le 5-méthoxy-3-(1-méthyléthyl)-N-1H-tétrazol-5-yl-benzothiophène-2-carboxamide, le 3-benzyloxy-5-méthoxy-N-1H-tétrazol-5-yl-benzothiophène-2-carboxamide, le 5-méthoxy-3-phénoxy-N-1H-tétrazol-5-yl-benzothiophène-2-carboxamide.

Un antagoniste de la libération de l'interleukine 1 utilisable dans l'invention peut être l'auranofine ou le SKF-105809. Un antagoniste de la synthèse d'interleukine 1 peut être la lactoférine.

10 Les antagonistes d'histamine, les antagonistes d'interleukine 1 et les antagonistes de TNF-alpha peuvent être synthétisés ou extraits de produits naturels (végétaux ou animaux).

Les antagonistes réceptoriels de TNF-alpha et les inhibiteurs de la libération et/ou de la synthèse de TNF-alpha utilisables dans l'invention sont en particulier la lisophyline, l'A802715, la sulfasalazine.

20 Dans les compositions selon l'invention, les antagonistes d'histamine, les antagonistes d'interleukine 1 et/ou les antagonistes de TNF-alpha sont utilisés de préférence en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition, et en particulier en une quantité allant de 0,0001 à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou 30 d'émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore de gels aqueux microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou de _____

dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elles peuvent être également utilisées pour le cuir chevelu sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

10 Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires ou mieux après solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage ou de désinfection, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes
20 contenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur ou des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme celles citées précédemment.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

30 Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

Les antagonistes d'histamine, les antagonistes d'interleukine 1 et/ou les antagonistes de TNF-alpha peuvent être aussi incorporés dans diverses compositions pour soins ou traitements capillaires, et notamment des shampoings éventuellement antiparasitaires, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampoings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, etc.

10

Les compositions de l'invention peuvent aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice ou un bain de bouche. Dans ce cas, les compositions peuvent contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

20

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans les domaines cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 30 % ou mieux de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

30

Lorsque la composition de l'invention est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la

10 phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de Vaseline^{*}), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras, des acides gras (acide stéarique), des cires (paraffine, carnauba, cire d'abeilles).

20 Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose^R 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que

30 l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les

*** Marque de commerce**

sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, ou encore l'éthylcellulose, le polyéthylène.

Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon et des extraits végétaux, notamment ceux d'Aloe Vera.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le
10 tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

On peut entre autres associer les antagonistes d'histamine, les antagonistes d'interleukine 1 et/ou les antagonistes de TNF-alpha à des agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses
20 esters, la vitamine D et ses dérivés, les estrogènes tels que l'estradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamine, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- 30 - les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-

inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;

- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxy-carboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les alpha-hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits et les bêta-hydroxyacides comme l'acide salicylique et ses dérivés notamment alcoylés comme, l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle.

20

De façon avantageuse, les antagonistes d'histamine, les antagonistes d'interleukine 1 et/ou les antagonistes de TNF-alpha sont associés à des produits à effet secondaire irritant et notamment des actifs, utilisés couramment dans le domaine cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique. La présence d'un antagoniste d'histamine, d'un antagoniste d'interleukine 1 et/ou d'un antagoniste de TNF-alpha dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique contenant un produit voire un actif ayant un effet irritant permet d'atténuer fortement, voire de supprimer cet effet irritant.

- 30 En particulier, l'antagoniste d'histamine, l'antagoniste d'interleukine 1 et/ou l'antagoniste de TNF-alpha permettent notamment d'augmenter la quantité d'actif

cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique par rapport à la quantité normalement utilisée, en vue d'une efficacité améliorée.

Aussi, l'invention a encore pour objet une composition contenant dans un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable au moins un produit à effet secondaire irritant, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un agent antagoniste de cet effet choisi parmi les antagonistes d'interleukine 1, les antagonistes de TNF-alpha et leurs associations.

- 10 Elle a aussi pour objet l'utilisation dans une composition topique contenant un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable et au moins un produit à effet secondaire irritant, d'au moins un composé choisi parmi les antagonistes d'histamine, les antagonistes d'interleukine 1, les antagonistes de TNF-alpha et leurs associations, pour éliminer cet effet irritant.

Les produits irritants auxquels s'applique l'invention sont notamment les parfums, les tensioactifs (ioniques ou non-ioniques), les conservateurs, certains filtres solaires, les solvants organiques, les solutions alcooliques et certains actifs cosmétiques, pharmaceutiques ou dermatologiques.

20

En particulier, les actifs à effet secondaire irritant sont choisis parmi les α -hydroxy-acides (glycolique, lactique, malique, citrique, tartrique, mandélique), les β -hydroxy-acides (acide salicylique et ses dérivés), les α -céto-acides, les β -céto-acides, les rétinoïdes (rétinol et ses esters, rétinol, acide rétinoïque et ses dérivés, rétinoïdes, notamment ceux décrits dans les documents FR-A-2 570 377, EP-A-199636, EP-A-325540, EP-A-402072), les anthralines (dioxyanthranol), les anthranoïdes, les peroxydes (notamment de benzoyle), le minoxidil, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires (paraphénylènediamine et ses dérivés, les aminophénols), les

30 solutions alcooliques parfumantes (parfums, eaux de toilette, après rasage, déodorants), les agents antitranspirants (certains sels d'aluminium), les actifs

dépilatoires ou de permanentes (thiols), les dépigmentants (hydroquinone), les actifs antipoux (pyréthrine).

L'emploi d'antagoniste d'histamine, d'antagoniste d'interleukine 1 et/ou d'antagoniste de TNF-alpha permet notamment de multiplier de 2 à 10 fois la quantité de produit, et plus spécialement d'actif à effet secondaire irritant par rapport à l'état de la technique, sans ressentir tous les inconforts mentionnés ci-dessus. Ainsi, on peut utiliser les hydroxyacides jusqu'à 50 % du poids de la composition ou les rétinoïdes jusqu'à 5 %, sans aucune gêne.

10

En particulier, la composition contient un ou plusieurs antagonistes d'histamine, un ou plusieurs antagonistes d'interleukine 1 et/ou un ou plusieurs antagonistes de TNF-alpha choisi parmi les alcoxy- et/ou aryloxy-tétrazolyl-benzofuranne-carboxamides ou un alcoxy- et/ou aryloxy-tétrazol-yl-benzothiophène-carboxamides et un ou plusieurs actifs à effet secondaire irritant choisis parmi les alpha-hydroxyacides et les bêta-hydroxyacides.

20

La présente invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, sur le cuir chevelu, et/ou sur les muqueuses, une composition telle que décrite ci-dessus contenant au moins un antagoniste de TNF-alpha dans un milieu cosmétiquement acceptable.

30

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en oeuvre notamment en appliquant les compositions hygiéniques ou 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 démaquillage ou de compositions après-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, application d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, de shampooings ou encore application de dentifrice sur les gencives.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Dans ces exemples, les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

Exemple 1 : lotion démaquillante pour le visage

Loratidine	0,05
Antioxydant	0,05
Isopropanol	40,00
Conservateur	0,30
Eau	qsp 100 %

10

Exemple 2: lotion démaquillante pour le visage

Cétirizine	0,001
Antioxydant	0,05
Isopropanol	40,00
Conservateur	0,30
Eau	qsp 100 %

20 Exemple 3 : Gel pour le soin du visage

Auranofine	0,05
Hydroxypropylcellulose (Klucel H* vendu par la société Hercules)	1,00
Antioxydant	0,05
Isopropanol	40,00
Conservateur	0,30
Eau	qsp 100 %

30

Exemple 4 : Gel pour le soin du visage

* Marque de commerce

Lisophyline	0,04
Hydroxypropylcellulose (Klucel H* vendu par la société Hercules)	1,00
Antioxydant	0,05
Isopropanol	40,00
Conservateur	0,30
Eau	qsp 100 %

10 Exemple 5 : Crème de soin du visage (émulsion huile dans eau)

Sulfasalazine	0,02
Stéarate de glycérol	2,00
Polysorbate 60 (Tween 60* vendu par la société ICI)	1,00
Acide stéarique	1,40
Triéthanolamine	0,70
Carbomer	0,40
Fraction liquide du beurre de karité	12,00
Perhydrosqualène	12,00
20 Antioxydant	0,05
Parfum	0,5
Conservateur	0,30
Eau	qsp 100 %

Exemple 6 : Shampoing traitant

Loratadine	0,02
Hydroxypropylcellulose (Klucel H* vendu par la société Hercules)	1,00
30 Parfum	0,50
Conservateur	0,30

* Marques de commerce

Eau qsp 100 %

Exemple 7 : Crème de soin antirides pour le visage (émulsion huile dans eau)

	Cétirizine	0,15
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60*Vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
10	Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Perhydrosqualène	12,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,50
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

20

Exemple 8 : Gel émulsionné de soin contre les piqûres d'insectes (émulsion huile dans eau)

	Cyclomethicone	3,00
	Huile de Purcellin (vendue par la Société Dragocco)	7,00
	PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate (Tefose ^R 63 de Gattefosse)	0,30
	Sétastine	0,02
	Conservateur	0,30
30	Parfum	0,40
	Carbomer	0,60
	Crotamiton	5,00

* Marque de commerce

20

Acide glycyrrhétinique	2,00
Alcool éthylique	5,00
Triéthanolamine	0,20
Eau	qsp 100 %

Exemple 9 : Gel anti-douleur

	Cétirizine	0,03
10	Hydroxypropylcellulose (Klucel H* vendu par la société Hercules)	1,00
	Antioxydant	0,05
	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00
	Isopropanol	40,00
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

Exemple 10 : Crème de soin de l'érythème solaire (émulsion huile dans eau)

20

	Dexchlorphéniramine	0,25
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60* vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de tournesol	10,00
30	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30

* Marques de commerce

Eau

qsp 100 %

Exemple 11 : Crème de soin antirides pour le visage (émulsion huile-dans-eau)

Cet exemple se différencie de l'exemple 7, par le remplacement de la cétirizine par le 3-benzyloxy-5-méthoxy-N-1H-tétrazol-5-yl-benzothiophène-2-carboxamide fabriqué selon l'exemple 1 du document EP-A-299457 et l'acide n-octanoyl-5-salicylique par l'acide glycolique.

10

Exemple 12 : Crème de soin antirides pour le visage (émulsion huile dans eau)

Cet exemple se différencie de l'exemple 7, par le remplacement de la sulfasalazine par le 5-méthoxy-3-phénoxy-N-1H-tétrazol-5-yl-benzothiophène-2-carboxamide fabriqué selon l'exemple 2 du document EP-A-2995457 et l'acide n-octanoyl-5-salicylique par un mélange d'acide de fruit (acides lactique, glycolique, tartrique, citrique, malique).

20

Exemple 13 : Gel pour traiter l'acné

Acide all trans rétinolique	0,05
Loratidine	0,55
Hydroxypropylcellulose (Klucel H* vendu par la société	
Hercules)	1
Antioxydant	0,05
Isopropanol	40
Conservateur	0,3

30

Eau

qsp 100 %

* Marque de commerce

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF-alpha, dans une composition destinée pour un usage topique contenant un milieu cosmétiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable pour traiter les peaux sensibles, ledit au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF-alpha est présent dans la composition en quantité suffisante pour traiter les
10 peaux sensibles, lesdites peaux sensibles présentent des symptômes choisis parmi les sensations dysesthésiques, les érythèmes et/ou les dartres.

2. Utilisation d'au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF-alpha, dans une composition destinée pour un usage topique contenant un milieu cosmétiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable pour traiter les peaux irritables et/ou réactives et/ou intolérantes, ledit au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF-alpha est présent dans la composition
20 en quantité suffisante pour traiter les peaux irritables et/ou réactives et/ou intolérantes, lesdites peaux irritables et/ou réactives et/ou intolérantes présentent des symptômes choisis parmi les sensations dysesthésiques, les érythèmes et/ou les dartres.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les sensations dysesthésiques sont choisies dans le groupe constitué des picotements, des fourmillements, des démangeaisons, des prurits, des brûlures, des échauffements, des inconforts et/ou des
30 tiraillements.

4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé est choisi parmi les substances qui inhibent la libération et/ou la synthèse et/ou la fixation réceptorielle de TNF-alpha.
5. Utilisation selon les revendications 1, 2 ou 4, caractérisée en ce que le composé est une substance qui provoque l'inhibition de l'adhésion de macrophages induite par TNF-alpha sur les cellules endothéliales et/ou l'inhibition de la libération d'anions superoxydes induite
10 par TNF-alpha sur les neutrophiles et/ou l'inhibition de l'activité mitogène du TNF-alpha sur les fibroblastes du derme et/ou l'inhibition de la libération de TNF-alpha par des monocytes différenciés par un ester de phorbol.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le composé est choisi parmi la lisophylline, l'A802715, la sulfasalazine et leurs mélanges.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition contient en
20 outre au moins un constituant choisi parmi les antagonistes d'histamine et leurs associations.
8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'antagoniste d'histamine est choisi parmi les composés comprenant au moins un hétérocycle et les composés azotés comprenant au moins un cycle benzénique.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le composé ou le constituant

est utilisé en une quantité allant de 0,000001 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le composé ou le constituant est utilisé en une quantité allant de 0,0001 à 0,1% en poids par rapport au poids total de la composition.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable est une
10 solution aqueuse, huileuse ou hydroalcoolique, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-dans-eau, une micro-émulsion, un gel aqueux, un gel anhydre, un sérum, une dispersion de vésicules, de microcapsules ou de micro-particules.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, anti-inflammatoires, anti-prurigineux, anesthésiques,
20 antiviraux, kératolytiques, antiradicaux libres, antiséborrhéiques, antipelluculaires, anti-acnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que l'agent est un chlorhydrate de lidocaïne, un antiparasitaire ou un anti-inflammatoire non stéroïdien.

14. Utilisation dans une composition topique d'au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF- α pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits et/ou les picotements et/ou les fourmillements et/ou les inconforts et/ou les tiraillements de la peau et/ou des muqueuses, ledit au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF- α est présent dans la
10 composition en quantité suffisante pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits et/ou les picotements et/ou les fourmillements et/ou les inconforts et/ou les tiraillements de la peau et/ou des muqueuses.

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un constituant choisi parmi les antagonistes d'histamine et
20 leurs associations.

16. Utilisation dans une composition topique d'au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF- α et leurs associations pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les picotements et/ou les fourmillements et/ou les inconforts et/ou les tiraillements de la peau et/ou des muqueuses des sujets à peau sensible, ledit au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF- α est présent
30 dans la composition en quantité suffisante pour prévenir

et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les picotements et/ou les fourmillements et/ou les inconforts et/ou les tiraillements de la peau et/ou des muqueuses des sujets à peau sensible.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que le composé ou le constituant est utilisé en une quantité allant de 0,000001 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

10 18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que le composé est utilisé en une quantité allant de 0,0001 à 0,1% en poids par rapport au poids total de la composition.

19. Composition pour un usage topique contenant dans un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable au moins un produit à effet secondaire irritant, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un agent antagoniste de cet effet choisi parmi les antagonistes de TNF- α , ledit au moins un agent antagoniste de cet effet choisi parmi les antagonistes de TNF- α , est présent dans la composition en une quantité suffisante pour éliminer l'effet irritant dudit produit.

20. Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce que le produit à effet secondaire irritant est choisi parmi les α -hydroxy-acides, les β -hydroxy-acides, le α -céto-acides, le β -céto-acides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et

ses dérivés, les dépigmentants, les solvants, les parfums, les conservateurs, les tensioactifs et les solutions alcooliques.

21. Composition selon la revendication 19 ou 20, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antiviraux, antifongiques, anti-inflammatoires, antiprurigineux, anesthésiques, kératolytiques, anti-radicaux libre, anti-séborrhéiques, antipelliculaires, 10 anti-acnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisée en ce que l'agent antagoniste est utilisé en une quantité allant de 0,000001 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

23. Utilisation dans une composition topique contenant un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable et au moins un produit à effet secondaire irritant d'au moins un composé choisi parmi les 20 antagonistes de TNF-alpha, pour éliminer cet irritant, le au moins un composé choisi parmi les antagonistes de TNF-alpha, est présent dans la composition en une quantité suffisante pour éliminer l'effet irritant dudit produit.