

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

**2 883 170**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

**05 50656**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 7/48 (2006.01)

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 15.03.05.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 22.09.06 Bulletin 06/38.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦2 Inventeur(s) : CALS GRIERSON MARIE MADELEINE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤4 UTILISATION D'AGENTS TELS QUE DES DONNEURS OU LIBERATEURS NON POLYMERIQUES DE MONOXYDE D'AZOTE POUR COLORER NATURELLEMENT LA PEAU.

⑤7 L'invention concerne notamment l'utilisation (i) d'au moins un agent favorisant la production de NO dans et/ou sur la peau choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO à l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde; des libérateurs non polymériques de NO; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases; ou (ii) d'autres agents favorisant la micro-circulation cutanée choisis parmi des ouvreurs de canaux potassium; des inhibiteurs de phosphodiesterases, des flavonoïdes; des glucosides; des extraits végétaux; des peptides vasodilatateurs non donneurs de NO; des agents modulateurs de la température; des agents favorisant la stimulation et/ou le maintien de l'angiogénèse; des agents favorisant la stimulation de la prolifération des cellules de l'endothélium; des agents favorisant la migration des cellules de l'endothélium; et leurs mélanges, dans une composition de soin et/ou de maquillage de la peau, comme agent destiné à favoriser coloration naturelle de la peau.

Elle porte également sur des compositions de soin et/ou de maquillage de la peau contenant au moins un agent choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO à l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde; des libérateurs non polymériques de NO; des stimulateurs de la

synthèse et/ou de l'activité des NO synthases et des ouvreurs de canaux potassium, associé à au moins un autre agent favorisant et/ou améliorant la coloration de la peau ainsi qu'un procédé cosmétique visant à donner un effet bonne mine au teint mettant en oeuvre lesdites compositions.

**FR 2 883 170 - A1**



Le domaine de l'invention concerne le maquillage naturel de la peau, en particulier la coloration naturelle de la peau.

5 Par 'maquillage naturel' de la peau, on entend selon l'invention un moyen permettant de colorer naturellement la peau, par opposition aux moyens existants destinés à colorer artificiellement la peau par l'usage d'agents autobronzants ou d'agents stimulateurs de la synthèse de mélanine (pigmentation) et/ou d'agents de maquillage tels que des colorants, des pigments ou charges spécifiques aptes à conférer un effet optique de coloration de la peau.

10

Par 'colorer naturellement', on entend selon l'invention stimuler la coloration naturellement rosée de la peau, liée à une bonne perfusion sanguine cutanée.

15 L'invention concerne notamment l'utilisation (i) d'au moins un agent favorisant la production de monoxyde d'azote NO dans et/ou sur la peau choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO à l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde ; des libérateurs non polymériques de NO ; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases ; ou (ii) d'autres agents favorisant la microcirculation cutanée choisis parmi des ouvreurs de canaux potassium ; des inhibiteurs de phosphodiesterases, des flavonoïdes ; des glucosides ; des extraits végétaux ; des peptides vasodilatateurs non donneurs de NO ; des agents modulateurs de la température ; des agents favorisant la stimulation et/ou le maintien de l'angiogénèse ; des agents favorisant la stimulation de la prolifération des cellules de l'endothélium ; des agents favorisant la migration des cellules de l'endothélium ; et leurs mélanges, dans une composition de soin et/ou de maquillage de la peau, comme agent destiné à favoriser coloration naturelle de la peau.

20

25

En particulier, ledit agent est choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO à l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde ; des libérateurs non polymériques de NO ; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases et des ouvreurs de canaux potassium .

30

Elle porte également sur des compositions de soin et/ou de maquillage de la peau contenant au moins un agent choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO à l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde ; des libérateurs non polymériques de NO ; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO

35

synthases et des ouvreurs de canaux potassium, associé à au moins un autre agent favorisant la coloration de la peau ainsi qu'un procédé cosmétique visant à donner un effet bonne mine au teint mettant en œuvre lesdites compositions.

5

On recherche en cosmétique à améliorer l'aspect de la peau, en particulier le teint de la peau : on cherche notamment à prolonger l'effet du bronzage ou à avoir un teint naturellement hâlé ou teint 'bonne mine'. Et ceci intéresse notamment les gens qui ne s'exposent pas ou peu au soleil.

10

De nombreuses solutions ont été proposées jusqu'ici et en particulier dans le domaine de la coloration artificielle de la peau. La dihydroxyacétone, ou DHA, est un produit particulièrement intéressant qui est couramment utilisé en cosmétique comme agent de bronzage artificiel de la peau : appliqué sur cette dernière, notamment sur le visage, il permet d'obtenir un effet de bronzage ou de brunissage d'apparence semblable à celui qui peut résulter d'une exposition prolongée au soleil (bronzage naturel) ou sous une lampe UV. Les colorations obtenues par ces composés de type 'autobronzants' apparaissent au bout de quelques heures, mais disparaissent assez rapidement, et ne sont pas toujours réparties de façon homogène sur la peau.

20

Il a également été proposé d'agir directement sur le processus biologique de la mélanogénèse, de façon à stimuler la biosynthèse de la mélanine et augmenter ainsi la pigmentation cutanée. Ainsi la préparation et l'utilisation d'activateurs de la mélanogénèse ont été largement illustrées, ces activateurs étant soit des substrats de la biosynthèse de la mélanine, tels que les dérivés de tyrosine, soit des stimulateurs de la biosynthèse de la mélanine, tels que l' $\alpha$ MSH ou les prostaglandines.

25

Mais il subsiste le besoin de trouver de nouvelles solutions qui agissent rapidement, qui soient cosmétiquement acceptables et formulables dans des compositions adaptées à une administration orale ou une application topique sur la peau et qui confèrent une coloration naturelle à la peau.

30

La Demanderesse propose d'utiliser un agent favorisant la production de monoxyde d'azote NO dans et/ou sur la peau choisi parmi les donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO à l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde ; les libérateurs

35

non polymériques de NO ; et les stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases, pour répondre à ce besoin.

L'utilisation d'un composé pyrimidine N-oxyde dans des compositions conférant à la peau un éclat du teint ou une luminosité est suggérée dans la demande L'OREAL  
5 EP1 475 376, l'utilisation principale décrite pour cet agent donneur de NO étant d'induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des cils et/ou freiner leur chute.

Par 'libérateurs non polymériques de NO', on entend selon l'invention tout agent libérateur de NO, de nature peptidique ou non peptidique, étant entendu que lorsque  
10 l'agent est de nature peptidique, il comprend de 1 à 5 acides aminés, de préférence de 2 à 4 acides aminés.

Le monoxyde d'azote est connu pour être impliqué dans de nombreux processus biologiques, notamment dans le système immunitaire et il a de nombreuses interactions  
15 avec les acides nucléiques, les protéines, les thiols à bas poids moléculaires, etc. La Demanderesse a déjà proposé l'utilisation de donneurs ou précurseurs de NO dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques, dans les domaines de la vascularisation de la peau ou des muqueuses, de la régulation de la croissance des bactéries, de la prévention des dommages provoqués par les UV, de l'amincissement, de l'anti-âge, etc.  
20 Du fait de son état gazeux, le NO présente en outre l'avantage de diffuser facilement sur la peau ou dans les couches superficielles de la peau ou des muqueuses, permettant d'obtenir rapidement l'effet recherché.

Selon une alternative, on peut également utiliser selon l'invention d'autres agents  
25 favorisant la microcirculation cutanée, qui agissent, après application topique sur la peau, (i) via une stimulation de la vasodilatation et/ou un effet anti-coagulant et/ou un effet anti-hypertenseur, et/ou (ii) via une stimulation et/ou le maintien de l'angiogénèse, et/ou (iii) via une stimulation de la prolifération des cellules de l'endothélium, et/ou (iv) une stimulation de la migration des cellules de l'endothélium.

30

En particulier, comme agents qui agissent via (i) une stimulation de la vasodilatation et/ou un effet anticoagulant et/ou un effet anti-hypertenseur, on peut citer :

- des agents anti-hypertenseurs ; en particulier des ouvreurs de canaux potassium ;
- des agents inhibiteurs de phosphodiésterases ;
- 35 - des flavonoïdes ou des flavoglycosides ;
- des glucosides ;
- des extraits végétaux aux propriétés vasodilatatrices ;

- des peptides vasodilatateurs non donneurs de NO ;
  - d'autres agents vasodilatateurs ;
  - des agents modulateurs de la température.
- 5 A la connaissance de la Demanderesse, l'utilisation cosmétique de donneurs de NO autres qu'un composé pyrimidine N-oxyde ou libérateurs non polymériques de NO ou encore d'ouvreurs de canaux potassium comme agents à 'effet bonne mine' n'était ni suggérée ni même envisagée dans l'art antérieur. En particulier, l'utilisation des donneurs de NO était envisagée jusqu'ici pour favoriser la pigmentation, c'est-à-dire favoriser la
- 10 production de mélanine (EP1442739 et EP1442740, L'OREAL) ou au contraire la moduler (WO 98/33379). Et les ouvreurs de canaux potassium comme le minoxidil et ses dérivés étaient plutôt connus comme agents anti-chute/ repousse des cheveux.
- 15 L'invention concerne donc l'utilisation (i) d'au moins un agent favorisant la production de monoxyde d'azote NO choisi parmi des donneurs ou précurseurs de NO à l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde ; des libérateurs non polymériques de NO; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases ; ou (ii) d'autres agents favorisant la microcirculation cutanée choisis parmi des ouvreurs de canaux potassium ;
- 20 des inhibiteurs de phosphodiésterases, des flavonoïdes ; des glucosides ; des extraits végétaux ; des peptides vasodilatateurs non donneurs de NO ; des agents modulateurs de la température ; des agents favorisant la stimulation et/ou le maintien de l'angiogénèse ; des agents favorisant la stimulation de la prolifération des cellules de l'endothélium ; des agents favorisant la migration des cellules de l'endothélium ; et leurs
- 25 mélanges, dans une composition de soin et/ou de maquillage de la peau, comme agent destiné à favoriser coloration naturelle de la peau.

En particulier, ledit agent est destiné à :

- 30
- favoriser la coloration naturelle de la peau et/ou le teint naturel de la peau ;
  - conférer à la peau du visage et au teint un effet bonne mine ;
  - homogénéiser et/ou clarifier le teint et/ou diminuer l'effet de teint brouillé.

35 Donneurs ou précurseurs de NO

Comme donneurs de NO, on peut citer notamment les composés organiques qui donnent du NO par réaction chimique comprenant un substituant nitro (-NO<sub>2</sub>) ou nitroso (-NO), les oximes, les donneurs hétérocycliques de NO, les composés donnant du nitroxyde, l'hydroxylamine, les composés nonoates (-N(NO)O<sup>-</sup>), la *N*-Hydroxy-guanidine et ses sels (hemisulfate HG, ou acétate NOHA), les donneurs inorganiques de NO, les métaux de transition nitrosyle, les dérivés de nitrosodiphénylamine, la cyclosine des laboratoires Thissen, le SMP-5185 ou *N*-nitratopivaloyl-*S*-(*N'*-acetylalanyl)-cysteine ethyl ester des laboratoires Schwarz Pharma, les donneurs de NO photolabiles, les activateurs de guanylate cyclase et/ou stimulateurs de cGMP, des molécules développées par la société Nicox tels que le NO-flurbiprofen (HCT 1026), le NO-hydrocortisone (NCX 1022) et le NO-aspirine (NCX 4016).

Parmi les composés organiques comprenant un substituant nitro (-NO<sub>2</sub>) ou nitroso (-NO), on peut citer :

- 15 - les composés comprenant un substituant nitro ou nitroso relié à un atome de carbone (C-nitro, C-nitroso), comme le 2-méthyl-2-nitrosopropane (MNP),
- les composés comprenant un substituant nitro ou nitroso relié à un atome de soufre (S-nitro, S-nitroso), comme la *S*-Nitroso-*N*-acétyl-D,L-penicillamine (SNAP), la *S*-Nitrosoglutathione (SNOG), la *N*-Acétyl-*S*-nitrosopenicillaminyl-*S*-nitrosopenicillamine, les thionitrates, ou les thionitrites (S-Nitrosothiols),
- 20 - les composés comprenant un substituant nitro ou nitroso relié à un atome d'oxygène (O-nitroso), comme par exemple le glycéryl trinitrate (GTN) ou nitroglycérine, l'isosorbide dinitrate (ISDN), l'isosorbide 5-mononitrate (IS-5-N), l'isopropyl nitrate, l'isobutyl nitrate, l'isopentyl nitrate, l'éthylène glycol dinitrate, , le glycéryl 1-mononitrate, le glycéryl 1,2-dinitrate, le glycéryl 1,3-dinitrate, le butane-1,2,4-triol trinitrate, l'érythryl tétranitrate, le pentaérythryl tétranitrate, et les nitrites organiques comme l'éthyl nitrite, l'isobutyl nitrite, ou l'isopentyl nitrite (Amyl nitrite).
- les composés comprenant un substituant nitro ou nitroso relié à un atome d'azote (N-nitroso), comme la *N*-Nitrosodiméthylamine (NDMA), la *N*-Méthyl-*N*-nitroso-urée (MNU),
- 30 la 1,3-Bis-(2-chloroéthyl)-1-nitroso-urée (BCNU), la 1-Méthyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (MNNG), la streptozotocine (STZ), la *N*-Nitroso-*N*-phénylhydroxylamine, les *N*-Nitrosamines, les *N*-Hydroxy-*N*-nitrosamines, les *N*-Nitrosamides, les *N*-nitrosoguanidines, les *N*-Nitrosohydrazines, ou les *N*-Nitrosimines.
- 35 Parmi les composés nonoates, on peut citer notamment la spermine (Sper/NO), la diéthylamine (DEA/NO), la diéthylénetriamine (DETA/NO, NOC-18), la *N,N'*-bisméthyl-1,6-hexènediamine (MAMA/NO, NOC-9), la *N*-Propyl-1,3-propanediamine (PAPA/NO,

NOC-15), la *N*-Isopropyl-1,3-propanediamine (NOC-5), la *N,N'*-Bisméthyl-1,3-propanediamine (NOC-7), la *N,N'*-Biséthyl-éthylènediamine (NOC-12), la 1-[[4',5'-Bis(carboxyméthoxy)-2'-nitrophényl] méthoxy]-2-oxo-3,3-diéthyl-1-triazine (CNO-4), ou la 1-[[4',5'-Bis(carboxyméthoxy)-2'-nitrophényl] méthoxy]-2-oxo-3,3-diéthyltriazine (CNO-5).

5

Parmi les oximes, on peut citer par exemple :

- le (±)-[(*E*)-Ethyl-2-[(*E*)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexèneamide] (KF409, NOR-3)
- le (±)-*N*-[(*E*)-4-Ethyl-3[(*Z*)-hydroxyimino]-5-nitro-3-héxén-1-yl]-3-pyridinecarboxamide (FR144420, NOR-4).

10

Parmi les composés hétérocycliques donneurs de NO, on peut citer notamment :

- les Sydnonimines, comme la Molsidomine (MOL), la 3-Morpholinosydnonimine (linsidomine, SIN-1), le complexe *N*-Morpholino-*N*-nitrosaminoacétonitrile/ $\gamma$ -cyclodextrine (SIN-1A/ $\gamma$  CD),
- 15 - les oxadiazoles (furoxanes) comme le 4-phényl-3-furoxancarbonitrile,
- les oxatriazoles, comme le chlorure de [1,2,3,4-Oxatriazolium, 5-amino-3-(3,4-dichlorophényl)] (GEA 3162), le chlorure de [1,2,3,4-Oxatriazolium, 5-amino-3-(3-chloro-2-méthylphényl)] (GEA 5024), l'hydroxyde de [1,2,3,4-Oxatriazolium, 3-(3-chloro-2-méthylphényl)-5-[cyanométhylamino] carboxamido] (GEA5583), et
- 20 - le diazétidine-di-*N*-oxyde.

Parmi les composés portant un substituant nitroxy ( $-\text{NO}^\bullet$ ), on peut citer : l'acide benzenesulfohydroxamique (Piloty's acide, PA, BSHA), le *N*-Acétyl-*N*-acétoxy-4-chlorobenzène-sulfonamide, le cyanamide, le trioxodinitrate de sodium (Angeli's salt) et le nitroxyde de sodium.

25

Parmi les composés inorganiques donneurs de NO, on peut citer notamment les sels de Nitrosonium, les halogénures de nitrosyle, les sels de nitrite, le nitrite de sodium ( $\text{NaNO}_2$ ), l'hydrogénosulfate de nitrosyle ( $\text{NOHSO}_4$ ), le chlorure de nitrosyle ( $\text{NOCl}$ ), le tétrafluoroborate de nitrosyle ( $\text{NOBF}_4$ ), le peroxydinitrite ( $\text{ONOO}^\bullet$ ) et l'azide de sodium ( $\text{NaN}_3$ ). On peut également citer les nitrites inorganiques associés à des acides organiques comme l'acide ascorbique ou l'acide salicylique, tels que décrits dans la demande WO 99/44622.

30

35 Parmi les complexes de métaux de transition avec le nitrosyle ( $-\text{NO}^\bullet$ ) comme ligand, on peut citer notamment les complexes dinitrosyl-Fer(II), les complexes du nitrosyl avec des clusters fer-soufre, des complexes du nitrosyle avec d'autres métaux de transition, le

nitroprusside de sodium (SNP,  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ ), le complexe dinitrosyl-fer-cystéine (1:20) (DNIC) et le pentachloronitrosylruthénium ( $\text{K}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_5]$ ).

Parmi les donneurs de NO photolabiles, on peut citer notamment les composés :

- 5
- N,N'-Diméthyl-N,N'-dinitroso-p-phenylenediamine (BNN3) ;
  - N,N'-Dicarboxyméthyl-N,N'-dinitroso-p-phenylenediamine, 2Na (BNN5Na);
  - N,N'-Dinitroso-p-phenylenediamine-N,N'-diacetic acid diméthyl ester (BNN5 methyl ester).
- 10 Parmi les 'activateurs de guanylate cyclase et/ou stimulateurs de cGMP', on peut citer notamment le facteur atrial natriurétique et le S-Nitroso-Nacétylphenicillamine (SNAP).

De façon avantageuse, les donneurs de NO en présence d'ultraviolets peuvent agir comme des autobronzants et renforcer l'effet obtenu sur la coloration de la peau. Ces

15 composés sont donc particulièrement intéressants pour une utilisation dans des compositions de jour destinées à une application sur la peau du visage, pour conférer un effet bonne mine naturel au teint.

Les agents modulant la synthèse de NO peuvent agir directement sur la libération

20 chimique de NO, ou sur la libération enzymatique de NO à partir de l'enzyme de synthèse du NO, la NO Synthase ou NOS (ses différents isoformes). On parlera notamment dans la description de 'libérateurs de NO' et en particulier de 'libérateurs non polymériques de NO', c'est-à-dire tout agent libérateur de NO, de nature peptidique ou non peptidique, étant entendu que lorsque l'agent est de nature peptidique, il comprend

25 de 1 à 5 acides aminés, de préférence de 2 à 4 acides aminés.

Ils peuvent également être des éléments régulateurs *in fine* de la concentration de NO au niveau cellulaire, en agissant sur les mécanismes de synthèse protéique de l'enzyme, sur la stabilité et/ou l'activité de l'enzyme ainsi que sur la stimulation de sa synthèse, sur la stabilité de l'ARNm de NOS, et/ou sur la stabilité du NO libéré. On parlera notamment

30 dans la description de 'stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité de la NOS'.

Enfin, certaines interactions au niveau du métabolisme du NO en amont de sa synthèse peuvent interférer sur la concentration finale de NO libérée, en agissant sur les autres enzymes ayant le même substrat, sur la disponibilité du substrat au niveau intracellulaire, sur son transport à l'intérieur de la cellule.

35

Le terme NO-synthase recouvre une famille d'enzymes qui assurent la catalyse enzymatique de la L-arginine en citrulline, catalyse au cours de laquelle est produit un

médiateur gazeux aux multiples fonctions, le monoxyde d'azote ou NO.

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

5

#### Libérateurs non polymériques de NO

Comme exemples, on peut citer notamment les acides aminés, les peptides, les pro-antho-cyanidines telles que décrites dans la demande JP2001-278792, les terpènes cycliques décrits dans la demande WO 00/044368, étant entendu que les peptides utilisés selon l'invention comprendront de 1 à 5 acides aminés, de préférence de 2 à 4 acides aminés.

Parmi les acides aminés qui stimulent la libération de NO par action enzymatique on peut citer la L-arginine, l'histidine, la lysine, l'ornithine, l'acide glutamique, l'acide aspartique, la sérine, la glycine, la cystéine, la thréonine. On préfère les acides aminés aliphatiques alcooliques, acides ou basiques.

On peut notamment citer des peptides de 1 à 5 acides aminés, de préférence de 2 à 4 acides aminés choisis parmi :

- 20 - des oligomères de L-arginine, des oligomères d'un analogue de L-arginine ou d'un de leurs dérivés tels que ceux décrits par EXSYMOL dans la demande EP 1 060 739 dont le contenu est incorporé dans la présente demande par référence,
- 25 - des peptides à base d'histidine et/ou d'alanine décrits par KS BIOMEDIX LTD dans la demande WO 02/04005 dont le contenu est incorporé dans la présente demande par référence, en particulier des dipeptides d'histidine comme la carnosine, l'ansérine et l'homocarnosine.

On peut également citer les composés développés par la société Nitromed comme les inhibiteurs de COX-2 stimulant la production de NO, les inhibiteurs de PDE stimulant la production de NO, les stéroïdes stimulant la production de NO, les arginines stimulant la production de NO et le BiDiL® qui associe l'isosorbide dinitrate (donneur de NO) et l'hydralazine (antioxydant et vasodilatateur).

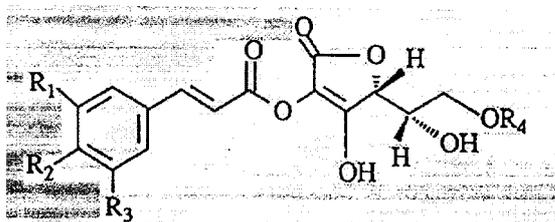
35

Stimulateurs de NOS

Comme exemples de 'stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NOS', on peut citer par exemple l'acide arachidonique, la bradykinine, l'acide L-glutamique, l'histamine, l'hydroxyguanidine, l'interleukine 1- $\alpha$ , l'interleukine 1- $\beta$ , l'interleukine-2, des lipopolysachharides, la tetrahydro-L-bioptérine, et le TNF- $\alpha$ .

On peut également citer l'acide L-2-pyrrolidone-5-carboxylique et ses dérivés, tel que décrit dans la demande EP1 226 822.

On peut également citer les dérivés de mono- ou di-esters d'acide cinnamique ou de l'un de ses dérivés et de vitamine C, tels que les composés de formule I

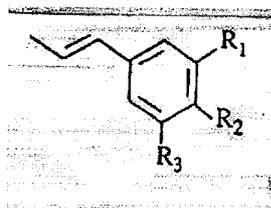


(I)

dans laquelle :

$R_1, R_2$  et  $R_3$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent H ou un radical OH, alkoxy, fluoroalkoxy ou alkylcarbonyloxy, et

$R_4$  représente H ou  $-COR_5$ ,  $R_5$  représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_{20}$  ou le radical de formule :

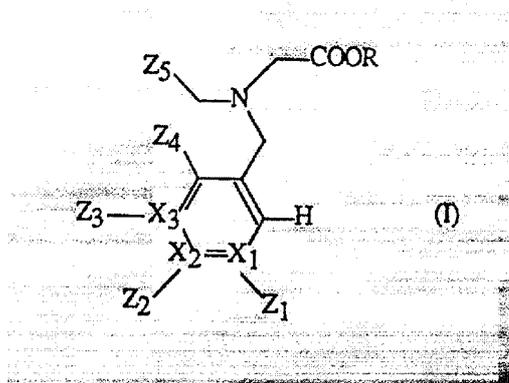


ainsi que les substances apparentées ou pouvant en générer, leurs analogues et précurseurs.

De tels composés sont décrits plus en détails dans la demande EP1 442 739 dont le contenu est incorporé dans la présente demande par référence.

On peut également citer les composés de formule I

10



dans laquelle :

$Z_1, Z_2, Z_3$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent  $\text{NO}_2, \text{COOH}, \text{CF}_3$ , un atome d'halogène ou un groupe  $\text{R}_1, \text{OR}_1, \text{SR}_1$  ou  $\text{NR}_1\text{R}_2$ ,

5  $Z_4$  représente H ou un groupe  $\text{R}_1$  ;

où  $\text{R}, \text{R}_1$  et  $\text{R}_2$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent H ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_3$ ,

$\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$  représentent :  $-\text{C}=\text{O}$  ou  $-\text{N}=\text{O}$ , à condition que

|

10 si  $\text{X}_1=\text{N}$ , alors  $\text{X}_2=\text{X}_3=\text{C}$  et il n'y a pas de substituant  $\text{Z}_1$  sur  $\text{X}_1$ ,

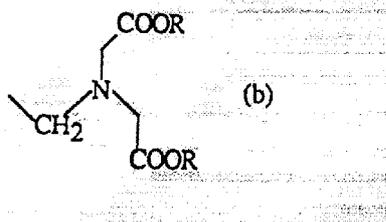
si  $\text{X}_2=\text{N}$ , alors  $\text{X}_1=\text{X}_3=\text{C}$  et il n'y a pas de substituant  $\text{Z}_2$  sur  $\text{X}_2$ ,

si  $\text{X}_3=\text{N}$ , alors  $\text{X}_2=\text{X}_1=\text{C}$  et il n'y a pas de substituant  $\text{Z}_3$  sur  $\text{X}_3$ , c'est-à-dire qu'il s'agit d'un noyau de benzène ou de pyridine ;

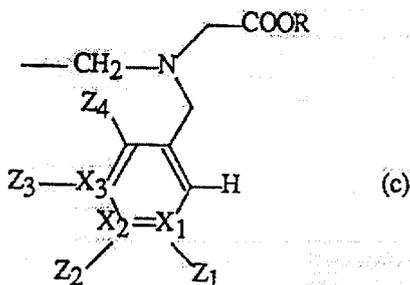
$Z_5$  représente :

15 le groupe :  $-\text{COOR}$  (a)

ou le groupe :



ou le groupe :



dans lesquels  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R$ ,  $R_1$  et  $R_2$  ont les mêmes significations que ci-dessus ;

- 5 Le composé peut être en particulier choisi parmi les N-arylméthylène éthylènediaminetriacétates, N-arylméthylèneiminodiacétates ou les N,N'-diarylméthylène éthylènediamineacétates tels que décrits dans la demande EP1 442 740, dont le contenu est incorporé dans la présente demande par référence.

10

De préférence, on utilisera un donneur de NO ou un libérateur de NO choisi parmi la nitroglycérine (ou trinitrine), le S-nitroso-N-acétyl-penicillamine (SNAP), le diéthylènetriamine nonoate (DETA NONOate), les S-nitrosothiols et les SNAG (nitrosated thiosugars), le Sinitrodil, la N,N-diméthyl-hexanediamine (DHMD/NO), l'isosorbide dinitrate (ISDN), l'isosorbide 5-mononitrate (IS5N), la cyclosine, le N-nitratopivaloyl-S-(N'-acetylalanyl)-cystéine ethyl ester (SPM-5185) et des oligomères d'arginine comprenant de 1 à 5 acides aminés.

20

#### Agents anti-hypertenseurs

On peut citer comme exemples les thiazides ; les inhibiteurs de récepteur de l'angiotensine, comme le losartan ou le candesartan ; les prostaglandines particulièrement de type E et les prostacyclines ; les inhibiteurs ACE, comme la captopril  
 25 ou le ramipril ; les ouvreurs de canaux potassium, tels que le minoxidil, le cromakalim, le diazoxide, le nicorandil, le pinacidil et dérivés ; les bloqueurs de canaux calcium, tels que la nifedipine, le verapamil, le diltiazem, l'amlodipine ; les bloqueurs de récepteurs adrénergiques, tels que la niacine (acide nicotinique), la prazosine, l'hydralazine ; les activateurs des récepteurs de l'acétylcholine muscarique.

Comme agents bloqueurs de canaux calciques, on peut citer par exemple :

- des agents actifs sur la membrane plasmique, complexant le calcium et/ou inhibiteurs de l'entrée du calcium comme les phenylalkylamines comme par exemple le vérapamil, l'anipamil, le gallopamil, le dévapamil, le falipamil, le tiapamil, des dihydropyridines comme par exemple la nifédipine, l'amlodipine, la dazodipine, la félodipine, l'isradipine, lanicardipine, la nimodipine, la nisoldipine, la nitrendipine, la ryosidine, des benzothiazépines comme par exemple le Diltiazem, des diphenylpipérazines comme par exemple la cinnarizine, la flunarizine ; ou
- des agents actifs à l'intérieur de la cellule intervenant sur la libération des réserves intracellulaires du calcium ou alors sur l'inhibition de la formation du complexe calcium/calmoduline. Ce sont par exemple des agents intervenant au niveau du réticulum sarcoplasmique comme par exemple le dantrolène et le TMB-8, des antagonistes de la calmoduline comme par exemple la phénothiazine, la trifluopérazine, la chlorpromazine ou des dérivés du naphthalène ou des anesthésiques locaux comme la dibucaïne ou des antagonistes de la dopamine comme la pimozide, l'halopéridol ou le calmidazolium.

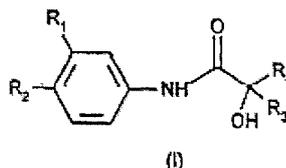
On peut également citer le manganèse et/ou des sels qui bloquent la pénétration du calcium vers le cytoplasme dans de nombreuses cellules.

- Comme sels organiques de manganèse, on peut citer le gluconate de manganèse ou le carbonate de manganèse ou l'acétate de manganèse ou le citrate de manganèse ou l'oléate de manganèse ou l'oxalate de manganèse.
- Comme sels inorganiques de manganèse on peut citer les sels minéraux comme le chlorure de manganèse ou le borate de manganèse ou le nitrate de manganèse ou le phosphate de manganèse ou le sulfate de manganèse.

De préférence, on utilisera des ouvreurs de canaux potassium, parmi lesquels on peut citer :

- les ouvreurs de canaux potassium ATP-dépendants, tels que le minoxidil, le cromakalim, le diazoxide, le nicorandil, le pinacidil ou cyano-2 (pyridyl-4)-1 (triméthyl-1,2,2 propyl)-3 guanidine de la famille des cyanoguanidines et leurs dérivés ;
- les dérivés de benzopyranne, de benzothiadiazine, d'acide buténoïque, de pyrimidine, ou de pyridine ;
- les composés décrits dans la demande EP 0 886 515 répondant à la formule générale (I)

13



dans laquelle

R1 est un groupement cyano, un atome d'halogène ou un groupement alkyle, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, substitué par au moins un atome d'halogène ;

5 R2 est un groupement cyano ou un atome d'halogène ;

R3 est un groupement alkyle, ayant 1 ou 2 atomes de carbone, éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène ;

10 R4 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ayant de 1 à 4 atomes de carbone substitué par au moins un atome d'halogène ou un groupement aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupements hydroxy, carboxylique, nitro, cyano, alkyle linéaire ou ramifié, ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié, ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcanoyle linéaire ou ramifié, ayant 1 à 4 atomes de carbone, perfluoroalkyle ;

15 leurs dérivés et/ou leurs sels.

Comme dérivés, on pourra par exemple utiliser les composés décrits dans les demandes EP 0 915 857 et EP 0 916 652.

#### 20 Inhibiteurs de phosphodiésterases

On peut citer comme exemples les inhibiteurs de phosphodiésterases de type V tels que la visnadine et l'esculoside, l'icarine et ses dérivés ou des extraits en contenant, tels que décrits dans la demande WO 2005/004858.

#### 25 Flavonoïdes et flavoglycosides

On peut citer comme exemples les Ginkgo flavoglycosides, l'amentflavone ou des flavones dimériques de Ginkgo biloba sous forme libre ou complexée à des phospholipides tels que décrits dans la demande WO2005/004858 ; l'hesperidine, l'alpha-G-hespéridine, l'heperidine methyl chalcone, les rutosides (ex : le beta-  
30 hydroxyéthyl-rutoside, le triméthryl-rutoside ).

#### Glucosides

On peut citer notamment l'escine, l'escine bêta-sitostérol, l'adénosine ou l'ATP (adénosine triphosphate) ; l'esculoside, l'hesperidine, l'alpha-G-hespéridine les rutosides (ex : le beta-hydroxyéthyl-rutoside, le triméthryl-rutoside) ;

5

#### Extraits végétaux

On peut citer par exemple l'extrait d'immortelle de Corse (*Helichrysum italicum*) tel que décrit notamment dans la demande WO 03/018730 ; les extraits de cassis (*Ribes nigrum*), de gui , d'épimède (*Epimedium grandiflora*), de kiwi (*Actinidia chinensis L.*), de cyprés (*Cupressus sempervirens*), de mélilot (*Melissa officinalis*), de petite pervenche (*Vinca minor*), de *Centella asiatica*, de *Terminalia sericea* (séricoside), les extraits de *Calendulae*, les extraits d'*Arnica*, les extraits de *Ammi visnaga* .

#### 15 Peptides vasodilatateurs (non donneurs de NO) :

On peut citer le CGRP (peptide dérivé du gène de la calcitonine), la substance P (un décapeptide libéré par une terminaison nerveuse) ou le VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide) tel que décrit dans la demande EP 225 639 dont le contenu est incorporé dans la présente demande par référence.

20

#### Autres agents vasodilatateurs :

On peut citer par exemple l'acide nicotinique (niacine) et ses dérivés, comme les esters d'acide nicotinique, par exemple le xanthinol nicotinate, l'inositol nicotinate ; l'acide salicylique et ses esters ; le dihydro-ergotoxine méthanesulfonate ; le dihydro-ergocornine méthanesulfonate, le dihydro-ergocristine méthanesulfonate, la cinnarizine, la vincamine, la pentoxifylline, le baméthane sulfate, le bencyclane hydrogénofumarate, le bêta-pyridylcarbinol.

#### 30 Agents modulateurs de la température

Comme autre moyen d'activer la microcirculation cutanée, on peut également moduler la température en utilisant des agents et/ou des formulations à effet thermique (chauffant ou refroidissant).

On connaît par exemple comme composés à effet rafraîchissant, le menthol ou des extraits végétaux et/ou des huiles essentielles de menthe, d'aloé vera ou de ginseng.

35

Comme exemples de composés à effet réchauffant, on connaît par exemple le camphre, des extraits végétaux ou des huiles essentielles d'eucalyptus ou de gingembre.

Ces composés s'utilisent généralement à des concentrations allant de 0,1% à 10% du poids total de la composition.

5 Agents favorisant la stimulation et/ou le maintien de l'angiogénèse

On peut citer notamment :

- les protéases remodelant la matrice extra-cellulaire, qui facilitent la croissance des vaisseaux, comme les collagénases ou les MMPs (matrix metalloproteinases), telles que par exemple MMP-1 ou collagénase interstitielle ;
- 10 MMP-8 ou collagénase de neutrophile, MMP-13 ou collagénase 3, les gélatinases (ex : MMP-2, MMP-9), les stromélysines (MMP-3) ;
- les facteurs de croissance tels que VEGF (vascular endothelial growth factor); le PDGF (platelet derived growth factor); le b FGF (b fibroblast growth factor); le TGF-b (transforming growth factor TGF-b);
- 15 - la leptine et les hormones lipolytiques. Certaines hormones comme l'adénocorticotropine, la mélanocyte-stimulating hormone, l'hormone lutéotrope et le glucagon provoquent une mobilisation des acides gras libres liée à une vasodilatation. La vasodilatation peut provenir de substances libérées pendant la lipolyse.

20

Agents favorisant la stimulation de la prolifération des cellules de l'endothélium

On peut citer notamment :

- les donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote (NO),
- 25 - les libérateurs non polymériques de NO;
- les stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO Synthases (NOS).

Des exemples de tels composés sont cités précédemment.

30 Agents favorisant la migration des cellules de l'endothélium

On peut citer notamment les peptides dérivés de l'élastine et l'angiotensine II.

De préférence, ledit agent sera choisi parmi un donneur ou précurseur de NO à  
 35 l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde, un libérateur non polymérique de NO, un stimulateur de la synthèse et/ou de l'activité de la NOS, un ouvreuse de canaux potassium et leurs mélanges.

- Le donneur ou précurseur de NO sera préférentiellement choisi parmi les composés organiques comprenant un substituant nitro (-NO<sub>2</sub>) ou nitroso (-NO), les oximes, les donneurs hétérocycliques de NO, les composés donnant du nitroxyde, l'hydroxylamine, les composés nonoates (-N(NO)O<sup>-</sup>), la *N*-Hydroxy-guanidine et ses sels (hemisulfate HG, ou acétate NOHA), les donneurs inorganiques de NO, les métaux de transition nitrosyle, les dérivés de nitrosodiphénylamine, la cyclosine, le *N*-nitratopivaloyl-*S*-(*N*'-acetylalanyl)-cysteine ethyl ester, les donneurs de NO photolabiles, les activateurs de guanylate cyclase et/ou stimulateurs de cGMP.
- Le libérateur non polymérique de NO sera préférentiellement choisi parmi des peptides comprenant de 1 à 5 acides aminés choisis parmi la L-arginine, l'histidine, la lysine, l'ornithine, l'acide glutamique, l'acide aspartique, la sérine, la glycine, la cystéine, la thréonine et leurs mélanges.
- L'ouvreur de canaux potassium sera préférentiellement choisi parmi le minoxidil, le cromakalim, le diazoxide, le nicorandil, le pinacidil, les dérivés de benzopyranne, de benzothiadiazine, d'acide buténoïque, de pyrimidine, ou de pyridine.
- Avantageusement, ledit agent utilisé selon l'invention pourra être incorporé dans un système permettant sa libération au niveau de la peau, après application de la composition sur celle-ci.
- En particulier, ledit agent peut être adsorbé ou incorporé dans des structures particulières de taille pouvant aller de 1 nm à quelques µm (10µm), telles que par exemple des microcapsules, microparticules, dispersions vésiculaires de type ionique (liposomes ou oléosomes) et/ou non ionique (niosomes) et/ou dispersions de nanosphères. Ces particules peuvent être avantageusement poreuses et être constituées de silicates ou d'aluminosilicates.
- Des exemples de telles formulations sont décrits notamment dans les brevets EP199636, EP 375520, EP447318, EP557489, WO 97/12602, EP1151741 ou US 5 914126.
- A titre d'exemple, les microsphères pourront être préparées selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 0 375 520.
- Les nanosphères pourront se présenter sous forme de suspension aqueuse et être préparées selon les méthodes décrites dans les demandes de brevet FR 0015686 et FR 0101438.

Les oléosomes consistent en une émulsion huile dans eau formée par des globules huileux pourvus d'un enrobage cristal liquide lamellaire dispersé dans une phase aqueuse (voir les demandes de brevet EP 0 641 557 et EP 0 705 593).

5 L'agent selon l'invention pourra aussi être encapsulé dans des nanocapsules consistant en un enrobage lamellaire obtenu à partir d'un tensio-actif siliconé tel que décrit dans la demande de brevet EP 0 780 115; les nanocapsules pourront également être préparées à base de polyesters sulfonique hydrodispersibles selon par exemple la technique décrite dans la demande de brevet FR 0113337.

10

Ledit agent est présent dans la composition en une quantité efficace pour obtenir l'effet recherché, à savoir un effet sur la coloration naturelle de la peau (effet bonne mine).

Cet effet peut être mesuré par simple observation visuelle ou par analyse comparative d'images.

15

A titre d'exemple, ledit agent sera présent dans la composition en une quantité allant de 0,001 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence de 0,01 à 5% et mieux de 0,01 à 2%, et encore mieux, de 0,02 à 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

20

La composition selon l'invention peut être à usage cosmétique ou dermatologique. Préférentiellement, la composition de l'invention est à usage cosmétique destiné à améliorer l'aspect de la peau, en particulier le teint de la peau.

Il s'agira en particulier d'une composition de soin et/ou de maquillage de la peau.

25

Elle peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, adaptées à la voie orale ou topique, préférentiellement à la voie topique sur la peau.

30

Pour une administration par voie orale, en particulier en 'cosmétique orale', elle peut se présenter notamment sous forme de capsules, de gélules, dragées, de granulés, de pâte à mâcher, de gels, de sirops buvables, de comprimés ou de toute autre forme connue de l'homme du métier. En particulier, le(s) actif(s) selon l'invention peuvent être incorporés dans toutes formes de compléments alimentaires ou d'aliments enrichis, par exemple des

35

barres alimentaires, ou des poudres compactées ou non. Les poudres peuvent être

diluables à l'eau, dans du soda, des produits laitiers ou dérivés du soja, ou être incorporées dans des barres alimentaires. Les actifs peuvent être formulés avec les excipients et composants usuels pour de tels compositions orales ou compléments alimentaires, à savoir notamment composants gras et/ou aqueux, agents humectants, 5 épaississants, conservateurs, agents de texture, de saveur et/ou d'enrobage, antioxydants, conservateurs et colorants usuels dans le domaine de l'alimentaire. Les agents de formulation et excipients pour composition orale, et notamment pour compléments alimentaires sont connus dans ce domaine et ne font pas ici l'objet d'une description détaillée.

10

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse éventuellement gélifiée, d'émulsion de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une émulsion triple 15 (E/H/E ou H/E/H), ou de suspension ou émulsion de consistance molle, semi-solide ou solide de type crème ou gel, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou encore de microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique (liposomes ou oléosomes) et/ou non ionique (niosomes) et/ou d'une dispersion de nanosphères.

20

On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.

La composition peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou 25 E/H, gel, onguent, pommade, poudre, baume, patch, tampon imbibé, savon, pain, mousse.

En particulier, la composition de soin et/ou de maquillage de la peau selon l'invention peut se présenter sous forme d'une base de soin pour la peau, d'une crème de soin (crème de jour, crème de nuit, crème anti-rides), d'une base de maquillage, d'une crème 30 teintée, d'un fond de teint.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse de la composition considérée peut aller par exemple de 5 à 80 % en poids, et notamment de 5 35 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition.

La phase aqueuse peut être constituée essentiellement d'eau ou comprendre un mélange d'eau et de solvant organique miscible à l'eau (miscibilité dans l'eau supérieure à 50 % en poids à 25 °C) comme les monoalcools inférieurs ayant de 1 à 5 atomes de carbone tels que l'éthanol, l'isopropanol, les glycols ayant de 2 à 8 atomes de carbone  
 5 tels que le propylène glycol, l'éthylène glycol, le 1,3-butylène glycol, le dipropylène glycol, les cétones en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, et les aldéhydes en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

Cette phase aqueuse (eau et éventuellement le solvant organique miscible à l'eau) peut être présente dans la composition de base en une teneur allant de 1 % à 95 % en poids, notamment allant de 3 % à 80 % en poids, et en particulier allant de 5 % à 60 %, en  
 10 poids par rapport au poids total de la composition de base.

La phase grasse de la composition peut contenir des composés gras ou huileux, et éventuellement des cires, des gommes, des corps gras pâteux d'origine végétale, animale, minérale ou de synthèse, siliconé ou non.

15

Comme huiles, on peut citer par exemple :

- les huiles hydrocarbonées d'origine animale, telles que le perhydrosqualène ;
- les huiles hydrocarbonées d'origine végétale, telles que les triglycérides liquides  
 20 d'acides gras comportant de 4 à 10 atomes de carbone et la fraction liquide du beurre de karité ;
- les esters et les éthers de synthèse, notamment d'acides gras, comme les huiles de formules R<sup>1</sup>COOR<sup>2</sup> et R<sup>1</sup>OR<sup>2</sup> dans laquelle R<sup>1</sup> représente le reste d'un acide gras comportant de 8 à 29 atomes de carbone, et R<sup>2</sup> représente une chaîne hydrocarbonée,  
 25 ramifiée ou non, contenant de 3 à 30 atomes de carbone, comme par exemple l'huile de Purcellin, l'isononanoate d'isononyle, le myristate d'isopropyle, le palmitate d'éthyl-2-hexyle, le stéarate d'octyl-2-dodécyle, l'érucate d'octyl-2-dodécyle, l'isostéarate d'isostéaryle ; les esters hydroxylés comme l'isostéaryl lactate, l'octylhydroxystéarate, l'hydroxystéarate d'octyldodécyle, le diisostéaryl-malate, le citrate de triisocétyle, les  
 30 heptanoates, octanoates, décanoates d'alcools gras ; les esters de polyol, comme le dioctanoate de propylène glycol, le diheptanoate de néopentylglycol et le diisononanoate de diéthylèneglycol ; et les esters du pentaérythritol comme le tétraisostéarate de pentaérythryle ;
- les hydrocarbures linéaires ou ramifiés, d'origine minérale ou synthétique, tels que les  
 35 huiles de paraffine, volatiles ou non, et leurs dérivés, la vaseline, les polydécènes, le polyisobutène hydrogéné tel que l'huile de parléam ;

- les alcools gras ayant de 8 à 26 atomes de carbone, comme l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique et leur mélange (alcool cétylstéarylique), l'octyldodécanol, le 2-butyloctanol, le 2-hexyldécanol, le 2-undécylpentadécanol, l'alcool oléique ou l'alcool linoléique ;
- les huiles fluorées partiellement hydrocarbonées et/ou siliconées comme celles décrites dans le document JP-A-2-295912 ;
- les huiles de silicone comme les polyméthylsiloxanes (PDMS) volatiles ou non à chaîne siliconée linéaire ou cyclique, liquides ou pâteux à température ambiante, notamment les cyclopolyméthylsiloxanes (cyclométhicones) telles que la cyclohexasiloxane ; les polydiméthylsiloxanes comportant des groupements alkyle, alcoxy ou phényle, pendant ou en bout de chaîne siliconée, groupements ayant de 2 à 24 atomes de carbone ; les silicones phénylées comme les phényltriméthicones, les phényldiméthicones, les phényltriméthylsiloxydiphényl-siloxanes, les diphényl-diméthicones, les diphénylméthylidiphényl trisiloxanes, les 2-phényléthyltriméthyl-siloxysilicates, et les polyméthylphénylsiloxanes ; et
- leurs mélanges.

Les cires peuvent être hydrocarbonées, siliconées et/ou fluorées, comportant éventuellement des fonctions ester ou hydroxyle. Elles sont notamment d'origine naturelle.

- La cire peut représenter de 0,01 à 10 % en poids, notamment de 0,1 à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- Comme cire utilisable dans la composition de l'invention, on peut citer la cire d'abeilles la cire de Carnauba ou de Candellila, la paraffine, les cires microcristallines, la cérésine ou l'ozokérite ; les cires synthétiques comme les cires de polyéthylène ou de Fischer Tropsch, les cires de silicones comme les alkyl ou alkoxy-diméthicone ayant de 16 à 45 atomes de carbone.

- Parmi les composés pâteux susceptibles d'être utilisés dans la composition selon l'invention, on peut citer les lanolines et les dérivés de lanoline comme les lanolines acétylées, les lanolines oxypropylénées ou le lanolate d'isopropyle, et leurs mélanges.
- On peut également utiliser des esters d'acides ou d'alcools gras, notamment ceux ayant 20 à 65 atomes de carbone comme le citrate de tri-isostéaryle ou de cétyle ; le propionate d'arachidyle ; le poly Laurate de vinyle ; les esters du cholestérol comme les triglycérides d'origine végétale tels que les huiles végétales hydrogénées, les polyesters visqueux et leurs mélanges. Comme triglycéride d'origine végétale, on peut utiliser les dérivés d'huile de ricin hydrogénée, tels que le « THIXINR® » de Rheox.

On peut également citer les polyesters résultant de l'estérification d'un acide carboxylique et d'un ester acide hydroxycarboxylique aliphatique. Par exemple, le RISOCAST® DA-L (ester issu de la réaction d'estérification de l'huile de ricin hydrogéné avec de l'acide dilinoléique dans des proportions de 2 pour 1) et le RISOCAST® DA-H (ester résultant de l'estérification de l'huile de ricin hydrogénée avec de l'acide isostéarique dans des proportions de 4 pour 3) commercialisés par la société japonaise KOKYU ALCOHOL KOGYO.

On peut aussi citer les composés pâteux siliconés tels que les polydiméthylsiloxanes (PDMS) de hauts poids moléculaires et en particulier ceux ayant des chaînes pendantes du type alkyle ou alcoxy ayant de 8 à 24 atomes de carbone, et un point de fusion de 20-55°C, comme les stéaryl diméthicones notamment ceux vendus par la société DOW CORNING sous les noms commerciaux de DC2503® et DC25514® et leurs mélanges.

15

La composition peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les solvants, les huiles, les cires, les corps pâteux, les gommes, les charges, les matières colorantes, les actifs cosmétiques hydrophiles ou lipophiles, les épaississants, les émulsionnants, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les tensioactifs, les hydratants, les adoucissants, les séquestrants, les parfums, les neutralisants, les conservateurs, les antioxydants, les filtres UV, les bactéricides, les oligoéléments, les absorbeurs d'odeurs, les ajusteurs de pH et leurs mélanges.

Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse.

En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées selon l'invention.

Comme émulsionnants et co-émulsionnants utilisables, on peut citer par exemple les émulsionnants H/E tels que les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol, notamment le stéarate de PEG-100, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle, ainsi que les émulsionnants E/H disponibles par exemple sous les dénominations commerciales ABIL WE09, ABIL EM 90 et ABIL EM97 auprès de la société Degussa Goldschmidt ou le mélange de stéarate d'éthylène glycol acétyle et de

tristéarate de glycéryle commercialisé par la société Guardian sous la dénomination commerciale UNITWIX.

5 Comme gélifiants hydrophiles utilisables, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, 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, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

10

Comme matières colorantes, on peut citer notamment les pigments monochromes, les nacres, les pigments réfléchissants qui émettent une couleur ou n'en émettent pas, les pigments interférentiels, les colorants liposolubles, les colorants hydrosolubles, et leurs mélanges.

15 Les colorants liposolubles sont par exemple le rouge Soudan, le DC Red 17, le DC Green 6, le  $\beta$ -carotène, l'huile de soja, le brun Soudan, le DC Yellow 11, le DC Violet 2, le DC orange 5, le jaune quinoléine.

20 Les pigments peuvent être blancs ou colorés, minéraux et/ou organiques, enrobés ou non. On peut citer, parmi les pigments minéraux, le dioxyde de titane, éventuellement traité en surface, les oxydes de zirconium ou de cérium, ainsi que les oxydes de fer ou de chrome, le violet de manganèse, le bleu outremer, l'hydrate de chrome et le bleu ferrique. Parmi les pigments organiques, on peut citer le noir de carbone, les pigments de type D&C, et les laques à base de carmin de cochenille, de baryum, strontium, calcium, aluminium.

25 Les pigments nacrés peuvent être choisis parmi les pigments nacrés blancs tels que le mica recouvert de titane, ou d'oxychlorure de bismuth, les pigments nacrés colorés tels que le mica titane avec des oxydes de fer, le mica titane avec notamment du bleu ferrique ou de l'oxyde de chrome, le mica titane avec un pigment organique du type précité ainsi que les pigments nacrés à base d'oxychlorure de bismuth.

30 Les pigments peuvent avoir subi un traitement de surface.

Par charges, il faut comprendre des particules de toute forme, incolores ou blanches, minérales ou de synthèse, insolubles dans le milieu de la composition quelle que soit la température à laquelle la composition est fabriquée.

Les charges peuvent être notamment choisies parmi les charges minérales ou organiques de toute forme, plaquettaires, sphériques ou oblongues, quelle que soit la forme cristallographique (par exemple feuillet, cubique, hexagonale, orthorombique, etc) . On peut citer le talc, le mica, la silice, le kaolin, l'amidon réticulé par l'anhydride octénylsuccinique commercialisé par la société National Starch sous la dénomination 5 DRY FLO PLUS (28-1160) ; les particules de polyamide et notamment celles vendues sous la dénomination ORGASOL par la société Atochem ; les micro-sphères à base de copolymères acryliques, telles que celles en copolymère diméthacrylate d'éthylène glycol/ methacrylate de lauryle vendues par la société Dow Corning sous la dénomination 10 de POLYTRAP ; les poudres expansées telles que les microsphères creuses et notamment, les microsphères commercialisées sous la dénomination EXPANCEL par la société Kemanord Plast ou sous la dénomination MICROPEARL F 80 ED par la société Matsumoto ; les poudres de types polyméthacrylate (PMMA), les élastomères de silicone et les poudres de silice de type SUNSPHERES, les microbilles de résine de silicone 15 telles que celles commercialisées sous la dénomination TOSPEARL par la société Toshiba Silicone ; et leurs mélanges.

Ces charges peuvent être présentes dans des quantités allant de 0,01 à 20 % en poids et de préférence de 1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition de base.

20

Comme actifs cosmétiques hydrophiles ou lipophiles adaptés à une utilisation dans les compositions de l'invention, on utilisera notamment des actifs cosmétiques destinés à améliorer l'aspect esthétique de la peau.

25 Cet actif pourra être notamment choisi parmi un agent hydratant, un agent desquamant, un agent anti-pollution ou anti-radicalaire, un agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, un agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes, un agent dermorelaxant, un agent tenseur et leurs mélanges.

30

#### Agent hydratant

Par "agent hydratant", on entend :

35 - soit un composé agissant sur la fonction barrière, en vue de maintenir l'hydratation du stratum corneum, ou un composé occlusif. On peut citer les céramides, les composés à base sphingoïde, les lécithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol

et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol,  $\beta$ -sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1-2 diacylglycérol, la 4-chromanone, les triterpènes pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline et la lanoline ;

- soit un composé augmentant directement la teneur en eau du stratum corneum, tel que
  - 5 le thréalose et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les oligo- et polysaccharides comme le produit commercialisé sous la référence Pentavitin, le miel, les alginates (notamment le produit Sobalg PH 154 commercialisé par la société Grindsted), les carbonates cycliques,
  - 10 l'acide N-lauroyl pyrrolidone carboxylique ou ses sels, notamment le sel de sodium commercialisé sous la référence Nalidone, et la N- $\alpha$ -benzoyl-L-arginine ;
  - soit un composé activant les glandes sébacées tel que les dérivés stéroïdiens (dont la DHEA, ses dérivés 7-oxydés et/ou 17-alkylés et les sapogénines), le dihydrojasmonate de méthyle, et la vitamine D et ses dérivés.
- 15 Ces composés peuvent représenter de 0,001% à 30%, et de préférence de 0,01 à 20%, du poids total de la composition selon l'invention.

#### Agent desquamant

- 20 Par "agent desquamant", on entend tout composé capable d'agir :
  - soit directement sur la desquamation en favorisant l'exfoliation, tel que les  $\beta$ -hydroxyacides, en particulier l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5-salicylique) ; les  $\alpha$ -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique ou mandélique ; l'urée ; l'acide gentisique ; les oligofucoses ; l'acide
  - 25 cinnamique ; l'extrait de Saphora japonica ; le resvératrol et certains dérivés d'acide jasmonique ;
  - soit sur les enzymes impliquées dans la desquamation ou la dégradation des cornéodesmosomes, les glycosidases, la stratum corneum chymotryptic enzym (SCCE) voire d'autres protéases (trypsine, chymotrypsine-like). On peut citer les agents chélatant
  - 30 des sels minéraux : l'EDTA ; l'acide N-acyl-N,N',N' éthylène diaminetriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de type glycine (tels que décrits dans
  - 35 EP-0 852 949, ainsi que le méthyl glycine diacétate de sodium commercialisé par BASF sous la dénomination commerciale TRILON M) ; le miel ; les dérivés de sucre tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine.

#### Agent anti-pollution ou anti-radicalaire

Par l'expression "agent anti-pollution", on entend tout composé capable de piéger  
5 l'ozone, les composés aromatiques mono- ou polycycliques tels que le benzopyrène  
et/ou les métaux lourds tels que le cobalt, le mercure, le cadmium et/ou le nickel. Par  
"agent anti-radicalaire", on entend tout composé capable de piéger les radicaux libres.

Comme agents piègeurs d'ozone utilisables dans la composition selon l'invention,  
on peut citer en particulier la vitamine C et ses dérivés dont le glucoside d'ascorbyle ; les  
10 phénols et polyphénols, en particulier les tannins, l'acide ellagique et l'acide tannique ;  
l'épigallocatechine et les extraits naturels en contenant ; les extraits de feuille d'olivier ;  
les extraits de thé, en particulier de thé vert ; les anthocyanes ; les extraits de romarin ;  
les acides phénols, en particulier l'acide chorogénique ; les stilbènes, en particulier le  
resvératrol ; les dérivés d'acides aminés soufrés, en particulier la S-  
15 carboxyméthylcystéine ; l'ergothionéine ; la N-acétylcystéine ; des chélatants comme la  
N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine ou l'un de ses sels, complexes  
métalliques ou esters ; des caroténoïdes tels que la crocétine ; et des matières premières  
diverses comme le mélange d'arginine, ribonucléate d'histidine, mannitol,  
adénosinetriphosphate, pyridoxine, phénylalanine, tyrosine et ARN hydrolysé  
20 commercialisé par les Laboratoires Sérobiologiques sous la dénomination commerciale  
CPP LS 2633-12F<sup>®</sup>, la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société  
SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl<sup>®</sup>, le mélange d'extrait de  
fumeterre et d'extrait de citron commercialisé sous la dénomination Unicotrozon C-49<sup>®</sup>  
par la société Induchem, et le mélange d'extraits de ginseng, de pomme, de pêche, de  
25 blé et d'orge vendu par la société PROVITAL sous la dénomination commerciale  
Pronalen Bioprotect<sup>®</sup>.

Comme agents piègeurs de composés aromatiques mono- ou polycycliques  
utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier les tannins  
tels que l'acide ellagique ; les dérivés indoles, en particulier l'indol-3-carbinol ; les extraits  
30 de thé en particulier de thé vert, les extraits de Jacinthe d'eau ou eichornia crassipes ; et  
la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société SOLABIA sous la  
dénomination commerciale Phytovityl<sup>®</sup>.

Enfin, comme agents piègeurs de métaux lourds utilisables dans la composition  
selon l'invention, on peut citer en particulier les agents chélatants tels que l'EDTA, le sel  
35 pentasodique d'éthylènediamine tétraméthylène phosphonique, et la N,N'-bis-(3,4,5-  
triméthoxybenzyl)éthylènediamine ou l'un de ses sels, complexes métalliques ou esters ;

l'acide phytique ; les dérivés de chitosan ; les extraits de thé, en particulier de thé vert ; les tannins tels que l'acide ellagique ; les acides aminés soufrés tels que la cystéine ; les extraits de Jacinthe d'eau (*Eichornia crassipes*) ; et la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl®.

- 5 Les agents anti-radicaux utilisables dans la composition selon l'invention comprennent, outre certains agents anti-pollution mentionnés précédemment, la vitamine E et ses dérivés tels que l'acétate de tocophéryle ; les bioflavonoïdes ; le co-enzyme Q10 ou ubiquinone ; certaines enzymes comme la catalase, le superoxyde dismutase et les extraits de germes de blé en contenant, la lactoperoxydase, le glutathion peroxydase et
- 10 les quinones réductases ; le glutathion ; le benzylidène camphre ; les benzylcyclanones ; les naphthalénones substituées ; les pidolates ; le phytantriol ; le gamma-oryzanol ; la guanosine ; les lignanes ; et la mélatonine.

15 Agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation

Les cellules du derme, en particulier les fibroblastes, produisent des molécules de collagène, d'élastine et de glycoprotéines. Avec l'effet de l'âge ou bien encore sous l'effet des rayons UV, il se produit une diminution notable de ces molécules ainsi qu'une

20 dégradation des fibres de collagène et d'élastine sous l'effet de la collagénase ou de l'élastase.

Parmi les actifs stimulant les macromolécules du derme ou empêchant leur dégradation, on peut citer ceux qui agissent :

- 25 - soit sur la synthèse du collagène, tels que les extraits de *Centella asiatica* ; les asiaticosides et dérivés ; l'acide ascorbique ou vitamine C et ses dérivés, tels que ses sels ou ses esters, en particulier le 5,6-di-O-diméthylsilylascorbate (vendu par la Sté Exsymol sous la référence PRO-AA), le sel de potassium du dl-alpha-tocophéryl-dl-ascorbyl-phosphate (vendu par la Sté Senju Pharmaceutical sous la référence
- 30 SEPIVITAL EPC), l'ascorbyl phosphate de magnésium, l'ascorbyl phosphate de sodium (vendu par la Sté Roche sous la référence Stay-C 50) et l'ascorbyl glucoside (vendu par la société Hayashibara) ; les peptides de synthèse tels que la iamin, le biopeptide CL ou palmitoyllopolypeptide commercialisé par la société SEDERMA ; les peptides extraits de végétaux, tels que l'hydrolysate de soja commercialisé par la société COLETICA sous la
- 35 dénomination commerciale Phytokine® ; les hormones végétales telles que les auxines et les lignanes ; le palmitoyl de pentapeptide lysine-thréonine-thréonine-lysine-sérine

- vendu notamment sous la dénomination « MATRIXYL » par la société SEDERMA : le diméthyl amino éthanol ; les extraits de rizhème de *Bupleurum Chinensis*, tels que ceux vendus sous les dénominations « PLEURIMINCYL », « LIPOCARE » par la société SEDERMA ; les hydrolysats de protéine de blé acylés notamment par un groupement
- 5 palmitoylé, tel que celui vendu sous la dénomination « LIPACID PVB » par la société SEPPIC ; la créatine ; le coenzyme Q10 ;
- soit sur la synthèse d'élastine, tels que l'extrait de *Saccharomyces Cerevisiae* commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin® ; et l'extrait d'algue *Macrocystis pyrifera* commercialisé par la société SECMA sous la
- 10 dénomination commerciale Kelpadellie® ; le mélibiose ; les protéines de soja ;
- soit sur la synthèse des glycosaminoglycanes, tels que le produit de fermentation du lait par *Lactobacillus vulgaris*, commercialisé par la société BROOKS sous la dénomination commerciale Biomin yogourth® ; l'extrait d'algue brune *Padina pavonica* commercialisé par la société ALBAN MÜLLER sous la dénomination commerciale HSP3® ; et l'extrait de
- 15 *Saccharomyces cerevisiae* disponible notamment auprès de la société SILAB sous la dénomination commerciale Firmalift® ou auprès de la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin® ;
- soit sur la synthèse de la fibronectine, tels que l'extrait de zooplancton *Salina* commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale GP4G® ;
- 20 l'extrait de levure disponible notamment auprès de la société ALBAN MÜLLER sous la dénomination commerciale Drieline® ; et le palmitoyl pentapeptide commercialisé par la société SEDERMA sous la dénomination commerciale Matrixil® ;
- soit sur l'inhibition des métalloprotéinases (métalloprotéinases matricielles ou MMP)
- 25 telles que plus particulièrement les MMP 1, 2, 3, 9. On peut citer : les rétinoïdes et dérivés, les oligopeptides et les lipopeptides, les lipoaminoacides, l'extrait de malt commercialisé par la société COLETICA sous la dénomination commerciale Collalift® ; les extraits de myrtille ou de romarin ; le lycopène ; les isoflavones, leurs dérivés ou les extraits végétaux en contenant, en particulier les extraits de soja (commercialisé par
- 30 exemple par la société ICHIMARU PHARCOS sous la dénomination commerciale Flavostérone SB®), de trèfle rouge, de lin, de kakkon ou de sauge ;
- soit sur l'inhibition des sérine protéases telles que l'élastase leucocytaire ou la cathepsine G. On peut citer : l'extrait peptidique de graines de légumineuse (*Pisum sativum*) commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale
- 35 Parelasty® ; les héparinoïdes ; et les pseudodipeptides tels que l'acide {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butrylamino} acétique.

Parmi les actifs stimulant la fillagrine et les kératines, on peut citer notamment l'extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Structurine® ; l'extrait de bourgeons de hêtre *Fagus sylvatica* commercialisé par la société GATTEFOSSE sous la dénomination commerciale Gatuline® ; et l'extrait de zooplancton Salina commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale GP4G®.

De préférence, les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation sont choisis parmi les extraits de *Centella asiatica*, l'acide ascorbique et ses dérivés, les peptides extraits de végétaux, tels que l'hydrolysate de soja commercialisé par la société COLETICA sous la dénomination commerciale Phytokine®, l'extrait de *Saccharomyces Cerevisiae* commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin® ; l'extrait d'algue brune *Padina pavonica* commercialisé par la société ALBAN MÜLLER sous la dénomination commerciale HSP3® ; les rétinoïdes et dérivés ; les extraits de romarin ; l'extrait peptidique de graines de légumineuse (*Pisum sativum*) commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Parelasty® ; l'acide {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butyrylamino} acétique ; l'extrait de lupin ; et leurs mélanges.

#### 20 Agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes

Les agents stimulant la prolifération des fibroblastes utilisables dans la composition selon l'invention peuvent par exemple être choisis parmi les protéines ou polypeptides végétaux, extraits notamment du soja (par exemple un extrait de soja commercialisé par la société LSN sous la dénomination Eleseryl SH-VEG 8® ou commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Raffermin®) ; et les hormones végétales telles que les gibberellines et les cytokinines.

Les agents stimulant la prolifération des kératinocytes, utilisables dans la composition selon l'invention, comprennent notamment les rétinoïdes tels que le rétinol et ses esters, dont le palmitate de rétinyle ; l'adénosine ; le phloroglucinol ; les extraits de tourteaux de noix commercialisés par la société GATTEFOSSE ; et les extraits de *Solanum tuberosum* commercialisés par la société SEDERMA.

Les agents stimulant la différenciation des kératinocytes comprennent par exemple les minéraux tels que le calcium ; un extrait peptidique de lupin tel que celui commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Structurine® ; le beta-sitosteryl sulfate de sodium tel que celui commercialisé par la société SEPORGA

sous la dénomination commerciale Phytocohésine® ; et un extrait hydrosoluble de maïs tel que celui commercialisé par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl® ; un extrait peptidique de *Voandzeia subterranea* tel que celui commercialisé par la société Laboratoires Sérobiologiques sous la dénomination commerciale Filladyn LS 9397® ; et les lignanes tels que le sécoisolaricirésinol.

#### Agent dermo-relaxant

Les agents dermo-décontractants ou dermo-relaxants utilisables dans la composition selon l'invention comprennent l'alvérine et ses sels, le gluconate de manganèse, le Diazepam, l'hexapeptide Argireline R commercialisé par la société LIPOTEC, certaines amines secondaires et tertiaires carbonylées, l'adénosine, ainsi que les sapogénines et les extraits naturels, en particulier de Wild Yam, en contenant, ainsi que les extraits de *Boswellia serrata*.

15

#### Agent tenseur

Par "agent tenseur", on entend un composé capable d'exercer une traction sur la peau, qui a pour effet d'estomper temporairement les irrégularités de la surface de la peau, telles que les rides et ridules.

20

Parmi les agents tenseurs utilisables dans la composition selon la présente invention, on peut citer notamment :

(1) les polymères synthétiques, tels que les latex de polyuréthane ou les latex acrylique-silicone, en particulier ceux décrits dans la demande de brevet EP-1038519, tels qu'un polydiméthyl siloxane greffé propylthio(polyacrylate de méthyle), propylthio(polyméthacrylate de méthyle) et propylthio(polyacide méthacrylique), ou encore un polydiméthyl siloxane greffé propylthio(polyméthacrylate d'isobutyle) et propylthio(polyacide méthacrylique). De tels polymères siliconés greffés sont notamment vendus par la Société 3M sous les dénominations commerciales VS 80, VS 70 ou LO21,

(2) les polymères d'origine naturelle, notamment (a) les polyholosides, par exemple (i) sous forme d'amidon issu notamment de riz, de maïs, de pomme de terre, de manioc, de pois, de froment, d'avoine, etc... ou (ii) sous forme de carraghénanes, alginates, agars, gellanes, polymères cellulosiques et pectines, avantageusement en dispersion aqueuse de microparticules de gel, et (b) les latex constitués par la résine shellac, la gomme de

35

sandaraque, les dammars, les élémis, les copals, les dérivés cellulosiques, et leurs mélanges,

(3) les protéines et hydrolysats de protéines végétales, en particulier de maïs, de seigle, de froment, de sarrasin, de sésame, d'épautre, de pois, de fève, de lentille, de soja et de  
5 lupin,

(3) les silicates mixtes, notamment les phyllosilicates et en particulier les Laponites,

(4) les microparticules de cire, choisies par exemple parmi les cires de Carnauba, de Candelilla ou d'Alfa,

(5) les particules colloïdales de charge inorganique ayant un diamètre moyen en nombre  
10 compris entre 0,1 et 100 nm, de préférence entre 3 et 30 nm, et choisies par exemple parmi : la silice, les composites silice-alumine, l'oxyde de cérium, l'oxyde de zirconium, l'alumine, le carbonate de calcium, le sulfate de baryum, le sulfate de calcium, l'oxyde de zinc et le dioxyde de titane.

15

Selon un mode particulier, ledit agent utilisé dans les compositions de l'invention est associé à au moins un autre agent destiné à favoriser et/ou améliorer la coloration de la  
peau.

20 Cet autre agent est destiné à renforcer l'effet de coloration obtenu par le premier agent et/ou conférer à la composition appliquée sur la peau un effet optique de coloration immédiat, relayé dans le temps par l'effet de coloration naturel médié par le premier agent. Et la présence du premier agent dans la composition permet également de  
25 diminuer les concentrations normalement efficaces du second agent pour obtenir l'effet recherché sur la coloration de la peau, de sorte à favoriser l'aspect naturel du maquillage.

Cet autre agent peut être notamment choisi parmi un agent favorisant la mélanogénèse, un agent de coloration artificielle de la peau, et leurs mélanges.

Par 'agent favorisant la mélanogénèse' selon l'invention, on entend notamment :

- 30
- un substrat de la biosynthèse de la mélanine ;
  - un stimulateur de la biosynthèse de la mélanine, les activateurs biologiques de la mélanogénèse capables d'agir :
    - o en stimulant la synthèse de mélanine, et/ou
    - o en stimulant l'activité ou l'expression de la tyrosinase, éventuellement par  
35 augmentation du taux d'AMPc intra-cellulaire ou par activation de la protéine kinase C, et/ou

- o en stimulant le transfert des mélanosomes des mélanocytes vers les kératinocytes, par exemple en stimulant les récepteurs PAR-2.

Ces agents favorisant la mélanogénèse peuvent être présents dans la composition en quantité comprise entre 0,1 à 15 % en poids, et de préférence en quantité comprise entre  
5 0,5 et 5 % du poids total de la composition.

Comme 'substrat de la biosynthèse de la mélanine', on peut citer par exemple :

- la L-DOPA apportée par exemple par des extraits de plante comme *Vicia faba*, ou *Musa sativa* ;
- 10 - la L-tyrosine et ses dérivés, la L- dihydrophénylalanine.

Comme 'composés stimulant la biosynthèse de mélanine' selon l'invention, on peut citer plus particulièrement les diols aliphatiques ou cycliques tels que décrits dans J. Invest. Dermatol., 1998, 110, 4, 428 (par exemple le 5-norbornèn-2,2-diméthanol ou le 3,3-  
15 diméthyl-1,2-butanediol) ; les peptides de points isoélectriques compris entre 6 et 11 tels que décrit dans WO9937279 (par exemple le peptide Asp-Gln-Pro-Leu-Leu-Thr-P dans lequel P est un acide aminé hydrophobe tel que le Tryptophane Trp) ; les complexes nucléopeptidiques tels que décrits dans WO9812212 (par exemple le complexe formé par : acide purique-alanine-histidine-dibromophénylalanine-NH<sub>2</sub>) ; les antagonistes des  
20 récepteurs adénosine-1 (par exemple la 1,3-diméthyl-8-cyclopentylxanthine ou la 1,3-diisopropyl-8-cyclopentylxanthine), ou les agonistes de récepteurs adénosine-2 (par exemple la 2-[(cyclohexyléthyl)amino]adénosine) tels que décrits dans WO9815276 ; les complexes d'ions métalliques tels que le cuivre et de peptones tels qu'un hydrolysate protéique provenant du soja, du collagène ou de caséine, comme décrits dans le brevet  
25 US5,698,184 ; les composés tels que décrits dans la demande de brevet WO9951198 et choisis parmi les alpha-hydroxyacides (en particulier l'acide glycolique, lactique ou citrique) et leurs dérivés ; les bêta-hydroxyacides et leurs dérivés ; les alpha-cétoacides et leurs dérivés ; les rétinoïdes et leurs dérivés (notamment la vitamine A) ; les catéchines et esters d'acides galliques de catéchines ou un extrait de thé vert tels que  
30 décrits dans le document WO9966897 ; ou bien encore les extraits de plantes décrits par la Demanderesse dans les demandes de brevet WO9913856 et EP0993826. Ces documents sont tous incorporés ici par référence.

Parmi les composés stimulant l'activité ou l'expression de la tyrosinase selon l'invention,  
35 on peut citer les prostaglandines telles que décrites dans la demande de brevet WO9800100 ; les activateurs de NO/cGMP/protéine kinase C par exemple

l'isosorbidedinitrate/cGMP/protéine kinase C (WO9811882) ; ou bien encore les extraits de plantes choisis parmi *Caesapinia sappan* (EP820761), *Parameria laevigata*, *Piper cubeba*, *Sonchus arvensis*, *Pluchea indica* L., *Massoia aromatica*, *Alstonia scholaris*, *Alycia reindwartii* Bl., *Cinnamomum sintoc*, *Arctostaphylos*, *Chenopodium*, *Poterium*,  
 5 *Gautheria* (EP914816). Ces documents sont tous incorporés ici par référence.

Parmi les composés stimulant l'expression de la tyrosinase par augmentation du taux d'AMPc intracellulaire, on peut citer notamment les peptides pro-opiomélanocortiques ; les alpha-MSH ou analogues d'alpha-MSH (par exemple Ac-[D]Phe-J-MSH<sub>1-13</sub>-NH<sub>2</sub>) ; ou  
 10 les agonistes des récepteurs MC1R (US5,683,981, WO9825584), les analogues de l'AMPc tels que décrits dans Biochem. Biophys. Res. Comm., 1987, 145, 719, la Forskoline (J. Int. Med Res., 1990, 18, 8C-17C, et les bases xanthiques (par exemple la caféine ou la théophylline). Ces documents sont tous incorporés ici par référence.

15 Comme composés stimulant l'expression de la tyrosinase par activation de la protéine kinase C, on peut citer les diacylglycérols tels que décrits dans J. Invest. Dermatol., 1995, 105, 5, 687, ou bien les psoralènes tels que ceux décrits dans Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 1997, 13, 9. Ces documents sont tous incorporés ici par référence.

20

Enfin des composés stimulant le transfert des mélanosomes des mélanocytes vers les kératinocytes par stimulation des récepteurs PAR-2 ou des agonistes de PAR-2 (par exemple le peptide de composition Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu) ont été décrits dans la demande de brevet WO9904752 qui est incorporé ici par référence.

25

On peut également citer les polyphénols catéchiques décrits dans la demande L'OREAL WO04/080380, incorporée par référence. En particulier la catéchine, épicatechine, gallocatéchine, épigallocatéchine, leurs sels et leurs esters, sous forme monomères ou oligomères, ainsi que les extraits végétaux en contenant (ex : extraits de thé vert).

30

Comme 'agent de coloration artificielle de la peau', on peut citer par exemple :

- un agent autobronzant, c'est-à-dire un agent qui, appliqué sur la peau, notamment sur le visage, permet d'obtenir un effet de bronzage d'apparence plus ou moins

semblable à celui qui peut résulter d'une exposition prolongée au soleil (bronzage naturel) ou sous une lampe UV ;

- un agent de coloration additionnel, c'est-à-dire tout composé ayant une affinité particulière pour la peau lui permettant de conférer à cette dernière une coloration durable, non-couvrante (à savoir n'ayant pas tendance à opacifier la peau) et qui ne s'élimine ni à l'eau ni à l'aide d'un solvant, et qui résiste à la fois au frottement et au lavage par une solution contenant des tensioactifs. Une telle coloration durable se distingue donc de la coloration superficielle et momentanée apportée par exemple par un pigment de maquillage ;
- et leurs mélanges.

Comme exemples d'agents autobronzants, on peut citer notamment :

- la dihydroxyacétone (DHA),
- l'érythrulose, et
- l'association d'un système catalytique formé de :
  - sels et oxydes de manganèse et/ou de zinc, et
  - hydrogénocarbonates alcalins et/ou alcalinoterreux.

Les agents autobronzants sont généralement choisis parmi les composés mono ou polycarbonylés tels que par exemple l'isatine, l'alloxane, la ninhydrine, le glycéraldéhyde, l'aldéhyde mésotartrique, la glutaraldéhyde, l'érythrulose, les dérivés de pyrazolin-4,5-diones telles que décrites dans la demande de brevet FR 2 466 492 et WO 97/35842, la dihydroxyacétone (DHA), les dérivés de 4,4-dihydroxypyrazolin-5-ones telles que décrites dans la demande de brevet EP 903 342. On utilisera de préférence la DHA.

La DHA peut être utilisée sous forme libre et/ou encapsulée par exemple dans des vésicules lipidiques telle que des liposomes, notamment décrits dans la demande WO 97/25970.

D'une manière générale, l'autobronzant est présent en une quantité allant de 0,01 à 20 % en poids, et de préférence en quantité comprise entre 0,1 et 10 % du poids total de la composition.

Comme agents de coloration additionnels, on peut citer par exemple des extraits végétaux comme par exemple les extraits de sorgho obtenus à partir de la plante entière, des tiges, des graines ou des feuilles du genre *Sorghum*. Les espèces préférées du *Sorghum* sont choisies parmi le *Sorghum bicolor*, le *Sorghum caudatum*, le *Sorghum*

*nervosum*, le *Sorghum durra*, le *Sorghum vulgare* et les Sorghum en association avec du *Colletotrichum Graminicola* comme ceux décrits dans la demande de brevet FR0200251.

On peut encore utiliser d'autres colorants qui permettent de modifier la couleur produite par l'agent autobronzant.

Ces colorants peuvent être choisis parmi les colorants directs synthétiques ou naturels.

Ces colorants peuvent être choisis par exemple parmi les colorants rouges ou oranges du type fluorane tels que ceux décrits dans la demande de brevet FR2840806. On peut citer par exemple les colorants suivants :

- 10 - le tetrabromofluoroscéine ou éosine connue sous le nom CTFA : CI 45380 ou Red 21
- la phloxine B connue sous le nom CTFA : CI 45410 ou Red 27
- la diiodofluoroscéine connue sous le nom CTFA : CI 45425 ou Orange 10 ;
- la dibromofluoroscéine connue sous le nom CTFA : CI 45370 ou Orange 5.
- le sel de sodium de la tetrabromofluoroscéine connue sous le nom CTFA : CI 45380
- 15 (Na salt) ou Red 22
- le sel de sodium de la phloxine B connu sous le nom CTFA : CI 45410 (Na salt) ou Red 28
- le sel de sodium de la diiodofluoroscéine connu sous le nom CTFA : CI 45425 (Na salt) ou Orange 11 ;
- 20 - l'érythrosine connu sous le nom CTFA : CI 45430 ou Acid Red 51.
- la phloxine connu sous le nom CTFA : CI 45405 ou Acid Red 98.

Ces colorants peuvent être également choisis parmi les antraquinones , le caramel, le carmin, le noir de charbon, les bleus azulènes, le methoxalène, le trioxalène, le guajazulène, le chamuzulène, le rose de bengale, la cosine 10B, la cyanosine, la daphinine.

Ces colorants peuvent être également choisis parmi les dérivés indoliques comme les monohydroxyindoles tels que décrits dans le brevet FR2651126 ( ie : 4-, 5-, 6- ou 7-hydroxyindole) ou les di-hydroxyindoles tels que décrits dans le brevet EP-B-0425324 (ie : 5,6-dihydroxyindole, 2-méthyl 5,6-dihydroxyindole, 3-méthyl 5,6-dihydroxyindole, 2,3-diméthyl 5,6-dihydroxyindole) ;

35 L'invention porte également sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, (a) au moins un agent favorisant la production de NO dans et/ou sur la peau choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote

NO ; des libérateurs non polymériques de NO; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases ; ou d'autres agents favorisant la microcirculation cutanée choisis parmi des ouvreurs de canaux potassium ; des inhibiteurs de phosphodiesterases, des flavonoïdes ; des glucosides ; des extraits végétaux ; des peptides vasodilatateurs non donneurs de NO ; des agents favorisant la stimulation et/ou le maintien de l'angiogénèse ; des agents favorisant la stimulation de la prolifération des cellules de l'endothélium ; des agents favorisant la migration des cellules de l'endothélium, et (b) au moins un agent favorisant et/ou améliorant la coloration de la peau choisi parmi un agent favorisant la mélanogénèse, un agent de coloration artificielle de la peau, et leurs mélanges.

De tels composés sont décrits précédemment dans la description.

De préférence, l'agent (a) est choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO ; des libérateurs non polymériques de NO; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases ; et des ouvreurs de canaux potassium.

En particulier, on utilisera un donneur de NO ou un libérateur de NO choisi parmi la nitroglycérine (ou trinitrine), le S-nitroso-N-acétyl-penicillamine (SNAP), le diéthylènetriamine nonoate (DETA NONOate), les S-nitrosothiols et les SNAG (nitrosated thiosugars), le Sinitrodil, la N,N-diméthyl-hexanediamine (DHMD/NO), l'isosorbide dinitrate (ISDN), l'isosorbide 5-mononitrate (IS5N), la cyclosine, le N-nitratopivaloyl-S-(N'-acetylalanyl)-cystéine ethyl ester (SPM-5185), le BiDil<sup>®</sup> commercialisé par la société Nitromed et des oligomères d'arginine comprenant de 1 à 5 acides aminés.

L'ouvreur de canaux potassium sera préférentiellement choisi parmi le minoxidil, le cromakalim, le diazoxide, le nicorandil, le pinacidil, les dérivés de benzopyranne, de benzothiadiazine, d'acide buténoïque, de pyrimidine, ou de pyridine.

Avantageusement, ledit agent sera incorporé dans un système permettant sa libération au niveau de la peau, après application de la composition sur celle-ci. En particulier, ledit agent peut être adsorbé sur ou encapsulé dans des structures particulières de taille pouvant aller de 1 nm à quelques  $\mu\text{m}$  ( $10\mu\text{m}$ ), telles que par exemple des microcapsules, microparticules, dispersions vésiculaires de type ionique (liposomes ou oléosomes) et/ou non ionique (niosomes) et/ou dispersions de nanosphères. Ces particules peuvent être avantageusement poreuses et être constituées de silicates ou d'aluminosilicates.

Ledit agent est présent dans la composition en une quantité efficace pour obtenir l'effet recherché, à savoir un effet sur la coloration naturelle de la peau (effet bonne mine).

5 A titre d'exemple, ledit agent sera présent dans la composition en une quantité allant de 0,001 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence de 0,01 à 5% et mieux de 0,01 à 2%, et encore mieux, de 0,02 à 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

10 La composition de soin et/ou de maquillage de la peau selon l'invention sera de préférence sous une forme adaptée à une administration orale ou une application topique sur la peau.

15 Pour une administration par voie orale, en particulier en 'cosmétique orale', elle peut se présenter notamment sous forme de capsules, de gélules, dragées, de granulés, de pâte à mâcher, de gels, de sirops buvables, de comprimés ou de toute autre forme connue de l'homme du métier.

20 Pour une application topique sur la peau, la composition sera sous la forme d'une solution ou suspension aqueuse, alcoolique, hydro-alcoolique ou huileuse, d'une émulsion ou dispersion de consistance plus ou moins fluide et notamment liquide ou semi-liquide, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une dispersion ou émulsion solide (H/E) ou (E/H), d'un gel aqueux, hydro-alcoolique ou huileux plus ou moins fluide ou solide, d'une poudre libre ou  
25 compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, ou encore de microcapsules ou microparticules, de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

30 Il pourra s'agir en particulier d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, gel, onguent, pommade, poudre, baume, patch, tampon imbibé, savon, pain, mousse.

Les compositions de soin selon l'invention pourront être sous la forme d'une base de soin pour la peau, d'une crème de soin (crème de jour, de nuit, anti-rides), d'une base de maquillage, ou d'une crème de soin teintée.

35

Les compositions de maquillage selon l'invention pourront être préférentiellement sous la forme d'un fond de teint, de consistance fluide, semi-solide ou solide.

L'invention concerne également un procédé cosmétique de soin et/ou de maquillage de la peau, caractérisé en ce que l'on administre ou que l'on applique sur la peau une composition telle que définie précédemment.

- 5 Ce procédé est notamment destiné à conférer à la peau un effet bonne mine, en particulier au niveau du visage.

- 10 Ce procédé est utilisable par toute personne désireuse d'avoir un teint naturel ou un effet 'bonne mine', et sera particulièrement avantageux pour les personnes qui ne s'exposent pas ou peu au soleil.

La composition selon l'invention peut être appliquée quotidiennement sur l'ensemble du visage pour obtenir un teint naturel homogène.

- 15 L'application pourra éventuellement être renforcée au niveau des joues et pommettes pour accentuer l'effet bonne mine sur ces zones du visage.

L'invention va être illustrée par les exemples non limitatifs suivants :

## 20 **EXEMPLES**

### **Crème de jour à effet bonne mine**

|    |   |       |       |
|----|---|-------|-------|
|    | - nitroglycérine (trinitrine)                                       | 1%    |       |
|    | - Stéarate de glycérol (émulsionnant)                               | 2,00  | %     |
|    | - Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI) (émulsionnant) | 1,00  | %     |
| 25 | - Acide stéarique   | 1,40  | %     |
|    | - Triéthanolamine (neutralisant)                                    | 0,70  | %     |
|    | - Carbomer (Carbopol 940 vendu par la société Goodrich)             | 0,40  | %     |
|    | - Fraction liquide de beurre de karité                              | 12,00 | %     |
|    | - Perhydrosqualène  | 12,00 | %     |
| 30 | - Conservateur  | 0,30  | %     |
|    | - Parfum  | 0,50  | %     |
|    | - Antioxydant   | 0,05  | %     |
|    | - Eau   | qsp   | 100 % |

- 35 On obtient une crème blanche onctueuse que l'on peut appliquer quotidiennement.

**Fond de teint à effet naturel**

|    |  |       |
|----|--|-------|
|    | - minoxidil                                | 1%    |
|    | - dihydroxyacétone DHA (autobronzant)      | 1%    |
|    | - cire microcristalline                    | 3%    |
| 5  | - néo-pentanoate d'iso-stéaryle            | 15%   |
|    | - iso-nonanoate d'iso-nonyle               | 10%   |
|    | - cire de Carnauba                         | 2,%   |
|    | - poly diméthylsiloxane (viscosité 10 CsT) | 25%   |
|    | - oxyde de zinc                            | 2%    |
| 10 | - oxyde de titane                          | 12,5% |
|    | - oxyde de fer jaune                       | 3,5%  |
|    | - oxyde de fer noir                        | 0,5%  |
|    | - conservateur                             | 0,2%  |
|    | - kaolin                                   | 3%    |
| 15 | - micro-sphères de silice                  | 8,11% |
|    | - séricite (BC281 par WHITTAKER)           | 10%   |
|    | - nano- titane                             | 2%    |

Une telle composition se présente sous la forme d'un compact anhydre coulé.

20

**Gelule gélatine à effet bonne mine**

|    |   | mg/ gelule |
|----|---|------------|
|    | - BiDil (commercialisé par la société Nitromed) | 100        |
| 25 | - extrait de thé vert (30% catéchine)           | 75         |
|    | - amidon  | 128        |
|    | - stéarate de magnésium                         | 2          |

## REVENDICATIONS

1. Utilisation cosmétique (i) d'au moins un agent favorisant la production de monoxyde d'azote NO dans et/ou sur la peau choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO à l'exception d'un composé pyrimidine N-oxyde ; des libérateurs non polymériques de NO; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases ; ou (ii) d'autres agents favorisant la microcirculation cutanée choisis parmi des ouvreurs de canaux potassium ; des inhibiteurs de phosphodiésterases, des flavonoïdes ; des glucosides ; des extraits végétaux ; des peptides vasodilatateurs non donneurs de NO ; des agents modulateurs de la température ; des agents favorisant la stimulation et/ou le maintien de l'angiogénèse ; des agents favorisant la stimulation de la prolifération des cellules de l'endothélium ; des agents favorisant la migration des cellules de l'endothélium ; et leurs mélanges, dans une composition de soin et/ou de maquillage de la peau, comme agent favorisant la coloration naturelle de la peau.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit agent est destiné à conférer à la peau du visage un effet bonne mine.
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit agent est destiné à homogénéiser et/ou clarifier le teint et/ou diminuer l'effet de teint brouillé.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ledit agent favorisant la production de monoxyde d'azote NO dans et/ou sur la peau est choisi parmi les composés organiques comprenant un substituant nitro (-NO<sub>2</sub>) ou nitroso (-NO), les oximes, les donneurs hétérocycliques de NO, les composés donnant du nitroxyde, l'hydroxylamine, les composés nonoates (-N(NO)O<sup>-</sup>), la *N*-Hydroxy-guanidine et ses sels (hemisulfate HG, ou acétate NOHA), les donneurs inorganiques de NO, les métaux de transition nitrosyle, les dérivés de nitrosodiphénylamine, la cyclosine, le *N*-nitratopivaloyl-S-(*N'*-acetylalanyl)-cysteine ethyl ester, les donneurs de NO photolabiles, les activateurs de guanylate cyclase et/ou stimulateurs de cGMP, des peptides comprenant de 1 à 5 acides aminés choisis parmi la L-arginine, l'histidine, la lysine, l'ornithine, l'acide glutamique, l'acide aspartique, la sérine, la glycine, la cystéine, la thréonine, et leurs mélanges.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ledit agent favorisant la production de monoxyde d'azote NO dans et/ou sur la peau est choisi parmi la nitroglycérine, le S-nitroso-N-acétyl-penicillamine (SNAP), le diéthylènetriamine nonoate (DETA NONOate), les S-nitrosothiols et les SNAG (nitrosated thiosugars), le Sinitrodil, la N,N-diméthyl-hexanediamine (DHMD/NO), l'isosorbide dinitrate (ISDN), l'isosorbide 5-mononitrate (IS5N), la cyclosine, le N-nitratopivaloyl-S-(N'-acetylalanyl)-cystéine ethyl ester (SPM-5185), et des oligomères d'arginine comprenant de 1 à 5 acides aminés.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ledit agent favorisant la microcirculation cutanée est un ouvreur de canaux potassium choisi parmi le minoxidil, le cromakalim, le diazoxide, le nicorandil, le pinacidil, les dérivés de benzopyranne, de benzothiadiazine, d'acide buténoïque, de pyrimidine, ou de pyridine.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que ledit agent est présent dans la composition en une quantité allant de 0,001 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence de 0,01 à 5%, et encore plus préférentiellement de 0,01 à 2% en poids par rapport au poids total de la composition.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ledit agent est adsorbé ou incorporé dans des particules de taille allant de 1 nm à 10 µm.
9. Utilisation selon l'une des quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition comprend en outre au moins un agent choisi parmi les solvants, les huiles, les cires, les corps pâteux, les gommes, les charges, les matières colorantes, les actifs cosmétiques, les épaississants, les tensioactifs, les hydratants, les adoucissants, les séquestrants, les parfums, les neutralisants, les conservateurs, les antioxydants, les filtres UV, les bactéricides, les absorbeurs d'odeurs, les oligoéléments et leurs mélanges.
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que ledit agent est associé à au moins un autre agent destiné à favoriser et/ou

améliorer la coloration de la peau, tels qu'un agent favorisant la mélanogénèse, un agent de coloration artificielle, et leurs mélanges.

- 5 11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est adaptée à une administration par voie orale.
12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est adaptée à une application par voie topique.
- 10 13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que la composition est sous la forme d'une base de soin, d'une crème de soin, d'une base de maquillage, d'une crème teintée, ou d'un fond de teint.
- 15 14. Composition de soin et/ou de maquillage de la peau comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, (a) au moins un agent choisi parmi des donneurs ou précurseurs de monoxyde d'azote NO ; des libérateurs non polymériques de NO; des stimulateurs de la synthèse et/ou de l'activité des NO synthases ; des ouvreurs de canaux potassium ; et (b) au moins un agent améliorant la coloration de la peau choisi parmi un agent favorisant la mélanogénèse, un agent de coloration artificielle, et leurs mélanges.
- 20 15. Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce que ledit agent (a) est choisi parmi la nitroglycérine, le S-nitroso-N-acétyl-penicillamine (SNAP), le diéthylènetriamine nonoate (DETA NONOate), les S-nitrosothiols et les SNAG (nitrosated thiosugars), le Sinitrodil, la N,N-diméthyl-hexanediamine (DHMD/NO), l'isosorbide dinitrate (ISDN), l'isosorbide 5-mononitrate (IS5N), la cyclosine, le N-nitratopivaloyl-S-(N'-acetylalanyl)-cystéine ethyl ester (SPM-5185), et des oligomères d'arginine comprenant de 1 à 5 acides aminés.
- 25 16. Composition selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisée en ce que ledit agent (a) est présent dans la composition en une quantité allant de 0,001 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence de 0,01 à 5%, et encore plus préférentiellement de 0,01 à 2% en poids par rapport au poids total de la composition.

17. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que ledit agent (a) est incorporé dans des particules de taille allant de 1 nm à 10  $\mu\text{m}$ .
- 5 18. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition pour administration par voie orale.
19. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition pour application topique sur la peau.
- 10 20. Procédé cosmétique visant à donner un effet bonne mine au teint, caractérisé en ce que l'on administre ou que l'on applique sur la peau une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 14 à 19.



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0550656 FA 661798**

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 14-11-2005

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<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|----|------------------------|---|------------------------|
| US 6572848                                      | B1 | 03-06-2003             | CA 2302819 A1                           | 11-03-1999             |
|   |    |                        | EP 1009379 A1                           | 21-06-2000             |
|   |    |                        | FR 2767692 A1                           | 05-03-1999             |
|   |    |                        | WO 9911238 A1                           | 11-03-1999             |
|   |    |                        | JP 2001514206 T                         | 11-09-2001             |
| -----   |    |                        |   |                        |
| EP 1080730                                      | A  | 07-03-2001             | AU 744491 B2                            | 28-02-2002             |
|   |    |                        | AU 3851399 A                            | 13-12-1999             |
|   |    |                        | CA 2332881 A1                           | 02-12-1999             |
|   |    |                        | CN 1303302 A                            | 11-07-2001             |
|   |    |                        | HK 1036761 A1                           | 18-06-2004             |
|   |    |                        | ID 26723 A                              | 01-02-2001             |
|   |    |                        | WO 9961059 A1                           | 02-12-1999             |
|   |    |                        | NZ 508397 A                             | 31-05-2002             |
|   |    |                        | US 6265412 B1                           | 24-07-2001             |
| -----   |    |                        |   |                        |
| JP 02032006                                     | A  | 01-02-1990             | AUCUN                                   |                        |
| -----   |    |                        |   |                        |
| WO 03072039                                     | A  | 04-09-2003             | AU 2003213220 A1                        | 09-09-2003             |
|   |    |                        | EP 1482894 A2                           | 08-12-2004             |
|   |    |                        | JP 2005524647 T                         | 18-08-2005             |
| -----   |    |                        |   |                        |
| FR 2679141                                      | A  | 22-01-1993             | DE 69211696 D1                          | 25-07-1996             |
|   |    |                        | DE 69211696 T2                          | 28-11-1996             |
|   |    |                        | EP 0595949 A1                           | 11-05-1994             |
|   |    |                        | ES 2090671 T3                           | 16-10-1996             |
|   |    |                        | WO 9301795 A1                           | 04-02-1993             |
| -----   |    |                        |   |                        |
| US 6380263                                      | B1 | 30-04-2002             | AT 217518 T                             | 15-06-2002             |
|   |    |                        | AU 700465 B2                            | 07-01-1999             |
|   |    |                        | AU 3415697 A                            | 19-03-1998             |
|   |    |                        | BR 9702882 A                            | 22-12-1998             |
|   |    |                        | CA 2214426 A1                           | 17-03-1998             |
|   |    |                        | DE 69712578 D1                          | 20-06-2002             |
|   |    |                        | DE 69712578 T2                          | 13-03-2003             |
|   |    |                        | EP 0829260 A1                           | 18-03-1998             |
|   |    |                        | ES 2176639 T3                           | 01-12-2002             |
|   |    |                        | FR 2753378 A1                           | 20-03-1998             |
|   |    |                        | JP 2999163 B2                           | 17-01-2000             |
|   |    |                        | JP 10101519 A                           | 21-04-1998             |
|   |    |                        | ZA 9707426 A                            | 02-03-1998             |
|   |    |                        | -----                                   |                        |