

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 876 909**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **04 11242**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 31/522** (2006.01), A 61 K 9/127, 8/97, 31/19,  
A 61 P 3/04, A 61 Q 19/00

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22.10.04.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 28.04.06 Bulletin 06/17.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *LABORATOIRE NUXE Société ano-  
nyme — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : LECLERE JACQUES.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET SUEUR ET L'HEL-  
GOUALCH.

⑤4 COMPOSITION A BASE D'HUILE DE CHAULMOOGRA ET DE BASES XANTHIQUES POUR LE TRAITEMENT  
DES SURCHARGES ADIPEUSES.

⑤7 L'invention concerne une nouvelle composition asso-  
ciant l'huile de chaulmoogra et des bases xanthiques.

Elle comprend en combinaison une ou plusieurs bases  
xanthiques telles que la caféine, la théophylline et la théo-  
bromine, isolément ou en association, ainsi que de l'huile de  
chaulmoogra et/ou un au moins de ses composants tels que  
les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi  
que leurs sels et esters.

Application au traitement des surcharges adipeuses et  
de la cellulite.

FR 2 876 909 - A1



La présente invention concerne une nouvelle composition utilisable en thérapeutique et en cosmétique, et plus particulièrement une nouvelle composition associant l'huile de chaulmoogra et les bases xanthiques pour le traitement des surcharges adipeuses et de la cellulite.

La peau comprend des couches superficielles, à savoir l'épiderme, et des couches plus profondes, le derme et l'hypoderme, et chacune possède des propriétés spécifiques permettant à l'ensemble de réagir et s'adapter aux conditions de son environnement. L'épiderme, qui est composé de trois types de cellules, à savoir des kératinocytes (90% des cellules épidermiques), des mélanocytes (2 à 3% des cellules épidermiques) et des cellules de Langerhans, constitue la couche externe et joue un rôle fondamental pour assurer la protection et le maintien d'une bonne trophicité. Le derme sert de support à l'épiderme et est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire essentiellement à base de collagène et d'élastine. Les fibres de collagène contribuent à la texture et la tonicité de la peau et l'élastine est responsable de son élasticité. D'autres cellules, comme les macrophages et les leucocytes, sont également présentes dans la couche du derme. L'hypoderme, qui est la couche la plus profonde de la peau, contient les adipocytes qui produisent des lipides pour que le tissu sous-cutané fabrique une couche grasse protégeant les muscles, les os et les organes internes contre les chocs.

Les adipocytes synthétisent des triglycérides par lipogénèse à partir d'acides gras libres et de glycérol provenant de la dégradation du glucose. Les acides gras et le glucose sont apportés à l'organisme par les aliments. Inversement, les triglycérides contenus dans les adipocytes subissent une lipolyse sous l'action d'enzymes et libèrent du glycérol ou des esters de glycérol ainsi que des acides gras qui peuvent à leur tour circuler dans l'organisme et/ou être captés par des adipocytes où ils sont à nouveau transformés en triglycérides

par lipogénèse. Ainsi, en cas de déséquilibre entre la lipogénèse et la lipolyse, il peut se produire une accumulation excessive de triglycérides qui se traduit par des surcharges adipeuses.

5 Les surcharges adipeuses, ou surcharges graisseuses localisées, sont des défauts susceptibles de nuire à l'aspect esthétique de l'individu, et elles constituent aussi des états physiologiques anormaux chez l'homme, mais surtout chez la femme, où les accumulations de cellulite sont toujours jugées  
10 disgracieuses. Ces états pathologiques, bien que différents de l'obésité, nécessitent généralement un traitement systémique. Bien souvent, à défaut de traitement thérapeutique, un traitement cosmétique est souhaité pour lutter contre les surcharges adipeuses, et pour en atténuer les effets disgracieux.

15 Aussi, il existe un besoin constant de mettre au point des compositions susceptibles de procurer un effet lipolytique utile dans le traitement des surcharges adipeuses, tant sur les plans cosmétique que thérapeutique. L'effet lipolytique d'une substance peut s'évaluer par sa capacité à déstocker les  
20 lipides adipocytaires en augmentant la concentration intercellulaire d'AMP cyclique (AMPC). Cette augmentation est dépendante de la saturation des récepteurs du neuropeptide Y et des récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques. En effet, lorsque le neuropeptide Y ou les prostanoïdes se fixent sur leurs  
25 récepteurs, ils induisent une diminution de l'AMPC, qui entraîne une diminution de l'activité des lipases, et une augmentation de l'accumulation des lipides adipocytaires. Il peut aussi s'évaluer par le dosage du glycérol libéré dans un milieu de culture d'adipocytes.

30 De nombreuses substances, notamment d'origine végétale, ont été proposées pour tenter de lutter contre la cellulite et les surcharges adipeuses et diverses compositions ont été mises au point. Elles peuvent être administrables par voie interne, par exemple par voie orale ou par injection, ou plus

généralement par voie externe, notamment par application topique.

Les composés exerçant une certaine action par application topique se répartissent entre ceux qui ont une action de drainage circulatoire et ceux qui agissent sur l'adipocyte. Ainsi, des oligomères procyanidoliques, dérivés des pépins de raisin, des flavonoïdes, tel que le ruscus, les extraits de vigne rouge, de marron d'Inde, d'hamamélis, ont une certaine action de drainage. La caféine, et divers dérivés de la caféine, ont une action sur les récepteurs  $\alpha 2$ -adrénergiques des membranes adipocytaires. En particulier, la caféine peut contribuer à diminuer l'œdème et la rétention d'eau, à augmenter la lipolyse et à limiter le stockage des graisses. Parmi les dérivés de caféine on peut citer des caféine carboxylates comme dans le brevet FR 2.639.541. Des associations à base de caféine ont aussi été proposées, par exemple l'association de caféine, et plus généralement d'une base xanthique avec *Polygala tenuifolia*, comme dans le brevet US 5.667.793, ou avec des extraits d'algues comme dans le brevet FR 2.490.492.

Les bases xanthiques sont constituées par les trois bases puriques, à savoir la caféine, la théophylline et la théobromine. La xanthine est un composé dérivé de la purine, comportant deux cycles accolés, pyridinyle et glyoxalinyle, constituant une dioxy-2,6 purine. La xanthine peut être obtenue par réduction de l'acide urique. La théobromine, la théophylline et la caféine sont des dérivés méthylés de la xanthine qui diffèrent entre eux par la position et le nombre de groupements méthyles. La théobromine, ou diméthyl-3,7 xanthine, est un alcaloïde extrait de la graine de cacaoyer, *Theobroma cacao* ; on en trouve aussi en faible quantité dans le thé et le café. La théophylline, ou diméthyl-1,3 xanthine, est un alcaloïde extrait des feuilles du théier, *Thea sinensis*. On peut aussi en faire la synthèse par méthylation de la xanthine. La caféine, ou triméthyl-1,3,7 xanthine, est

un alcaloïde extrait des feuilles du théier, et des graines de café. La caféine peut également être obtenue à partir des graines du kolatier, du guarana et du maté, ainsi qu'à partir des graines de porangaba (*Cordia salicifolia*) de la famille des boraginées. On peut aussi l'obtenir par synthèse en méthylant la théobromine et la théophylline.

Toutefois, les bases xanthiques, et en particulier la caféine à concentration élevée, ne sont pas toujours bien supportées par les patients et peuvent entraîner des effets secondaires, par exemple des palpitations.

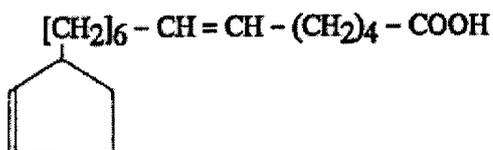
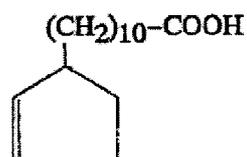
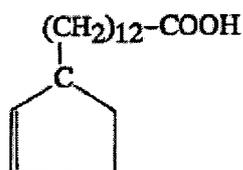
Les huiles de chaulmoogra ont longtemps été utilisées en médecine traditionnelle en Asie, notamment en Inde et en Chine, pour le traitement de la lèpre, avant l'apparition de médicaments à base de sulfones, notamment la diaminodiphénylsulfone, et des antibiotiques antituberculeux tels que la rifampicine et la rifamycine. Il a été démontré que l'acide hydnocarpique, l'un des principaux constituants de l'huile de chaulmoogra, présente une activité antimycobactérienne en inhibant la multiplication de certaines mycobactéries telles que *Mycobacterium leprae*, comme indiqué par P.L. Jacobsen et L. Levy, *Antimycobacterial Agents and Chemotherapy* (1973) pp. 373-379.

Plus récemment, leur utilisation comme composant de compositions cosmétiques a été décrite, par exemple dans le brevet FR 2.706.304 relatif à des compositions destinées à harmoniser la pigmentation de la peau, grâce aux effets de pigmentation des zones cutanées achromiques, c'est-à-dire peu ou pas pigmentées, par migration de la pigmentation à partir de zones pigmentées. Le brevet FR 2.518.402 décrit une composition contenant de l'huile de chaulmoogra utilisable en cosmétique pour la normalisation des sécrétions sébacées et de la flore microbienne cutanée. L'utilisation des huiles de chaulmoogra dans des lotions capillaires destinées à favoriser la repousse des cheveux a aussi été décrite dans le brevet BE 570.171.

Les huiles de chaulmoogra, sont essentiellement extraites des graines de plantes ligneuses des régions tropicales appartenant à la famille des Flacourtiacées, notamment d'un arbre de variétés telles que *Hydnocarpus wightiana* et *Tarakto-*  
 5 *genos kurzii*. Ces plantes sont essentiellement d'origine asiatique, notamment d'Inde, du Viet-nam et des Philippines, ainsi que d'Afrique centrale et d'Amérique du sud, notamment du Brésil.

Les graines d'où sont extraites les huiles de chaulmoogra  
 10 contiennent une forte proportion de lipides, comprise entre 30 et 50% selon les espèces, ainsi que 15 à 20% de protides et 4 à 6% de matière minérales, ainsi que 1 à 3% d'insaponifiables, des glycérides d'acides gras insaturés à cycle penténique, constitués essentiellement par l'acide chaulmoogrique, l'acide  
 15 hydnocarpique et l'acide gorlique. Il semble que ces acides soient responsables de l'action antimycobactérienne utile en thérapeutique dans le traitement traditionnel de la lèpre. On a observé que la structure spatiale de ces acides se rapproche du noyau cyclopentanoperhydroxyphénantrène caractéristique des  
 20 stérols.

Les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique peuvent être représentés par les formules générales suivantes, respectivement :



25

Ainsi, ces trois acides comprennent le même cycle cyclopenténique portant un groupe acide à l'extrémité d'une chaîne carbonée  $-(\text{CH}_2)_n-$  où  $n$  est 10 dans le cas de l'acide

hydnocarpique et 12 dans le cas de l'acide chaulmoogrique, cette même chaîne comportant une double liaison dans le cas de l'acide gorlique. Les teneurs en chacun de ces trois acides dans les huiles de chaulmoogra dépendent de l'origine des  
5 espèces.

Des esters de ces acides, en particulier des esters méthyliques, éthyliques et benzyliques, ont été synthétisés en vue d'en améliorer l'acceptabilité et la tolérance. De même on a constaté que des sels tels que le chaulmoograte de sodium et  
10 l'hydnocarpate de sodium, exercent une action dissolvante sur les lécithines et le cholestérol, ce qui pourrait expliquer leur action sur l'enveloppe cireuse des bacilles de la lèpre et de la tuberculose.

On trouve également dans les huiles de chaulmoogra des  
15 acides gras du type palmitique, oléique, palmitoléique, stéarique, myristique, et des traces d'acide aleprique et aleprilique.

Les études réalisées par la demanderesse sur les récepteurs cellulaires et la protection des cellules dendri-  
20 tiques ont maintenant démontré de manière inattendue que l'huile de chaulmoogra présente un effet lipolytique vérifié par son action sur les adipocytes humains en culture, se traduisant par la compétition de cette huile, appliquée par voie externe, vis-à-vis des récepteurs du neuropeptide Y et  $\alpha 2$   
25 adrénérgiques, et que cet effet lipolytique pouvait potentialiser celui des bases xanthiques, en particulier de la caféine.

La présente invention a donc pour objet une nouvelle composition cosmétique et/ou pharmaceutique associant une ou  
30 plusieurs bases xanthiques, notamment la caféine, et l'huile de chaulmoogra et/ou un au moins de ses composants, destinée au traitement et à la prévention des surcharges adipeuses et de la cellulite.

L'invention a également pour objet l'utilisation combinée  
35 des bases xanthiques, notamment de la caféine, et de l'huile

de chaulmoogra, ou de ses composants essentiels tels que les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi que leurs sels et esters, pour la préparation d'une composition cosmétique pour le traitement des surcharges adipeuses et de la cellulite.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation combinée des bases xanthiques, notamment de la caféine, et de l'huile de chaulmoogra, et/ou de ses composants essentiels tels que les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi que leurs sels et esters, pour la préparation d'un médicament à effet lipolytique pour le traitement des surcharges adipeuses et de la cellulite.

L'invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique de la peau, plus particulièrement pour prévenir ou réduire les surcharges adipeuses et la cellulite, par application d'une composition à base d'huile de chaulmoogra et de bases xanthiques sur la zone de la peau nécessitant un tel traitement.

Les bases xanthiques utilisées dans la présente invention sont la caféine, la théophylline et la théobromine, isolément ou en association, et de préférence la caféine.

Les expérimentations effectuées ont montré que l'activité lipolytique de l'huile de chaulmoogra était essentiellement due aux acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique qu'elle contient. L'invention s'étend donc à l'utilisation des bases xanthiques en association avec l'huile de chaulmoogra et/ou les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi que leurs sels ou esters tels que par exemple leurs esters de méthyle, d'éthyle ou de benzyle, ainsi que les sels de sodium ou de potassium, et par exemple le chaulmoograte de sodium ou de potassium et l'hydnocarpate de sodium.

Les expérimentations ont montré que l'association des bases xanthiques, en particulier de la caféine, et de l'huile de chaulmoogra procurait un effet lipolytique nettement supérieur à celui de chacun des constituants, utilisés isolément.

Ainsi, il a été démontré qu'en utilisant une composition comprenant 0,5% d'huile de chaulmoogra et 0,4% de caféine, la proportion de glycérol libéré dans le milieu de culture, lors de tests d'évaluation de l'effet lipolytique au niveau des adipocytes, est de 40% alors qu'elle n'est que de 30% avec la caféine seule.

Les huiles de chaulmoogra utilisées dans les compositions de la présente invention peuvent être extraites des graines de plantes de variétés telles que *Hydnocarpus wightiana*, *Tarakto-*  
10 *genos kurzii*, *Hydnocarpus alpina*, *Hydnocarpus anthelmintica*,  
*Hydnocarpus cauliflora*, *Hydnocarpus dawnensis*, *Hydnocarpus heterophylla*, *Hydnocarpus hutchinsonii*, *Hydnocarpus ovoïdea*,  
*Hydnocarpus subfalcata*, *Hydnocarpus venenata*, *Hydnocarpus verrucosa*, *Hydnocarpus woodii*, *Hydnocarpus calvipetala*, *Hydno-*  
15 *carpus ilicifolia*, *Hydnocarpus octandra*, *Gynocardia odorata*,  
*Oncoba echinata*, *Caloncoba glauca*, *Caloncoba welwitschii*,  
*Carpotroche brasiliensis*, *Carpotroche amazonica*, *Asteriastigma macrocarpa*, *Mayna odorata* et *Lindakeria dentata*.

L'efficacité de l'association de bases xanthiques et d'huile de chaulmoogra suivant la présente invention a été  
20 vérifiée sur des tests d'évaluation de l'effet lipolytique par relargage du glycérol dans un milieu de culture d'adipocytes humains. Cette activité est en effet significative d'un effet lipolytique se traduisant par une hydrolyse des lipides totaux  
25 en glycérol et en acides gras libres.

#### Préparation des adipocytes humains en culture

Les adipocytes sont obtenus par prélèvement du tissu adipeux à partir d'une chirurgie plastique (peau entière), conservé à température ambiante dans un milieu de conservation  
30 approprié puis découpé finement et placé dans un tampon HBSS à pH 7,4. Une solution de collagénase de type II (1 mg/ml dans le tampon HBSS à pH 7,4) est ajoutée au tube contenant les fragments de tissu adipeux (4 volumes de collagénase pour 1 volume de tissu) et l'ensemble est incubé à 37°C pendant 40 à

60 minutes sous agitation constante, sans dioxyde de carbone. Cette première étape permet de libérer les adipocytes de la gangue conjonctive et du stroma vasculaire.

Après incubation, les cellules sont récupérées par  
5 filtration sur un filtre en nylon et les adipocytes ainsi isolés sont séparés par flottation. Après élimination du sous-nageant par aspiration, la suspension adipocytaire est lavée par un tampon isotonique KBR pour éliminer toute trace de collagénase. Après addition de 3,5% de BSA, le pH est ajusté à  
10 7,5 et le tampon est filtré (filtre 0,22  $\mu\text{m}$ ).

Les adipocytes humains en culture sont répartis en plusieurs lots incubés pendant 1 heure sous agitation. Le lot n° 1 est un témoin négatif ne contenant pas de produit et sans traitement. Le lot n° 2 est un témoin positif soumis au  
15 traitement uniquement de la caféine à 0,4%. Les lots n° 3, n° 4 et n° 5 contiennent respectivement 0,5%, 1% et 5% en poids d'huile de chaulmoogra dans le premier test (Tableau 1), et les mêmes concentrations d'huile de chaulmoogra additionnée de caféine à 0,4% dans le deuxième test (tableau 2).

#### 20 Dosage enzymatique du glycérol

Le dosage enzymatique du glycérol consiste à doser l'oxydation de la forme réduite du nicotinamide-adénine-dinucléotide (NADH) par mesure de la densité optique (DO) à 385 nm. En effet, la quantité de NADH oxydée au cours de la  
25 réaction de conversion du glycérol en pyruvate puis en lactate est proportionnelle à la concentration totale du glycérol.

Sous l'action de trois enzymes (glycérokinase, pyruvate kinase et lactate déshydrokinase) les trois réactions suivantes se produisent : 1) le glycérol réagit avec l'ATP  
30 pour donner le glycérol-3-phosphate et l'ADP ; 2) l'ADP réagit avec le phosphoénolpyruvate pour libérer du pyruvate et de l'ATP ; 3) enfin, le pyruvate réagit avec la NADH-H<sup>-</sup> pour procurer le lactate-NAD.

On utilise un tampon glycilglycine (pH 7,4) contenant NADH (0,83 mg), ATP (2 mg), sulfate de magnésium (1 mg) et phosphoénolpyruvate (1 mg). la suspension enzymatique est constituée de pyruvate kinase (240 u) et de lactate déshydrogénase (220 u). La glycérokinase (34 u) est utilisée en suspension.

La méthode consiste à mélanger dans un premier temps tous les éléments des réactions 2) et 3) ci-dessus, en présence et en l'absence des milieux de culture des adipocytes (avec et sans le produit à tester), et de mesurer la DO ( $A_1$ ), et dans un deuxième temps à démarrer la réaction 1) en ajoutant la glycérokinase. La DO résultante est alors mesurée à 385 nm ( $A_2$ ). La différence de DO est obtenue à partir des différences de DO pour le produit à tester d'une part, et pour le témoin d'autre part.

Le tableau 1 des résultats indiqués ci-dessous montre que l'huile de chaulmoogra, utilisée isolément, présente un effet lipolytique inférieur à celui de la caféine aux doses testées.

**Tableau 1**

	glycérol (mg/l)	augmentation %
Témoin (lot n° 1)	52,8 ± 4,2	
Témoin positif (caféine à 0,4%)	68,5 ± 5,5	+ 30%
Huile de chaulmoogra à 0,5% (lot 3)	55,7 ± 5,7	+ 6%
Huile de chaulmoogra à 1% (lot 4)	64,8 ± 3,9	+ 23%
Huile de chaulmoogra à 5% (lot 5)	66,7 ± 4,4	+ 27%

20

Ces résultats montrent que l'effet lipolytique de l'huile de chaulmoogra, aux concentrations de 1 et 5%, est légèrement inférieur à celui de la caféine.

Tableau 2

	glycérol (mg/l)	augmentation %
Témoin (lot n° 1)	52,8 ± 4,2	
Témoin positif (caféine à 0,4%)	68,5 ± 5,5	+ 30%
Huile de chaulmoogra 0,5% + caféine 0,4% (lot 3)	73,9 ± 6,1	+ 40%
Huile de chaulmoogra 1% + caféine 0,4% (lot 4)	69,9 ± 4,1	+ 33%
Huile de chaulmoogra 5% + caféine 0,4% (lot 5)	68,4 ± 5,3	+ 30%

Ces résultats mettent en évidence l'effet lipolytique de l'association de la caféine et de l'huile de chaulmoogra suivant l'invention, dès la concentration de 0,5% en poids d'huile de chaulmoogra pour une concentration de 0,4% de caféine. Cet effet lipolytique est particulièrement net car l'augmentation du taux de glycérol libéré dans le milieu de culture des adipocytes humains est de 40%, ce qui montre que l'effet lipolytique de la caféine a été potentialisé par la présence de l'huile de chaulmoogra.

Le rapport en poids des bases xanthiques, notamment de la caféine, à d'huile de chaulmoogra est généralement compris entre 1:0,5 et 1:5 environ et de préférence entre 1:1 et 1:1,5, et de préférence voisin de 1:1,25.

Suivant la présente invention, la teneur en base xanthique, plus particulièrement en caféine, peut être comprise entre 0,1 et 8%, et de préférence entre 0,5 et 5% en poids, tandis que la teneur en huile de chaulmoogra, ou en acides ou sels ou esters est généralement comprise entre 0,1 et 15%, et de préférence entre 1 et 8% par rapport au poids total de la composition, pour procurer les meilleurs effets lipolytiques.

Dans le cas de teneurs relativement élevées en caféine et en huile de chaulmoogra, il peut être avantageux d'utiliser un

milieu comportant une phase aqueuse présentant une constante diélectrique d'environ 60, par exemple au moyen d'un milieu présentant un degré alcoolique (par exemple éthylique) d'environ 30%.

5 Les bases xanthiques, notamment la caféine, et l'huile de chaulmoogra peuvent être utilisées avantageusement sous une forme encapsulée dans des liposomes.

Suivant une technique connue dans la fabrication des compositions cosmétiques, les liposomes sont constitués par  
10 des petites sphères creuses, de diamètre généralement inférieur à 500 nm, dont la paroi est formée d'une double couche de lipides tels que des glucolipides ou des phospholipides. Ils peuvent être obtenus par exemple par traitement aux ultrasons d'un mélange d'un soluté aqueux et de lipides.  
15 Les lipides (phospholipides ou glucolipides) se réorganisent dans une configuration où l'énergie de l'ensemble est minimale, donc thermodynamiquement la plus stable. Les liposomes sont utilisés dans l'industrie cosmétique pour délivrer des composés à l'intérieur des cellules lorsque le  
20 vésicule fusionne avec la membrane plasmique.

Suivant une forme préférée de réalisation de l'invention, une partie au moins de la caféine et de l'huile de chaulmoogra est encapsulée dans des vésicules du type liposome, et le rapport en poids de la caféine à l'huile de chaulmoogra, de  
25 préférence voisin de 1,25, est assuré par une vectorisation appropriée dans les liposomes.

Les compositions conformes à la présente invention sont de préférence administrables par voie topique. Suivant la terminologie classique, l'administration par voie topique  
30 désigne toute méthode consistant à appliquer la substance ou la composition directement sur la peau, sur la zone nécessitant le traitement.

Conformément à la présente invention, la composition administrable par voie topique peut avantageusement contenir,  
35 outre les composants de base décrits ci-dessus, une ou

plusieurs autres substances connues pour exercer des effets complémentaires bénéfiques pour la peau, et plus particulièrement le tocophérol, la vitamine A (rétinol), l'acide rétinoïque, des agents bactéricides, ainsi que des extraits végétaux connus pour favoriser l'effet d'amincissement comme des extraits huileux de thé vert et de café vert ou un extrait alcoolique de lierre.

Certains de ces extraits, notamment l'extrait glycolique de lierre (hédéragénine), présentent l'avantage de faciliter la pénétration de la composition de l'invention à travers l'épiderme et le derme. D'autres composés connus pour faciliter la pénétration des principes actifs de compositions cosmétiques à travers l'épiderme sont par exemple l'éthoxydiglycol et des saponosides du type hédéragénine.

Les compositions cosmétiques et pharmaceutiques conformes à la présente invention, sont destinées de préférence à une administration topique, et contiennent donc des supports et excipients couramment utilisés dans des compositions de ce type telles que des émulsions H/E ou E/H, des crèmes, des gels ou des lotions. Dans le cas des émulsions, la phase grasse peut représenter entre 10 et 60% environ du poids de la composition, la phase aqueuse entre 10 et 80% environ et l'agent émulsionnant entre 2 et 20%, le reste étant constitué par les composants de base indiqués ci-dessus et les autres composants mentionnés ci-après.

La composition peut encore contenir diverses substances et excipients choisis en fonction de leurs propriétés connues et de la forme galénique envisagée. Ainsi, on peut incorporer dans la composition des conservateurs, des agents émulsionnants, des agents viscosants, des épaississants, des gélifiants, des antioxydants, des agents hydratants, des tensioactifs, des parfums, des huiles, des lipides, un solvant spécifique ainsi que de l'eau et divers additifs destinés à améliorer les propriétés physiques de la composition.

On peut choisir l'agent émulsionnant parmi des polymères carboxyvinyliques à haut poids moléculaire (par exemple le Carbopol®), des polysorbates (par exemple le Tween 20® ou le Polysorbate 80®), des esters de sorbitan et en particulier un monostéarate, un tristéarate, un monopalmitate, et un laurate de sorbitan. On peut encore utiliser d'autres agents émulsionnants tels que divers dérivés d'acide stéarique ou palmitique, et par exemple le stéarate de PEG 100®, des mono- ou diglycérides d'acide stéarique ou palmitique, un stéarate de propylène glycol auto-émulsionnable, ou encore le polyglycéryl-2-sesquioléate, l'éther cétylique de polyoxyéthylène, un polyglucoside de siloxane, ou une silicone émulsionnable. On peut encore utiliser des mélanges émulsionnants non ioniques tels que le Protegin X®.

Les agents viscosants utilisés dans les compositions de l'invention peuvent être choisis parmi divers polymères d'acide acrylique, une gomme cellulose, une silice, des polymères carboxyvinyliques, un silicate d'aluminium et de magnésium, et on peut utiliser par exemple la silice colloïdale vendue sous la marque Aerosil 200® ou un acide polyacrylique réticulé tel que le Carbopol 940®.

Les gélifiants ou épaississants peuvent être choisis par exemple parmi les polyacrylamides, des acrylates comme le Pemulen®, les dérivés de cellulose comme l'hydroxypropyl cellulose, ou les gommes naturelles.

Les agents hydratants utilisés peuvent être choisis par exemple parmi un polyol, le sorbitol, le maltitol, le pentaérythritol, les polyacrylates et polyméthacrylates de glycéryle, le glycérol ou des dérivés de glycérol. On peut aussi ajouter des émoullients tels qu'un malate d'alkyle, l'isohexadécane, des triglycérides d'acide caprique ou caprylique, etc.

Les conservateurs usuels de la technique des compositions dermatologiques ou cosmétologiques peuvent être utilisés dans

l'invention, et par exemple l'acide benzoïque et un p-hydroxybenzoate d'alkyle tel que les p-hydroxy-benzoates de méthyle et de propyle (Méthylparaben et Propylparaben), un alcool tel que le phénoxy-éthanol ou encore la chlorphénésine  
5 ou l'imidazolidinyl urée.

Les constituants de la phase grasse, c'est-à-dire les huiles et lipides, peuvent être choisis parmi l'huile de jojoba, l'huile de maïs, l'huile de vaseline, l'huile de coco hydrogénée, l'huile de carthame, des glycérides d'acides gras  
10 saturés, l'acide stéarique, l'acide palmitique, le stéarate d'octyle, le palmitate de glycéryle, le palmitate d'octyle, un triglycéride d'acides caprique et caprylique, le 2-octyl-dodécanol, le polyéthylène glycol, l'adipate d'éthyl-2 hexyle, ou encore des huiles de silicones telles que le méthyl phényl  
15 polysiloxane, la diméthicone, la cyclométhicone, la cyclo-méthicone/diméthicone copolyol, la phényl diméthicone.

La composition peut aussi contenir un solvant choisi en fonction des composants utilisés et de la forme d'administration envisagée. Le solvant peut être par exemple de l'eau, et de préférence de l'eau déminéralisée, ou un solvant  
20 spécifique tel que le propylène glycol, un éther de diéthylène glycol, ou un alcool, en particulier l'éthanol.

Le pH de la composition est de préférence compris entre 5,5 et 7,5, et peut être ajusté, selon les compositions, par  
25 addition d'un acide tel que l'acide citrique ou d'une base telle que l'hydroxyde de sodium.

La composition conforme à la présente invention peut être présentée sous les formes classiquement utilisées pour une application topique, c'est-à-dire sous forme de gel, lotion,  
30 émulsion (en particulier crème ou lait), masque ou pommade, ou encore de patches transdermiques contenant des excipients et supports usuels compatibles et pharmaceutiquement acceptables. Ces formes d'administration par voie topique sont préparées par les techniques connues, et par exemple, dans le cas d'une  
35 crème, par dispersion d'une phase grasse dans une phase

aqueuse pour obtenir une émulsion huile dans eau, ou inversement pour préparer une émulsion eau dans huile. Dans le cas de crèmes, on préfère utiliser des émulsions à structure lamellaire contenant peu de produits éthoxylés ou n'en  
 5 contenant pas du tout. L'huile de chaulmoogra est de préférence préalablement chauffée avant d'être incorporée à la phase grasse, tandis que la caféine est introduite dans la phase aqueuse ou alcoolique.

A titre d'exemple, on peut préparer des compositions  
 10 topiques conformes à l'invention sous forme de crèmes amincissantes, de laits ou de gels amincissants, utilisables en une ou plusieurs applications quotidiennes, la durée du traitement pouvant être généralement de l'ordre de un à trois mois.

15 Les exemples de compositions à base de caféine et d'huile de chaulmoogra donnés ci-après illustrent l'invention sans en limiter la portée. Sauf indication contraire, les parties et pourcentage sont indiqués en poids.

#### Exemple 1

20 Un gel amincissant à base d'association de caféine et d'huile de chaulmoogra ayant la composition indiquée ci-après est préparé suivant les techniques usuelles :

	liposomes d'huile de chaulmoogra (correspondant à 0,5% d'huile de chaulmoogra)	10,0
25	liposomes de caféine (correspondant à 0,4% de caféine)	10,0
	glycérine	4,0
	mannuronate de méthyl silanol	5,0
	polymère carboxyvinyle	1,0
30	trométhamine	1,2
	eau distillée de cannelle	20,0
	eau distillée de bourgeons de sapins	5,0
	eau distillée de piment	1,0

conservateur		0,1
Eau déminéralisée	q.s.p.	100,00

Ce gel amincissant est utilisé en application topique, une fois par jour sur les zones de la peau à traiter, pendant 5 une période de 6 à 8 semaines. Les premiers effets peuvent être observés dès la fin de la 2<sup>ème</sup> semaine. Les essais effectués sur un groupe de 20 volontaires ont permis d'observer une diminution significative des capitons gras-  
seux. Une réduction de 0,2 à 2,5 cm de tour de cuisse est  
10 constatée en fin de 4<sup>ème</sup> semaine de traitement, et de 0,5 à 3 cm en fin de 8<sup>ème</sup> semaine chez 70% des volontaires suivant le traitement.

### Exemple 2

Une crème amincissante à base d'association de caféine et  
15 d'huile de chaulmoogra ayant la composition indiquée ci-après est préparée suivant les techniques usuelles :

	huile de chaulmoogra	2,5
	caféine	2,0
	glycérine	2,0
20	EDTA trisodique	0,1
	butylène glycol	4,0
	gomme xanthane	0,2
	cétéaryl glucoside	4,0
	alcool cétylique	1,0
25	tristéarine	0,8
	stéarate d'acétyl glycol	0,8
	phényl diméthicone	1,0
	cyclopentasiloxane	4,0
	tocophérol	0,7
30	copolymère acrylate de sodium / laurate de	
	diméthyl acryloyle	0,5
	isohexadécane	0,3
	Polysorbate 80	0,8
	conservateurs	0,8

parfums		0,1
Eau déminéralisée	q.s.p.	100,00

**Exemple 3**

Un gel amincissant à base d'association de caféine et  
 5 d'huile de chaulmoogra ayant la composition indiquée ci-après  
 est préparé suivant les techniques usuelles :

	huile de chaulmoogra	1,0
	caféine	0,5
	théophylline	0,2
10	PEG 400	2,0
	glycérine	2,0
	alcool éthylique à 96%	20,0
	polymère carboxtvinylique	0,5
	potasse	0,3
15	octyldocécanol	1,0
	oléate de décyle	1,0
	ammonium acryloyl diméthyl laurate /	
	VP copolymère	0,7
	lauryl méthicone copolyol	0,5
20	Tween 20	0,5
	extrait glycolique de lierre	2,0
	parfums	0,1
	Eau déminéralisée	q.s.p. 100,00

**Exemple 4**

25 Une crème amincissante à base d'association de caféine et  
 d'huile de chaulmoogra ayant la composition indiquée ci-après  
 est préparée suivant les techniques usuelles :

	huile de chaulmoogra	2,5
	huile de macadamia	2,0
30	huile de noisette	3,0
	octyl dodécanol	3,0
	Tween 60	3,5
	Span 60	2,5

	alcool butylique		0,5
	alcool béhénylique		1,5
	Eau déminéralisée	q.s.p.	100,00
	caféine		1,5
5	théobromine		0,5
	EDTA trisodique		0,1
	polymère carboxyvinylique		0,3
	éthoxy diglycol		5,0
	trométhamine		0,5
10	glycérine		2,0
	escine		0,3
	alcool éthylique à 96%		5,0
	conservateurs		0,6
	parfums		0,2
15			

**REVENDEICATIONS**

1. Composition cosmétique et/ou pharmaceutique destinée au traitement et à la prévention des surcharges adipeuses et de la cellulite, caractérisée en ce qu'elle comprend en combinaison une ou plusieurs bases xanthiques et de l'huile de chaulmoogra et/ou un au moins de ses composants.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composants de l'huile de chaulmoogra sont les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi que leurs sels et esters.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une ou plusieurs bases xanthiques en combinaison avec les sels ou esters des acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que les sels et esters sont choisis parmi les esters de méthyle, d'éthyle ou de benzyle, ainsi que les sels de sodium ou de potassium.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport en poids des bases xanthiques à d'huile de chaulmoogra est compris entre 1:0,5 et 1:5.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la teneur en huile de chaulmoogra, ou en acides ou sels ou esters est comprise entre 0,1 et 15% en poids, et la teneur en base xanthique entre 0,1 et 8 % en poids par rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que la teneur en huile de chaulmoogra, ou en acides ou sels ou esters est comprise entre 1 et 8% en poids par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la base xanthique et

l'huile de chaulmoogra, ou ses acides ou esters, sont sous forme de liposomes.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les bases xanthiques  
5 sont la caféine, la théophylline et la théobromine, isolément ou en association.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que la base xanthique est la caféine.

11. Utilisation combinée d'une ou plusieurs bases  
10 xanthiques et de l'huile de chaulmoogra, et/ou de ses composants essentiels tels que les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi que leurs sels et esters, pour la préparation d'une composition cosmétique pour le traitement des surcharges adipeuses et de la cellulite.

12. Utilisation combinée d'une ou plusieurs bases  
15 xanthiques et de l'huile de chaulmoogra, et/ou de ses composants essentiels tels que les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi que leurs sels et esters, pour la préparation d'un médicament à effet lipolytique pour  
20 le traitement des surcharges adipeuses et de la cellulite.

13. Procédé de traitement cosmétique de la peau, pour prévenir ou réduire les surcharges adipeuses et la cellulite, par application d'une composition à base de bases xanthiques et d'huile de chaulmoogra sur la zone de la peau nécessitant  
25 un tel traitement.



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

N° d'enregistrement  
national

FA 656662  
FR 0411242

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	FR 2 518 402 A (SEDERMA) 24 juin 1983 (1983-06-24) * le document en entier * -----	1-13	A61P3/04 A61K9/127 A61K7/48 A61K31/522
A,D	FR 2 490 492 A (RIKER LABORATORIES INC) 26 mars 1982 (1982-03-26) * le document en entier * -----	1-13	
A,D	US 5 667 793 A (CHO ET AL) 16 septembre 1997 (1997-09-16) * le document en entier * -----	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		2 juin 2005	Fischer, J.P.
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0411242 FA 656662**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02-06-2005

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2518402 A	24-06-1983	FR 2518402 A1	24-06-1983
FR 2490492 A	26-03-1982	FR 2490492 A1 BE 890433 A1	26-03-1982 22-03-1982
US 5667793 A	16-09-1997	AUCUN	