

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 28.04.00.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 02.11.01 Bulletin 01/44.

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) : *L'OREAL Société anonyme* — FR.

72 Inventeur(s) : *CALS GRIERSON MARIE MADELEINE et PELLETIER PASCALE.*

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : *L'OREAL.*

54 **LIPOCHROMAN-6 COMME INHIBITEUR DE NO-SYNTHASE ET UTILISATIONS.**

57 La présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6 dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à inhiber la NO-synthase.



La présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la
5 composition étant destinés à inhiber la NO-synthase.

Le terme NO-synthase recouvre une famille d'enzymes qui assurent la catalyse enzymatique de la L-arginine en citrulline, catalyse au cours de laquelle est produit un médiateur gazeux aux multiples fonctions, le monoxyde d'azote ou
10 NO.

Les NO-synthases existent sous trois formes, deux formes constitutives, nomenclature regroupant la NO-synthase neuronale (ou NOS 1) et la NO-synthase endothéliale (ou NOS 3), et la forme inductible (ou NOS 2)
15 (Medecine/Sciences, 1992, 8, pp. 843-845).

On comprend par ailleurs dans le texte que sans indication contraire le terme NO-synthase recouvre l'ensemble des isoformes de l'enzyme.

Ainsi, selon l'invention on entend par inhibiteurs de NO-synthase, tout produit qui
20 in fineconduit, nonobstant l'isoforme de NO-synthase, à la diminution de la concentration de NO. On peut citer à titre d'exemple les produits qui diminuent la quantité de NO-synthase active, qui bloquent l'activité enzymatique de la NO-synthase ou son induction ou qui inhibent l'activité du NO produit.

25 Le monoxyde d'azote possède de par sa structure un électron supplémentaire le rendant extrêmement réactif chimiquement. Il est notoire que de tels composés sont nocifs et l'on cherche à limiter au mieux leur production. C'est ainsi que dans le cas du monoxyde d'azote les inhibiteurs de NO-synthase ont été largement étudiés.

30 Le NO est une molécule signal multifonctionnelle active dans une grande variété de systèmes et de tissus du corps. Outre ses effets dommageables pour les cellules liés à son hyperréactivité due à sa structure comprenant un électron supplémentaire, elle est reconnue entre autre comme intervenant particulièrement dans le système cardiovasculaire (régulateur de la pression
35 sanguine avec effet vasodilatateur, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire avec effet anticoagulant), dans le système nerveux (mémoire, modulation de la libération des neurotransmetteurs), dans le système immunologique (modulation des défenses immunitaires, inflammation, implication dans les pathologies auto-

immunes).

Il est maintenant bien admis que le NO joue un rôle prépondérant dans la peau. Le NO peut être synthétisé par toutes les variétés de cellules constituant la peau et à ce titre il intervient dans de multiples et complexes processus de régulation
5 tels que la régulation de la différenciation et/ou de la prolifération cellulaire, de la vasodilatation, de la mélanogenèse, de la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

Son implication dans la différenciation et la prolifération cellulaire (effet
10 stimulateur), particulièrement des kératinocytes, l'associe aussi bien à la croissance de l'épiderme et à la cicatrisation qu'aux désordres hyperprolifératifs (psoriasis).

Du fait de son hyperréactivité électronique pouvant entraîner une dégradation voire une destruction des cellules, le NO est impliqué dans les processus
15 apoptotiques et dans le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque de la peau.

Il intervient dans les processus immunologiques et inflammatoires cutanés. Il est en effet communément admis que le NO joue un rôle dans les réactions d'hypersensibilité de contact, dans les manifestations allergiques cutanées, dans la réponse immunitaire de la peau. De même, outre son rôle proinflammatoire
20 direct, il est le médiateur entre les neuropeptides comme la substance P et/ou le peptide associé au gène de la calcitonine (calcitonin gene related peptide ou CGRP) dans les processus inflammatoires neurogéniques cutanés, d'où son implication dans les phénomènes de peau dite sensible.

L'implication du NO dans la vasodilatation fait qu'il est associé aux érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements
25 ultra-violets, aux éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau comme celles causées par les drogues les toxines et/ou les infections virales ou bactériennes, à la rosacée.

Le NO est reconnu comme intermédiaire dans la mélanogenèse induite par les
30 rayonnements ultra-violets de type B (UVB). Il serait aussi un des facteurs intervenant dans les désordres de type hypermélanose.

Enfin, le NO semble impliqué dans le contrôle de la sudation ainsi que dans celui de la lipolyse (effet inhibiteur) ou encore dans la chute des cheveux.

35 On comprend donc l'intérêt qui existe à disposer d'inhibiteurs des NO-synthases. A cet égard de nombreux inhibiteurs ont déjà été proposés dans l'art antérieur. On peut citer plus particulièrement la N^G-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine (NAME), la N^G-nitro-L-arginine (NNA), la N^G-

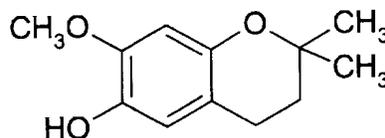
amino-L-arginine (NAA), la N^G.N^G-diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, dénommée ADMA), le chlorure de diphénylèneiodonium, le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebesen.

Sans mettre en doute l'efficacité de ces produits, on note qu'il s'agit de composés chimiques qui peuvent induire des désagréments chez l'utilisateur voire des effets secondaires néfastes, qui de manière générale préfère utiliser des produits naturels.

Le but de la présente invention est de fournir un nouvel inhibiteur de NO-synthase qui plus est un inhibiteur naturel de NO-synthase.

De manière surprenante et inattendue, la demanderesse a démontré que le lipochroman-6 présente la propriété d'être un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement de la NO-synthase inductible (NOS 2) ce qui en fait un bon candidat pour des utilisations dans des applications où il s'avère intéressant d'utiliser un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement en cosmétique.

Le lipochroman-6 est un composé répondant à la formule générale :



Ce composé est décrit dans l'art antérieur comme un anti-oxydant, comme piègeur de radicaux libres, comme inhibiteur de la peroxydation des lipides et comme protecteur des cellules contre les dommages induits par le peroxydation. Cependant, il n'est pas décrit comme inhibiteur de NO-synthase.

L'invention a donc pour objet premier l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à inhiber la NO-synthase.

Par milieu physiologiquement acceptable, on comprend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, les cheveux.

L'invention a pour second objet l'utilisation d'une quantité efficace de

lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à une application dans tous les domaines dans lesquels une inhibition des NO-synthases s'avère nécessaire, particulièrement dans le domaine cutané et/ou capillaire.

Le lipochroman-6 ou la composition le contenant peuvent être utilisés pour ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, et/ou la vasodilatation, et/ou la mélanogenèse, et/ou la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

Ainsi, l'invention a pour troisième objet l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, particulièrement à réguler la croissance de l'épiderme et/ou à traiter les désordres hyperprolifératifs comme par exemple le psoriasis.

L'invention a pour quatrième objet l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à inhiber la dégradation et/ou la destruction des cellules et à inhiber les processus apoptotiques, particulièrement des cellules de la peau, très particulièrement des kératinocytes et/ou à traiter le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque des cellules, particulièrement des cellules de la peau.

L'invention a pour cinquième objet l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à inhiber voire supprimer les processus immunologiques et/ou inflammatoires liés à la synthèse de NO, comme par exemple les réactions d'hypersensibilité de contact et/ou les manifestations allergiques et/ou la réponse immunitaire, particulièrement au niveau de la peau.

Particulièrement le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à diminuer voire inhiber l'inflammation cutanée, particulièrement les processus inflammatoires neurogéniques cutanés, et donc à traiter les peaux dites sensibles.

L'invention a pour sixième objet l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à traiter la rosacée et/ou les érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violet et/ou les éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau comme celles causées par les drogues les toxines et/ou les infections virales ou bactériennes.

10 L'invention a pour septième objet l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à inhiber la mélanogenèse induite par les rayonnements ultra-violet de type A et/ou B et/ou à traiter les désordres de type hypermélanose.

L'invention a pour huitième objet l'utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à contrôler la sudation et/ou à stimuler la lipolyse ou à inhiber la chute des cheveux.

Selon l'invention, la composition comprenant le lipochroman-6 peut être une composition cosmétique ou dermatologique. Préférentiellement selon l'invention, la composition est une composition cosmétique.

Préférentiellement selon l'invention, le lipochroman-6 ou la composition le comprenant est appliqué sur la peau de manière topique.

30 Selon l'invention, la quantité d'extrait lipochroman-6 utilisée dans la composition est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le lipochroman-6 peut être utilisé en une quantité représentant de $10^{-4}\%$ à 20% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de $5 \cdot 10^{-3}\%$ à 10% du poids total de la composition.

Bien entendu, selon l'invention le lipochroman-6 peut être associé à d'autres inhibiteurs de NO-synthases comme des extraits végétaux comme par exemple par exemple un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Olea europaea* ou un extrait de *Ginkgo biloba* ou un extrait de *Vitis vinifera* ou encore un extrait de thé vert ou de cacao.

L'invention a pour neuvième objet un procédé de traitement cosmétique en vue de traiter les désordres liés à la synthèse du NO, caractérisé par le fait que l'on utilise par application sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique comprenant au moins du lipochroman-6 dans un milieu physiologiquement acceptable.

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention vise à améliorer l'aspect de l'individu atteint par les désordres dus à la synthèse du NO.

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant les compositions cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Ainsi par exemple il est possible d'effectuer des applications de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, des applications d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, de shampooings, ou encore des applications de dentifrice sur les gencives.

Quelque soit la forme de la composition selon l'invention dans laquelle le lipochroman-6 est utilisé, celle-ci peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive). Selon le mode d'administration, la composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, 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 émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou 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 les cheveux 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 comprenant également un agent propulseur sous pression.

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

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, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes comprenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur, des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosacée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.

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

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

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment

teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire, etc.

5

La composition peut aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice. Dans ce cas, la composition peut 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.

10

Lorsque la composition 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 cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. 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 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

15

20

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

25

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

30

35

Comme huiles ou cires 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 ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

5

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.

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

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les
15 copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

20

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme 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, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

25

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

30 Selon l'invention la composition peut associer au moins un extrait lipochroman-6 à d'autres 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
35 esters, la vitamine D et ses dérivés, 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

pyréthrinoïdes ;

- 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 allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- 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 kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxycarboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et 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 anti-séborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelluculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;
- les extraits végétaux ou d'origine microbienne,
- les peptides et leur dérivés comme par exemple le tripeptide Lys-Pro-Val.

25

Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

30 Exemple 1 : Activité biologique du lipochroman-6 :

L'activité du lipochroman-6 sur la NO-synthase inductible a été évalué dans le test décrit par Heck et col. (J.B.C., Vol. 267, N°30, 21277-21280, 25 octobre 1992).

35 Ce test a pour objectif de montrer la diminution de la concentration en nitrate et nitrite, in fine, après stimulation de la NO-synthase 2.

Les contrôles suivants ont été introduits dans le tests :

A : contrôle positif (induction de l'enzyme) : mélanges d'interféron- γ (1000U/ml)

et d'Interleukine 1- β (100 U/ml) ;

B : contrôle négatif (inhibition maximale) : N^G-monométhyl-L-arginine (forme L) à 200 μ M ;

C : contrôle de spécificité de l'inhibition : N^G-monométhyl-L-arginine (forme D) à 200 μ M.

Pour déterminer l'activité du produit à tester on mesure la quantité de produits de réaction stables du NO (nitrites et nitrates) à l'aide du kit "nitric colorimetric assay" vendu par la société Boehringer sous la référence 1756.28.

Le lipochroman-6 a été testé aux concentrations de 0,005% et 0,01% (poids/volume) dans l'éthanol.

Produit testé	% inhibition
A	0
B	100
C	0
Lipochroman-6 : 0,005%	38
Lipochroman-6 : 0,01%	95

Le lipochroman-6 présente un effet inhibiteur de la NO-synthase inductible.

Exemple 2 :

Exemples de formulations illustrant l'invention. Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

20

Composition 1 : Gel pour le visage

Lipochroman-6	0,1	%
Methylparaben	0,2	%
Carbomer	0,7	%
Polyéthylène glycol (8OE)	10,0	%
Imidazolidinyl urée	0,3	%
Triéthanolamine	0,58	%
Eau	qsp 100	%

30

Composition 2 : Lotion

Lipochroman-6	2,00	%
Antioxydant	0,05	%

	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
5	Composition 3 : Gel pour le soin		
	Lipochroman-6	3,00	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
10	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
	Composition 4 : Crème de soin (émulsion huile dans eau)		
	Lipochroman-6	5,00	%
15	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60**	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%
	Triéthanolamine	0,70	%
	Carbomer	0,40	%
20	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
	Perhydrosqualène	12,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
25	Eau	qsp 100	%
	Composition 5 : Shampoing		
	Lipochroman-6	0,50	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
30	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
	Composition 6 : Crème de soin (émulsion huile/eau)		
35	Lipochroman-6	5,00	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60**	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%

	Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50	%
	Triéthanolamine	0,70	%
	Carbomer	0,40	%
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
5	Perhydrosqualène	12,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
10	Composition 7 : Gel anti-douleur		
	Lipochroman-6	5,00	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
15	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
20	Composition 8 : Crème de soin de l'érythème solaire (émulsion huile-dans-eau)		
	Lipochroman-6	5,00	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60**	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%
25	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	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
35	Composition 9 : Gel pour le traitement de l'acné		
	Lipochroman-6	5,00	%
	Acide tout trans rétinoïque	0,05	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%

	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
5	Composition 10 : Lotion pour éliminer les cicatrices dues à l'acné		
	Lipochroman-6	3,00	%
	Acide glycolique	50,00	%
	Hydroxypropylcellulose*	0,05	%
10	Conservateur	0,30	%
	NaOH	qsp pH = 2,8	
	Ethanol	qsp 100	%

* : Klucel H® vendu par la société Hercules

15 ** : Tween 60® vendu par la société ICI

Exemple 3 : Effet de la composition 1 de l'exemple 2 sur une peau sensible.

Il a été démontré que la peau sensible se caractérise par une réactivité neurosensorielle de la peau très forte à l'application topique sur la face de capsaïcine. (Magnusson et Koskinen, Acta Derm. Venereol.(Stockh), 1996, 76, 129-132).

La sensation de démangeaison est un des signes les plus prédictifs de la peau sensible

La composition de l'exemple 2 a donc été testée sur une population (15 personnes volontaires) de personnes présentant les caractéristiques d'une peau sensible, en comparaison de la même composition ne contenant pas Lipochroman-6.

La composition et le contrôle sont appliqués sur la face à l'angle des joues, de manière aléatoire en double aveugle.

30 minutes après traitement, une crème à 0,075% de capsaïcine est appliquée sur les zones traitées.

La sensation de démangeaison est alors évaluée selon :

0 = aucun

35 1 = léger

2 = modéré

3 = fort

Les résultats moyens sont présentés dans le tableau suivant :

Temps (mn)	Contrôle	Composition 1
15	1,00	0,93
20	0,93	0,87
25	0,80	0,60

Le gel contenant le lipochroman-6 présente un effet protecteur contre la sensation de démangeaison induite par la capsaïcine

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace de lipochroman-6, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation
5 d'une composition, le lipochroman-6 ou la composition étant destinés à inhiber la NO-synthase.
2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à ralentir voire inhiber la
10 différenciation et/ou la prolifération cellulaire.
3. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à ralentir voire inhiber la
15 croissance de l'épiderme et/ou à traiter les désordres hyperprolifératifs.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à inhiber la dégradation et/ou la destruction
des cellules.
- 20 5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à inhiber les processus apoptotiques cellulaires.
6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à traiter le vieillissement intrinsèque et/ou
25 extrinsèque.
7. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à inhiber voire supprimer les processus
30 immunologiques et/ou inflammatoires.
8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à traiter les réactions d'hypersensibilité de contact et/ou les manifestations allergiques et/ou la réponse immunitaire.
- 35 9. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à diminuer voir inhiber l'inflammation cutanée.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à traiter les processus inflammatoires neurogéniques cutanés.
- 5 11. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à traiter les peaux dites sensibles
12. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à traiter les érythèmes, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets.
- 10
13. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à traiter les éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau.
- 15
14. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à traiter la rosacée.
15. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à inhiber la mélanogenèse induite par les rayonnements ultraviolets de type A et/ou B et/ou à traiter les désordres de type hypermélanose.
- 20
16. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à contrôler la sudation.
- 25
17. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à stimuler la lipolyse.
- 30
18. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 ou la composition sont destinés à inhiber la chute des cheveux.
19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 est en une quantité représentant de $10^{-4}\%$ à 20% du poids total de la composition.
- 35
20. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le lipochroman-6 est en une quantité représentant de $5.10^{-3}\%$ à 10% du poids total

de la composition.

21. Procédé de traitement cosmétique en vue de traiter les désordres liés à la
synthèse du NO, caractérisé par le fait que l'on utilise par application sur la peau,
5 sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique
comprenant au moins du lipochroman-6 dans un milieu physiologiquement
acceptable.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2808189

N° d'enregistrement
nationalFA 590342
FR 0005520

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		
E	EP 1 002 533 A (LIPOTEC SA) 24 mai 2000 (2000-05-24) & JP 2000 095684 A 4 avril 2000 (2000-04-04) ---	1	A61K7/48 A61K7/075 A61K31/353 A61P17/00
A	YENES S ET AL: "A Study of the Reaction of Different Phenol Substrates with Nitric Oxide and Peroxynitrite" TETRAHEDRON,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 55, no. 49, 3 décembre 1999 (1999-12-03), pages 14111-14122, XP004184729 ISSN: 0040-4020 ---		
A	DE 197 11 565 A (BEIERSDORF AG) 27 août 1998 (1998-08-27) ---		
A	FR 2 740 339 A (OREAL) 30 avril 1997 (1997-04-30) ---		
A	EP 0 445 735 A (SANSHO SEIYAKU KK) 11 septembre 1991 (1991-09-11) -----		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 janvier 2001		Stienon, P	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>			
<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2