



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁴ : A61K 9/50, 7/00, 35/78	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 89/ 08447 (43) Date de publication internationale: 21 septembre 1989 (21.09.89)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR89/00020 (22) Date de dépôt international: 23 janvier 1989 (23.01.89) (31) Numéro de la demande prioritaire: 88/03066 (32) Date de priorité: 9 mars 1988 (09.03.88) (33) Pays de priorité: FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 48-50, rue de Seine, F-92704 Colombes Cédex (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement) : MEYBECK, Alain [FR/FR]; Les Poissons - Apt. 242, 20 ter, rue de Bé-zons, F-92400 Colombes (FR).	(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: JP, KR, US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: LIPOSOMES CONTAINING SCUTELLARIA EXTRACTS		
(54) Titre: LIPOSOMES CONTENANT DES EXTRAITS DE SCUTELLARIA		
(57) Abstract		
<p>Composition based on hydrated lipid lamellar phases or liposomes, characterized in that said hydrated lipid lamellar phases or liposomes contain at least in part a Scutellaria extract, or at least an active substance isolated from such an extract or obtained by chemical synthesis in particular wogonine, 2'-hydroxy-wogonine, baicaleine, neobaicaleine, oroxindine and baicaline. Said composition is useful for preparing cosmetic or pharmaceutical compositions in particular dermatological compositions with an anti-allergic, anti-inflammatory or anti-aging action.</p>		
(57) Abrégé		
<p>L'invention concerne une composition à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes. Cette composition est caractérisée en ce que lesdites phases lamellaires lipidiques hydratées ou lesdits liposomes contiennent au moins en partie un extrait de Scutellaria, ou au moins une substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique, notamment la wogonine, la 2'-hydroxy-wogonine, la baicaléine, la néobaicaléine, l'oroxindine et la baicaline. Cette composition est utile pour la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, à activité anti-allergique, anti-inflammatoire ou anti-vieillessement.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

AT Autriche	FR France	ML Mali
AU Australie	GA Gabon	MR Mauritanie
BB Barbade	GB Royaume-Uni	MW Malawi
BE Belgique	HU Hongrie	NL Pays-Bas
BG Bulgarie	IT Italie	NO Norvège
BJ Bénin	JP Japon	RO Roumanie
BR Brésil	KP République populaire démocratique de Corée	SD Soudan
CF République Centrafricaine	KR République de Corée	SE Suède
CG Congo	LI Liechtenstein	SN Sénégal
CH Suisse	LK Sri Lanka	SU Union soviétique
CM Cameroun	LU Luxembourg	TD Tchad
DE Allemagne, République fédérale d'	MC Monaco	TG Togo
DK Danemark	MG Madagascar	US Etats-Unis d'Amérique
FI Finlande		

LIPOSOMES CONTENANT DES EXTRAITS DE SCUTELLARIA

05

La présente invention concerne essentiellement une composition à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes contenant un extrait de Scutellaria, ou au moins l'un de ses constituants, et une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, à activité anti-allergique, anti-inflammatoire, ou anti-vieillessement, l'incorporant.

Les variétés végétales de Scutellaria de la famille des Labiatae incluent sans limitation Scutellaria Baicalensis, Scutellaria Viscidula ou Scutellaria Galericulata.

Les extraits les plus connus de Scutellaria sont des extraits de racines de Scutellaria Baicalensis Georgi (Scutellaria Radix) dénommés également "OGON" ou même "OUGON".

Des extraits d'Ogon tels que ci-dessus définis sont largement décrits dans la littérature pour une utilisation cosmétique, pharmaceutique et horticole.

On décrit dans la demande de brevet japonais JP-57-209895 publiée sous le n° JP-A-59-101412 une composition cosmétique de protection des cheveux contenant un extrait d'Ogon (racine de Scutellaria Baicalensis).

De même, la demande de brevet japonais JP-57-183419 publiée sous le n° JP-A-59-73509 décrit une composition cosmétique contenant de l'Ogon en poudre à raison de 0,005-2 % en poids, ou un extrait de celui-ci comme un composant essentiel, cette composition présentant un effet excellent d'amélioration des peaux sèches, des taches, des rides, etc. Dans cette demande, on précise que l'Ogon est constitué de racines séchées de Scutellaria Baicalensis Georgi ou de végétaux apparentés.

L'utilisation d'extrait de Scutellaria Radix pour préparer une composition cosmétique évitant la formation de taches sur la peau est encore décrite dans la demande de brevet japonais

FEUILLE DE REMPLACEMENT

JP-59-241641 publiée sous le n° JP-A-61-122209, en mélange avec d'autres composants actifs.

05 L'emploi de Scutellaria comme l'un des composants d'un extrait multicomposant pour la formation d'un réactivateur de la peau est décrit dans la demande de brevet japonais JP-54-172382 publiée sous le n° JP-A-56-92821.

10 Il a également été décrit dans la demande de brevet japonais JP-54-34771 publiée sous le n° JP-A-55-127309 une composition cosmétique comprenant un extrait de Scutellaria Baicalensis Georgi pour la prévention de la dureté, des brûlures du soleil, et de l'inflammation de la peau. La formulation cosmétique peut être utilisable sous forme de lotion, de crème, d'émulsion, de crème de nettoyage et de savon.

15 Des compositions pharmaceutiques contenant de l'Ogon sont décrites respectivement dans JP-A-62-26229 (Scutellaria Radix, agent de promotion de différenciation des cellules nerveuses) ; JP-A-61-167623 (Ougon, racine de Scutellaria Baicalensis, agent d'inhibition de coagulation des plaquettes) ; JP-A-61-161219 (Scutellaria Baicalensis Georgi ou Scutellaria Viscidula Buxge, 20 traitement des dermatites atopiques) ; JP-A-61-109733 (Ougon, racine de Scutellaria Baicalensis, agent carcinostatique) ; JP-A-61-263923 (inducteur d'interleukine-2 de faible toxicité contenant, dans un mélange d'extrait d'herbe, un extrait d'Ogon) ; JP-A-58-121218 (composition pour le contrôle de caries dentaires 25 comprenant, entre autres, un extrait de Scutellaria Baicalensis ; GB-A-1096708 (médicament antinarcotique contenant, entre autres, des racines de Scutellaria Baicalensis Georgi (5 %)) ; JP-A-62-033125 (médicament améliorant l'effet anticancéreux de Tégafur contenant, entre autres, des racines de Scutellaria en 30 poudre).

Des extraits d'Ogon ont également été utilisés dans l'agriculture pour la production d'un agent d'activation de la croissance des plantes JP-A-61-115009 ; comme fongicide JP-A-56-022709 ; ou comme agent de contrôle des maladies des 35 plantes, JP-A-62-129209.

Egalement, certains agents actifs ont été extraits de l'Ogon tels que la baicaline comme constituant pour le traitement des maladies allergiques (voir JP-A-61-50921), la baicaline ou la baicaléine encore comme agent anti-allergique (JP-A-61-50918),
05 ainsi que *Planta Medica*, J. Medici. Plant Research 1981, vol 43, pages 194-201. Comme composant déodorant, il a également été utilisé la baicaléine ou baicaline (JP-A-61-268259) ; des dérivés de baicaléine sous forme de sel et de demi-ester comme agent anti-inflammatoire ou anti-asthmatique sont décrits dans
10 JP-A-70-25716 = US-3549662. L'emploi de wogonine et de baicaline est décrit dans JP-A-48-68717 pour le traitement de l'artériosclérose, l'apoplexie, et l'hypercholestérolémie.

L'emploi de baicaline, de wogonine, etc., est décrit pour la préparation de pigment anthocyannique dans JP-A-55-13711.

15 Enfin, l'emploi de *Scutellaria* dans les compositions cosmétiques pour retenir l'eau de la peau est décrit dans JP-A-60-258104.

On peut ainsi constater que l'emploi de *Scutellaria* et en particulier d'extrait d'Ogon, ou de divers constituants de celui-ci est largement décrit dans le domaine cosmétique ou
20 pharmaceutique.

Par ailleurs, on connaît déjà l'emploi de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes dans des compositions pharmaceutiques ou des compositions cosmétiques dans lesquelles on
25 incorpore divers principes actifs (FR-A-2 540 381).

Il a maintenant été découvert, de manière tout à fait surprenante et inattendue, que l'incorporation d'extrait précité de *Scutellaria* en particulier d'extrait d'Ogon, ou de substance active ayant pu être isolée d'un tel extrait d'Ogon ou obtenue par
30 synthèse chimique, en particulier choisi parmi : 2',5,7-trihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou 2'-hydroxy-wogonine), 2',5-dihydroxy-6,6',7,8-tétraméthoxy-flavone (ou skullcap flavone II ou néobaicaléine), 2',5,5',7-tétrahydroxy-6',8-diméthoxy-flavone, 5-hydroxy-8-méthoxy-flavone-7-O-D-glucuronide (ou wogonin-7-O-D-glucuronide ou oroxindine), 5-hydroxy-7,8-diméthoxy-flavone (ou 7-O-méthyl-wogonine), 5,7-dihydroxy-6-méthoxy-flavone (ou oroxyline A
35

ou 6-0-méthyl-baïcaléine), 4',5,7-trihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou 4'-hydroxy-wogonine), 2',5,6'-trihydroxy-7,8-diméthoxy-flavone, 5,7,8-trihydroxy-flavone (ou norwogonine), 5,6,7-trihydroxy-flavone (ou baïcaléine), 5,8-dihydroxy-6,7-diméthoxy-flavone, 2',3,5,6',7-
05 pentahydroxy-flavone, 4',5,6-trihydroxy-flavone-7-0-D-glucuro-
nide (ou 4'-hydroxy-baïcaline), acide 5,6-dihydroxy-flavone-
7-0-D-glucuronique méthyl ester (ou baïcaline méthyl ester),
2',5,7-trihydroxy-flavone (2'-hydroxy chrysin), 5,7-dihydroxy-8-
méthoxy-flavone (ou wogonine), 2',5,7-trihydroxy-6',8-diméthoxy-
10 flavone (ou 2'-hydroxy-6'-méthoxy-wogonine), 4',5,6,7-tétrahydroxy-
flavone (ou 4'-hydroxy-baïcaléine), 5,6-dihydroxy-flavone-7-0-D-
glucoside (baïcaléine-7-0-D-glucoside), 5-hydroxy-4',6,7-tri-
méthoxy-flavone (ou salvigénine), 5-hydroxy-6-méthoxy-flavone-7-0-
D-glucuronide (ou oroxyline A-7-0-D-glucuronide), 5,6-dihydroxy-
15 flavone-7-0-D-glucuronide (ou baïcaline), acide 5-hydroxy-6-
méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronique méthyl ester (ou oroxindine
méthyl ester), 5,7-dihydroxy-flavone (ou chrysin), et de préfé-
rence parmi : wogonine, 2'-hydroxy-wogonine, baïcaléine, néobaïca-
léine, oroxindine, baïcaline, au moins en partie dans une phase
20 lamellaire lipidique hydratée ou dans des liposomes, provoquait une
activité exacerbée de cet extrait ou de ces substances. Ceci con-
cerne toutes les activités connues pour les extraits d'Ogon ou les
substances isolées de tels extraits comme les substances pré-
citées. Une amélioration encore plus radicale d'activité a été
25 observée en ce qui concerne l'activité anti-inflammatoire,
l'activité anti-allergique et l'activité anti-vieillessement.

On peut ainsi en déduire, en quelque sorte, un effet de
synergie pour des incorporations d'extrait de Scutellaria en
particulier d'extrait d'Ogon ou des substances actives isolées de
30 tels extraits comme les substances précitées, dans des phases
lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes.

Ainsi, la présente invention a pour but de résoudre le
nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une
nouvelle formulation d'extrait de Scutellaria en particulier
35 d'extrait d'Ogon, ou de toute substance active isolée à partir
d'un tel extrait ou reconstituée par synthèse chimique, permettant

de potentialiser leur efficacité pour permettre leur utilisation dans les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, à activité anti-inflammatoire ou anti-allergique, ou anti-vieillessement.

05 La présente invention résout, pour la première fois, ce nouveau problème technique de manière satisfaisante.

 Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention fournit une composition à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, caractérisée en ce que lesdites phases
10 lamellaires lipidiques hydratées ou lesdits liposomes contiennent au moins en partie un extrait de *Scutellaria*, ou au moins une substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique, en particulier parmi : 2',5,7-trihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou 2'-hydroxy-wogonine), 2',5-dihydroxy-6,6',7,8-tétraméthoxy-flavone (ou skullcap flavone II ou néobaïcaléine), 2',5,5',7-tétrahydroxy-6',8-diméthoxy-flavone, 5-hydroxy-8-méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou wogonin-7-0-D-glucuronide ou oroxindine), 5-hydroxy-7,8-diméthoxy-flavone (ou 7-0-méthyl-wogonine), 5,7-dihydroxy-6-méthoxy-flavone (ou oroxyline A ou 6-0-méthyl-baïcaléine), 4',5,7-trihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou 4'-hydroxy-wogonine), 2',5,6'-trihydroxy-7,8-diméthoxy-flavone, 5,7,8-trihydroxy-flavone (ou norwogonine), 5,6,7-trihydroxy-flavone (ou baïcaléine), 5,8-dihydroxy-6,7-diméthoxy-flavone, 2',3,5,6',7-pentahydroxy-flavone, 4',5,6-trihydroxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou 4'-hydroxy baïcaline), acide 5,6-dihydroxy-flavone-7-0-D-glucuronique méthyl ester (ou baïcaline méthyl ester), 2',5,7-trihydroxy-flavone (2'-hydroxy chrysin), 5,7-dihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou wogonine), 2',5,7-trihydroxy-6',8-diméthoxy-flavone (ou 2-hydroxy-6'-méthoxy-wogonine), 4',5,6,7-tétrahydroxy-flavone (ou 4'-hydroxy-baïcaléine), 5,6-dihydroxy-flavone-7-0-D-glucoside (baïcaléine-7-0-D-glucoside), 5-hydroxy-4',6,7-triméthoxy-flavone (ou salvigénine), 5-hydroxy-6-méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou oroxyline A-7-0-D-glucuronide), 5,6-dihydroxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou baïcaline), acide 5-hydroxy-6-méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronique méthyl ester (ou oroxindine méthyl ester), 5,7-dihydroxy-flavone (ou chrysin).
25
30
35

Pour une description précise de ces substances isolées, on peut se reporter à la description de l'art antérieur précédente, notamment *Planta Medica*, *Journal of Medicinal Plant Research* (1981), vol. 43, pages 194-201, également au document *Chem. Pharm. Bull.*, (1984), vol. 32, pages 5051-5054 ou encore *Chem. Pharm. Bull.* (1988), vol. 36 n^o2, pages 654-661.

Selon un mode avantageux de réalisation de cette composition, ladite substance active est choisie parmi le groupe constitué par la wogonine, la 2'-hydroxy-wogonine, la baïcaléine, la néo-baïcaléine, l'oroxindine et la baïcaline.

Selon une caractéristique particulière de cette composition, celle-ci contient un extrait de *Scutellaria* obtenu par une extraction par solvant, de préférence choisi parmi le groupe consistant d'un solvant polaire, en particulier une solution alcoolique ou hydroalcoolique ou étherée ; d'un solvant organique apolaire comme le n-hexane, le benzène, ou une combinaison des deux.

Selon une variante de réalisation, on effectue en premier lieu une extraction avec un solvant organique polaire, suivie d'une extraction avec un solvant organique apolaire, pour récolter la fraction insoluble dans le solvant apolaire, comme décrit dans *Planta Medica*, *Journal of Medicinal Plant Research*, 1981, vol 43, p 194-201.

Selon une variante de réalisation de cette composition, celle-ci est caractérisée en ce que l'extrait précité de *Scutellaria* seul, ou en mélange avec d'autres substances actives compatibles, est introduit dans la phase lipidique des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

Selon une autre variante de réalisation de cette composition, celle-ci est caractérisée en ce que l'extrait précité de *Scutellaria* seul, ou en mélange avec d'autres substances actives compatibles, est introduit dans la phase aqueuse des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

Selon un mode de réalisation particulier, l'extrait de *Scutellaria* est un extrait choisi parmi le groupe consistant de *Scutellaria Baicalensis*, de *Scutellaria Viscidula*, ou de

Scutellaria Galerikulata. Selon un mode avantageux de réalisation, l'extrait de Scutellaria précité est un extrait de racines de Scutellaria Baicalensis Georgi encore nommé extrait d'Ogon.

05 Selon un deuxième aspect, la présente invention concerne aussi une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, à activité anti-inflammatoire, anti-allergique ou anti-vieillesse, caractérisée en ce qu'elle comprend une composition à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, telle que précédemment définie.

10 De préférence, la proportion en poids de l'extrait sec de Scutellaria ou de toute substance active obtenue à partir d'un tel extrait ou par synthèse chimique est comprise entre 0,0001 et 2 % relativement au poids total de la composition ; encore de préférence est comprise entre 0,001 et 0,4 % relativement au poids
15 total de la composition.

On peut également utiliser de manière plus pratique, un extrait brut d'Ogon disponible dans le commerce, notamment en solution hydroalcoolique à 50 %, qui peut alors être utilisé à raison de 0,005 à 50 %, encore mieux entre 0,05 et 20 % en poids
20 par rapport au poids total de la composition.

De même, cette composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique peut, selon une première variante, être caractérisée en ce que l'extrait précité de Scutellaria, ou toute substance active extraite de celui-ci, seule ou en mélange avec
25 d'autres substances actives compatibles, est introduit dans la phase lipidique des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes, tandis que, selon une autre variante, cette introduction peut être réalisée dans la phase aqueuse des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

30 Dans la présente description et les revendications, le terme "lipidique" dans l'expression "phase lamellaire lipidique" couvre toutes les substances comprenant une chaîne carbonée dite grasse, généralement supérieure à 5 atomes de carbone.

35 Selon l'invention, on utilise des lipides amphiphiles, c'est-à-dire constitués de molécules possédant un groupe hydrophile indifféremment ionique ou non ionique et un groupe lipophile,

ces lipides amphiphiles étant susceptibles de former des phases lamellaires lipidiques en présence d'une phase aqueuse. En particulier, citons parmi ces lipides : les phospholipides, les phosphoaminolipides, les glycolipides, les alcools gras polyoxyéthylénés, les esters de polyols éventuellement polyoxyéthylénés. De telles substances sont par exemple constituées par une lécithine d'oeuf ou de soja, une phosphatidylsérine, une sphingomyéline, un cérébroside ou un stéarate de polyglycérol oxyéthyléné.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre faite en référence à plusieurs exemples de l'invention donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention. Dans les exemples, les pourcentages sont donnés en poids sauf indication contraire.

Exemple 1 de l'invention

A - Préparation d'une composition sous forme de suspension de liposomes avantageusement homogénéisée

On utilise comme extrait d'Ogon un extrait d'Ogon obtenu à partir de racine de Scutellaria Baicalensis Georgi commercialisé par la société japonaise Ichimaru Pharcos Co. Limited, constitué ici du lot n°IT134, appelé "Woogon extract-E", et qui se présente sous la forme d'une solution hydroalcoolique à 50 % volume/volume dans l'éthanol, ayant une densité de 0,931, une teneur en résidu après évaporation de 1,38 % en poids/volume, une teneur en baicaline de 0,16 % en poids/volume et une très faible teneur de baicaléine.

Cet extrait d'Ogon (encore dénommé dans la littérature Ougon ou Woogon) peut être évaporé à sec, ou de manière plus pratique, utilisé tel quel pour préparer une composition sous forme de suspension de liposomes, de la manière suivante :

composition

- extrait d'Ogon
 (Woogon extract n°IT134, solution hydroalcoolique à 50 % d'éthanol)..... 0,5 g

- eau bidistillée..... 47,5 g
- lécithine de soja..... 2,0 g

Cette composition est préparée de la manière suivante :

05 on ajoute tout d'abord l'extrait d'Ogon dans l'eau bidistillée, sous agitation, puis on disperse la lécithine de soja dans cette solution aqueuse.

 Une homogénéisation de cette solution est réalisée en continuant cette agitation pendant environ 2 h.

10 On réalise de préférence une homogénéisation par ultrasons en effectuant une sonication pendant 10 min à 100 W, ce qui permet d'obtenir une dimension de liposomes moyenne de l'ordre de 106,7 nm \pm 0,5 nm.

 Au lieu d'une homogénéisation aux ultrasons, on peut réaliser une homogénéisation sous pression, par exemple selon le procédé décrit dans le document FR-A-2 534 487.

 On observera qu'on peut réaliser diverses dilutions en modifiant la quantité d'extrait ajoutée au départ ou en augmentant le volume de la solution de dispersion, ce qui constitue un procédé
20 aisé de préparation de diverses concentrations en extrait.

 En l'absence d'une dilution, on obtient, après cette étape A, 50 g de suspension homogénéisée correspondant à environ 50 ml.

25 B - Préparation d'une composition de liposomes homogénéisés sous forme de gel

 Cette suspension homogénéisée peut être gélifiée par mélange avec un gel, tel qu'un gel de polymère vinylique, en particulier commercialisé sous la dénomination commerciale
30 Carbopol [®] 940.

 Ainsi, pour préparer ce gel de façon classique, on peut par exemple disperser 0,5 g de Carbopol [®] 940 dans 50 g d'eau en présence d'un conservateur et d'un agent chélatant habituel, puis, après gonflement, on peut, de préférence, neutraliser à pH 7,5 avec
35 de la triéthanolamine.

Ainsi, aux 50 g ou millilitres de suspension homogénéisée obtenus à l'étape A ci-dessus, on ajoute 50 ml dudit gel, pour obtenir un volume total de 100 ml d'environ.

05 Dans cette composition gélifiée, la concentration en extrait sec d'Ogon est d'environ 0,069 % et la concentration en lécithine est de 2 %.

Cette composition ainsi gélifiée, référencée CI.1, sera utilisée dans les essais d'activité donnés plus loin dans la présente description.

10

Exemple 2 selon l'invention

Composition de liposomes contenant de l'extrait d'Ogon dans la phase lipidique, éventuellement gélifiée

15 On prend 1,0 g d'extrait d'Ogon de l'exemple 1 que l'on dissout dans 50 cm³ de chloroforme.

On évapore à sec sous pression réduite dans un évaporateur rotatif à une température de l'ordre de 56°C.

20 On reprend le résidu déposé sur la paroi du ballon rotatif avec 10 ml de méthanol.

On y ajoute 2 g de lécithine de soja, ainsi que 50 ml de chloroforme.

25 On évapore la solution complète sous pression réduite dans le même ballon rotatif à une température d'environ 56°C pour obtenir un film qui s'est déposé sur la paroi du ballon rotatif.

On reprend ensuite ce film par 48,0 g d'eau.

On agite pendant 3 h à l'aide d'un agitateur magnétique pour obtenir ainsi une suspension de liposomes contenant l'extrait d'Ogon au moins en partie dans la phase lipidique.

30 On peut homogénéiser les liposomes par sonication, pendant 10 min à 100 W, dans un bain de glace pour obtenir une suspension de liposomes homogénéisés.

35 On peut, de la même manière qu'à l'exemple 1, gélifier éventuellement cette solution pour obtenir une composition gélifiée ayant une concentration en extrait sec d'Ogon d'environ 0,138 % en poids/volume et une concentration en lécithine de 2 %.

Exemple 3Baicaléine en liposomes

On procède comme à l'exemple 2, sauf qu'on utilise 0,1 g
05 de baicaléine en lieu et place de l'extrait d'Ogon.

Exemple 4Compositions de comparaison

10 4-A On prend 0,5 g de l'extrait d'Ogon de l'exemple 1 que l'on ajoute à 49,5 g d'eau bidistillée et on effectue un mélange sous agitation pendant quelques minutes.

Ensuite, on ajoute 5 g de gel de Carbopol[®] 940 à 1 % préparé comme décrit à l'exemple 1B de manière à obtenir une composition gélifiée de comparaison référencée C.P n^o1.
15

4-B On prépare encore une composition de comparaison témoin référencée C.P n^o2 en mélangeant 50 g d'eau bidistillée et 50 g de gel de Carbopol[®] 940 à 1 % préparé comme décrit à l'exemple 1.

20 4-C On prépare encore une composition de comparaison liposomale sans substance active de la manière indiquée à l'exemple 1, si ce n'est que l'on ne met pas d'extrait d'Ogon. Cette composition est donc formée de 2 g de lécithine de soja, 47,5 g d'eau bidistillée, puis la suspension qui a été homogénéisée aux ultrasons
25 comme indiqué à l'exemple 1A est ensuite gélifiée comme indiqué à l'exemple 1B pour fournir une composition de comparaison référencée C.P n^o3.

Exemple 5

30 Mise en évidence de l'activité anti-allergique et anti-inflammatoire des compositions conformes à l'invention

On vérifie l'utilisation de la composition de l'exemple 1 à titre de composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou
35 cosmétique en effectuant les expérimentations in vivo suivantes :

1 - Mise en évidence de l'activité anti-allergique

L'activité anti-allergique est testée selon le test au DNCB (chloro-1-dinitro-2,4-benzène) chez le cobaye.

05 Pour ce faire, on forme 5 lots de 10 cobayes ayant sensiblement le même poids et ne présentant aucun signe d'allergie détectable.

Les 50 cobayes sont sensibilisés au DNCB par une injection de DNCB à 0,2 % en poids par voie intradermique. Une semaine après, ils reçoivent une application topique de la même solution de
10 DNCB à 0,2 %.

Les cobayes sont ensuite laissés au repos pendant 12 j.

Après cette période, on provoque à nouveau la réaction allergique par une nouvelle application sous patch d'une solution de DNCB à 0,02 %.

15 Pour tester l'activité anti-allergique de la composition selon l'invention de l'exemple n°1 (lot n°1) en comparaison des autres compositions comparatives indiquées ci-après (lot n°2 à lot n°5), les cobayes avaient reçu en application, 1 h avant l'application sous patch, respectivement :

- 20 - pour le lot n°1 : 1 ml d'extrait d'Ogon en liposome (CI 1 de l'exemple 1) (Ogon dans liposomes dans gel)
- pour le lot n°2 : 1 ml d'extrait d'Ogon à 0,5 % en gel (CP n°1 de l'exemple 4-A) (Ogon dans gel)
- pour le lot n°3 : 1 ml de gel (C.P n°2 de l'exemple 4-B) (gel)
- 25 - pour le lot n°4 : 1 ml de liposomes "vides" en gel (C.P n°3 de l'exemple 4-C)
- pour le lot n°5 : aucune application (lot témoin).

L'intensité de la réaction allergique des animaux est notée de 0 à 5, la note 5 étant attribuée à la réaction observée la
30 plus forte.

Le tableau I ci-dessous indique le nombre d'animaux pour chaque note attribuée.

Tableau I

	0	1	2	3	4	5	TOTAL	
05								
	Lot 1 : C.I 1 : ogon dans liposomes dans gel	1	5	2	1	1	-	16
10	Lot 2 : CP 1 : ogon dans gel	-	4	2	1	3	-	23
	Lot 3 : CP 2 : gel	1	4	1	2	1	1	21
15	Lot 4 : CP 3 : liposomes "vides" dans gel	2	2	2	2	2	-	20
20	Lot 5 : témoin	-	-	-	2	6	2	40

Les résultats répertoriés au tableau I montrent très clairement que les réactions allergiques sont en moyenne beaucoup moins fortes chez les cobayes préalablement traités par la suspension de liposomes contenant de l'extrait d'Ogon (lot n°1), par rapport à celles observées chez les animaux des lots n°2 à n°5 recevant des compositions prises à titre de comparaison (lot n°2 à lot n°4) ou sans aucune application (lot n°5).

De plus, on peut observer aussi que l'extrait d'Ogon apparaît nettement plus actif en liposomes par rapport à la forme libre en gel (lot n°2).

Cet essai permet donc de démontrer de manière incontestable l'activité anti-allergique exacerbée obtenue par l'incorporation d'extrait d'Ogon en phases lamellaires lipidiques hydratées ou en liposomes réalisée selon l'invention.

2 - Mise en évidence de l'activité anti-inflammatoire

On met en évidence l'activité anti-inflammatoire de la composition selon l'invention par un test à l'huile de croton, effectué selon la méthode de TONELLI dans la revue Endocrinology, 1965, volume 77, pages 624-634, réalisé sur la souris albinos, selon le protocole suivant :

Les souris sont réparties en sept lots de 8 souris, chaque lot étant traité par un produit donné :

- le lot N⁰ est traité par de l'Ogon dans des liposomes,
- le lot N⁰ est traité avec des liposomes vides dans le gel,
- le lot N⁰3 est traité avec de l'Ogon dans le gel,
- le lot N⁰4 est traité par le gel seul,
- le lot N⁰5 est traité avec du Dectancyl,
- le lot N⁰6 est un lot témoin auquel on applique seulement de l'huile de croton,
- le lot N⁰7 est un autre lot témoin qui ne subit aucune application, donc sans huile de croton.

On applique 0,1 ml du produit à tester sur l'oreille droite 3 h, 2 h et 1 h avant l'application de 0,05 ml d'huile de croton à 0,2 % dans l'acétone.

Pour éviter des phénomènes artéfactuels au niveau de l'absorption des produits, les excipients huileux sont proscrits dans cette étude.

5 h 30 plus tard, les animaux sont sacrifiés.

L'oreille traitée est prélevée et pesée sur une balance de précision (mettler).

La moyenne des poids est effectuée pour chaque lot.

La moyenne des poids témoins sera alors retranchée des résultats obtenus dans les autres lots, pour obtenir les valeurs d'augmentation des poids d'oreilles, par rapport aux animaux normaux.

Le pourcentage de protection des produits testés est alors effectué en ramenant le lot huile de croton à 100 %.

Le tableau II donne les résultats individuels.

Le tableau III présente l'analyse statistique par t de Student.

05 Les résultats du tableau II sont représentés sous la forme d'un histogramme à la figure 1 annexée, la hauteur des barres représente l'importance de la réaction inflammatoire provoquée par l'huile de croton appliquée selon le protocole précédemment indiqué.

10 On peut observer à partir de ces résultats d'essais que l'oedème provoqué par l'huile de croton (mesuré par pesée de l'oreille) est non significativement diminué par les produits appliqués, sauf l'extrait d'Ogon incorporé dans des liposomes conformément à la présente invention, et le Dectancyl.

L'activité du Dectancyl est significativement supérieure à l'activité des autres produits.

15 L'extrait d'Ogon en gel, ainsi que le gel seul ou les liposomes "vides" en gel, n'apporte aucune activité anti-phlogistique.

20 On peut, en outre, observer que l'extrait d'Ogon en liposomes selon l'invention apporte une activité antiphlogistique de 69,6 %, ce qui est remarquable et complètement inattendu pour un homme de l'art.

On donne ci-après divers exemples de compositions dermatologiques, dermo-cosmétiques.

Tableau II

Composition testée	Ogon dans liposomes (ex. 1, CI1)	Liposomes vides dans gel (ex. 3-C) (CP3)	Ogon dans gel (CP1) (ex. 3-A)	Gel seul (ex. 3-B) (CP2)	Dectancyl	Témoin (seulement huile de croton)	Témoin (sans huile de croton)
1	138	161	209	278	121	183	134
2	147	167	194	195	126	192	140
3	146	255	187	190	123	224	130
4	160	190	210	240	121	170	122
5	157	166	208	172	100	188	140
6	165	172	214	202	108	216	135
7	167	175	190	185	133	200	133
8	156	160	194	181		238	138
MOYENNE	154,5	180,7	200,7	205,3	118,8	201,4	134
ECART-TYPE	10,04	31,4	10,5	35,7	11,2	22,8	5,9
MOYENN.PRODUIT MOYENN.TEMOIN	20,5	46,7	66,7	71,3	- 15,2	67,4	
ECART-TYPE	15,9	36,3	16,4	41,6	17,1	28,7	
HC ramené à 100 %	30,4	69,3	98,9	105,7	- 22,5	100	
PROTECTION	69,6%	30,7%	0 %	- 5,7%	122,5		

Tableau III

	OGON DANS LIPOSOMES DANS GEL (Ex.1)(CI1)	LIPOSOMES VIDES DANS GEL (Ex. 3-C)(CP3)	OGON DANS GEL (Ex. 3-A)(CP1)	GEL SEUL (Ex. 3-B)(CP2)	DECTANCYL	TEMOIN (sans huile de croton)
OGON DANS LIPOSOMES DANS GEL (Ex. 1)(CI1)		>*	>***	>**	>***	>***
LIPOSOMES VIDES DANS GEL (Ex. 3-C)(CP3)			NS	NS	>***	NS
OGON DANS GEL (Ex. 3-A)(CP1)				NS	>***	NS
GEL SEUL (Ex. 3-B)(CP2)					>***	NS
DECTANCYL						>***

*** = 0,1 %

** = 1 %

* = 5 %

5 % = 2,14

t = 2,19

Exemple 6 : Crème pour peaux sensibles

On réalise un mélange de suspension de liposomes contenant de l'Ogon avec une émulsion de type huile dans eau dans les proportions suivantes :

Composition de liposomes préparée
suivant l'exemple 1 à 0,2 % d'ex-
trait sec d'Ogon 25 g

Excipient émulsionné huile dans eau qsp 100

On réalise une application quotidienne ou biquotidienne par temps froid et sec.

Exemple 7 : Crème pour le soin du contour des yeux

On réalise un mélange de suspension de liposomes contenant de l'Ogon avec une émulsion de type huile dans eau dans les proportions suivantes :

Composition de liposomes préparée
suivant l'exemple 2 à 0,15 % d'ex-
trait sec d'Ogon 30 g

Excipient émulsionné huile dans eau qsp 100

On réalise une application quotidienne sur les paupières inférieure et supérieure.

Exemple 8 : Lait solaire

On réalise un mélange de suspension de liposomes contenant de l'Ogon avec une émulsion de type huile dans eau dans les proportions suivantes :

Composition de liposomes préparée
suivant l'exemple 2 à 0,15 % d'ex-
trait sec d'Ogon 30 g

05 Excipient émulsionné huile dans
eau chargé en filtres solaires qsp 100

Exemple 9 :

Gel de protection pour peaux sujettes aux allergies

10

Composition de liposomes préparée
suivant l'exemple 1 à 0,2 % d'ex-
trait sec d'Ogon 50 g

15 Excipient gélifié qsp 100

Utilisation en application locale quotidienne pour éviter
l'apparition de réaction allergique ou en diminuer l'ampleur.

20

Exemple 10 : Mascara pour paupières sensibles

Composition de liposomes préparée
suivant l'exemple 2 à 0,15 % d'ex-
trait sec d'Ogon 25 20 g

Emulsion huile dans eau gélifiée
et chargée en pigments qsp 100

Exemple 11 :Composition pour masquer les cernes destinée aux peaux sensibles

05 Composition de liposomes préparée
suivant l'exemple 1 à 0,2 % d'ex-
trait sec d'Ogon 10 g
Emulsion huile dans eau chargée
en pigments qsp 100

10 Exemple 12 : Fond de teint pour peaux sensibles

15 Composition de liposomes préparée
suivant l'exemple 1 à 0,1 % d'ex-
trait sec d'Ogon 20 g
Emulsion huile dans eau chargée
en pigments qsp 100

20 Exemple 13 : Composition anti-allergique et anti-inflammatoire

20 Composition de liposomes préparée
suivant l'exemple 3 à 0,1 % de
baicaléine 20 g
25 Emulsion huile dans eau qsp 100

Exemple 14 :Crème de jour pour retarder le vieillissement de la peau

30 Composition de liposome préparée
selon l'exemple 1 à 0,3 d'extrait
sec d'Ogon 20 g
Excipient émulsionné huile dans eau qsp 100
35 Application quotidienne le matin sur les parties du corps exposées
à la lumière du jour.

REVENDEICATIONS

1. Composition à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, caractérisée en ce que lesdites phases lamellaires lipidiques hydratées ou lesdits liposomes contiennent au moins en partie un extrait de Scutellaria, ou au moins une substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique, en particulier choisi parmi : 2',5,7-trihydroxy-8-méthoxy flavone (ou 2'-hydroxy-wogonine), 2',5-dihydroxy-6,6',7,8-tétraméthoxy-flavone (ou skullcap flavone II ou néobaïcaléine), 2',5,5',7-tétrahydroxy-6',8-diméthoxy-flavone, 5-hydroxy-8-méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou wogonin-7-0-D-glucuronide ou oroxindine), 5-hydroxy-7,8-diméthoxy-flavone (ou 7-0-méthyl-wogonine), 5,7-dihydroxy-6-méthoxy-flavone (ou oroxyline A ou 6-0-méthyl-baïcaléine), 4',5,7-trihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou 4'-hydroxy-wogonine), 2',5,6'-trihydroxy-7,8-diméthoxy-flavone, 5,7,8-trihydroxy-flavone (ou norwogonine), 5,6,7-trihydroxy-flavone (ou baïcaléine), 5,8-dihydroxy-6,7-diméthoxy-flavone, 2',3,5,6',7-pentahydroxy-flavone, 4',5,6-trihydroxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou 4'-hydroxy-baïcaline), acide 5,6-dihydroxy-flavone-7-0-D-glucuronique méthyl ester (ou baïcaline méthyl ester), 2',5,7-trihydroxy-flavone (2'-hydroxy chrysin), 5,7-dihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou wogonine), 2',5,7-trihydroxy-6',8-diméthoxy-flavone (ou 2'-hydroxy-6'-méthoxy-wogonine), 4',5,6,7-tétrahydroxy-flavone (ou 4'-hydroxy-baïcaléine), 5,6-dihydroxy-flavone-7-0-D-glucoside (baïcaléine-7-0-D-glucoside), 5-hydroxy-4',6,7-triméthoxy-flavone (ou salvigénine), 5-hydroxy-6-méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou oroxyline A-7-0-D-glucuronide), 5,6-dihydroxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou baïcaline), acide 5-hydroxy-6-méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronique méthyl ester (ou oroxindine méthyl ester), 5,7-dihydroxy-flavone (ou chrysin).

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite substance active est choisie parmi le groupe constitué par la wogonine, la 2'-hydroxy-wogonine, la baïcaléine, la néobaïcaléine, l'oroxindine et la baïcaline.

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait précité est obtenu par une extraction par solvant, de préférence choisi parmi le groupe consistant d'un solvant polaire, notamment une solution alcoolique ou hydroalcoolique, ou une solution étherée, d'un solvant organique apolaire, comme le n-hexane, le benzène, ou avantageusement une combinaison des deux.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait précité seul ou la substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique d'un tel extrait, est utilisé seul ou en mélange avec d'autres substances actives compatibles.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'extrait précité seul ou ladite substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique est introduit dans la phase lipidique des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'extrait précité ou la substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique précitée est introduit dans la phase aqueuse des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le *Scutellaria* est choisi parmi le groupe consistant de *Scutellaria Baicalensis*, de *Scutellaria Viscidula* ou de *Scutellaria Galericulata*.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'extrait de *Scutellaria* est un extrait de racines de *Scutellaria Baicalensis* Georgi encore appelé extrait d'Ogon.

9. Composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, à activité anti-inflammatoire, anti-allergique ou anti-vieillesse, caractérisée en ce qu'elle comprend une composition à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes contenant au moins en partie un extrait de *Scutellaria*, ou au moins une substance active isolée d'un tel extrait ou

- obtenue par synthèse chimique, en particulier choisi parmi :
2',5,7-trihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou 2'-hydroxy-wogonine), 2',5-
dihydroxy-6,6',7,8-tétraméthoxy-flavone (ou skullcap flavone II ou
néobaïcaléine), 2',5,5',7-tétrahydroxy-6',8-diméthoxy-flavone, 5-
05 hydroxy-8-méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronide (ou wogonin-7-0-D-glu-
curonide ou oroxindine), 5-hydroxy-7,8-diméthoxy-flavone (ou 7-0-
méthyl-wogonine), 5,7-dihydroxy-6-méthoxy-flavone (ou oroxyline A
ou 6-0-méthyl-baïcaléine), 4',5,7-trihydroxy-8-méthoxy-flavone (ou
4'-hydroxy-wogonine), 2',5,6'-trihydroxy-7,8-diméthoxy-flavone,
10 5,7,8-trihydroxy-flavone (ou norwogonine), 5,6,7-trihydroxy-flavone
(ou baïcaléine), 5,8-dihydroxy-6,7-diméthoxy-flavone, 2',3,5,6',7-
pentahydroxy-flavone, 4',5,6-trihydroxy-flavone-7-0-D-glucuro-
nide (ou 4'-hydroxy-baïcaline), acide 5,6-dihydroxy-flavone-
7-0-D-glucuronique méthyl ester (ou baïcaline méthyl ester),
15 2',5,7-trihydroxy-flavone (2'-hydroxy chrysine), 5,7-dihydroxy-8-
méthoxy-flavone (ou wogonine), 2',5,7-trihydroxy-6',8-diméthoxy-
flavone (ou 2'-hydroxy-6'-méthoxy-wogonine), 4',5,6,7-tétrahydroxy-
flavone (ou 4'-hydroxy-baïcaléine), 5,6-dihydroxy-flavone-7-0-D-
glucoside (baïcaléine-7-0-D-glucoside), 5-hydroxy-4',6,7-tri-
20 méthoxy-flavone (ou salvigénine), 5-hydroxy-6-méthoxy-flavone-7-0-
D-glucuronide (ou oroxyline A-7-0-D-glucuronide), 5,6-dihydroxy-
flavone-7-0-D-glucuronide (ou baïcaline), acide 5-hydroxy-6-
méthoxy-flavone-7-0-D-glucuronique méthyl ester (ou oroxindine
méthyl ester), 5,7-dihydroxy-flavone (ou chrysine).
25. 10. Composition cosmétique ou pharmaceutique selon la
revendication 9, caractérisée en ce que ladite substance active est
choisie parmi le groupe constitué par la wogonine, la 2'-hydroxy-
wogonine, la baïcaléine, la néobaïcaléine, l'oroxindine et la baï-
caline.
- 30 11. Composition cosmétique ou pharmaceutique selon la
revendication 9 ou 10 caractérisée en ce que l'extrait précité est
obtenu par une extraction par solvant, de préférence choisi parmi
le groupe consistant d'un solvant polaire, notamment une solution
alcoolique ou hydroalcoolique, ou une solution étherée, d'un
35 solvant organique apolaire, comme le n-hexane, le benzène, ou
avantageusement une combinaison des deux.

12. Composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisée en ce que l'extrait précité seul ou ladite substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique, est introduit seul ou en mélange avec d'autres substances actives compatibles dans la phase lipidique des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

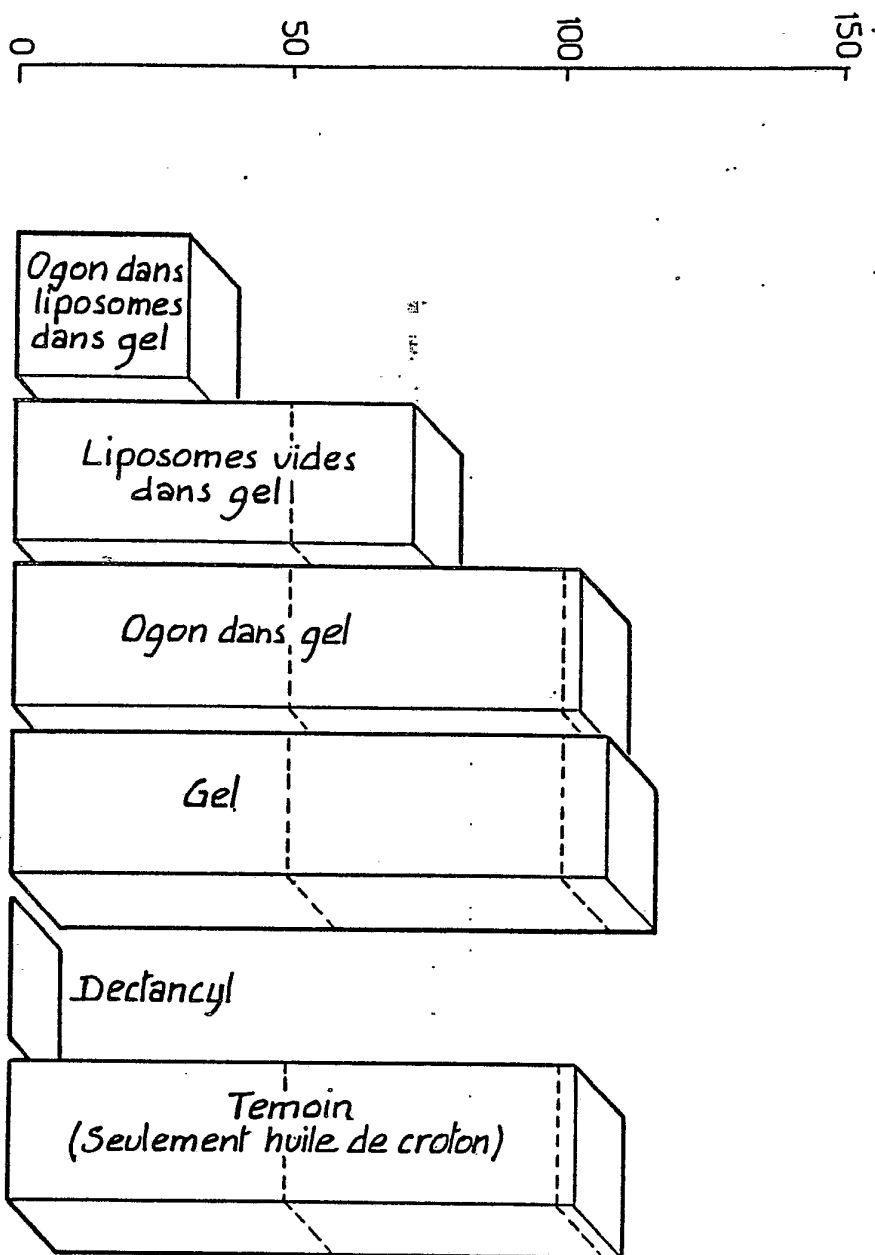
13. Composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisée en ce que l'extrait précité ou la substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique est introduit seul ou en mélange avec d'autres substances actives compatibles dans la phase aqueuse des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

14. Composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisée en ce que l'extrait précité ou la substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique est introduit seul ou en mélange avec d'autres substances actives compatibles dans la phase aqueuse des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

15. Composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 9 à 14, caractérisée en ce que le *Scutellaria* est choisi parmi le groupe consistant de *Scutellaria Baicalensis*, *Scutellaria Vascidula* ou de *Scutellaria Galericulata*.

16. Composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 9 à 15, caractérisée en ce que l'extrait de *Scutellaria* est un extrait de racines de *Scutellaria Baicalensis* Georgi encore appelé extrait d'Ogon.

17. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique, selon l'une des revendications 9 à 16, caractérisée en ce que la proportion en poids d'extrait de *Scutellaria*, exprimée en extrait sec ou de la substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique précitée, est comprise entre 0,0001 et 2 %, de préférence entre 0,001 et 0,4 % en poids par rapport au poids total de la composition.



ACTIVITE ANTIPHLOGISTIQUE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 89/00020

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁴ A 61 K 9/50; A 61 K 7/00; A 61 K 35/78		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	Patent Abstracts of Japan, volume 10, Nr. 208, (C-361) (2264) 22 July 1986 & JP, A, 6150918 (ICHIMARU FUARUKOSU K.K.) 13 March 1986, see the whole document cited in the application --	1,9
Y	Patent Abstracts of Japan, volume 4, Nr. 186, (C-36) (668) 20 December 1980 & JP, A, 55127309 (HADASHIYOUHIN KAGAKU KAIHOU KENKYUSHO K.K.) 2 October 1980, see the whole document cited in the application --	1;9
Y	Chemical Abstracts, volume 93, Nr. 5, 4 August 1980, (Columbus, Ohio, US) O.L. Podhajcer et al.: "Effect of liposome-encapsulated quercetin on DNA synthesis, lactate production and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate level in Ehrlich asciters tumor cells", see page 36, abstract Nr. 36862s & Cancer Res. 1980, 40 (4), 1344-50 ./.	1,5,6,9, 12,13
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
8 March 1989 (08.03.89)	4 April 1989 (04.04.89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category*	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
Y	EP, A, 0224837 (RÖHM PHARMA) 10 June 1987, see abstract:, claims 1,2,8,13 ----- EP 1987	1,5,6,9, 12,13

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 8900020
SA 26550

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/03/89. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

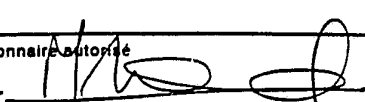
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0224837	10-06-87	JP-A- 62132819	16-06-87
		DE-A- 3542773	11-06-87

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 89/00020

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁴ : A 61 K 9/50; A 61 K 7/00; A 61 K 35/78		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ¹⁰	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
Y	Patent Abstracts of Japan, vol. 10, no. 208, (C-361)(2264) 22 juillet 1986 & JP, A, 6150918 (ICHIMARU FUARUKOSU K.K.) 13 mars 1986, voir le document en entier (cité dans la demande)	1,9
Y	Patent Abstracts of Japan, vol. 4, no. 186, (C-36)(668) 20 décembre 1980 & JP, A, 55127309 (HADASHIYOUHIN KAGAKU KAIHOU KENKYUSHO K.K.) 2 octobre 1980, voir le document en entier (cité dans la demande)	1,9
Y	Chemical Abstracts, vol. 93, no. 5, 4 août 1980 (Columbus, Ohio, US) O.L. Podhajcer et al.: "Effect of liposome-encapsulated quercetin on DNA synthesis, lactate production and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate level in	1,5,6,9,12,13
<p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
8 mars 1989	04.04.89	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé M. VAN MOL 	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	<p>Ehrlich asciters tumor cells", voir page 36, abrégé no. 36862s & Cancer Res. 1980, 40(4), 1344-50</p> <p>--</p> <p>EP, A, 0224837 (RÖHM PHARMA) 10 juin 1987, voir l'abrégé; revendications 1,2,8,13</p> <p>-----</p>	<p>1,5,6,9, 12,13</p>

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 8900020
SA 26550

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 21/03/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0224837	10-06-87	JP-A- 62132819	16-06-87
		DE-A- 3542773	11-06-87

EPO FORM 1047Z