

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 741 799

②① N° d'enregistrement national : **95 14320**

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 7/48, 31/40

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 04.12.95.

③⑦ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 06.06.97 Bulletin 97/23.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL SOCIETE ANONYME —
FR.

⑦② Inventeur(s) : DE LACHARRIERE OLIVIER et
BRETON LIONEL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : L'OREAL.

⑤④ UTILISATION DE MELATONINE DANS UNE COMPOSITION POUR TRAITER LES SIGNES CUTANES DES
ETATS DE FATIGUE.

⑤⑦ La présente invention a pour objet l'utilisation de méla-
tonine ou de ses analogues dans une composition à usage
topique en tant qu'agent traitant les signes cutanés des
états de fatigue.

FR 2 741 799 - A1



- 5 La présente invention a pour objet l'utilisation de mélatonine ou de ses analogues dans une composition à usage topique en tant qu'agent traitant les signes cutanés des états de fatigue.

Lors des états de fatigue dus principalement au stress, à une carence en sommeil ou encore
10 à un état dépressif ou anxio-dépressif, l'apparence d'un individu est modifiée, particulièrement au niveau de la peau du visage, celui-ci présentant un aspect de "masque de fatigue" ou de "masque de stress". En effet, dans ces états, on note plus particulièrement au niveau du visage les signes cutanés suivants : un aspect cerné et/ou tiré du visage avec éventuellement apparition ou accentuation des cernes périorbitales, relâchement du tissu
15 sous palpébral ("poches sous les yeux") et/ou accentuation des rides d'expression; un aspect terne, jaune cireux et/ou blanchâtre; une peau hyper-réactive. Par peau hyper-réactive, on entend une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons, ou par des picotements à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte
20 concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. Cette hyper-réactivité se peut se traduire également par une hyper-réactivité des annexes cutanées, notamment sudorales, avec hypersudation de la face au moindre effort ou émotion. Ces signes peuvent également être associés à des dartres et/ou des rougeurs cutanées et/ou des squames.

25 Il est décrit que la mélatonine peut être utilisée par voie topique sur la peau en vue d'augmenter l'activité endogène d'oestrogènes. Dans ce sens, il est connu d'améliorer l'apparence physique et la texture de la peau vieillissante, de traiter l'acné vulgaris et la séborrhée d'adolescents ou encore de traiter l'aspect sec et la perte de texture de la peau de femmes pré- ou post-ménopausées. Ainsi, la mélatonine est connue comme étant
30 destinée à traiter des désordres cutanés chroniques.

La Demanderesse vient de découvrir que la mélatonine ou ses analogues peut être utilisée de manière topique pour traiter des désordres cutanés aigus et plus particulièrement pour traiter les signes cutanés des états de fatigue générale.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation de mélatonine ou de ses analogues dans une composition à usage topique en tant qu'agent traitant les signes cutanés des états de fatigue.

5 La composition est de préférence une composition cosmétique. Cependant, cette composition peut être aussi une composition dermatologique. Dans ce cas, la présente invention a également pour objet l'utilisation de mélatonine ou de ses analogues dans la préparation d'une composition dermatologique à usage topique destinée à traiter les signes cutanés des états de fatigue.

10

Parmi les signes cutanés des états de fatigue, on peut citer plus particulièrement un aspect cerné et/ou tiré du visage avec éventuellement apparition ou accentuation des cernes périorbitales, relâchement du tissu sous palpébral ("poches sous les yeux") et/ou accentuation des rides d'expression; un aspect terne, jaune cireux et/ou blanchâtre ; et une
15 peau hyper-réactive. Par peau hyper-réactive, on entend une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons, ou par des picotements à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. Le prurit ou les picotements peuvent être associés à une peau qui présente un
20 érythème avec ou sans dartses.

L'invention présente l'avantage d'être rapidement efficace après l'application de la composition comprenant la mélatonine ou ses analogues et ne nécessite habituellement pas de poursuivre le traitement au delà d'une semaine de traitement.

25

L'application de la composition comprenant la mélatonine ou ses analogues peut se faire à tout moment de la journée. Cependant, de manière pratique et avantageuse pour l'utilisateur, la composition est appliquée le matin et/ou le soir.

30 Parmi les analogues de la mélatonine, on peut notamment citer ses dérivés, tels que la 5-méthoxytryptamine, 5-méthoxytryptophane, 5-méthoxytryptophol, l'acide 5-méthoxyindole-3-acétique et la 6-hydroxymélatonine. On peut également citer des agonistes mélatoninergiques, tels que ceux décrits dans les demandes de brevets WO 95/17405, EP 0 447 285 (comme par exemples : la N[2-(7-méthoxy-1-naphtaleny)]éthyl]acétamide et la N[2-

(7-méthoxy-2-naphtaleny)éthyl]acétamide), EP 0 527 687, EP 0 530 087 et EP 0 591 057. On préfère utiliser la mélatonine elle-même.

Ces composés sont d'origine naturelle ou synthétique.

5

La composition dans laquelle se trouve la mélatonine ou ses analogues peut se présenter sous toutes les formes galéniques à usage topique normalement utilisées. La composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou suspension huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

15

Les quantités des différents constituants des compositions sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

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

30

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

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

35

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

10

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

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

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

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

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

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

10 La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

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

Selon l'invention, on peut, entre autres, associer la mélatonine ou ses analogues à d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections
20 cutanées.

Parmi ces agents actifs, on peut citer les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée ; les antibactériens ; les antiparasitaires ; les antifongiques ; les agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non-stéroïdiens ; les agents
25 antiprurigineux ; les agents anti-radicaux libres ; les antiséborrhéiques tels que la progestérone ; les antagonistes de CGRP ou les antagonistes de substance P ou encore les antagonistes de la bradykinine ; et les agents antipelliculaires.

Ainsi, selon un mode particulier, l'invention concerne plus particulièrement l'utilisation de la
30 mélatonine ou de ses analogues dans une composition comprenant au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, antiviraux anti-inflammatoires, antiprurigineux, anesthésiques, kératolytiques, anti-radicaux libres, anti-séborrhéiques, antipelliculaires, antiacnéiques, les antagonistes de CGRP ou les antagonistes de substance P ou encore les antagonistes de la bradykinine, et/ou les agents
35 modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.

Dans ces compositions, la mélatonine ou ses analogues peuvent être utilisés de préférence en une quantité allant de 0,0001 % à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition, en particulier en une quantité allant de 0,0005 % à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition et encore plus particulièrement entre 0,001 et 2 %.

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

10 EXEMPLES

Exemple 1

Crème de soin du visage (émulsion huile dans eau)

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

Exemple 2

Lotion de soin

30	Mélatonine		0,50
	Glycérol		2,00
	Méthyl Paraben		0,15
	Parfum	qsp	
35	Eau déminéralisée Stérile	qsp	100,00

Exemple 3 :Gel pour le soin du visage

5	5-méthoxytryptamine		1,00
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)		1,00
	Antioxydant		0,05
	Isopropanol		40,00
10	Conservateur		0,30
	Eau	qsp	100 %

Exemple 4 :Crème de soin du visage (émulsion huile dans eau)

15	6-hydroxy-mélatonine		2,00
	Stéarate de glycérol		2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)		1,00
	Acide stéarique		1,40
20	Triéthanolamine		0,70
	Carbomer		0,40
	Fraction liquide du beurre de karité		12,00
	Perhydrosqualène		12,00
	Antioxydant		0,05
25	Parfum		0,5
	Conservateur		0,30
	Eau	qsp	100 %

REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation de mélatonine ou de ses analogues dans une composition à usage topique en tant qu'agent traitant les signes cutanés des états de fatigue.
2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la composition est une composition cosmétique.
- 10 3. Utilisation de la la mélatonine ou de ses analogues pour la préparation d'une composition dermatologique à usage topique destinée à traiter les signes de fatigue de la peau.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que
15 les signes cutanés des états de fatigue sont choisis parmi l'aspect cerné et/ou tiré du visage avec éventuellement apparition ou accentuation des cernes périorbitales, relâchement du tissu sous palpébral ("poches sous les yeux") et/ou accentuation des rides d'expression; l'aspect terne, jaune cireux et/ou blanchâtre; et une peau hyper-réactive.
- 20 5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les analogues de la mélatonine sont choisis parmi la 5-méthoxytryptamine, 5-méthoxytryptophane, 5-méthoxytryptophol, l'acide 5-méthoxyindole-3-acétique, la 6-hydroxymélatonine, la N[2-(7-méthoxy-1-naphtaleny)éthyl]acétamide et la N[2-(7-méthoxy-2-naphtaleny)éthyl]acétamide)..
- 25 6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes 1 à 4, caractérisée en ce qu'on utilise la mélatonine.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que
30 la mélatonine ou ses analogues sont utilisés en une quantité allant de 0,0001% à 10% en poids par rapport au poids total de la composition.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que
35 la composition comprend au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, antiviraux anti-inflammatoires, antiprurigineux,

anesthésiques, kératolytiques, anti-radicaux libres, anti-séborrhéiques, antipelliculaires, antiacnéiques, les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les antagonistes de CGRP, les antagonistes de substance P et les antagonistes de la bradykinine.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO-A-86 05093 (CELL ENG AG) 12 Septembre 1986 * page 15, ligne 4-8 * * page 15, ligne 21-25 * * page 18; revendications 1-17 * ---	1-8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 060 (C-405), 24 Février 1987 & JP-A-61 221104 (SHISEIDO CO LTD), 1 Octobre 1986, * abrégé * ---	1-8
D,X	EP-A-0 591 057 (ADIR) 6 Avril 1994 * page 8, ligne 29-33 * * page 8, ligne 38-42; revendications 1-10,12,13 * ---	1-5,8
X	EP-A-0 438 856 (SHISEIDO CO LTD) 31 Juillet 1991 * page 2 * * page 3, ligne 1-37; revendications 1,3-5 * ---	1-8
D,X	EP-A-0 527 687 (ADIR) 17 Février 1993 * page 7, ligne 22-32; revendications 1-18,22-24 * * page 7, ligne 40-41 * ---	1-5,7,8
D,X	EP-A-0 530 087 (ADIR) 3 Mars 1993 * page 3, ligne 23-35; revendications 1-12,14,15 * ---	1-5,8
D,X	EP-A-0 447 285 (ADIR) 18 Septembre 1991 * page 5, ligne 11-15; revendications 1-24,30,31 * ---	1-5,8
	-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
12 Septembre 1996		Sierra Gonzalez, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	WO-A-95 17405 (GLAXO GROUP LTD ;NORTH PETER CHARLES (GB); CARTER MALCOLM CLIVE (G) 29 Juin 1995 * page 3 - page 5, ligne 5 * * page 5, ligne 32; revendications 1-7,9,10 *	1-5,8
A	WO-A-92 06955 (PULITZER ITALIANA) 30 Avril 1992 * page 1-3; revendications 1-5 *	1-8
A	WO-A-89 04659 (CELL ENG AG) 1 Juin 1989 * le document en entier *	1-8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
12 Septembre 1996		Sierra Gonzalez, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		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

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)