

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 876 912**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **04 11350**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 36/00** (2006.01), A 61 K 31/56, 31/522, A 61 P
3/04, A 61 Q 19/06

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.10.04.

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 et FIORENTINO
JULIA.*

⑦3 Titulaire(s) :

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

⑤4 **NOUVELLE UTILISATION DE GUGGULIPIDES EN THERAPEUTIQUE ET EN COSMETIQUE.**

⑤7 L'invention concerne une nouvelle utilisation de guggulipides.

Les guggulipides sont obtenus par extraction à l'acétate d'éthyle de la gomme-résine provenant de l'écorce de *Commiphora mukul*, séchée et broyée, pour la préparation de compositions pharmaceutiques et cosmétiques.

Application au traitement des surcharges adipeuses et de la cellulite.

FR 2 876 912 - A1



La présente invention concerne une nouvelle utilisation de guggulipides en thérapeutique et en cosmétique, plus particulièrement pour le traitement des surcharges adipeuses et de la cellulite.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
35 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, ou surcharges graisseuses localisées.

Les surcharges adipeuses 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 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.

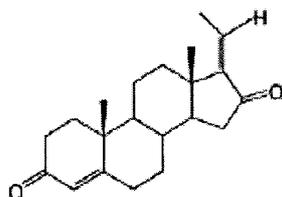
Aussi, il existe un besoin constant de mettre au point des compositions susceptibles de procurer un effet lipolytique utile dans le traitement des surcharges adipeuses, tant sur les plans cosmétique que thérapeutique. L'effet lipolytique d'une substance peut s'évaluer par sa capacité à déstocker les 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 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.

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. 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 circulatoire. La caféine, et divers dérivés de la caféine, ont une action sur les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques des membranes adipocy-

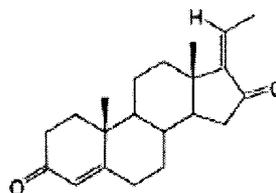
taires. En particulier, la caféine peut contribuer à diminuer l'œdème et la rétention d'eau, à augmenter la lipolyse et à limiter le stockage des graisses. Toutefois, la caféine à concentration élevée peut entraîner des effets secondaires, par exemple des palpitations, chez certains sujets. C'est pourquoi des dérivés ou des associations à base de caféine ont été proposés, et par exemple des caféine carboxylates comme dans le brevet FR 2.639.541 et l'association de caféine et d'extraits d'algues comme dans le brevet FR 2.490.492.

10 Les guggulipides sont extraits de la plante *Commiphora mukul* (guggul) de la famille des burséracées, qui est un arbuste à branches épineuses originaire des régions arides de l'Inde, du Pakistan et du Bangladesh. Cette plante est très utilisée depuis de nombreuses années en médecine ayurvédique dans diverses applications. L'intérêt du guggul provient de l'exsudat résineux qui est extrait de l'écorce après incision, puis séché et fragmenté, et contient des guggulipides présentant une activité anti-inflammatoire, hypocholestérolémiante et hypolipémiante, utile pour le traitement de l'obésité, de l'hypocholestérolémie et de l'arthrite en administration par voie interne. Plus récemment, le brevet EP 766.510 décrit l'utilisation d'un extrait lipophile de la résine de *Commiphora mukul* en application topique pour la pigmentation de la peau et des cheveux, et le brevet EP 1.238.590 décrit un additif alimentaire à base d'extrait de guggul désodorisé.

Les guggulipides sont généralement obtenus par extraction à l'acétate d'éthyle de la gomme-résine (exsudat) provenant de l'écorce de *Commiphora mukul* (guggul), préalablement séchée et broyée. L'activité hypolipidémique des guggulipides est principalement due à la présence de deux isomères dérivés du pregnane, la Z-guggulstérone et la E-guggulstérone, qui ont pour effet de diminuer les taux de LDL et VLDL-cholestérol et d'augmenter le taux de HDL-cholestérol. Ces isomères sont représentés par les formules générales suivantes.



E-guggulstérone



Z-guggulstérone

Les structures et propriétés de ces dérivés sont décrites notamment par I. Kimura et al., *Bioorganic Med. Chem. Letters*, vol. 11 (8) (23/04/2001) pp. 985-989 et par J. Wu et al., *Molecular Endocrinology*, 16 (7) pp. 1590-1597 (2002).

Les études réalisées par la demanderesse sur les récepteurs cellulaires et la protection des cellules dendritiques ont maintenant démontré de manière inattendue que les guggulipides présentent un effet lipolytique vérifié par son action sur les adipocytes humains en culture, se traduisant par la compétition de cet extrait, appliqué par voie externe, vis-à-vis des récepteurs du neuropeptide Y et des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques.

La présente invention a donc pour objet une nouvelle utilisation de guggulipides et/ou de leurs composants en une concentration appropriée, pour préparer des compositions cosmétiques et pharmaceutiques destinées au traitement et à la prévention des surcharges adipeuses et de la cellulite.

L'invention a également pour objet l'utilisation de guggulipides, et/ou de la Z-guggulstérone et de la E-guggulstérone, 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 de guggulipides, et/ou de la Z-guggulstérone et de la E-guggulstérone, 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 de guggulipides sur la zone de la peau nécessitant un tel traitement.

Enfin, l'invention a pour objet l'utilisation combinée de guggulipides et d'un agent lipolytique et/ou d'un agent veinotonique, pour préparer des compositions cosmétiques et pharmaceutiques destinées au traitement et à la prévention des surcharges adipeuses et de la cellulite, ainsi que les compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques à usage topique contenant une telle combinaison.

Les agents lipolytiques peuvent être choisis parmi les bases xanthiques, les extraits d'algues, les silanols, le *Coleus forskohlii* et le *Garcinia cambodgia*.

Les agents veinotoniques avantageusement utilisés dans les compositions de l'invention en combinaison avec le guggulipide peuvent être choisis parmi les extraits végétaux à saponosides, les extraits végétaux à coumarine, et les extraits végétaux à flavonoïdes.

Suivant une forme avantageuse de réalisation, les compositions utilisées dans l'invention contiennent en outre un agent restructurant, qui aide à la restructuration du tissu conjonctif et améliore l'élasticité de la peau.

Les composés à effet lipolytique avantageusement associés aux guggulipides peuvent être une base xanthique, telle que la caféine, la théophylline et la théobromine, isolément ou en association, et de préférence la caféine.

Les bases xanthiques sont constituées par les trois bases puriques, à savoir la caféine, la théophylline et la théobromine. La caféine, la théophylline et la théobromine 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
5 l'obtenir par synthèse en méthylant la théobromine et la théophylline.

Les extraits d'algues utilisables dans l'invention comme agent lipolytique peuvent être choisis parmi *Gelidium cartilagineum*, des *Fucus* et des laminaires.

10 Les silanols peuvent agir en stimulant l'adényl cyclase qui cyclise l'AMP en AMPc, et ils renforcent ainsi l'action lipolytique.

Le *Coleus forskohlii*, utilisé en médecine ayurvédique, stimule l'adényl cyclase au niveau de l'adipocyte, tandis que
15 le *Garcinia cambodgia*, riche en acide hydroxy-citrique, limite la synthèse des acides gras et l'accumulation des triglycérides.

Un activateur de la lipoprotéine lipase peut aussi être incorporé dans les compositions de l'invention.

20 L'agent veinotonique préférentiellement associé aux guggulipides est un extrait végétal contenant des saponosides, des coumarines ou des flavonoïdes.

Les plantes à saponosides ont une activité veinotonique importante ainsi que des propriétés anti-inflammatoires et
25 anti-oedémateuses. Elles ont aussi fréquemment des propriétés vasoconstrictives favorisant la circulation capillaire ainsi que des propriétés décongestionnantes améliorant la circulation lymphatique. Ces plantes peuvent être choisies parmi le fragon (*Ruscus aculeatus* dont on extrait la ruscogénine), le
30 lierre (qui fournit l'hédéragénine), le maronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum* dont on extrait l'escine).

Les plantes à coumarine procurent une action anti-oedémateuse, vasculo-protectrice et veinotonique, et peuvent être choisies parmi le maronnier d'Inde (dont on extrait l'escu-

loside), et le melilot (*Melilotus officinalis*, dont on extrait le mélilotoside qui s'hydrolyse en coumarine).

Les plantes à flavonoïdes ont pour effet de diminuer la fragilité capillaire et de renforcer la résistance des vais-
5 seaux. Elles peuvent être choisies parmi le gingko (*Gingko biloba*) et le *Sophora japonica* dont on peut extraire la troxérutine.

Les restructurants éventuellement ajoutés aux compositions utilisées dans la présente invention peuvent être
10 choisis parmi les silanols, la *Centella asiatica*, l'hespéritine méthyl chalcone et les alpha-hydroxy acides.

La *Centella asiatica* est un stimulant de la synthèse du collagène et des mucopolysaccharides par les fibroblastes. De plus, il exerce une action positive sur les symptômes de
15 l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs. L'hespéritine méthyl chalcone possède une action anti-glycation et empêche la rigidification des fibres de collagène entre elles. Les AHA, ou alpha-hydroxy acides, sont connus pour améliorer la pénétration des actifs grâce à leur action
20 kératolytique.

Les expérimentations effectuées ont montré que l'activité lipolytique des guggulipides était essentiellement due à la Z-guggulstérone et à la E-guggulstérone qu'ils contiennent. L'invention s'étend donc à l'utilisation de guggulipides et/ou
25 des Z-guggulstérone et E-guggulstérone qu'ils contiennent, éventuellement isolés.

Plus particulièrement, il a été démontré que

- une composition à base de guggulipides procure une protection vis-à-vis de l'inhibition du TNF α (facteur onco-
30 nécrosant) dès la concentration de 0,5 à 1%, ce qui laisse supposer une action sur les prostanoides, et par conséquent sur la lipogénèse.

- les prostanoides tels que la prostaglandine E2 sont des molécules qui stimulent la lipogénèse après fixation sur les
35 récepteurs des adipocytes, et cette stimulation est médiée par

la phospholipase C. Aussi, comme indiqué plus loin, l'effet lipolytique des guggulipides est démontré par son effet de blocage de la fixation des prostanoïdes sur leur récepteur par compétition avec eux.

5 - le neuropeptide Y est un neurotransmetteur qui stimule la pénétration des glucides par les adipocytes après fixation sur son récepteur, et cette accumulation de glucides par les cellules des tissus adipeux augmente leur capacité à synthétiser et à stocker les lipides. Or, les études effectuées par
10 la demanderesse ont montré que le guggulipide entre en compétition avec le récepteur du neuropeptide Y et possède donc une activité lipolytique.

Les guggulipides utilisés dans les compositions de la présente invention peuvent être obtenus par extraction à
15 l'acétate d'éthyle de la gomme-résine provenant de l'écorce de *Commiphora mukul*, séchée et broyée, suivant les techniques usuelles d'extraction.

Préparation des adipocytes humains en culture

L'étude a été réalisée sur des adipocytes humains en
20 culture, par la méthode de la liaison du neuropeptide Y et des prostanoïdes sur leurs récepteurs au niveau de la cellule adipocytaire.

Les adipocytes sont obtenus par prélèvement du tissu adipeux à partir d'une chirurgie plastique (peau entière),
25 conservé à température ambiante dans un milieu de conservation 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
30 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 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
5 par un tampon isotonique KBR pour éliminer toute trace de collagénase. Après addition de 3,5% de BSA, le pH est ajusté à 7,5 et le tampon est filtré (filtre 0,22 μ m).

Compétition vis-à-vis des récepteurs α -2 adrénergiques

Les prostanoïdes comme la prostaglandine E2 sont des
10 molécules qui stimulent la lipogénèse après fixation sur les récepteurs des adipocytes. Une méthode pour démontrer l'effet lipolytique d'une substance consiste donc à bloquer la fixation des prostanoïdes sur leur récepteur par compétition avec eux.

15 L'effet de compétition des guggulipides de l'invention vis-à-vis des récepteurs α -2 adrénergiques est vérifié comme indiqué ci-après.

Les adipocytes humains en culture sont répartis en plusieurs lots incubés pendant 1 heure sous agitation. La
20 réaction de liaison est réalisée en présence de 3 H-C-PGE2 (43,8 Ci/mmol). Le lot n° 1 est un témoin négatif ne contenant pas de guggulipide et sans traitement. Le lot n° 2 est un témoin positif ne contenant pas de guggulipide et soumis au traitement. Les lots n° 3, n° 4 et n° 5 contiennent respectivement
25 0,5%, 1% et 5% en poids de guggulipides suivant l'invention.

Le tableau 1 des résultats indiqués ci-dessous montre que les guggulipides entrent en compétition avec la PGE2 et bloquent la fixation sur les récepteurs des adipocytes, de manière significative, dès la concentration de 0,5% en poids.

Tableau 1

	Cpm \pm écart type	Variation %
Témoin (lot n° 2)	12002 \pm 615	
Guggulipides à 0,3% (lot 3)	11410 \pm 704	- 5 (ns)
Guggulipides à 0,5% (lot 4)	9726 \pm 481	- 19
Guggulipides à 1% (lot 5)	9453 \pm 803	- 21

ns = non significatif

Les résultats sont exprimés en coups par minute (Cpm).

5 Compétition vis-à-vis du récepteur du neuropeptide Y

L'effet de compétition des guggulipides de l'invention vis-à-vis du récepteur du neuropeptide Y est vérifié comme indiqué ci-après.

Les adipocytes sont répartis en plusieurs lots comme
10 indiqué ci-dessus, mais la réaction de liaison est réalisée en présence de $^{125}\text{I-NY}$ (73,3 Ci/mmol).

On sait que le neuropeptide Y est un neurotransmetteur qui stimule la pénétration des glucides par les adipocytes après fixation sur son récepteur.

15 Les résultats indiqués au tableau 2 ci-dessous montrent que les guggulipides entrent en compétition avec le neuropeptide Y et bloquent sa fixation sur son récepteur dès la concentration de 0,5% en poids, en limitant sa capacité à synthétiser et stocker des lipides.

Tableau 2

	Cpm \pm écart type	Variation %
Témoin (lot n° 2)	8321 \pm 415	
Guggulipides à 0,3% (lot 3)	7852 \pm 523	- 6 (ns)
Guggulipides à 0,5% (lot 4)	7232 \pm 385	- 13
Guggulipides à 1% (lot 5)	6805 \pm 293	- 18

Ces résultats mettent en évidence l'effet lipolytique des guggulipides de l'invention, dès la concentration de 0,5% en poids.

Dosage enzymatique du glycérol

L'efficacité de des guggulipides suivant la présente invention a aussi été 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 en glycérol et en acides gras libres.

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 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 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⁻ pour procurer le lactate-NAD.

On utilise un tampon glycyilglycine (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 (A₁), et dans un deuxième temps à démarrer la réaction 1) en ajoutant la glycérokinase. La DO résultante est alors mesurée à 385 nm (A₂). 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 les guggulipides présentent un effet lipolytique significatif aux doses testées. Les lots 1, 3, 4 et 5 sont les mêmes que dans les tests précédents. Le lot 2 est un témoin positif traité par la caféine à la concentration de 0,4%.

Tableau 1

	glycérol (mg/l)	augmentation %
Témoin (lot n° 2)	42,7 ± 3,9	
Témoin positif (caféine à 0,4%)	56,9 ± 2,7	+ 33%
Guggulipides à 0,3% (lot 3)	43,8 ± 7,5	+ 2%
Guggulipides à 0,5% (lot 4)	47,3 ± 2,2	+ 10%
Guggulipides à 1% (lot 5)	49,9 ± 1,3	+ 16%

Ces résultats mettent en évidence l'effet lipolytique des guggulipides suivant l'invention, dès la concentration de 0,5% en poids.

5 La teneur en guggulipides des compositions suivant la présente invention est généralement comprise entre 0,05 et 20%, et de préférence entre 1 et 10% par rapport au poids total de la composition, pour procurer les meilleurs effets lipolytiques.

10 Lorsque le guggulipide est associé à un agent lipolytique tel que la caféine, dans des compositions comprenant des teneurs relativement élevées en caféine et en guggulipide, il peut être avantageux d'utiliser un milieu comportant une phase aqueuse présentant une constante diélectrique d'environ 60,
15 par exemple au moyen d'un milieu présentant un degré alcoolique (par exemple éthylique) d'environ 30%.

Les compositions conformes à la présente invention sont de préférence administrables par voie topique. Suivant la terminologie classique, l'administration par voie topique
20 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,
25 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
30 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
35 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.

5 On peut aussi ajouter avantageusement un composé accélérant la microcirculation et augmentant la température locale, tel que par exemple le nicotinate de méthyle, afin de faciliter l'élimination des glycérides.

10 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
15 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.

20 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
25 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.

30 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 émulsion-
35 nants 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 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 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-
5 dodécanol, le polyéthylène glycol, l'adipate d'éthyl-2 hexyle, ou encore des huiles de silicones telles que le méthyl phényl polysiloxane, la diméthicone, la cyclométhicone, la cyclo-méthicone/diméthicone copolyol, la phényl diméthicone.

La composition peut aussi contenir un solvant choisi en
10 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 spécifique tel que le propylène glycol, un éther de diéthylène glycol, ou un alcool, en particulier l'éthanol.

15 Le pH de la composition est de préférence compris entre 5,5 et 7,5, et peut être ajusté, selon les compositions, par 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
20 présentée sous les formes classiquement utilisées pour une application topique, c'est-à-dire sous forme de gel, lotion, émulsion (en particulier crème ou lait), patchs transdermiques, masque ou pommade, contenant des excipients et supports usuels compatibles et pharmaceutiquement acceptables. Ces
25 formes d'administration par voie topique sont préparées par les techniques connues, et par exemple, dans le cas d'une 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
30 de crèmes, on préfère utiliser des émulsions à structure lamellaire contenant peu de produits éthoxylés ou n'en contenant pas du tout. Les guggulipides sont de préférence préalablement chauffés avant d'être incorporés à la phase grasse, tandis que la caféine éventuellement utilisée en

association est introduite dans la phase aqueuse ou alcoolique.

A titre d'exemple, on peut préparer des compositions 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.

Les exemples de compositions à base 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

Un gel amincissant à base de guggulipides ayant la composition indiquée ci-après est préparé suivant les techniques usuelles :

	Guggulipides	2,0
	EDTA trisodique	0,1
	glycérine	2,0
	octyldodécanol	2,0
20	polymère carboxyvinyle	0,5
	triglycéride caprique / caprylique	3,0
	éthoxy diglycol	2,0
	trométhamine	0,6
	copolymère acrylate de sodium / laurate de	
25	diméthyl acryloyle	0,5
	trométhamine	0,6
	phényl diméthicone	1,0
	extrait glycolique de lierre	4,0
	ruscogénines	0,1
30	caféine	1,5
	conservateurs	0,6
	parfum	0,2
	Eau déminéralisée	q.s.p. 100,00

Ce gel amincissant est utilisé en application topique, une à deux fois par jour sur les zones de la peau à traiter, pendant une période de 8 semaines. Les premiers effets peuvent être observés dès la fin de la 2^{ème} semaine.

5 Les essais effectués sur un groupe de 20 volontaires ont permis d'observer une diminution significative des capitons graisseux. Une réduction de 0,2 à 2,0 cm de tour de cuisse est constatée en fin de 4^{ème} semaine de traitement, et de 0,5 à 2,5 cm en fin de 8^{ème} semaine chez 70% des volontaires suivant
10 le traitement.

Exemple 2

Une huile drainante amincissante à base de guggulipides ayant la composition indiquée ci-après est préparée suivant les techniques usuelles :

15	guggulipides	1,5
	extrait huileux de thé vert	5,0
	extrait huileux de café vert	5,0
	extrait huileux de Chondrus crispus (dans l'huile de noisette)	5,0
20	éthoxy diglycol	5,0
	nicotinate de méthyle	0,2
	extrait de Kigelia africana (dans glycérides caprique / caprylique)	4,0
	parfum	1,0
25	triglycéride caprique / caprylique	qsp 100,0

Les extraits huileux utilisés dans la composition ci-dessus sont obtenus dans un mélange de triglycérides caprique / caprylique.

Exemple 3

30 Une crème amincissante à base de guggulipides ayant la composition indiquée ci-après est préparée suivant les techniques usuelles :

	guggulipides		3,0
	glycérine		2,0
	EDTA trisodique		0,1
	butylène glycol		4,0
5	gomme xanthane		0,2
	cétéaryl glucoside		4,0
	alcool cétylique		1,0
	tristéarine		0,8
	stéarate d'acétyl glycol		0,8
10	phényl diméthicone		1,0
	cyclopentasiloxane		4,0
	tocophérol		0,7
	copolymère acrylate de sodium / laurate de diméthyl acryloyle		0,5
15	isohexadécane		0,3
	Polysorbate 80		0,8
	extrait glycolique de lierre		2,0
	théophylline		1,0
	conservateurs		0,8
20	parfums		0,1
	Eau déminéralisée	q.s.p.	100,00

REVENDEICATIONS

1. Utilisation de guggulipides et/ou de la Z-guggulstérone et de la E-guggulstérone, pour préparer une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée au traitement et à la prévention des surcharges adipeuses et de la cellulite.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les guggulipides sont obtenus par extraction à l'acétate d'éthyle de la gomme-résine provenant de l'écorce de *Commiphora mukul*, séchée et broyée.
- 10 3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la teneur en guggulipides est comprise entre 0,05 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 15 4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la teneur en guggulipides est comprise entre 1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 20 5. Utilisation de guggulipides et/ou de la Z-guggulstérone et de la E-guggulstérone, pour la préparation d'un médicament à effet lipolytique pour le traitement des surcharges adipeuses et de la cellulite.
- 25 6. Utilisation de guggulipides en combinaison avec un agent lipolytique et/ou un agent veinotonique pour préparer une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée au traitement et à la prévention des surcharges adipeuses et de la cellulite.
- 30 7. Composition cosmétique et/ou pharmaceutique à usage topique destinée au traitement et à la prévention des surcharges adipeuses et de la cellulite, caractérisée en ce qu'elle comprend des guggulipides et un agent lipolytique et/ou un agent veinotonique.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'agent lipolytique est choisi parmi les bases xanthiques, les extraits d'algues, les silanols, le *Coleus forskohlii* et le *Garcinia cambodgia*.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que la base xanthique est la caféine.

10. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'agent veinotonique est choisi parmi les extraits végétaux à saponosides, les extraits végétaux à coumarine, et les extraits végétaux à flavonoïdes.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un agent restructurant.

12. 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 guggulipides selon la revendication 1 sur la zone de la peau nécessitant un tel traitement.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la composition comprend en outre un agent lipolytique et/ou un agent veinotonique.



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

N° d'enregistrement
national

FA 657202
FR 0411350

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		
X	SATYAVATI G V: "GUGGULIPID: A PROMISING HYPOLIPIDAEMIC AGENT FROM GUM GUGGUL (COMMIPHORA WIGHTII)" ECONOMIC AND MEDICINAL PLANT RESEARCH, vol. 5, 1991, pages 47-82, XP001039709 * le document en entier *	1-6,12	A61K31/56 A61P3/04 A61K7/48 A61K35/78
X	AGRAWAL H ET AL: "HPTLC method for guggulsterone - I. Quantitative determination of E- and Z-guggulsterone in herbal extract and pharmaceutical dosage form" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US, vol. 36, no. 1, 21 septembre 2004 (2004-09-21), pages 33-41, XP004553432 ISSN: 0731-7085 * le document en entier *	1-6	
X	JAIN A P ET AL: "STUDY OF LONG TERM EFFECTS OF OLEO-RESIN OF COMMIPHORA MUKUL (GUGGUL) ON SERUM LIPIDS AND BODY WEIGHT" CLINICIAN, G.D. SEARLE, CHICAGO, IL, US, vol. 51, no. 8, 1987, pages 664-668, XP000872087 ISSN: 0090-0516 * le document en entier *	1-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
E	US 2005/025844 A1 (BOLDT MATTHIAS) 3 février 2005 (2005-02-03) * le document en entier *	1-13	
E	US 2004/253327 A1 (NIAZI SARFARAZ K ET AL) 16 décembre 2004 (2004-12-16) * colonne 5, alinéa 19 - alinéa 21 *	1-13	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 juillet 2005		Panzica, G	
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			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 3



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 657202
FR 0411350

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			
X	WO 2004/069262 A (ORCHID CHEMICALS & PHARMACEUTICALS LTD; JINDAL, KOUR, CHAND; RAO, CANA) 19 août 2004 (2004-08-19) * abrégé * *revendications *	1		
X	WO 2004/060906 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH; PRATAP, RAM; SINGH, DHA) 22 juillet 2004 (2004-07-22) * le document en entier *	1		
X	WO 01/05356 A (NATROL, INC) 25 janvier 2001 (2001-01-25)	1-6		
Y	* le document en entier *	7-10,12, 13		
X	EP 0 997 149 A (PROLAB NUTRITION, INC) 3 mai 2000 (2000-05-03) * le document en entier *	1		
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199118 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1991-128483 XP002335908 & JP 03 066623 A (AAMU KK) 22 mars 1991 (1991-03-22) * abrégé *	1		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Y,D	US 5 030 451 A (TREBOSC ET AL) 9 juillet 1991 (1991-07-09) * le document en entier *	7-10,12, 13		
X	EP 1 238 590 A (UNILEVER N.V) 11 septembre 2002 (2002-09-11) * le document en entier *	1		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur		
13 juillet 2005		Panzica, G		
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				

3
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0411350 FA 657202**

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 13-07-2005

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
US 2005025844 A1	03-02-2005	AUCUN	
US 2004253327 A1	16-12-2004	AUCUN	
WO 2004069262 A	19-08-2004	WO 2004069262 A1	19-08-2004
WO 2004060906 A	22-07-2004	US 2004186306 A1 WO 2004060906 A1 AU 2003200852 A1	23-09-2004 22-07-2004 29-07-2004
WO 0105356 A	25-01-2001	AU 6221500 A WO 0105356 A2	05-02-2001 25-01-2001
EP 0997149 A	03-05-2000	US 6113949 A AT 214613 T CA 2267488 A1 DE 69901051 D1 EP 0997149 A1 GB 2343115 A	05-09-2000 15-04-2002 27-04-2000 25-04-2002 03-05-2000 03-05-2000
JP 3066623 A	22-03-1991	AUCUN	
US 5030451 A	09-07-1991	FR 2639541 A1 CA 2004092 A1 EP 0371874 A1	01-06-1990 29-05-1990 06-06-1990
EP 1238590 A	11-09-2002	EP 1238590 A1	11-09-2002