

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
24 janvier 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/05764 A1

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 7/06, 7/48
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/01787
- (22) Date de dépôt international : 8 juin 2001 (08.06.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
00/09220 13 juillet 2000 (13.07.2000) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BRETON,  
Lionel [FR/FR]; 14, rue Satory, F-78000 Versailles (FR).  
LIVIERO, Christel [FR/FR]; 28, rue de Turin, F-75008  
Paris (FR).
- (74) Mandataire : RENARD, Emmanuelle; L'Oréal / D.P.L.,  
6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avec revendications modifiées

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.



WO 02/05764 A1

(54) Title: COMPOSITION, IN PARTICULAR COSMETIC, CONTAINING DHEA AND ISOFLAVONOID

(54) Titre : COMPOSITION, NOTAMMENT COSMETIQUE, RENFERMANT LA DHEA ET UN ISOFLAVONOÏDE

(57) Abstract: The invention concerns a composition containing DHEA and/or a chemical or biological precursor or derivative thereof, characterised in that it further comprises at least an isoflavonoid. The invention also concerns the cosmetic and dermatological uses of said composition, in particular for preventing or treating actinic skin ageing symptoms.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition renfermant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un isoflavonoïde. L'invention concerne également les utilisations cosmétiques et dermatologiques de cette composition, notamment pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané actinique.

### Composition, notamment cosmétique, renfermant la DHEA et un isoflavonoïde

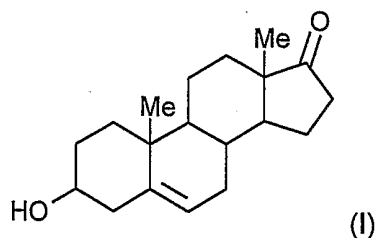
La présente invention se rapporte à une composition renfermant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, et au moins un isoflavonoïde, ainsi qu'à l'utilisation de ladite composition, notamment pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané actinique.

La DHEA, ou déhydroépiandrostérone, est un stéroïde naturel produit essentiellement par les glandes corticosurrénales. La DHEA exogène, administrée par voie topique ou orale, est connue pour sa capacité à promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07 196 467) et à traiter les peaux sèches en augmentant la production endogène et la sécrétion de sébum et en renforçant ainsi l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). Il a également été décrit dans le brevet US-5,843,932 l'utilisation de la DHEA pour remédier à l'atrophie du derme par inhibition de la perte de collagène et de tissu conjonctif. Il a en outre été décrit dans le brevet US-5,736,537 l'utilisation par voie orale d'esters de DHEA, en particulier du salicylate de DHEA, pour réguler l'atrophie de la peau due à un amincissement ou une dégradation générale du derme.

Il est maintenant apparu à la Demanderesse que l'association de la DHEA avec un isoflavonoïde permet de prévenir ou traiter plus efficacement les signes de vieillissement cutané, en particulier du vieillissement actinique ou photovieillissement.

La présente invention a donc pour objet une composition renfermant au moins un composé choisi parmi : la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un isoflavonoïde.

La DHEA a la formule (I) suivante :



Elle est par exemple disponible auprès de la société AKZO NOBEL.

Par précurseurs de la DHEA, on entend ses précurseurs biologiques qui sont susceptibles de se transformer en DHEA au cours du métabolisme, ainsi que ses précurseurs chimiques qui peuvent se transformer en DHEA par réaction chimique exogène. Des exemples de précurseurs biologiques sont la  $\Delta 5$ -prégnénolone, la  $17\alpha$ -  
5 hydroxy prégnénolone et le sulfate de  $17\alpha$ -hydroxy prégnénolone, sans que cette liste soit limitative. Des exemples de précurseurs chimiques sont les sapogénines telles que la diosgénine (ou spirost-5-èn-3-beta-ol), l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, le smilagénine et la sarsapogénine, ainsi que les extraits naturels en contenant, en particulier le fenugrec et les extraits de Dioscorées telles que la racine d'igname  
10 sauvage ou Wild Yam, sans que cette liste soit limitative.

Par dérivés de la DHEA, on entend aussi bien ses dérivés biologiques que ses dérivés chimiques. Comme dérivés biologiques, on peut citer notamment le  $\Delta 5$ -androstène-3,17-diol et la  $\Delta 4$ -androstène-3,17-dione, sans que cette liste soit limitative. Comme  
15 dérivés chimiques, on peut citer notamment les sels de DHEA, en particulier les sels hydrosolubles, tels que le sulfate de DHEA. On peut citer également les esters, tels que les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA décrits notamment dans US-5,736,537 ou les autres esters tels que le salicylate, l'acétate, le valérate (ou n-heptanoate) et l'énanthate de DHEA. On peut également citer les dérivés de DHEA  
20 (carbamates de DHEA, esters de 2-hydroxy malonate de DHEA et esters d'acides de DHEA) décrits dans la demande FR 00/03846 au nom de la Demanderesse. Cette liste n'est évidemment pas limitative.

Les précurseurs et dérivés biologiques et chimiques de DHEA seront désignés ci-  
25 dessous par "analogues de DHEA".

La concentration en DHEA et/ou précurseurs ou dérivés dans la composition selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,0001% et 10% en poids, de préférence entre 0,001% et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.  
30

La composition selon la présente invention renferme, en association avec la DHEA ou analogue ci-dessus, au moins un isoflavonoïde.

Les isoflavonoïdes constituent une sous-classe des flavonoïdes, formés d'un squelette 3-phényl chromane qui peut comporter des substituants variés et différents niveaux d'oxydation. Contrairement aux flavonoïdes, ils ne sont présents que dans un nombre très limité de plantes.

5

Le terme isoflavonoïde regroupe plusieurs classe de composés parmi lesquels on peut citer les isoflavones, les isoflavanones, les roténoïdes, les pterocarpans, les isoflavanes, les isoflavanes-3-enes, les 3-arylcoumarines, les 3-aryl-4-hydroxycoumarins, les coumestanes, les coumaronochromones, les  $\alpha$ -méthyldeoxybenzoïnes ou encore les 2-arylbenzofuranes. A cet égard on ce reportera avantageusement pour une revue complète sur les isoflavonoïdes, leurs méthodes d'analyse et leurs sources, au chapitre 5 "Isoflavonoïds" écrit par P.M. Dewick, dans The Flavonoïds, Harbone éditeur, pp. 125-157 (1988).

15 Les isoflavonoïdes convenant à une mise en œuvre dans la présente invention peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Par "origine naturelle", on entend l'isoflavonoïde à l'état pur ou en solution à différentes concentrations, obtenu par différents procédés d'extraction à partir d'un élément, généralement une plante, d'origine naturelle. Par "origine synthétique", on entend l'isoflavonoïde à l'état pur ou  
20 en solution à différentes concentrations, obtenu par synthèse chimique.

On préfère utiliser les isoflavonoïdes d'origine naturelle. Parmi ceux-ci, on peut citer : la daïdzine, la génistine, la daïdzéine, la formononétine, la cunéatine, la génistéine, l'isoprunétine et la prunétine, la cajanine, l'orobol, la pratenséine, le santal, la  
25 junipégénine A, la glycitéine, l'afroformosine, la rétusine, la tectorigénine, l'irisolidone, la jamaïcine, ainsi que leurs analogues et métabolites. Pour une discussion sur les isoflavonoïdes, leurs méthodes d'analyse et leurs sources, on pourra se référer à P.M. Dewick, The Flavonoïds, Chapman and Hall, pp. 125-157 (1988).

30 L'isoflavonoïde représente de préférence de  $10^{-10}\%$  à 10%, et de préférence de  $10^{-8}$  à 5%, du poids total de la composition. Bien entendu, si l'isoflavonoïde est présent sous forme de solution contenant un extrait de plante, l'homme du métier saura ajuster la

quantité de cette solution dans la composition selon l'invention, de façon à obtenir les gammes de concentrations ci-dessus en isoflavonoïde.

5 Les isoflavones sont préférées pour une utilisation dans la présente invention. Par ce terme, on entend aussi bien les formes aglycones (daidzéine, génistéine, glycitéine) que les formes glycosylées (daidzine, génistine, glycitine) des isoflavones.

Des procédés de préparation d'isoflavones sont notamment décrits dans WO 95/10530, WO 95/10512, US-5,679,806, US-5,554,519, EP-812 837 et WO 97/26269.

10

Toutefois, pour une utilisation dans la présente invention, on préfère utiliser les isoflavones sous forme d'extraits de graines de soja commercialisés par ICHIMARU PHARCOS sous la dénomination commerciale Flavostérone SB® et par ARCHER DANIELS MIDLAND COMPANY sous la dénomination commerciale Novasoy®. Ces  
15 extraits renferment majoritairement des isoflavones sous forme glycosylée, susceptibles d'être métabolisées dans l'organisme en leurs formes aglycones, et minoritairement des isoflavones aglycones.

Les isoflavones sont en particulier connues en tant qu'anti-oxydants, pour leurs  
20 propriétés anti-radicalaires et dépigmentantes, ainsi que pour inhiber l'activité des glandes sébacées (voir notamment DE-44 32 947). Elles ont également été décrites en tant qu'agents pour prévenir les signes du vieillissement de la peau, dont le relâchement cutané et la perte d'éclat du teint (JP 1-96106).

25 Or, la Demanderesse a démontré que la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés, appliqués par voie topique, ont eux-mêmes une activité sur les signes du vieillissement cutané et en particulier l'atrophie de l'épiderme, les taches pigmentaires, l'aspect papyracé de la peau, les rides, le relâchement cutané et le teint terne.

30 On comprend donc que l'association de la DHEA ou analogues avec des isoflavonoïdes permet de renforcer les effets anti-âge de la composition les contenant, en particulier lorsqu'il s'agit de prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané actinique.

En outre, sans vouloir être liée par cette théorie, la Demanderesse pense que l'effet inhibiteur de la séborrhée qu'exercent les isoflavonoïdes pourrait permettre de contrer l'augmentation de la séborrhée généralement observée par application topique de la DHEA sur la peau, et de rendre ainsi la composition selon l'invention adaptée aux  
5 peaux grasses.

Enfin, les isoflavonoïdes sont connus tous pour avoir un effet sur la repigmentation des cheveux (US-5,639,785) et ils sont donc susceptibles de renforcer l'effet bénéfique de la DHEA sur la canitie, déjà mise en évidence par la Demanderesse.

10

La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique sur la peau, notamment sous forme d'une solution aqueuse ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'une émulsion siliconée, d'une microémulsion ou  
15 nanoémulsion, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse en présence de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou, mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

20

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un gel. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous  
25 forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage de la peau.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants  
30 hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, 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, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules. Ces adjuvants, ainsi que leurs concentrations, doivent être tels qu'ils ne nuisent pas aux propriétés avantageuses de la DHEA, ni des isoflavonoïdes selon l'invention.

5

Lorsque la composition selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les matières grasses, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis  
10 parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont de préférence présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Comme matières grasses utilisables dans l'invention, on peut utiliser les huiles et notamment les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras  
20 tels que l'alcool cétylique, des acides gras, des cires et des gommes et en particulier les gommes de silicone.

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de  
25 PEG-100, le stéarate de PEG-50 et le stéarate de PEG-40 ; les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle, le tristéarate de sorbitane et les stéarates de sorbitane oxyéthylénés disponibles sous les dénominations commerciales Tween®  
20 ou Tween® 60, par exemple ; et leurs mélanges.

30 Comme gélifiants hydrophiles, 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 et la silice hydrophobe.

Comme actifs, on peut utiliser notamment les dépigmentants et les agents  
5 kératolytiques et/ou desquamants.

En cas d'incompatibilité, les actifs indiqués ci-dessus et/ou la DHEA ou analogues et/ou les isoflavonoïdes selon l'invention peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des nanoparticules  
10 (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

Selon une variante de l'invention, la composition peut être adaptée à une administration par voie orale. Dans ce cas, elle peut se présenter sous forme de  
15 sirops, de suspensions, de solutions, d'émulsions, de granules, de capsules ou de comprimés, par exemple.

Les doses quotidiennes de DHEA ou analogues administrées par voie orale peuvent être comprises entre 1 et 100 mg/jour, de préférence entre 25 et 75 mg/jour.  
20 Préférentiellement, la DHEA ou analogue est présente dans la composition selon l'invention en une quantité permettant son administration à une dose comprise entre 50 et 100 mg/jour, ladite posologie étant réalisée en une ou plusieurs prises, avec une dose unitaire de 50 mg.

25 Dans tous les cas, la composition selon l'invention et/ou la préparation obtenue à partir de celle-ci comprend une quantité efficace de DHEA ou analogue et d'isoflavonoïde, suffisante pour obtenir l'effet recherché, et un milieu physiologiquement acceptable.

La composition selon l'invention trouve en particulier une application dans la  
30 prévention et le traitement des signes du vieillissement cutané, en particulier du vieillissement actinique.

La présente invention concerne donc également l'utilisation cosmétique de la composition mentionnée ci-dessus pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement



cutané, en particulier du vieillissement actinique. La composition selon l'invention est ainsi de préférence utilisée :

- pour prévenir ou réduire l'aspect papyracé de la peau, et/ou
- 5 - pour améliorer l'homogénéité de la couleur de la peau et/ou pour blanchir la peau et/ou raviver l'éclat du teint, et/ou
- pour traiter les rides et ridules, et/ou
- pour lutter contre le relâchement cutané, et/ou
- pour lutter contre ou prévenir l'atrophie de l'épiderme.

10

La présente invention concerne également l'utilisation de la composition mentionnée ci-dessus pour fabriquer une préparation destinée à atténuer les taches pigmentaires.

Elle concerne aussi l'utilisation de cette composition pour le traitement cosmétique du cuir chevelu, en particulier pour prévenir ou traiter la canitie. Elle concerne enfin  
15 l'utilisation de la composition mentionnée ci-dessus pour fabriquer une préparation destinée au traitement de la canitie.

L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Dans ces  
20 exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral.

#### **Exemple 1 : composition pour application topique**

##### *Phase A1*

25	2-octyldodécanol	20	%
	DHEA	1	%

##### *Phase A2*

	Distéarate polyglycérolé (2 mol)	2	%
30	Mono-stéarate de PEG (8 OE)	1,35	%
	Acide stéarique	1	%
	Conservateur	0,1	%

*Phase B*

Conservateurs		0,35 %
Neutralisants		0,25 %
Propylène glycol		5 %
5	Extrait aqueux de graines de soja contenant 0,2 % d'isoflavones et 30 % de butylène glycol (Flavostérone SB – ICHIMARU PHARCOS)	5 %
	Eau	qsp 100 %

10 *Phase C*

Géifiant		0,5 %
Neutralisant		0,2 %
Eau		qsp

- 15 Cette composition peut être préparée de la manière suivante : les phases A1, A2 et B sont préparées séparément par mélange de leurs constituants à chaud, sous agitation. Les phases A1 et A2 sont mélangées à chaud, puis la phase B leur est ajoutée. Le mélange ainsi obtenu est transféré vers un homogénéisateur haute pression où il est ensuite soumis à trois passages à 600 bars avant incorporation de la phase C.

20

Cette composition peut être utilisée en applications bi-quotidiennes pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané tels que les rides, ridules, l'aspect papyracé de la peau, le relâchement cutané et la perte d'éclat du teint.

25 **Exemple 2 : composition pour application topique**

On prépare la composition suivante :

*Phase A1*

30	Eau déminéralisée	58,30 %
	Conservateur	0,25 %
	Carbomer	0,40 %
	Glycérine	3,00 %

	Gomme de xanthane	0,10 %
	Extrait aqueux de graines de soja contenant 0,2 % d'isoflavones et 30 % de butylène glycol (Flavostérone SB – ICHIMARU PHARCOS)	5 %
5	<i>Phase A2</i>	
	Stéarate de sorbitan oxyéthyléné 20 OE (Polysorbate 60)	0,90 %
10	<i>Phase B</i>	
	PEG-100 stéarate et glycéryl stéarate	2,10 %
	Alcool cétylique	2,60 %
	Isononanoate d'isononyle	11,50 %
	Octyldodécanol	15,00 %
15	Diosgénine	0,50 %
	Butyl hydroxytoluène	0,10 %
	Octyl méthoxycinnamate	1,00 %
	Conservateurs	0,15 %
20	<i>Phase C</i>	
	Eau déminéralisée	2,00 %
	Triéthanolamine	0,30 %
	<i>Phase D</i>	
25	Eau déminéralisée	1,50 %
	Conservateur	0,30 %

Pour ce faire, les constituants de la phase A1 sont mélangés à 70°C, sous agitation. Les constituants des phases A2 et B sont mélangés et chauffés à 70°C au bain-marie, puis le mélange est émulsionné dans la phase A1 à la même température, sous agitation à 600 tours/mn, pendant environ deux minutes. La phase C est préparée à température ambiante, par dissolution dans l'eau de la triéthanolamine, sous agitation magnétique, puis elle est ajoutée à environ 800 tours/mn dans le mélange précédent que l'on laisse ensuite refroidir. La phase D est préparée de la même manière que la

phase C et ajoutée au mélange refroidi en-dessous de 50°C. On laisse ensuite refroidir la composition jusqu'à température ambiante.

5 Cette composition peut être utilisée en applications bi-quotidiennes pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané tels que les rides, ridules, l'aspect papyracé de la peau, le relâchement cutané et la perte d'éclat du teint.

### Exemple 3 : lotion dépigmentante

10 On prépare, de façon classique, une lotion en mélangeant les constituants suivants :

Glycinate de 3- $\beta$ -17-oxoandrost-5-en-3-yle	10	%
Propylène glycol	15	%
Ethanol	65	%
15 Extrait aqueux de graines de soja contenant 0,2 % d'isoflavones et 30 % de butylène glycol (Flavostérone SB – ICHIMARU PHARCOS)	5	%
Eau	qsp	100 %

20 Cette lotion peut être utilisée pour atténuer les taches pigmentaires sur les mains et le décolleté.

### Exemple 4 - Composition pour administration orale

25

On prépare, de manière classique pour l'homme du métier, des capsules molles ayant la composition suivante :

Huile de soja hydrogénée.....	40 mg
30 Huile de blé .....	95 mg
Lécithine de soja .....	20 mg
Tocophérols naturels.....	5 mg
Acide ascorbique.....	30 mg
Extrait de soja disponible sous la dénomination Novasoy®	

auprès de la société AMD (correspondant à environ 50 mg d'isoflavones) ..... 120 mg  
DHEA.....50 mg

## REVENDEICATIONS

1. Composition renfermant au moins un composé choisi parmi : la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle  
5 comprend en outre au moins un isoflavonoïde.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit précurseur est un précurseur chimique choisi parmi les sapogénines et les extraits naturels en contenant.  
10
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit précurseur chimique est choisi parmi la diosgénine, l'hécogénine, le smilagénine et la sarsapogénine.
- 15 4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit extrait naturel est choisi parmi le fenugrec et les extraits de Dioscorées.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit extrait de Dioscorée est un extrait de racine d'igname sauvage.  
20
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit précurseur biologique est choisi parmi : la  $\Delta 5$ -prégnénolone, la  $17\alpha$ -hydroxy prégnénolone et le sulfate de  $17\alpha$ -hydroxy prégnénolone.
- 25 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit dérivé biologique est choisi parmi : le  $\Delta 5$ -androstène-3,17-diol et la  $\Delta 4$ -androstène-3,17-dione.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
30 en ce que ledit dérivé chimique est choisi parmi : les sels de DHEA et les esters de DHEA.
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit sel de DHEA est choisi parmi les sels hydrosolubles, tels que le sulfate de DHEA.

10. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit ester de DHEA est choisi parmi : les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA ; le salicylate de DHEA ; l'acétate de DHEA ; le valérate de DHEA ; et l'énanthate de DHEA.
- 5
11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle renferme de 0,0001 à 10% en poids de DHEA et/ou de ses précurseurs ou dérivés, par rapport au poids total de la composition.
- 10
12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle renferme de 0,001 à 5% en poids de DHEA et/ou de ses précurseurs ou dérivés, par rapport au poids total de la composition.
13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit isoflavonoïde est choisi parmi les isoflavonoïde d'origine naturelle.
- 15
14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit isoflavonoïde est choisi parmi les isoflavones.
- 20
15. Composition selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que ledit isoflavonoïde est choisi parmi : la daidzine, la génistine, la daidzéine, la formononétine, la cunéatine, la génistéine, l'isoprunétine et la prunétine, la cajanine, l'orobol, la pratenséine, le santal, la junipégénine A, la glycitéine, l'afrormosine, la rétusine, la tectorigénine, l'irisolidone, la jamaïcine, ainsi que leurs analogues et métabolites.
- 25
16. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que ledit isoflavonoïde est choisi parmi la daidzéine, la génistéine, la glycitéine, la daidzine, la génistine et la glycitine.
- 30
17. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de  $10^{-10}\%$  à 10% en poids d'isoflavonoïde, par rapport au poids total de la composition.

18. Composition selon la revendication 17, caractérisée en ce qu'elle comprend de 10<sup>-8</sup>% à 5% en poids d'isoflavonoïde, par rapport au poids total de la composition.
- 19 Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications  
5 précédentes pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané, en particulier du vieillissement actinique.
20. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour prévenir ou réduire l'aspect papyracé de la peau et/ou pour améliorer  
10 l'homogénéité de la couleur de la peau et/ou pour blanchir la peau et/ou raviver l'éclat du teint, et/ou pour traiter les rides et ridules et/ou pour lutter contre le relâchement cutané, et/ou pour lutter contre ou prévenir l'atrophie de l'épiderme.
21. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour  
15 fabriquer une préparation destinée à atténuer les taches pigmentaires.
22. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour le traitement cosmétique du cuir chevelu, en particulier pour prévenir ou traiter la  
20 canitie.
23. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour fabriquer une préparation destinée au traitement de la canitie.



**REVENDICATIONS MODIFIEES**

[reçues par le Bureau international le 16 novembre 2001 (16.11.01);  
revendications 1-23 remplacées par les revendications 1-20 modifiées (3 pages)]

1. Utilisation cosmétique pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané d'une composition renfermant au moins un composé choisi parmi : la DHEA et/ou un  
5 précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, et au moins un isoflavonoïde.
  
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit précurseur est un précurseur chimique choisi parmi les sapogénines et les extraits naturels en contenant.  
10
  
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit précurseur chimique est choisi parmi la diosgénine, l'hécogénine, le smilagénine et la sarsapogénine.
  
4. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit extrait naturel est  
15 choisi parmi le fenugrec et les extraits de Dioscorées.
  
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit extrait de Dioscorée est un extrait de racine d'igname sauvage.
  
- 20 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit précurseur biologique est choisi parmi : la  $\Delta^5$ -prégnénolone, la  $17\alpha$ -hydroxy prégnénolone et le sulfate de  $17\alpha$ -hydroxy prégnénolone.
  
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en  
25 ce que ledit dérivé biologique est choisi parmi : le  $\Delta^5$ -androstène-3,17-diol et la  $\Delta^4$ -androstène-3,17-dione.
  
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique est choisi parmi : les sels de DHEA et les esters de  
30 DHEA.
  
9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit sel de DHEA est choisi parmi les sels hydrosolubles, tels que le sulfate de DHEA.

10. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit ester de DHEA est choisi parmi : les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA ; le salicylate de DHEA ; l'acétate de DHEA ; le valérate de DHEA ; et l'énanthate de DHEA.
- 5 11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle renferme de 0,0001 à 10% en poids de DHEA et/ou de ses précurseurs ou dérivés, par rapport au poids total de la composition.
12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle renferme de 0,001 à  
10 5% en poids de DHEA et/ou de ses précurseurs ou dérivés, par rapport au poids total de la composition.
13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit isoflavonoïde est choisi parmi les isoflavonoïde d'origine naturelle.
- 15 14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit isoflavonoïde est choisi parmi les isoflavones.
15. Utilisation selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que ledit  
20 isoflavonoïde est choisi parmi : la daidzine, la génistine, la daidzéine, la formononétine, la cunéatine, la génistéine, l'isoprunétine et la prunétine, la cajanine, l'orobol, la pratenséine, le santal, la junipégénine A, la glycitéine, l'afroformosine, la rétusine, la tectorigénine, l'irisolidone, la jamaïcine, ainsi que leurs analogues et métabolites.
- 25 16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que ledit isoflavonoïde est choisi parmi la daidzéine, la génistéine, la glycitéine, la daidzine, la génistine et la glycitine.
17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en  
30 ce qu'elle comprend de  $10^{-10}$ % à 10% en poids d'isoflavonoïde, par rapport au poids total de la composition.
18. Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce qu'elle comprend de  $10^{-8}$ % à 5% en poids d'isoflavonoïde, par rapport au poids total de la composition.

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané actinique.

5 20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour prévenir ou réduire l'aspect papyracé de la peau et/ou pour améliorer l'homogénéité de la couleur de la peau et/ou pour blanchir la peau et/ou raviver l'éclat du teint, et/ou pour traiter les rides et ridules et/ou pour lutter contre le relâchement cutané, et/ou pour lutter contre ou prévenir l'atrophie de l'épiderme.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern I Application No  
PCT/FR 01/01787

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K7/06 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 07381 A (WEIDER NUTRITION INTERNATIONAL) 18 February 1999 (1999-02-18) claim 7; examples 18,22 ---	1
Y	US 5 989 568 A (BRETON LIONEL ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) column 1, line 15 - line 25; claim 1; example 1 ---	1
Y	DE 44 32 947 A (NEW STANDARD GMBH) 21 March 1996 (1996-03-21) cited in the application claim 1 ---	1
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2001

Date of mailing of the international search report

24/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No  
PCT/FR 01/01787

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 03676 A (CABO SOLER JOSE ;CALDERON GOMEZ JESUS (ES); PALACIOS GIL ANTUNANO) 6 February 1997 (1997-02-06) claim 1; example 5 ----	1
A	FR 2 765 803 A (NG PAYOT LAB DR) 15 January 1999 (1999-01-15) page 1, line 15 - line 20; claims 1,8 ----	1,19
A	FR 2 777 182 A (LVMH RECH) 15 October 1999 (1999-10-15) claims 1,11; example 6 ----	1
A	EP 0 908 183 A (INST ADVANCED SKIN RES INC) 14 April 1999 (1999-04-14) claims 1,4 ----	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 308 (C-617), 14 July 1989 (1989-07-14) & JP 01 096106 A (SHISEIDO CO LTD), 14 April 1989 (1989-04-14) cited in the application abstract ----	1
A	WO 00 01351 A (KIRBY KENNETH B ;PETTERSSON BERNO (US); TRANSDERMAL TECHNOLOGIES I) 13 January 2000 (2000-01-13) claims 1,15,26,29; examples 2,3 ----	1
A	WO 98 56373 A (GORBACH SHERWOOD L) 17 December 1998 (1998-12-17) claims 1,6 -----	1,19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inte: application No  
 PCT/FR 01/01787

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907381	A	18-02-1999	AU 8779898 A WO 9907381 A1 US 6117429 A	01-03-1999 18-02-1999 12-09-2000
US 5989568	A	23-11-1999	FR 2729854 A1 DE 69600115 D1 DE 69600115 T2 EP 0723775 A1 ES 2113219 T3 JP 8231342 A JP 2000001415 A US 5900242 A	02-08-1996 22-01-1998 02-04-1998 31-07-1996 16-04-1998 10-09-1996 07-01-2000 04-05-1999
DE 4432947	A	21-03-1996	DE 4432947 A1	21-03-1996
WO 9703676	A	06-02-1997	ES 2098193 A1 AU 6419696 A WO 9703676 A1	16-04-1997 18-02-1997 06-02-1997
FR 2765803	A	15-01-1999	FR 2765803 A1	15-01-1999
FR 2777182	A	15-10-1999	FR 2777182 A1	15-10-1999
EP 0908183	A	14-04-1999	EP 0908183 A1 JP 11193236 A	14-04-1999 21-07-1999
JP 01096106	A	14-04-1989	NONE	
WO 0001351	A	13-01-2000	AU 4972599 A EP 1094781 A1 WO 0001351 A1	24-01-2000 02-05-2001 13-01-2000
WO 9856373	A	17-12-1998	US 6060070 A AU 7694298 A EP 0998262 A1 WO 9856373 A1	09-05-2000 30-12-1998 10-05-2000 17-12-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: nationale No  
PCT/FR 01/01787

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 A61K7/06 A61K7/48				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>				
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>				
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
X	WO 99 07381 A (WEIDER NUTRITION INTERNATIONAL) 18 février 1999 (1999-02-18) revendication 7; exemples 18,22 ---	1		
Y	US 5 989 568 A (BRETON LIONEL ET AL) 23 novembre 1999 (1999-11-23) colonne 1, ligne 15 - ligne 25; revendication 1; exemple 1 ---	1		
Y	DE 44 32 947 A (NEW STANDARD GMBH) 21 mars 1996 (1996-03-21) cité dans la demande revendication 1 ---	1		
--- -/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <span style="margin-left: 200px;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span>				
° Catégories spéciales de documents cités:				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent                      *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date                      *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)                      *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens                      *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée                 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention                      *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément                      *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier                      *&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets                 </td> </tr> </table>			*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets
*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
17 octobre 2001		24/10/2001		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Voyiazoglou, D		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 01/01787

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 03676 A (CABO SOLER JOSE ; CALDERON GOMEZ JESUS (ES); PALACIOS GIL ANTUNANO) 6 février 1997 (1997-02-06) revendication 1; exemple 5 ---	1
A	FR 2 765 803 A (NG PAYOT LAB DR) 15 janvier 1999 (1999-01-15) page 1, ligne 15 - ligne 20; revendications 1,8 ---	1, 19
A	FR 2 777 182 A (LVMH RECH) 15 octobre 1999 (1999-10-15) revendications 1,11; exemple 6 ---	1
A	EP 0 908 183 A (INST ADVANCED SKIN RES INC) 14 avril 1999 (1999-04-14) revendications 1,4 ---	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 308 (C-617), 14 juillet 1989 (1989-07-14) & JP 01 096106 A (SHISEIDO CO LTD), 14 avril 1989 (1989-04-14) cité dans la demande abrégé ---	1
A	WO 00 01351 A (KIRBY KENNETH B ; PETERSSON BERNO (US); TRANSDERMAL TECHNOLOGIES I) 13 janvier 2000 (2000-01-13) revendications 1,15,26,29; exemples 2,3 ---	1
A	WO 98 56373 A (GORBACH SHERWOOD L) 17 décembre 1998 (1998-12-17) revendications 1,6 -----	1, 19



**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Dem: internationale No  
PCT/FR 01/01787

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9907381	A	18-02-1999	AU	8779898 A	01-03-1999
			WO	9907381 A1	18-02-1999
			US	6117429 A	12-09-2000
US 5989568	A	23-11-1999	FR	2729854 A1	02-08-1996
			DE	69600115 D1	22-01-1998
			DE	69600115 T2	02-04-1998
			EP	0723775 A1	31-07-1996
			ES	2113219 T3	16-04-1998
			JP	8231342 A	10-09-1996
			JP	2000001415 A	07-01-2000
			US	5900242 A	04-05-1999
			DE 4432947	A	21-03-1996
WO 9703676	A	06-02-1997	ES	2098193 A1	16-04-1997
			AU	6419696 A	18-02-1997
			WO	9703676 A1	06-02-1997
FR 2765803	A	15-01-1999	FR	2765803 A1	15-01-1999
FR 2777182	A	15-10-1999	FR	2777182 A1	15-10-1999
EP 0908183	A	14-04-1999	EP	0908183 A1	14-04-1999
			JP	11193236 A	21-07-1999
JP 01096106	A	14-04-1989	AUCUN		
WO 0001351	A	13-01-2000	AU	4972599 A	24-01-2000
			EP	1094781 A1	02-05-2001
			WO	0001351 A1	13-01-2000
WO 9856373	A	17-12-1998	US	6060070 A	09-05-2000
			AU	7694298 A	30-12-1998
			EP	0998262 A1	10-05-2000
			WO	9856373 A1	17-12-1998