

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 31328 B1**  
(43) Date de publication : **01.04.2010**  
(51) Cl. internationale : **C07D 231/20; A61K 31/4155;  
A61Q 19/06; A61P 3/04;  
A61P 17/00**

---

(21) N° Dépôt : **32301**  
(22) Date de Dépôt : **22.10.2009**  
(30) Données de Priorité : **26.03.2007 IT MI2007A604**  
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/002261 20.03.2008**  
(71) Demandeur(s) : **A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L., VIA SETTE SANTI  
3-50131 FIRENZE (IT)**  
(72) Inventeur(s) : **ALEOTTI, Alberto**  
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **PRÉPARATIONS COSMÉTIQUES VISANT À RÉDUIRE LA CELLULITE  
DISGRACIEUSE**  
(57) Abrégé : **L'INVENTION CONCERNE UN NOUVEAU DÉRIVÉ  
D'ARYLDIMÉTHYLPYRAZOLONE QUI EST EFFICACE POUR RÉDUIRE LA CELLULITE  
DISGRACIEUSE, ET DES COMPOSITIONS LE CONTENANT.**

RESUMEPREPARATIONS COSMETIQUES VISANT A REDUIRE LA CELLULITE  
DISGRACIEUSE

5

L'invention concerne un nouveau dérivé d'aryldiméthylpyrazolone qui est efficace pour réduire la cellulite disgracieuse, et des compositions le contenant.

01 AVR 2010

31328

n°32301  
du 22.10.2009PREPARATION COSMETIQUE VISANT A REDUIRE LA CELLULITEDISGRACIEUSE**Domaine de l'invention**

La présente invention concerne un dérivé d'aryldiméthylpyrazolone utile pour traiter la cellulite, et ses compositions.

**Antécédent de l'invention**

5 La cellulite, ou "panniculites oedémato/fibrosclérotiques", est un trouble qui affecte l'hypoderme, un tissu situé au-dessous du derme, qui possède principalement une nature adipeuse. La cellulite affecte presque exclusivement les femmes dont souffre approximativement 80 à 85% de la population féminine post-adolescente, surtout la population caucasienne,  
10 spécialement celle pourvue du type de peau "Méditerranéenne".

Les femmes sveltes tendent même à présenter des accumulations adipeuses plus marquées au niveau des cuisses.

La cellulite est causée par un ralentissement de la microcirculation veineuse et lymphatique dans le tissu adipeux, menant à une détérioration  
15 de ses fonctions métaboliques des plus importantes et à une augmentation des toxines du tissu.

La conséquence visible de cette dégénérescence du tissu adipeux sous-cutané est la rétention du fluide, due à la stagnation des fluides dans les espaces intercellulaires, et à l'augmentation dans le volume de cellules  
20 adipeuses.

La cellulite possède nombreuses causes génétiques (prédisposition familiale), constitutionnelles, hormonales et vasculaires, souvent aggravées par le style de vie sédentaire, le stress, le tabagisme, la maladie hépatique, les déséquilibres hormonaux, le régime incorrect, les troubles intestinaux ou  
25 les troubles caractérisés par une rétention marquée des fluides.

Principalement, la cellulite est un problème cosmétique, qu'il fallait ainsi la prendre en considération sous cet angle.

Actuellement, la cellulite est traitée généralement par:

1. Des remèdes physiques (traitement au rayon laser, ionophorèse, traitement ultrasonique et ozonothérapie);

2. Des suppléments diététiques: les sels minéraux (spécialement le potassium), les vitamines, les extraits végétaux (qui sont estimés augmenter le métabolisme lipidique), les diurétiques, les régulateurs des intestins et les bioflavonoïdes (actifs dans la microcirculation);

3. La mésothérapie en utilisant des constituants actifs: le coenzyme A, le phosphatidylcholine, l'aminophylline, l'escine ou les produits homéopathiques;

4. Les produits d'activité pharmacologique telle que la caféine, l'aminophylline, la levothyroxine et l'escine.

Il existe sur le marché nombreuses compositions cosmétiques destinées à traiter la cellulite. Elles contiennent principalement des extraits végétaux tels que les extraits de *Centella asiatica*, de *Ginkgo biloba*, de bouleau et d'escine, lequel est extrait du marronnier d'Inde.

D'autres contiennent des composés tels que la caféine, les stimulants  $\beta$ -adrénergiques et le méthylxanthine. Mais leur efficacité cosmétique est incertaine et les améliorations observables sont souvent dues au régime et au massage associé à l'application de ces compositions.

EP692250 décrit l'utilisation des flavones pour améliorer la microcirculation.

GB1588501, FR2797765, EP1261310 et EP1259221 décrivent l'utilisation cosmétique de la xanthine pour activer la lipolyse.

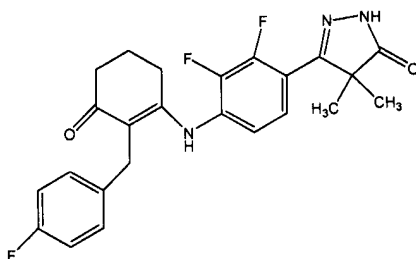
WO2006063714 décrit l'utilisation de certains aryldiméthylpyrazolones pour préparer des formulations convenables pour le traitement de la cellulite.

Les aryldiméthylpyrazolones sont décrits auparavant par Edmondson et al. dans *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2003), 13, 3983-3987, comme inhibiteurs de PDE3B efficaces et sélectifs.

### Description de l'invention

5 Un nouveau dérivé d'aryldiméthylpyrazolone est trouvé actuellement. Il est efficace de façon étonnante dans la réduction de la cellulite disgracieuse. Un premier aspect de l'invention concerne par conséquent le composé 5-{4-[2-(4-fluoro-benzyle)-3-oxo-cyclohex-1-énylamine]-2,3-difluoro-phényle}-4,4-diméthyle-2,4-dihydro-pyrazol-3-one de formule (I):

10



(I)

Le composé de la formule (I) peut être salifié par des acides acceptables sur plan cosmétique choisis parmi les acides inorganiques tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique, ou les acides organiques choisis parmi l'acide acétique, propionique, succinique, fumarique, lactique, glycolique, citrique et tartarique.

Un autre aspect de l'invention concerne une composition cosmétique contenant le composé de la formule (I) comme un ingrédient actif, de préférence à une concentration de 0,1 à 2% en poids, de préférence mieux 0,1 à 1% en poids, et même de préférence mieux 0,2 à 0,5% en poids.

Les compositions selon l'invention améliorent la compacité de la peau et la tonicité du corps, en minimisant les phénomènes de « peau d'orange » et en hydratant et lissant simultanément la peau, en améliorant ainsi visiblement son élasticité.

Les formulations selon l'invention peuvent contenir également un composé, un mélange de composés ou un extrait. Ceux-ci sont actifs sur la microcirculation, de préférence une saponine ou une flavone, possiblement d'une origine extractive. Une préférence particulière est donnée aux extraits  
5 de la Ginkgo biloba, de l'arnica, de l'ananas, du Dong quai (*Angelica sinensis*), de *Centella Asiatica* et de l'escine saponine.

Le composé, l'extrait ou le mélange de substances actives sur la microcirculation peuvent être présents dans la composition à des concentrations qui varient entre 0,1 et 4%.

10 Les formulations selon l'invention peuvent contenir également des excipients acceptables sur plan cosmétique tels que les adjuvants, en particulier, l'eau ou les alcools (éthanol), les vitamines, en particulier, le tocophérol, le dexpanthénol ou le palmiate de rétinol, les gélifiants, les agents de conservation, les colloïdes protecteurs, les humidificateurs, les  
15 fragrances, les électrolytes, les crèmes hydratantes, les agents solidifiant, les agents qui augmentent la perméabilité à travers la peau, les polymères ou les copolymères, les émulsifiants, les stabilisant d'émulsion et les autres excipients acceptables sur plan cosmétique. Les formulations topiques peuvent contenir les acides gras polyinsaturés connus comme oméga 3, y  
20 compris l'acide linoléique 10-trans-12-cis et l'acide docosahexénoïque.

Il est préférable d'utiliser les substances hypoallergéniques tel que l'alcool d'éthyle ou l'alcool de benzyle comme agents de conservation.

Les gélifiants particulièrement préférables incluent le carbomère, spécialement le carbomère 940, le polyacrylamide isoparaffin-laureth-7, la  
25 gomme xanthique, la carraghénine, la gomme arabique, la gomme de guar, le gel d'agar, les alginates et le méthylhydroxycellulose, le carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, le méthylcellulose d'hydroxypropyle, l'hydroxyethylcellulose, l'éthylcellulose, les polyacrylates,

l'alcool polyvinylique, le polyvinylpyrrolidone et le dioxyde de silicone colloïdale.

Selon l'invention, l'urée et le panthénol sont des exemples de produits hydratants.

5 Les compositions selon l'invention peuvent prendre la forme d'un gel, d'un gel en spray, de crème, de crème non huileux, de formulations non huileuses, de pommades ou de lotions hydroalcooliques.

Les techniques de préparation des compositions pharmaceutiques selon l'invention pourraient être connues à la personne qualifiée dans l'art, et  
10 sont décrites, par exemple, dans Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Co..

Par exemple, une composition selon l'invention en forme d'une crème non huileuse (100 g) peut contenir:

	<i>Composant actif.</i>	% en poids
15	- composé de la formule (I)	0,2 à 0,5
	- escine (d'option)	1 à 3

*Excipients:*

20	- (monostéarate de glycéryl, éther de macrogol cetostearyl, paraffine liquide, la Vaseline blanche, le myristate d'isopropyle, l'alcool de myristyle, et les esters d'acide p-hydroxybenzoïque)	20 à 25
	- l'eau purifiée q.s. pour	100 g

Vu la similarité structurelle entre le composé de la formule (I) et les autres composés décrits auparavant (WO2006063714 et Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13, 3983-3987), certains tests  
25 comparatifs sont menés avec les formulations contenant:

A) 3-[2-[4-(4,4-diméthylé-5-oxo-4,5-dihydro-1-H-pyrazol-3-yl)-2,3-difluoro-phénylamine]-6-oxocyclohex-1-enylméthyl]-benzonnitrile (appelé ci-après "composé A", qui correspond au composé 18n

décrit par Edmondson et al. in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13, 3983-398);

- 5 B) 5-{4-[2-(4-fluoro-benzyle)-3-oxo-cyclohex-1-enylamine]-2-fluoro-phényle}-4,4-diméthyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one (désigné ci-après par "composé B", qui correspond au composé 18k décrit par Edmondson et al. in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13, 3983-398);

À la concentration de 0,3% en poids. Les formulations cosmétiques selon l'invention contenant le composé à la formule (I) ont montré une efficacité plus  
10 significative à réduire la cellulite disgracieuse.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans avoir le moindre besoin de limiter ces derniers.

### Exemples

#### Exemple 1: Crème Non-huileuse (composition en %)

15 Composant actif

Composé à la formule (I)	0,2
escine	2

#### *Excipients:*

20 monostéarate de glycéryle	8
éther de macrogol cetostearyl	2,5
paraffine liquide	2
Vaseline blanche	2
myristate d'isopropyle	4
alcool de myristyle	3

25 les esters d'acide p-hydroxybenzoïque 0,3  
eau purifiée q.s. pour 100 g

#### Exemple 2: Crème Non-huileuse (composition en %)

*Composant actif.*



- composé à la formule (I) 0,3

*Excipients:*

Alcool de cetostearyl 4,5

monostéarate de glycéryle 8,0

5 paraffine liquide 2

Vaseline blanche 2

diméthicone 0,30

myristate d'isopropyle 1

alcool myristique 3

10 huiles essentielles q.s.

eau purifiée q.s. pour 100 g

**Exemple 3: Crème non huileuse (composition en %)**

*Composant actif:*

Composé à la formule (I) 0,5

15 *Excipients:*

Acide oléique 5,0

Stéarate de macrogol 40 9,0

Alcool de cetostearyle 6,0

hydroxyanisole de butyle 0,02

20 trometamol 0,1

diméthicone 0,3

Carbopol 980 0,3

propylène de glycol 20,0

sulfite de sodium 0,1

25 huiles essentielles q.s.

eau purifiée q.s. pour 100 g

**Exemple 4: Gel hydroalcoolique (composition en %)**

*Composant actif*

8

Composé à la formule (I) 0,2

*Excipients*

carbomère 1,5

96° d'alcool d'éthyle EP 40 ml

5 Huiles essentielles q.s.

triethanolamine q.s. pour ajuster le pH

eau purifiée q.s. pour 100 g

**Exemple 5: Crème lipophile (composition en %)**

*Composant actif*

10 Composé à la formule (I) 0,3

*Excipients*

polyglyceryl-3 diisostearate 4

oléate de glycéryle 2

cire d'abeille 7

15 éther de dicapryle 10

hexyldecanol/laurate d'hexyldecyl 10

85% de glycérine 5

Sulfate de magnésium 7H<sub>2</sub>O 1

Esters d'acide p-hydroxybenzoïque 0,1

20 Huiles essentielles q.s.

Eau purifiée q.s. pour 100 g

**Exemple 6 (comparateur): Crème non huileuse (composition en %)**

*Composant actif*

Composé A 0,3

25 *Excipients:*

Alcool de cetostearyl 4,5

monostéarate de glycéryle 8,0

paraffine liquide 2

9

	Vaseline blanche	2
	diméthicone	0,30
	myristate d'isopropyle	1
	alcool myristique	3
5	huiles essentielles	q.s.
	eau purifiée q.s. pour	100 g

**Exemple 7 (comparateur): crème non huileuse (composition en %)**

*Composant actif*

composé B 0,3

10 *Excipients:*

Alcool de cetostéaryle 4,5

monostéarate de glycéryle 8,0

paraffine liquide 2

Vaseline blanche 2

15 diméthicone 0,30

myristate d'isopropyle 1

alcool myristique 3

huiles essentielles q.s.

eau purifiée q.s. pour 100 g

20 **Test d'efficacité**

La cellulite est principalement un problème cosmétique. Nous avons examiné ainsi l'efficacité cosmétique d'une préparation basée sur le composé à la formule (I) (composition décrite dans l'exemple 2) par rapport à une préparation contenant le produit A et le produit B (les compositions décrites dans les exemples 6 et 7) dans la réduction de la cellulite disgracieuse. Les composés A et B sont utilisés en tant que comparateurs puisqu'ils sont les composés connus les plus similaires au composé à la formule (I).

21 Les femmes adultes en bonne santé présentant de problèmes évidents de cellulite dans la cuisse, la hanche et les zones de fesses sont réparties en trois groupes. Il a été donné à chaque groupe une crème choisie parmi celles décrites dans les exemples 2, 6 ou 7 pour être étalée sur la  
5 partie de la cuisse affectée par la cellulite et massée jusqu'à ce qu'elle soit adsorbée, deux fois par jour chaque jour pendant deux mois. Le traitement doit être donné toujours dans la cuisse seulement de telle sorte que l'autre cuisse non traitée puisse être traitée en tant que témoin. L'efficacité de la crème cosmétique est évaluée à la fin de la période par comparaison de la  
10 cuisse traitée à la cuisse non traitée dans une échelle à 5 points. Les paramètres considérés sont: la réduction de phénomènes de «peau d'orange», de l'apparence totale de la peau (uniformité et aspect lisse de la peau, tonus du tissu et élasticité, l'hydratation, en considérant comme idéales, les zones distantes à celles affectées par la cellulite), et la réduction  
15 dans la circonférence de la cuisse. La présence des effets secondaires associés au traitement, tel que la rougeur ou démangeaison, est également envisagée.

Les tests ont démontré clairement la satisfaction des patients traités par la formulation décrite dans l'exemple 2, contenant le composé à la  
20 formule (I), qui s'est révélée plus efficace que les formulations décrites dans les exemples 6 et 7, contenant les deux composés comparateurs.

	Composition décrite dans l'exemple 2	Composition décrite dans l'exemple 6	Composition décrite dans l'exemple 7
Réduction de phénomènes de «peau d'orange»	+++	+	+
Apparence totale	+++	++	++

Réduction de la circonférence de la cuisse	++	+	+
Effets secondaires	+	+	+

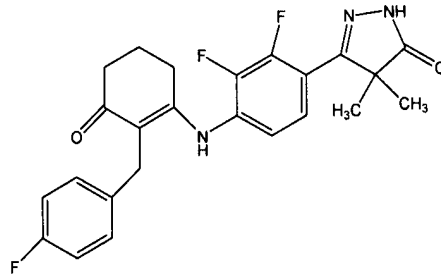
La thermographie de cristaux liquides est utilisée pour mener une évaluation instrumentale indirecte de l'efficacité du traitement. Selon la température de la surface, cette technique distingue entre le tissu adipeux normal et le tissu affecté par la cellulite, dans lequel, le flux sanguin réduit  
5 entraîne un refroidissement progressif de la peau, en proportion à la sévérité du problème cosmétique.

Après répétition du traitement par le composé (I), la différence dans la température entre la zone de la peau normale (non affectée par la cellulite) et la zone affectée a été réduite considérablement, environ 70% de  
10 réduction de la température observée précédemment ayant été éliminé. Les effets de traitement par le composé A et B sont évalués pour les fins de comparaison. Ils se sont avérés tous moins efficaces que le composé (I), puisque seulement 50% de différence de température par rapport au tissu normal est éliminée.

REVENDEICATIONS

1. Le composé 5-{4-[2-(4-fluoro-benzyle)-3-oxo-cyclohex-1-enylamine]-2,3-difluoro-phényle}-4,4-diméthyle-2,4-dihydro-pyrazol-3-one de formule (I):

5



(I)

Et ses sels acceptables sur plan cosmétique.

2. La composition cosmétique pour l'administration topique contenant le  
10 composé de formule (I), ou un sel acceptable sur plan cosmétique de celui-ci, telle que décrite dans la revendication 1, pour le traitement de la cellulite.
3. La composition telle que décrite dans la revendication 2, contenant le composé de formule (I) à la concentration de 0,1 à 2% en poids.
4. La composition telle que décrite dans la revendication 3, contenant le  
15 composé de formule (I) à la concentration de 0,1 à 1% en poids.
5. La composition telle que décrite dans la revendication 4, contenant le composé de formule (I) à la concentration de 0,2 à 0,5% en poids.
6. La composition telle que décrite dans les revendications 2 à 5 dans la forme de gel, gel à pulvériser, crème, crème non huileuse, formulations non  
20 huileuses ou pommade.
7. La composition telle que décrite dans les revendications 1 à 6, contenant également une saponine et/ou une flavone choisie parmi l'escine ou les extraits de Ginkgo biloba, d'arnica, d'ananas, de Dong Quai (*Angelica sinensis*) et de *Centella Asiatica*.
- 25 8. La composition cosmétique telle que décrite dans les revendications 1

à 7, contenant également un acide gras oméga -3 polyinsaturé sélectionné entre l'acide linoléique 10-trans-12-cis et l'acide docosahexénoïque.

9. L'utilisation d'un composé tel que décrit dans la revendication 1 pour le traitement cosmétique de la cellulite.