

(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
14 mai 2010 (14.05.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/052327 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/63 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) A61K 31/715 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2009/064860

(22) Date de dépôt international :

9 novembre 2009 (09.11.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0857579 7 novembre 2008 (07.11.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

LABORATOIRES EXPANSCIENCE [FR/FR]; 10,
avenue de l'Arche, F-92400 Courbevoie (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MSIKA,**

Philippe [FR/FR]; 32, rue de la Paroisse, F-78000
Versailles (FR). **BAUDOUIN, Caroline** [FR/FR]; 80 rue
Madame de Maintenon, F-78120 Rambouillet (FR).
NAAIMI, Dalale [FR/FR]; 11A 1 rue Savonnière,
F-28230 Epernon (FR). **MENU, Franck** [FR/FR]; 7
Impasse des Duvaux, F-28260 Sorel Moussel (FR).

(74) Mandataire : **WARCOIN, Jacques**; Cabinet Regimbeau,

20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre

de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre

de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues (règle 48.2.h))

(54) Title : NOVEL ANTI-STRETCH MARK ACTIVE AGENT, AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEL ACTIF ANTI-VERGETURES ET COMPOSITIONS LE COMPRENANT

(57) Abstract : The invention relates to a method for the cosmetic prevention and/or treatment of stretch marks on the skin, characterised in that the method comprises administering a composition containing arabinogalactan as an active principle to a person that may develop or has stretch marks. Said cosmetic composition can be administered in a topical or oral manner.

(57) Abrégé : La présente demande est relative à une méthode de prévention et/ou de traitement cosmétique des vergetures de la peau, caractérisée par le fait que l'on administre à une personne susceptible de former ou ayant des vergetures, une composition comprenant en tant que principe actif de l'arabinogalactane. Cette composition cosmétique peut être administrée par voie topique ou par voie orale.



WO 2010/052327 A1

NOUVEL ACTIF ANTI-VERGETURES ET COMPOSITIONS LE COMPRENANT

La présente invention est relative à un nouvel actif anti-vergeture,
5 l'arabinogalactane, et à des compositions cosmétiques et dermatologiques le comprenant.

INTRODUCTION

Les vergetures (striae distensae) sont des stries cutanées qui apparaissent suite à une
10 distension exagérée (gain de poids) de la peau et à une modification hormonale. Elles
forment des stries cutanées parallèles et longilignes, de 5 à 15 centimètres de longueur et
de 0,2 à 1 centimètre de largeur. Elles peuvent être fines et peu apparentes, mais elles
présentent parfois de petites dépressions qui donnent à la peau un aspect fripé. Les
vergetures varient au début du rose pâle au rouge violacé (vergetures immatures ou
15 inflammatoires). Elles tendent à changer de couleur au cours du temps et à prendre un
aspect blanc nacré (vergetures matures). Elles deviennent alors moins apparentes, mais la
cicatrice demeure. Les vergetures concernent le plus souvent les femmes pendant la
puberté ou lors d'une grossesse. Environ 50% à 70% de femmes enceintes vont développer
des vergetures. Elles apparaissent généralement entre le sixième et le huitième mois. Les
20 femmes très jeunes développent plus fréquemment des vergetures (20% des adolescentes
ont des vergetures sévères) et certains facteurs les favorisent comme la première grossesse,
les grossesses multiples et une prise de poids rapide et excessive (plus de 15 kg). Les
facteurs génétiques ainsi que l'hérédité exercent également une influence sur leurs
apparitions. Les vergetures liées à la grossesse siègent surtout sur la face antérieure de
25 l'abdomen, mais existent aussi au niveau des seins, des cuisses et des hanches.

Les vergetures peuvent également apparaître lors d'états physiologiques ou
pathologiques tels que l'obésité, un régime alimentaire relativement intensif, la tuberculose
et la fièvre typhoïde. Elles peuvent également être signe de certaines maladies génétiques
rares comme le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Laurence-Moon Biedel et le
30 syndrome d'Ehlers-Danlos. Elles peuvent aussi révéler une surproduction de cortisol par
les glandes surrénales que l'on appelle le syndrome de Cushing. Ce syndrome peut être
causé par une tumeur de l'hypophyse ou des glandes surrénales ou par un usage prolongé
de corticoïdes utilisés dans le traitement de certaines maladies comme l'asthme.

Les vergetures naissent sous l'effet d'un étirement trop rapide et brutal de la peau.
35 Chaque vergeture ressemble à une déchirure de la peau. C'est le tissu dermique qui est en
réalité altéré, et la cellule cible de ces atteintes est le fibroblaste. Le fibroblaste subit un
changement phénotypique en se transformant en myofibroblaste sous l'influence des
distensions mécaniques, et voit son métabolisme altéré sous l'effet de l'environnement

hormonal. En effet, lors de la grossesse, l'augmentation des hormones conduit à une élévation naturelle des corticoïdes, qui inhibent l'activité des fibroblastes par une action anti-mitotique. Ainsi, le métabolisme de ces cellules est ralenti. De plus, les corticoïdes agissent sur le métabolisme du tissu conjonctif en limitant la synthèse de collagène et d'élastine, tout en activant leur dégradation. Lors d'une grossesse, la peau est donc particulièrement fragilisée. Par ailleurs, ce processus s'accompagne d'une phase inflammatoire. En conséquence, il y a dégénérescence du tissu dermique conduisant à la formation d'une cicatrice dermique atrophique.

Les principaux facteurs déclenchant sont donc l'inflammation, le stress mécanique et l'environnement hormonal. L'ensemble de ces facteurs provoque au final un étirement, une désorientation, une désorganisation des fibres de collagène et d'élastine, sans rupture du tissu de soutien. La cause majeure de la rupture élastique provient également d'un manque d'eau dans les cellules. Dès les premiers signes de déshydratation, les fibres du collagène forment des ramifications nombreuses et rapprochées qui, à force de tension, perdent de leur élasticité et se cassent de façon visible au niveau du derme.

Ainsi, dans une vergeture récente, qui apparaît comme une strie rouge-violacée, il existe une inflammation qui désorganise et détruit les fibres de la peau. Petit à petit, l'inflammation et la rougeur diminuent et les fibroblastes tentent de synthétiser de nouvelles fibres pour combler le vide, ces nouvelles fibres étant de moins bonne qualité que les anciennes. Quelques mois plus tard, la vergeture ancienne prend une couleur blanc-nacré et un aspect brillant.

Les vergetures sont assimilables à des cicatrices (car elles ont subi les mêmes étapes de formation qu'après un traumatisme de la peau), leur guérison est actuellement impossible, mais une atténuation et une amélioration des lésions sont possibles. Les traitements curatifs sont essentiellement locaux : emploi de topiques avec de la trétinoïne (all-trans acide rétinoïque) ou des acides de fruits, emploi de peeling ou de laser. La trétinoïne aurait une action anti-vergetures tendant à restaurer essentiellement le réseau des fibrilles.

Compte tenu de la physiopathologie de la vergeture, la prévention et la réduction des vergetures naissantes liées à la grossesse nécessite l'utilisation d'un produit ciblant le fibroblaste dermique, pouvant agir en activant la prolifération cellulaire et en stimulant le métabolisme en particulier la néo-synthèse des principales macromolécules responsables de l'élasticité et la tonicité de la peau (collagènes et élastine). D'autre part, il faut également limiter l'inflammation qui participe à la dégradation des macromolécules de la matrice dermique.

ART ANTERIEUR

La demande WO 00/19974 décrit une méthode cosmétique de prévention de l'apparition et/ou de traitement des vergetures. La composition cosmétique proposée comprend au moins un agent anti-vergetures choisi parmi des peptides de soja, des tripeptides constitués des acides aminés glycine, histidine et lysine, et les mélanges de ces peptides.

Si cette composition de l'art antérieur permet d'obtenir un effet de régression des vergetures, elle n'est pas totalement adaptée au cas particulier des vergetures apparaissant pendant la grossesse, et notamment pour la prévention de leur apparition.

Il existe une réelle demande pour l'élaboration d'un produit permettant de prévenir et/ou de traiter efficacement, avec une tolérance cutanée acceptable, ce phénomène complexe et particulièrement inesthétique que sont les vergetures apparaissant au cours de la grossesse.

Les arabinogalactanes (aussi appelé galactoarabinanes) sont des polysaccharides. Elles sont présentes en quantités variables dans de multiples végétaux, champignons et bactéries. Les arabinogalactanes sont des fibres solubles naturelles qui peuvent être extraites à partir de bactéries ou de plantes telles que le café ou les mélèzes.

L'arabinogalactane est un polymère composé de deux types de saccharides, le galactose et l'arabinose, dans un ratio de 6 :1 respectivement.

Des méthodes d'extraction de l'arabinogalactane ont été décrites, en particulier à partir de café (EP 1 600 461, WO 2007/099997) et de mélèze (EP 0 866 808). Dans le commerce, les arabinogalactanes les plus courantes sont celles issues de mélèze, un arbre particulièrement riche en arabinogalactanes.

Les rôles de l'arabinogalactane sur le métabolisme des mammifères connus à ce jour sont les suivants :

- 1- Les arabinogalactanes sont des fibres non digestibles qui favorisent la prolifération, dans le tube digestif, de bactéries utiles à l'organisme. C'est ce qu'on appelle une action « prébiotique ».
- 2- L'ingestion d'arabinogalactane a la réputation de stimuler le système immunitaire. La demande EP 1 600 461 revendique en particulier l'ajout d'arabinogalactane issu de grains de café dans des aliments afin d'obtenir des « aliments santé ».

Il existe toutes sortes de dérivés d'arabinogalactane. Ces dérivés ont des applications cosmétiques et dermatologiques telles que décrites dans les documents suivants :

- Le brevet EP 0 939 771 décrit des compositions comprenant des dérivés lipidiques de l'arabinogalactane. La demande EP 1 076 547 décrit une composition comprenant un dérivé d'arabinogalactane, et son utilisation en cosmétique.

- Les protéines couplées à des arabinogalactanes (AGP) ont été largement étudiées, et leur rôle en cosmétique a été décrit notamment dans le brevet EP 0 668 072.

L'utilisation d'arabinogalactane pur en cosmétique a été proposée dans la demande FR2836378, pour son action protectrice et stimulatrice sur l'interleukine-12. Cette utilisation est destinée à favoriser la réparation de l'ADN.

De manière tout à fait surprenante, les inventeurs de la présente demande ont mis en évidence un effet bénéfique de l'arabinogalactane sur le traitement et la prévention des vergetures.

10 DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention a pour objet une méthode de prévention et/ou de traitement cosmétique des vergetures de la peau, caractérisée par le fait que l'on administre à une personne susceptible de former ou ayant des vergetures, une composition comprenant en tant que principe actif de l'arabinogalactane. Cette composition peut être avantageusement administrée par voie topique ou par voie orale.

De par ses propriétés non irritantes et hydratantes, l'arabinogalactane permet de réduire significativement la perte insensible en eau. Par ailleurs, ce polysaccharide possède une capacité d'exfoliation intrinsèque. Ces actions combinées favorisent le renouvellement cellulaire.

Par l'expression « prévention des vergetures de la peau », on entend selon la présente invention une action permettant d'éviter ou à tout le moins de réduire la formation de vergetures, c'est-à-dire leur longueur, largeur et/ou profondeur, dans le cadre d'un traitement cosmétique ou dermatologique, par application de la composition, avant et au cours d'un évènement connu comme pouvant provoquer l'apparition de vergetures, tel qu'une grossesse.

Par l'expression « traitement des vergetures de la peau » on entend selon la présente invention une action permettant de faire régresser, c'est-à-dire de résorber, dans le cadre d'un traitement cosmétique ou dermatologique, de manière visible et mesurable, de vergetures déjà formées, c'est-à-dire leur longueur, largeur et/ou profondeur.

Ainsi, la composition utilisée selon l'invention peut être appliquée par voie topique sur des zones de la peau susceptibles de former des vergetures, comprenant des vergetures en cours de formation ou même comprenant des vergetures déjà formées. Ces zones sont bien connues de l'homme du métier, et correspondent à la zone du ventre, des hanches, des fesses, des cuisses et des seins.

La composition peut également être administrée par voie orale, notamment sous forme de comprimés, gélules, capsules molles, dragées, émulsions, gels, ou sous forme de compléments ou produits alimentaires.

Selon un aspect préféré de l'invention, l'arabinogalactane utilisée est extraite de mélèze. Un procédé d'extraction est décrit en particulier dans la demande de brevet EP 0 866 808.

Préférentiellement, la composition anti-vergetures selon l'invention comprend de l'arabinogalactane dans une proportion comprise entre 0,01% et 10% en poids, 5
avantageusement entre 1 et 5%, et plus préférentiellement dans une proportion d'environ 2% en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon un aspect préféré de l'invention, la composition anti-vergetures comprend au moins un autre agent anti-vergetures, et en particulier :

- 10 - du lupéol,
- des peptides de soja,
- des tripeptides constitués des acides aminés Glycine, Histidine et Lysine,
- un extrait de fleur de sophora (*Sophora Japonica*),
- un extrait de chlorophycée (*enteromorpha compressa*)
- 15 - un extrait peptidique d'avocat,
- du panthénol,
- ainsi que les divers mélanges de ces composés.

Chacun de ces composés à une action propre visant à amplifier ou favoriser l'action de l'arabinogalactane sur les vergetures.

20 Le lupéol est un alcool triterpénique, présent dans de nombreux végétaux. La composition de lupéol préférée est composée de 5% d'extrait de lupin (*Lupinus Albus*) et de 95% d'huile de pépins d'*Helianthus Annuus*. Un extrait de coques de graines de lupin contenant du lupéol peut être préparé tel que décrit dans la demande WO 02/085827. Le lupéol favorise la production de « bon collagène » par les cellules, et agit sur les 25 fibroblastes en les « déstressant » ; la peau est mieux préparée pour affronter des contraintes mécaniques.

Les « peptides de soja » selon la présente invention peuvent être tout peptide obtenu par hydrolyse de protéines extraites du soja, selon des conditions opératoires connues de l'homme du métier, en d'autres termes tout hydrolysate de protéine du soja. Les peptides de 30 soja ont une action d'élasto-régulateur, permettant de promouvoir l'élasticité de la peau.

Un peptide du soja particulièrement préféré pour la composition utilisée selon l'invention est le peptide fermenté dénommé « Phytokine® » tel que commercialisé par la société COLETICA.

Par « tripeptides constitués des acides aminés Glycine, Histidine et Lysine », on 35 entend en particulier les tripeptides de séquence Gly-His-Lys, dont les acides aminés peuvent être sous la forme D, L ou DL, éventuellement conjugués avec un acide carboxylique tel que l'acide acétique, sous forme d'un complexe avec un métal tel que le zinc ou le cuivre.

L'extrait de fleur de *Sophora Japonica* est riche en flavonoïdes et rutine. Cet extrait peut désigner notamment une composition contenant 22,5% d'extrait de fleurs, 55% de butylène glycol et 22,5% d'eau. C'est un composé contribuant de manière secondaire à l'action anti-vergetures, qui participe à un contrôle de la vascularisation des vergetures et
5 donc de la couleur de ces dernières.

Par « un extrait de chlorophycée » on entend notamment un extrait *d'enteromorpha compressa*. Avantageusement, on utilisera une composition comprenant 20% *d'enteromorpha compressa* contenu dans un mélange de butylène glycol (40%) et de glycérine (40%). Ce composé a une action apaisante, de réduction de la desquamation, de
10 la sensation de tiraillement de la peau et de l'érythème. Il permet l'amélioration du confort des peaux fines, sensibles et sèches.

Par « extrait peptidique d'avocat » on entend notamment un extrait tel que décrit dans la demande internationale WO 2005/105123, cet extrait étant caractérisé en ce qu'il comprend 2 à 10% en poids d'azote alpha-aminé par rapport au poids de la matière sèche
15 de l'extrait peptidique. Cet extrait peptidique peut directement être obtenu à partir de n'importe quelle partie de l'avocat ou de l'avocatier, telle que le fruit, la peau, le noyau, la feuille ou les racines de l'avocatier. Les fruits pourront être choisis parmi les variétés *Hass, Fuerte, Ettinger, Bacon, Nabal, Anaheim, Lula, Reed, Zutano, Queen, Criola Selva, Mexicana Canta, Region Dschang, Hall, Booth, Peterson, Collinson Red*, plus
20 avantageusement, les variétés *Hass, Fuerte et Reed*.

Le panthénol dextrogyre est une provitamine issue de l'acide D-pantothénique. Il stimule la formation des cellules, hydrate et apaise.

D'autres composés peuvent avantageusement être ajoutés à la composition selon l'invention, tels que le lactate méthysilanol ou des oligoéléments à base de cuivre et zinc,
25 tels que le gluconate de zinc et le gluconate de cuivre.

La composition dermatologique selon l'invention peut en outre comprendre au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les agents anti-irritant et/ou apaisant et/ou cicatrisant et/ou anti-vieillessement et/ou hydratant.

Les agents anti-irritants et/ou apaisants et/ou cicatrisants et/ou anti-vieillessement
30 et/ou hydratants pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention en association avec l'arabinogalactane sont avantageusement la glycine, les sucres et/ou peptides végétaux dont le lupin, le lupéol (FR 2 822 821, FR 2 857 596), les oxazolines (WO 04/112741, WO 2006/114443), les oxazolidinones (WO 04/05005), l'acide lipoïque, l'alpha bisabolol, les dérivés de réglisse, l'enoxolone, l'ectoïne, l'Avocadofurane®
35 (furanes d'avocat, pouvant être obtenus par le procédé décrit dans la demande internationale WO 01/21605), les extraits de *Centella asiatica* en particulier l'acide madécassique ou l'acide asiatique, la caféine, le rétinol, le rétinol, l'acide rétinoïque, l'oxyde de zinc, le magnésium, le silicium, le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium,

l'acide hyaluronique, l'acide azélaïque et ses sels ou esters, l'acide salicylique et ses dérivés, l'alpha hydroxyacide (AHA), les esters d'AHA, l'acide pyrrolidone carboxylique et dérivés, les céramides, le cholestérol, le squalane, les phospholipides, le beta carotène, la vitamine A, la vitamine E, la vitamine C, la vitamine B3 (niacinamide, nicotinamide), la
5 vitamine B5 (panthenol), la vitamine B6, le peroxyde de benzoyle, l'urée, la coenzyme Q10, la glucosamine et ses sels, la N-acétyl glucosamine, les eaux de source ou thermales (eau d'Avène, eau de la Roche Posay, eau de Saint Gervais, eau d'Uriage, eau de Gamarde), et les peptides de soja.

Les oxazolines pouvant être utilisées dans le cadre de la présente invention en
10 association avec l'arabinogalactane sont avantageusement des oxazolines choisies dans le groupe constitué par la 2-undécyl-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-1,3-oxazoline, la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline, la (E)-4,4-diméthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, la 4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadécyl-1,3-oxazoline, la (E)-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, la 2-undécyl-4-éthyl-4-hydroxyméthyl-1,3-oxazoline. De
15 manière encore plus avantageuse, ladite oxazoline est la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline, appelée OX-100 ou Cyclocéramide®.

Outre ces actifs, l'arabinogalactane selon l'invention, seul ou en association avec les actifs précédemment cités, peut être utilisé en association avec les sucres d'avocat, des agents restructurant de la barrière cutanée, des composés antifongiques, des conservateurs
20 antiseptiques et des composés contenant des insaponifiables d'huiles végétales, les peptides de lupin, l'huile d'avocat, le butyl avocate, les cyclocéramides, la génistéine, les concentrats de colza, et les concentrats de maïs.

Les sucres d'avocats sont avantageusement le D-mannoheptulose et/ou le perséitol. Les sucres d'avocats correspondent plus avantageusement à l'extrait hydrosoluble de
25 sucres d'avocat décrit dans la demande WO 2005/115421.

Les agents restructurant de la barrière cutanée, permettant de stimuler la synthèse des lipides clés de l'épiderme, et pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention en association avec l'arabinogalactane sont avantageusement des concentrats de tournesol, encore plus avantageusement des concentrats de tournesol linoléiques, tels que l'actif
30 commercialisé par les Laboratoires Expanscience, Soline® (cf. la demande internationale WO 01/21150), des insaponifiables d'huile végétale, tel que l'Avocadofurane® (cf. la demande internationale WO 01/21150), et des agonistes de PPARs (rosiglitazone, pioglitazone).

Les composés antifongiques pouvant être utilisés dans le cadre de la présente
35 invention en association avec l'arabinogalactane sont avantageusement l'econazole et le ketoconazole.

Les conservateurs antiseptiques pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention en association avec l'arabinogalactane sont par exemple le triclosan, la chlorhédidine, les ammoniums quaternaires.

5 Les composés contenant des insaponifiables d'huiles végétales pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention en association avec l'arabinogalactane sont avantageusement choisis dans le groupe constitué par les lipides furaniques d'avocat, les insaponifiables d'avocat, les insaponifiables de soja, les insaponifiables d'avocat et de soja, les concentrats d'huile de lupin, les concentrats d'huile de tournesol et leurs mélanges.

10 Les lipides furaniques d'avocat pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention en association avec l'arabinogalactane sont avantageusement des 2-alkyl furanes naturels, notamment l'actif Avocadofurane® commercialisé par les Laboratoires Expanscience, pouvant être obtenus par le procédé décrit dans la demande internationale WO 01/21605.

15 Les insaponifiables d'avocat et de soja pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention en association avec l'arabinogalactane sont avantageusement un mélange d'insaponifiables d'avocat furanique et d'insaponifiables de soja, dans un rapport respectif d'environ 1/3-2/3. Les insaponifiables d'avocat et de soja sont encore plus avantageusement le produit Piasclédine®, commercialisé par les Laboratoires Expanscience.

20 Les concentrats d'huile de lupin pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention en association avec l'arabinogalactane sont avantageusement des concentrats obtenus par distillation moléculaire d'huile de lupin, avantageusement d'huile de lupin blanc doux, tels que ceux décrits dans la demande internationale WO 98/47479. Ils contiennent avantageusement environ 60% en poids d'insaponifiables.

25 Les concentrats d'huile de tournesol pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention en association avec l'arabinogalactane sont avantageusement des concentrats de tournesol linolé linoléiques, tels que l'actif commercialisé par les Laboratoires Expanscience, Soline® (cf. la demande internationale WO 01/21150).

30 Selon un aspect préféré de l'invention, la composition comprend à la fois de l'arabinogalactane et du lupéol. Selon un autre aspect préféré, la composition contient de l'arabinogalactane, du lupéol et des peptides de soja. Enfin, la composition préférée est constituée d'arabinogalactane, de lupéol, de peptides de soja et d'un extrait peptidique d'avocat. L'association de ces quatre composants confère à la composition une action anti-vergetures remarquable, ces quatre composés agissant en synergie pour protéger la peau.
35 Une telle composition permet d'obtenir un effet particulièrement bénéfique sur les vergetures existantes, ainsi que sur la prévention de leur apparition.

La composition topique selon l'invention comprend également un véhicule approprié qui peut être tout véhicule parmi ceux connus de l'homme du métier en vue d'obtenir une composition cosmétique ou dermatologique utilisable selon l'invention, en particulier sous forme d'une crème, d'une lotion, d'un gel, d'un spray, d'un patch, d'une eau, d'une pommade, de lait ou d'huile, éventuellement sous la forme d'une émulsion, avec en outre des composants connus de l'homme du métier pour améliorer, modifier ou stabiliser la composition d'un point de vue cosmétique ou dermatologique

Pour l'ingestion par voie orale, de nombreuses formes de réalisation et notamment des compléments alimentaires sont possibles. Leur formulation est réalisée par les procédés usuels pour produire des comprimés, des gélules, des capsules molles, des dragées, des émulsions, des gels. En particulier, l'arabinogalactane et les autres actifs de l'invention peuvent être incorporés dans toutes formes de compléments alimentaires ou d'aliments enrichis, par exemple, des barres alimentaires, des poudres compactées ou non, des boissons, des produits laitiers et en particulier des yaourts et des yaourts à boire. Les poudres peuvent être diluées dans de l'eau, des sodas, des jus de fruits, des produits laitiers ou à base de soja, de riz, ou être incorporées dans des barres alimentaires.

Les conditions opératoires pour préparer ces compositions selon l'invention font partie des connaissances générales de l'homme du métier.

Cette composition selon l'invention est particulièrement destinée pour la prévention de l'apparition des vergetures pendant la grossesse, ou d'une manière générale lorsque l'environnement hormonal est défavorable au métabolisme des fibroblastes.

Enfin, la présente invention a pour objet l'utilisation cosmétique d'arabinogalactane, ou d'une composition telle que définie ci-dessus, pour prévenir et/ou traiter l'apparition de vergetures sur la peau, en particulier au cours de la grossesse.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation d'arabinogalactane, ou d'une composition telle que définie ci-dessus, pour l'obtention d'une composition dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter l'apparition de vergetures sur la peau.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention et ne doivent en aucun cas être interprétés comme pouvant en restreindre la portée.

30

DESCRIPTION DES FIGURES

Figure 1 : Etude de la prolifération des fibroblastes en présence d'arabinogalactane (moy DO_{570})

Figure 2 : Expression génique du collagène I en présence d'arabinogalactane (Quantité relative Coll)

Figure 3 : Expression génique du collagène III en présence d'arabinogalactane (Quantité relative CollIII)

Figure 4 : Effet préventif de l'arabinogalactane sur l'expression génique du collagène I dans des fibroblastes traités à l'hydrocortisone (Quantité relative CollI)

Figure 5 : Effet anti-inflammatoire de l'arabinogalactane vis à vis du PMA : dosage de l'IL1 β (DO ELISA/DO₅₄₀)

5 Figure 6 : Evaluation clinique de l'évolution de paramètres de couleur, d'aspect, de largeur,...des vergetures après 3 mois de traitement

Figure 7 : Evolution des vergetures en mesures centimétriques

Figure 8 : Evaluation de la mesure de degré d'hydratation

Figure 9 : Evolution du nombre de vergetures

10 Figure 10 : Evolution de l'érythème global

Figure 11 : Evolution de l'indice de gravité

EXEMPLES

15 Les effets de l'arabinogalactane, utilisé à une concentration de 0,2% de matières sèches, a été analysée sur les paramètres suivants:

- ✓ La prolifération des fibroblastes ;
- ✓ L'expression des macromolécules dermique : Collagène I, collagène III, dans des conditions normales et dans un environnement hormonal délétère mimant celui de la grossesse ;
- 20 ✓ L'inflammation.

A. Pré-requis de tolérance cutanée

• Inflammation :

25 Le potentiel pro-inflammatoire de l'arabinogalactane a été évalué sur kératinocytes humains normaux. Les interleukines 1 et 8 ainsi que le TNF α , médiateurs précoces de l'inflammation, ont été dosés dans le surnageant des cellules.

A la concentration de 0,2% Matière sèche (MS), l'arabinogalactane n'entraîne pas de relargage d'interleukines 1 et 8 ainsi que du TNF- α . L'arabinogalactane n'est donc pas pro-inflammatoire.

30

B. Méthodes d'étude de l'activité biologique

1. Etude de la prolifération des fibroblastes par la méthode au MTT

35 Le test au MTT [bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium] est un test colorimétrique qui mesure la viabilité cellulaire. Le MTT est un sel de tétrazolium hydrosoluble de couleur jaune ; les cellules métaboliquement actives sont capables de le réduire en cristaux de formazan bleus.

A J0, les fibroblastes sont ensemencés en milieu RPMI à 1% d'SVF.

A J1, les cellules sont traitées par le RPMI à 10% SVF (contrôle positif) ou par l'arabinogalactane à 0,2% pendant 48 heures.

En fin de traitement, la viabilité cellulaire est quantifiée par un test au MTT : après 3 heures de contact avec le MTT, les cristaux de formazan formés sont solubilisés par du DMSO et la densité optique, proportionnelle à la quantité de cellules métaboliquement actives donc vivantes, est lue à 570 nm contre le blanc (sans cellules).

2- Etude de l'expression des gènes codant pour les collagènes I et III par RT-PCR

Principe de la PCR Quantitative en temps réel :

10 La PCR Quantitative en temps réel ou QRT-PCR (pour Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction) est une méthode qui permet de mesurer de façon spécifique et quantitative l'expression de gènes d'intérêt par amplification. La quantification est basée sur le suivi de l'amplification des gènes en temps réel en utilisant comme système rapporteur la technologie SYBR Green : molécule aux propriétés fluorescentes qui s'intercale au sein de l'ADN double brin. La PCR se déroule en une succession de cycles de température selon 3 étapes :

- 15 - Dénaturation : séparation des 2 brins d'ADN.
- Hybridation : reconnaissance d'une séquence d'ADN correspondant à un gène cible grâce aux amorces spécifiques.
- 20 - Extension : de la séquence d'intérêt par action d'une polymérase.

A la fin de la réaction, la quantification est réalisée en analysant le « cycle seuil » (Ct = point où le signal d'émission de fluorescence sera statistiquement et significativement plus élevé que le bruit de fond). Les quantités d'ADN sont comparées dans la partie exponentielle, moment pendant lequel l'augmentation de la quantité d'ADN est proportionnelle à la quantité initiale de matrice.

Protocoles

- 30 • Effet de l'arabinogalactane sur l'expression génique des collagènes I et III par des fibroblastes normaux

Les fibroblastes ont étéensemencés dans du milieu RPMI à 1%SVF.

24 heures après, les cellules ont été traitées par le TGFβ1 à 5 ng/ml ou l'arabinogalactane à 0,2% pendant 48 heures.

- 35 • Effet préventif de l'arabinogalactane sur l'expression génique du collagène I dans des fibroblastes traités à l'hydrocortisone (environnement hormonal)

Les fibroblastes ont été pré-traités avec l'arabinogalactane à 0,2%. Après 24 heures d'incubation à 37°C, le traitement avec l'arabinogalactane a été renouvelé en présence de l'hydrocortisone à 50 μM pendant 48 heures.

L'hydrocortisone à 50 μ M et le TGF β à 5ng/ml ont été utilisés en tant que contrôles validant le test.

A la fin du traitement des cellules, les ARN totaux ont été extraits (kit d'extraction RNeasy MiniKit) puis dosés de façon quantitative en minichips à l'aide du système Experion (kit
5 Experion RNA StdSens).

Les ARN totaux ont ensuite été rétro-transcrits en cDNA (kit iScript cDNA Synthesis). Enfin, les cDNA néo-synthétisés relatifs au gène d'intérêt ou aux gènes de référence (HPRT, GAPDH, YWHAZ, BETA ACTIN = normalisateurs) ont été amplifiés sélectivement par PCR en temps réel (iQ5, Biorad) en utilisant des amorces spécifiques des
10 séquences cibles.

L'expression des gènes de référence est analysée dans les mêmes échantillons que ceux pour lesquels l'expression des gènes d'intérêt est évaluée afin de normaliser les résultats.

Analyse de résultats

15 Les résultats sont normalisés par rapport au gène de référence le plus stable (d'après l'algorithme geNorm):

$$\Delta Ct = Ct \text{ gène d'intérêt} - Ct \text{ gène de référence le plus stable}$$

La variation du nombre de copies du gène d'intérêt lors du traitement est ensuite calculée selon la formule suivante :

20
$$\Delta \Delta Ct = \Delta Ct \text{ contrôle} - \Delta Ct \text{ traitement}$$

Enfin, la quantité relative ou le niveau d'expression des gènes d'intérêt normalisé par le niveau d'expression des gènes de références dans les échantillons non traités et traités est obtenue par la formule : $QR = 2^{\Delta \Delta Ct}$

25 3- Etude du potentiel anti-inflammatoire

Les kératinocytes ont étéensemencés dans du milieu KGM2. Après 24 heures d'incubation, les cellules ont été pré-traitées par l'arabinogalactane à 0,2% MS pendant 24 heures. Puis, les cellules ont été stimulées par ajout de PMA (Phorbol 12-myristate 13-acetate ; Sigma) à 10 μ g/ml pendant 16 heures, afin de mimer une inflammation.

30 A la fin du traitement, les surnageants cellulaires ont été récoltés et l'IL1 β a été dosé à l'aide de kits ELISA (R&D Systems).

Sur les tapis cellulaires, un test au rouge neutre a été réalisé : la Densité Optique, proportionnelle à la quantité de cellules vivantes, est lue à 540 nm.

La quantité d'IL1 β est exprimée par cellules vivantes selon la formule : $DO \text{ ELISA IL1}\beta / DO_{540}$.
35

4- Statistiques

La significativité des résultats a été évaluée par un test T de Student : *p<0,05, **p<0,01.

C. Résultats

Exemple 1. Effet de l'arabinogalactane sur la prolifération des fibroblastes

5

La prévention et le ralentissement de l'apparition des vergetures nécessitent l'utilisation d'un actif qui favorise le renouvellement cellulaire. De plus, l'activation de la prolifération cellulaire stimule le métabolisme dermique et favorise la néosynthèse des macromolécules essentielles de la matrice extracellulaire comme les collagènes et l'élastine.

- 10 L'effet de l'arabinogalactane sur la prolifération des fibroblastes a été évalué par le test 'MTT'(figure 1). Les résultats obtenus démontrent que l'arabinogalactane active significativement la régénération cellulaire après un traitement de 48 heures (+20%). L'arabinogalactane, en favorisant ainsi la prolifération des fibroblastes, permet à ces cellules réparatrices du derme de relancer le métabolisme cellulaire, la synthèse de
- 15 collagène et d'élastine dans les zones lésées.

Exemple 2. Effet de l'arabinogalactane sur la matrice dermique

- La vergeture résulte d'une agression de la cellule fibroblastique, avec un blocage de la
- 20 synthèse des macromolécules et une diminution du taux des ARN messager codant pour les collagènes I, III et pour la fibronectine. Ces altérations sont conséquentes au stress hormonal (corticoïdes) qui accompagne la grossesse. De ce fait, une atrophie générale de la matrice extracellulaire (MEC) apparaît avec un déclin du nombre de fibroblastes et une diminution des collagènes I et III.

- 25 L'effet de l'arabinogalactane a été évalué sur l'expression de deux macromolécules de la matrice dermique : collagènes I et III dans les conditions normales et dans des conditions mimant l'environnement hormonal prédisposant à l'apparition des vergetures lors de la grossesse.

a. Effet de l'arabinogalactane sur l'expression du collagène de type I

- 30 L'effet de l'arabinogalactane sur l'expression du gène codant pour le collagène de type I a été évalué par PCR en temps réel après un traitement de 48 heures. La quantité relative de collagène mesurée est normalisée par rapport à l'expression de GAPDH. Les résultats présentés dans la figure 2 montrent une augmentation significative (+38% ; $p < 0.05$) du gène codant pour le Collagène de type I en présence de l'arabinogalactane.

- 35 Le TGF β est un facteur de croissance à fort potentiel inducteur de molécules de la matrice extracellulaire tels que les collagènes de type I et III. Il est à noter également, que dans les conditions d'essai, le TGF β (utilisé en tant que contrôle positif) induit une très forte surexpression du gène collagène I (+223%).

b. Effet de l'arabinogalactane sur l'expression du collagène III

De même, après 48 heures de traitement, le TGF β 1 stimule très significativement l'expression génique du collagène de type III dans les fibroblastes (+147% d'augmentation).

- 5 L'arabinogalactane à 0,2% MS stimule très significativement (+81%) l'expression génique du collagène de type III dans les fibroblastes (figure 3).

c. Effet de l'arabinogalactane sur l'expression du collagène de type I dans les conditions mimant l'environnement hormonal prédisposant à l'apparition des vergetures lors de la grossesse

10

L'éventuel effet préventif de l'arabinogalactane sur l'expression génique du collagène de type I a été évalué dans les conditions mimant l'environnement hormonal prédisposant aux vergetures lors de la grossesse.

- 15 Dans la figure 4, il est confirmé que l'expression génique du collagène I diminue en présence de l'hydrocortisone (57% d'inhibition après 48 heures de traitement). En revanche, le pré-traitement des cellules pendant 24 heures par l'arabinogalactane permet de contrer l'effet inhibiteur de l'hydrocortisone et augmente l'expression du collagène I de +37%.

20

L'arabinogalactane stimule l'expression des collagènes de type I et III dans les conditions normales et dans les conditions favorisant l'apparition des vergetures (environnement hormonal délétère). L'arabinogalactane a donc un effet bénéfique sur les composants de la matrice extracellulaire dermique qui peuvent être altérés au cours de la grossesse et conduire à l'apparition des vergetures. Ainsi, l'arabinogalactane pourrait freiner l'apparition des vergetures.

25

Exemple 3. Effet anti-inflammatoire

- 30 La formation des vergetures s'accompagne d'une phase inflammatoire entraînant une production accrue de protéases et de cytokines inflammatoires (dont l'Interleukine 1 ou IL1). Ces enzymes et ces cytokines inflammatoires dégradent de façon importante les fibres de collagène et d'élastine de bonnes qualités et altèrent ainsi la matrice dermique. L'effet potentiellement anti-inflammatoire de l'arabinogalactane sur le relargage de l'IL1 β a été étudié.

35

Comme le montre la figure 5, sous l'effet d'un stress au PMA, agent chimique pro inflammatoire, les kératinocytes relarguent massivement de l'IL1 β , marqueur précoce de l'inflammation.

Un pré-traitement des cellules pendant 24 heures par l'arabinogalactane permet d'inhiber significativement le relargage d'IL1 β (-21%).

L'arabinogalactane exerce une action anti-inflammatoire sur la libération de cytokines inflammatoires. Il contribue ainsi à freiner la dégradation de l'armature de soutien de la
 5 peau. Cette action anti-inflammatoire contribuerait à limiter l'évolution des vergetures.

Exemple 4. Compositions pour application par voie topique

Les inventeurs présentent ci-dessous plusieurs compositions pour application par voie topique, particulièrement indiquées pour la prévention des vergetures pendant la grossesse.

10

Composition n°1 :

- ARABINOGALACTANE : de 0.1 à 10%
- Lupéol : de 0,1 à 1%
- Peptides de soja : de 0.1 à 4%
- 15 - Extrait de fleur de Sophora 22,5% de 1 à 10%
- Extrait peptidique d'avocat : de 0.1 à 1%
- Gluconate de zinc : de 0.1 à 1%
- Beurre de karite (butyrospermum parkii butter) : de 1 à 5%
- Cire de candelilla : de 0.1 à 5%
- 20 - Alcool di-malate : de 0.1 à 15%
- Ethylhexyl Cocoate : de 1 à 5%
- Cetearylglucoside de 1 à 5%
- Dicaprylyl Carbonate: de 1 à 10%
- Hydrogenated Coco-Glycerides: de 1 à 5%
- 25 - Glyceryl Caprylate: de 0.1 à 1%
- Solution de soude à 30%: de 0.1 à 5%
- Lauroyl Lysine: de 0.1 à 1%
- Capryloyl Glycine: de 0.1 à 1%
- Glyceryl Stearate70% & Cetearyl Alcohol 10%
 30 & Cocoglycerides10% & Cetyl Palmitate10%: de 0.1 à 5%
- Potassium Cetyl Phosphate: de 0.1 à 2%
- Carbomer: de 0.1 à 2%
- Parfum : de 0.1 à 1%
- Gomme xanthane: de 0.1 à 1%
- 35 - Eau purifiée : QSP 100%

Composition n°2 :

- ARABINOGALACTANE : de 0.1 à 10%
- Lupeol : de 0,1% à 1%

| | | |
|----|------------------------------------------|--------------|
| | - Peptides de soja hydrolysés PHYTOKINE® | de 0.1 à 5% |
| | - Alcool di-malate: | de 0.1 à 15% |
| | - Extrait de fleur de Sophora | de 1 à 10% |
| | - Extrait peptidique d'avocat | de 0.1 à 1% |
| 5 | - Octyl Cocoate: | de 1 à 10% |
| | - EMULIUM DELTA: | de 1 à 10% |
| | - Panthénol Dextrogyre : | de 1 à 5% |
| | - Gluconate de zinc: | de 0.1 à 1% |
| | - Gluconate de cuivre : | de 0.1 à 1% |
| 10 | - Beurre de karité (liquide): | de 0.1 à 5% |
| | - Cire d'abeille blanche: | de 0.1 à 5% |
| | - Alcool cetylique pur: | de 0.1 à 5% |
| | - Dermosoft GMCY (glyceryl caprylate): | de 0.1 à 2% |
| | - Soude 30%: | de 0.1 à 5% |
| 15 | - Capryloyl glycine: | de 0.1 à 1% |
| | - Carbopol ultrez 10: | de 0.1 à 2% |
| | - Parfum: | de 0.1 à 1% |
| | - Gomme xanthane: | de 0.1 à 1% |
| | - Eau purifiée : | Qsp 100% |

20

L'arabinogalactane peut également être incorporée à divers produits cosmétiques tels que des eaux nettoyantes, des émulsions huile dans eau, des huiles, laits, produits moussants et sprays, dont les compositions sont présentées ci-dessous.

25 **EAU NETTOYANTE 1**

| Nom commercial | % |
|-------------------------------|------------|
| EAU PURIFIÉE B4 | QSP 100 % |
| BIOSACCHARID GUM | De 1 à 5 % |
| BUTYLENE GLYCOL | De 1 à 5 % |
| SAPONINE PURIFIEE | De 0 à 1 % |
| EAU DE ROSE | De 0 à 1 % |
| ARABINO GALACTANE | De 0 à 5 % |
| CONSERVATEURS | De 0 à 1 % |
| ALLANTOINE | De 0 à 1 % |
| ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE | De 0 à 1 % |
| TROMETHAMINE | De 0 à 1 % |

EAU NETTOYANTE 2

| Matière première / Nom commercial | % |
|------------------------------------------|---------------|
| CAPRYLOYL GLYCINE | De 0 à 1 % |
| LESSIVE SOUDE | De 0 à 1 % |
| EAU PURIFIÉE B4 | De 20 à 100 % |
| SEQUESTRANT | De 0 à 1 % |
| BUTYLENE GLYCOL | De 1 à 5 % |
| ARABINOGALACTANE | De 0 à 5 % |
| OCTANEDIOL | De 0 à 1 % |
| PEG-32 | De 1 à 5 % |
| PEG-7 PALMCOCOATE | De 1 à 5 % |
| GLUCONATE ZINC | De 0 à 1 % |
| ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE | De 0 à 1 % |
| EAU PURIFIÉE B4 | QSP 100 % |
| PARFUM | De 0 à 1 % |
| POLOXAMER 184 | De 1 à 5 % |
| D.S.B. C SP | De 1 à 5 % |

EMULSION Eau dans Huile

| Matière première / Nom commercial | % |
|------------------------------------------|-------------|
| ISOPARAFFINE LIQUIDE | De 5 à 20 % |
| STEARATE D'ISOCETYLE | De 5 à 20 % |
| HYDROXYSTEARATE AL - MG | De 5 à 20 % |
| ABIL WE 09 | De 1 à 5 % |
| GLYCEROL | De 1 à 5 % |
| HUILE VASELINE EPAISSE | De 1 à 5 % |
| ZINC OXYDE MICRONISE | De 1 à 5 % |
| BUTYLENE GLYCOL | De 1 à 5 % |
| ARABINOGALACTANE | De 0 à 5 % |
| ISONONYL ISONONANOAT | De 1 à 5 % |
| CIRE D'ABEILLE BLANCHE | De 1 à 5 % |
| TARTRATE DE SODIUM | De 1 à 5 % |
| CHLORURE DE SODIUM | De 0 à 5 % |
| GLYCINE | De 1 à 5 % |
| OCTANEDIOL | De 0 à 1 % |
| CHOLESTEROL | De 0 à 1 % |
| PHYTOSPHINGOSINE | De 0 à 1 % |
| ACIDE TARTRIQUE | De 0 à 1 % |
| EAU PURIFIÉE B4 | QSP 100 % |

EMULSION Huile dans Eau

| Matière première / Nom commercial | % |
|------------------------------------------|-------------|
| HYDROGENATED POLYDECENE | De 5 à 20 % |
| LAURYLGLUCOSIDE-GLYSTEARATE | De 1 à 5 % |
| DICAPRYLYL CARBONATE | De 1 à 5 % |
| GLYCEROL | De 5 à 20 % |
| CARBOPOL ETD 2020 | De 0 à 1 % |
| GOMME XANTHANE | De 0 à 1 % |
| ARABINOGALACTANE | De 0 à 5 % |
| LESSIVE SOUDE | De 0 à 1 % |
| CONSERVATEURS | De 0 à 1 % |
| ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE | De 0 à 1 % |
| EAU PURIFIÉE B4 | QSP 100 % |

HUILE

| Matière première / Nom commercial | % |
|------------------------------------------|-------------|
| SOLUBILISANT | De 0 à 1 % |
| HUILE AMANDE DOUCE | De 5 à 20 % |
| CAPRYLATE / CAPRATE DE COPRAH | QSP 100 % |
| HUILE DE MACADAMIA RAFFINEE | De 5 à 20 % |
| CAPRYLO CAPRATE DE GLYCEROL | De 5 à 20 % |
| ALPHA BISABOLOL NAT | De 0 à 1 % |
| ALPHA TOCOPHEROL | De 0 à 1 % |
| ARABINOGALACTANE | De 0 à 5 % |
| CONSERVATEUR | De 0 à 1 % |
| ESTER | De 0 à 1 % |

5 LAIT

| Matière première / Nom commercial | % |
|------------------------------------------|------------|
| HUILE AMANDE DOUCE | De 1 à 5 % |
| HUILE MAIS | De 1 à 5 % |
| ACIDE STEARIQUE | De 1 à 5 % |
| ALCOOL CETYLIQUE C16 C18 | De 0 à 1 % |
| ANTIMOUSSE 70414 | De 0 à 1 % |
| ALCOOL LAURIQUE 110E | De 1 à 5 % |

| | | |
|----------------------------|--|------------|
| MONOLAURATE PEG 300 | | De 0 à 1 % |
| MONOLEATE DE GLYCEROL | | De 0 à 1 % |
| MONOSTEARATE DE GLYCEROL | | De 1 à 5 % |
| ARABINOGALACTANE | | De 0 à 5 % |
| CONSERVATEURS | | De 0 à 1 % |
| ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE | | De 0 à 1 % |
| CITRATE TRISODIQUE | | De 0 à 1 % |
| EAU PURIFIEE | | QSP 100 % |
| PARFUM | | De 0 à 1 % |
| HUILE ARACHIDE | | De 1 à 5 % |
| HUILE PALMISTE HYDROGENEE | | De 1 à 5 % |

MOUSSANT

| Matière première / Nom commercial | | % |
|------------------------------------------|--|-------------|
| EAU PURIFIÉE B4 | | QSP 100 % |
| LAUROAMPHOACETATE | | De 5 à 20 % |
| COCOGLUCOSIDE | | De 5 à 20 % |
| ORONAL LCG | | De 5 à 20 % |
| HYDRIOSUL KMG 30 (2) | | De 5 à 20 % |
| DISTEARATE DE PEG 6000 | | De 1 à 5 % |
| CONSERVATEUR | | De 1 à 5 % |
| ARABINOGALACTANE | | De 0 à 5 % |
| EXTRAIT CAMOMILLE | | De 1 à 5 % |
| ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE | | De 0 à 1 % |
| SEQUESTRANT | | De 0 à 1 % |
| COCOPROTEINE BLE | | De 0 à 1 % |
| PARFUM MUSTITI 11/1 | | De 0 à 1 % |
| LESSIVE SOUDE | | De 0 à 1 % |

SPRAY

| Matière première / Nom commercial | % |
|-----------------------------------|------------|
| EAU PURIFIÉE B4 | QSP 100 % |
| TRILAURETH-4 PHOSPHATE | De 1 à 5 % |
| DICAPRYLYL CARBONATE | De 1 à 5 % |
| BUTYLENE GLYCOL | De 1 à 5 % |
| ERYTHRITYL ESTER | De 1 à 5 % |
| HUILE VASELINE FLUIDE | De 1 à 5 % |
| BEURRE DE KARITE (LIQUIDE) | De 0 à 1 % |
| JOJOBA PURE | De 0 à 1 % |
| CONSERVATEURS | De 0 à 1 % |
| ARABINOGALACTANE | De 0 à 5 % |
| LESSIVE SOUDE | De 0 à 1 % |
| PARFUM MUSTITI 10/3 | De 0 à 1 % |
| GOMME XANTHANE | De 0 à 1 % |
| CARBOPOL 981 NF | De 0 à 1 % |
| SEQUESTRANT | De 0 à 1 % |
| ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE | De 0 à 1 % |

Exemple 5. Compositions pour administration par voie orale

- 5 L'arabinogalactane est intégré à des compositions orales, dans des compositions permettant l'administration de 50 mg à 200 mg d'arabinogalactane par jour.

5.1 Composition anti-vergetures sous forme de capsules molles**A- Composition 1**

- 10 - Arabinogalactane 30 mg
 - Huile d'Awara 60 mg
 - Huile de colza riche en insaponifiable 300 mg
 - Vitamine du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12), QSP 100% des AJR
 - Tocotriénols QSP 50 % AJR
- 15 - Vitamine E
 - Cire d'abeille
 - Lécithine de soja
 - Gélatine alimentaire
 - Glycérine QSP 1 capsule molle
- 20 Cette composition est administrée de 4 à 6 capsules de 500 mg par jour.

B- Composition 2

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------|----------------------|
| | - Arabinogalactane | 30 mg |
| | - Huile de céréale riche en céramides et lipides polaires | 300 mg |
| | - Huile de lupin | 50 mg |
| 5 | - Vitamine E | QSP 100 % de l'AJR |
| | - Vitamine C | QSP 50 % de l'AJR |
| | - Cire d'abeille | |
| | - Lécithine de soja | |
| | - Gélatine alimentaire | |
| 10 | - Glycérine | QSP 1 capsule molle. |

Cette composition est administrée de 4 à 6 capsules de 500 mg par jour.

5.2. comprimés

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| | - Arabinogalactane | 25 mg |
| 15 | - Extraits de céréales (blé, sarrasin, millet, épeautre) riche en acides aminés soufrés | 200 mg |
| | - Vitamine C | QSP 50 % des AJR |
| | - Glycosaminoglycanes issus de cartilages de poissons | 200 mg |
| | - Glucidex IT 19 (agent de compression) | QSP |
| 20 | | 1 comprimé de 800 mg. |

Cette composition est administrée de 5 à 8 comprimés par jour.

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | - Arabinogalactane | 200 mg |
| | - Extraits de céréales (blé, sarrasin, millet, épeautre) riche en acides aminés soufrés | 200 mg |
| 25 | - Zn sous forme de chélate | QSP 100 % des AJR. |
| | - Vitamine C | QSP 50 % des AJR |
| | - Glycosaminoglycanes issus de cartilages de poissons | 200 mg |
| | - Arôme fruit (agrume, fruit rouge), acésulfame de potassium, Glucidex IT 19 (agent de compression) | QSP |
| 30 | | 1 comprimé de 2000 mg. |

Cette composition est administrée 1 fois par jour.

5.3. Exemples en stick poudre

| | | |
|----|---------------------------------------|--------|
| 35 | - Arabinogalactane | 100 mg |
| | - Extrait de thé riche en polyphénols | 100 mg |
| | - Extrait de raisin riche en OPC | 50 mg |

- Béta-glucanes d'origine végétale 100 mg
 - Gomme xanthane 1 mg
 - ascorbate de sodium 0,3 mg
 - maltodextrine QSP 5 g.
- 5 Cette composition est administrée 2 fois par jour.
- Arabinogalactane 100 mg
 - Extrait de centella asiatica 100 mg
 - Magnésium, sélénium, manganèse QSP 100 % des AJR.
- 10 - Gomme xanthane 1 mg
- ascorbate de sodium 0,3 mg
 - maltodextrine QSP 5 g.
- Cette composition est administrée 2 fois par jour.
- 15 **5.4. Exemple en barre céréalière goût chocolat**
- Arabinogalactane 200 mg
 - Lycopène 6 mg,
 - astaxanthine 4 mg
 - fucoxanthine 4 mg
- 20 - lutéine sous forme micro-encapsulée 4 mg.
- Tocotriénol micro-encapsulés QSP 100 % AJR en vitamine E.
- Chocolat noir, oligofructose, sucre, sirop de fructose, cacao maigre en poudre, céréales croustillantes, lait écrémé en poudre,
- 25 amandes, glycérol, sorbitol, huiles végétales, sirop de glucose, arôme, lait condensé sucré, lécithine de soja, mono-et diglycérides d'acides gras, sirop caramélisé, maltodextrine, sel, sorbate de potassium, alpha tocophérol. QSP une barre de 50 g.
- 30 Cette composition est administrée une fois par jour.

5.5. Exemple en barre céréalière goût vanille

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | - Arabinogalactane | 200 mg |
| 5 | - Extraits de céréales (blé, sarrasin, millet, épautre) riche en acides aminés soufrés | 200 mg |
| | - Glycosaminoglycanes issus de cartilages de poissons | 200 mg |
| | - Extrait de thé vert riche en polyphénols | 200 mg |
| | - Oligofructose, sucre, sirop de fructose, céréales | |
| 10 | croustillantes, lait écrémé en poudre, amandes, glycérol, sorbitol, huiles végétales, sirop de glucose, arôme, lait condensé sucré, lécithine de soja, mono-et diglycérides d'acides gras, sirop caramélisé, maltodextrine, sel, sorbate de potassium, alpha tocophérol. | QSP une barre de 50 g. |

15

Cette composition est administrée une fois par jour.

5.6. Exemples en boisson lactée goût praliné

| | | |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | - Arabinogalactane | 200 mg |
| 20 | - Extrait de thé vert riche en polyphénols | 100 mg. |
| | - Vitamine du groupes B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12) | QSP 100 % des AJR. |
| | - Zn, Mg, Se | QSP 100 % des AJR. |
| | - Lait écrémé en poudre, arôme, fructose, blanc d'œuf, noisettes, sucre, caramel, bêta-carotène, gomme xanthane, | |
| 25 | aspartame, acésulfame de potassium, lécithine de soja, maltodextrine | QSP un sachet de 30 g. |

Cette composition est administrée une fois par jour.

30 **Exemple 6: Evaluation d'une composition cosmétique anti-vergeture (composition n°2 de l'exemple 4 ci-dessus) dans un modèle de peau reconstruite mimant une vergeture.**

Contexte et objectif de l'étude

35 La formation de la vergeture implique un remaniement de la matrice extracellulaire dermique avec un appauvrissement et une altération des macromolécules (comme le

collagène et l'élastine) la composant associé à un processus inflammatoire. La vergeture peut alors être comparée à une cicatrice atrophique.

Le processus de cicatrisation se déroule selon différentes étapes impliquant à la fois les kératinocytes épidermiques et les fibroblastes dermiques. Ces étapes sont caractérisées par des modifications biochimiques, moléculaires et morphologiques qui peuvent être
5 identifiées en quantifiant l'expression de bio-marqueurs spécifiques.

La Demanderesse a développé un modèle expérimental in vitro de cicatrice dermique mimant la vergeture en utilisant le modèle de peau totale reconstruite (modèle Phenion[®], Duesseldorf, Germany) afin d'évaluer l'efficacité d'une composition cosmétique anti-
10 vergeture.

Méthodologie

Trois conditions ont été réalisées :

Condition a : condition **témoin** de peau reconstruite non lésée (sans plaie dermique) et non
15 traitée avec la composition cosmétique.

Condition b : condition de peau reconstruite lésée sur laquelle une « **plaie** » **dermique** a été réalisée, mais sur laquelle la composition cosmétique n'a pas été appliquée.

Condition c : condition **traitée avec la composition cosmétique anti-vergeture** qui a été déposée à la surface de la peau reconstruite (application topique) juste après avoir réalisé la
20 « plaie » dermique.

L'expression génique des bio-marqueurs suivants a été mesurée 24h, 48h, 8 jours et 16 jours après lésion du tissu par PCR quantitative en temps réel utilisant la technologie TaqMan[®] : les Collagènes de type I et de type VII qui stimulent le processus de cicatrisation permettant un remodelage rapide de la matrice extracellulaire, l'Intégrine beta
25 1 qui agit sur la migration des kératinocytes, étape précoce de la réparation tissulaire et l'Elastine qui renforce le tissu cutané et qui est dégradée lors des phénomènes inflammatoires. Les trois conditions ont été réalisées en duplicata durant deux expériences indépendantes nommées EXP N°1 et EXP N°2.

Résultats et conclusion

Les données du tableau I ci-dessous représentent les Quantités Relatives de chaque gène d'intérêt (normalisées par le gène de référence GAPDH) exprimé dans la condition c (peau avec « plaie » traitée avec la composition cosmétique anti-vergeture) par rapport à la condition b (peau avec « plaie » non traitée).

Tableau I : Expression des gènes Collagène I, Collagène VII, Intégrine beta1 et Elastine dans un modèle de peau reconstruite mimant une vergeture – Effet de la composition cosmétique anti-vergeture.

| Condition testée | Bio-marqueur analysé | N° Expérience | Quantité Relative | | | |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|-------------------|------|-------------|-------------|
| | | | 24h | 48h | 8j | 16j |
| b : « plaie » dermique | Tous les marqueurs | EXPs 1 et 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| c : plaie traitée avec la composition cosmétique anti-vergeture | Collagène I | EXP N°2 | 0,84 | 1,26 | 1,70 | 0,75 |
| | Collagène VII | EXP N°1 | 1,13 | 0,96 | 3,08 | 4,94 |
| | Intégrine beta 1 | EXP N°1 | 1,26 | 0,83 | 1,72 | 2,31 |
| | | EXP N°2 | 0,72 | 2,04 | 2,29 | 3,13 |
| | Elastine | EXP N°1 | 1,61 | 0,42 | 2,24 | 0,66 |
| | | EXP N°2 | 1,86 | 2,09 | 5,2 | 0,66 |

5

Dans ce modèle de peau mimant une vergeture (avec « plaie » dermique), l'application topique de la composition cosmétique anti-vergeture est capable, à partir de 8 jours, d'augmenter l'expression des Collagènes I et VII, de l'Intégrine beta 1 et l'Elastine (de X1,7; X3,08; X2,29; X5,2 respectivement). Cet effet est amplifié jusqu'au 16^{ème} jour pour le Collagène VII et l'Intégrine beta 1 (X4,9 et X3 respectivement).

10

Ainsi la composition cosmétique anti-vergeture testée montre, dans ce modèle mimant la vergeture, un double mécanisme d'action basé sur :

-La régénération tissulaire, en stimulant les communications intercellulaires au niveau de la jonction dermo-épidermique, permettant une ré-organisation précoce du tissu cutané et contrant la dégradation matricielle (Intégrine beta1 et Collagène VII);

15

-Le remodelage de la matrice dermique, en redonnant une certaine résistance et force à la matrice extracellulaire du derme (Collagène I et Elastine).

Exemple 7: Evaluation de l'effet d'un traitement topique de vergetures récentes chez des femmes après accouchement

20

La Demanderesse a étudié la réponse de vergetures récentes, cliniquement actives, à une application topique d'une crème formulée de manière spécifique pour réduire les vergetures.

25

Le crème correspond à la composition n° 2 de l'exemple 4 ci-dessus.

Protocole

Conception de l'étude

- 5 Dans une étude comparative en simple-aveugle, randomisée, intra-individuelle, 22 femmes post-partum présentant des vergetures (marques d'étirement) récentes symétriques et comparables (Stade I dans la classification de Deprez-Adatto : cf. Tableau 2 ci-dessous) sur chacune de leurs cuisses ou hanches au niveau de la ligne de base, ont appliqué la crème avec des massages circulaires doux deux fois par jour sur une de leurs cuisses pendant 3 mois. L'autre cuisse a servi de témoin non traité. Chaque cuisse a été évaluée mensuellement par des examens cliniques et par une mesure instrumentale. Les femmes ont également appliqué la crème sur toutes les zones concernées par des vergetures pour obtenir une évaluation globale de l'efficacité.
- 10 Les femmes ayant participé à l'étude avaient un indice de masse corporelle IMC normal (19 et 25 kg.m⁻²) et avaient entre 18 et 40 ans.
- 15 Le niveau de signification a été fixé à 5 % (test de Student et test de Wilcoxon).

Tableau 2: Classification de vergetures (Deprez-Adatto)

Cf. Adatto M.A., Deprez P., Journal of Cosmetic Dermatology, 2 (2) : 61 - 67, avril 2003.

20

| Classification clinique des vergetures | Aspect Clinique |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stade I | Vergetures récentes, inflammatoires, habituellement violacées. |
| Stade II a | Vergetures blanches, superficielles sans stries transversales et sans dépression palpable à la surface de la peau. |
| Stade II b | Vergetures blanches, superficielles sans stries transversales mais avec dépression palpable à la surface de la peau. |
| Stade III a | Vergetures blanches à fond atrophique avec stries transversales mesurant moins de 1 cm de large, sans aspect nacré en profondeur. |
| Stade III b | Vergetures blanches à fond atrophique avec stries transversales mesurant moins de 1 cm de large, avec |

| | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | aspect nacré en profondeur. |
| Stade IV | Vergetures blanches à fond atrophique avec stries transversales mesurant plus de 1 cm de large, avec aspect nacré en profondeur. |

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous

5

Tableau 3

| Évaluation | Analyse | J0 | J28 | J56 | J84 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|------------|------------|------------|
| Évaluation clinique à partir d'échelles prédéfinies | traité/non traité | X | X | X | X |
| Mesures centimétriques des vergetures | traité/non traité | X | X | X | X |
| Mesure de degré d'hydratation avec un Corneometer® | traité/non traité | X | X | X | X |
| Évaluation subjective par questionnaire | avant/après | X | X | X | X |
| Macrophotographies en lumière parallèle | avant/après | X | | | X |
| Photographies polarisées croisées (Nikon D70) = évaluation de la composante érythémateuse | avant/après | X | | | X |
| Score de tolérance globale | avant/après | X | | | X |
| Recueil d'événement indésirable | avant/après | X | X | X | X |

Résultats :

10 Efficacité de la crème sur les vergetures post-partum récentes

La figure 6 correspond à l'évaluation clinique de l'évolution de paramètres de couleur, d'aspect, de largeur, ... des vergetures après 3 mois de traitement.

15 Après une période d'application de 3 mois de la composition, on a observé que tous les paramètres évalués (Aspect/relief des vergetures, couleur des vergetures, largeur des vergetures, visibilité des vergetures, aspect de la peau autour des vergetures, rugosité de la

peau autour des vergetures, aspect global de la peau) sont statistiquement améliorés. En outre, la peau a semblé plus ferme (+31 %) et est apparue plus hydratée (+50 %).

Globalement, le clinicien a observé une amélioration globale significative pour 100 % des sujets : 31 % ont présenté une amélioration importante et 69 % une amélioration moyenne.

5

La figure 7 correspond à l'évolution des vergetures en mesures centimétriques.

Sur cette figure, on observe une diminution significative des dimensions des vergetures traitées (longueur et largeur).

10 La figure 8 correspond à l'évaluation de la mesure de degré d'hydratation.

Sur cette figure, les mesures ont démontré une amélioration significative (+23 %) du niveau d'hydratation de la peau après un test de 3 mois.

Les figures 9, 10 et 11 correspondent à l'évolution de la sévérité des vergetures.

15 Plus précisément, la figure 9 montre l'évolution du nombre de vergetures, la figure 10 montre l'évolution de l'érythème global, et la figure 11 montre l'évolution de l'indice de sévérité.

Après 3 mois, le clinicien a observé une amélioration réelle sur les vergetures : une diminution significative de l'érythème (observée chez 75 % des femmes) et de l'indice de gravité (observées chez 87 % des femmes).

20

Le tableau 4 ci-dessous présente les résultats d'auto-évaluation et indique le pourcentage d'accord (totalement d'accord et d'accord).

25

Tableau 4

| Efficacité sur les vergetures | Après 3 mois |
|------------------------------------------------------------|---------------------|
| Une diminution du relief des vergetures | 81 % |
| Une amélioration d'aspect de la peau autour des vergetures | 81 % |
| Une amélioration de la couleur des vergetures | 100 % |
| Une amélioration de l'aspect global des vergetures | 88 % |
| Une amélioration de l'aspect global de la peau | 88 % |
| Une peau plus souple | 81 % |
| Une peau plus lisse | 75 % |
| Une peau plus douce | 88 % |
| Vergetures moins visibles | 75 % |

| | |
|------------------------------------------------|------|
| Le produit a une efficacité sur les vergetures | 94 % |
|------------------------------------------------|------|

Les réponses données au questionnaire d'évaluation subjectif ont nettement confirmé les résultats précédents. Le produit a été apprécié pour son efficacité sur les vergetures, la qualité de la peau, et également pour ses propriétés organoleptiques.

- 5 Taux de satisfaction globale : **88 %** des volontaires souhaiteraient poursuivre l'utilisation de la crème.

Le produit présente une très bonne tolérance cutanée. Aucun évènement indésirable n'a été rapporté au cours de l'étude.

10

Conclusion

Cette composition anti-vergetures, contenant de l'Arabinogalactane, ainsi que du Lupéol et des biopeptides naturels, a un effet statistiquement significatif sur des vergetures récentes actives chez des femmes post-partum. En outre, on observe une amélioration dès 15 28 jours qui se poursuit jusqu'à 3 mois.

La composition procure ainsi :

- Une nette amélioration de la qualité globale de la peau aussi bien que des vergetures.
- Une amélioration globale significative de la sévérité des vergetures.
- 20 ➤ Une diminution significative des dimensions des vergetures traitées (largeur et longueur).
- Une diminution visible de l'érythème global.
- Un bon profil de tolérance et de sécurité.

REVENDICATIONS

- 5 1. Méthode de prévention et/ou de traitement cosmétique des vergetures de la peau, caractérisée par le fait que l'on administre à une personne susceptible de former ou ayant des vergetures, une composition comprenant en tant que principe actif de l'arabinogalactane.
2. Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est administrée par voie topique.
- 10 3. Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est administrée par voie orale.
4. Méthode selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'arabinogalactane est extrait de mélèze.
- 15 5. Méthode selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'arabinogalactane est présent dans ladite composition dans une proportion comprise entre 0,01% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 20 6. Méthode selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ladite composition comprend au moins un autre agent anti-vergetures choisi parmi le lupéol, les peptides de soja, les tripeptides constitués des acides aminés Glycine, Histidine et Lysine, l'extrait de fleur de sophora, l'extrait de chlorophycée, l'extrait peptidique d'avocat, le panthénol, et les mélanges de ces composés.
7. Méthode selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que ladite composition est destinée à la prévention de l'apparition des vergetures pendant la grossesse.
- 25 8. Composition cosmétique comprenant de l'arabinogalactane, du lupéol, des peptides de soja et un extrait peptidique d'avocat.
9. Utilisation cosmétique d'arabinogalactane pour prévenir et/ou traiter l'apparition de vergetures sur la peau, en particulier au cours de la grossesse.
- 30 10. Utilisation d'arabinogalactane pour l'obtention d'une composition dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter l'apparition de vergetures sur la peau.

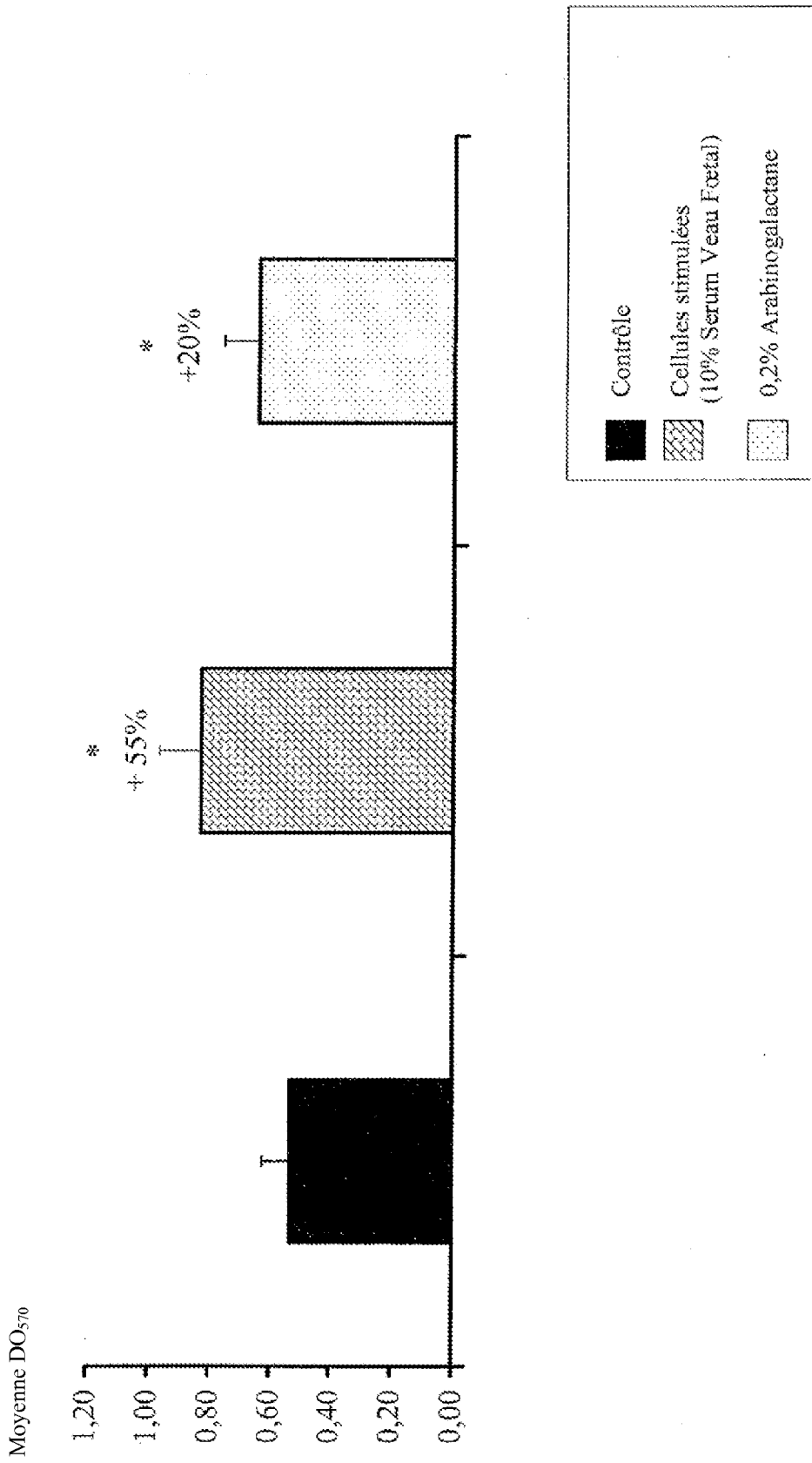


Figure 1

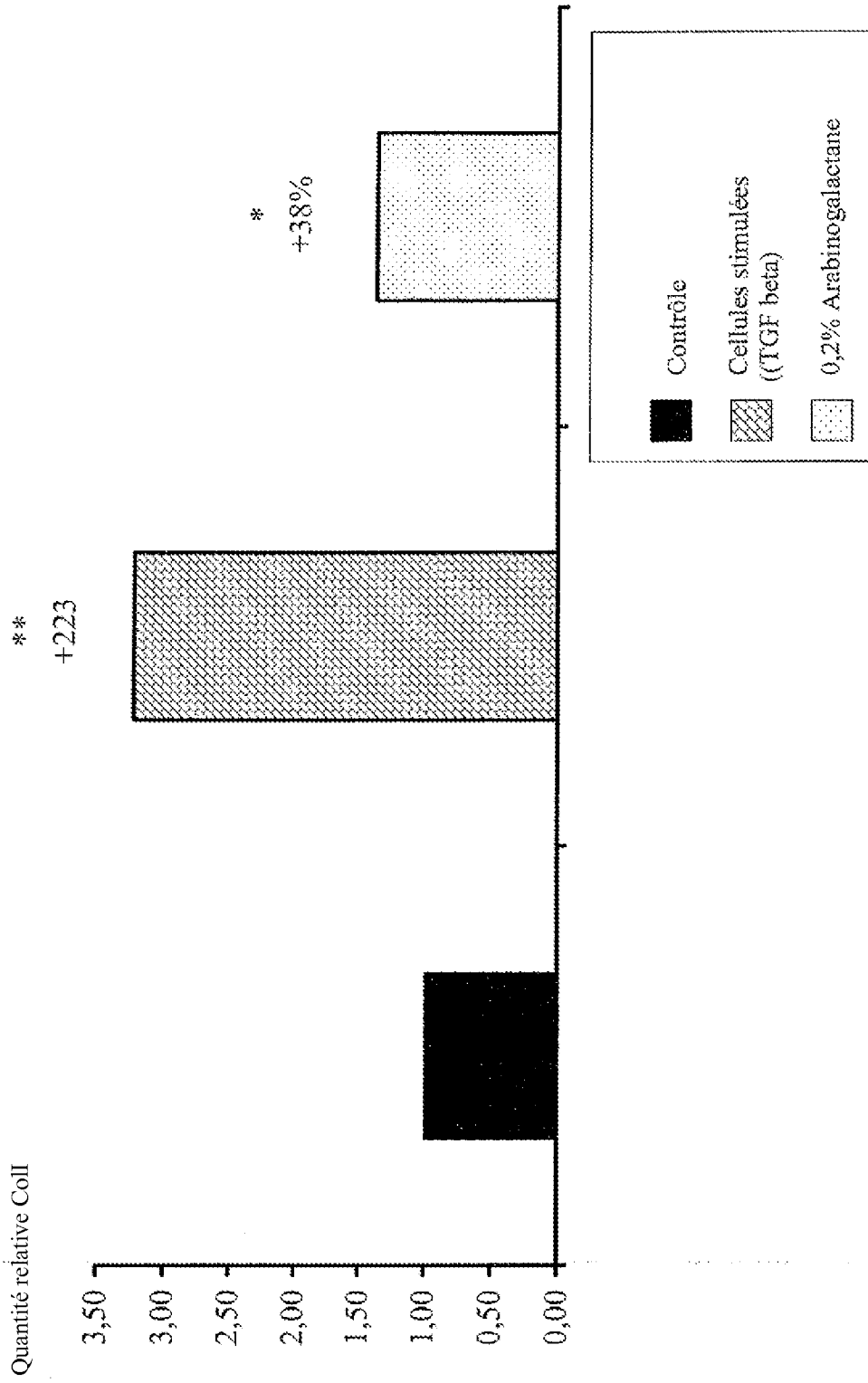


Figure 2

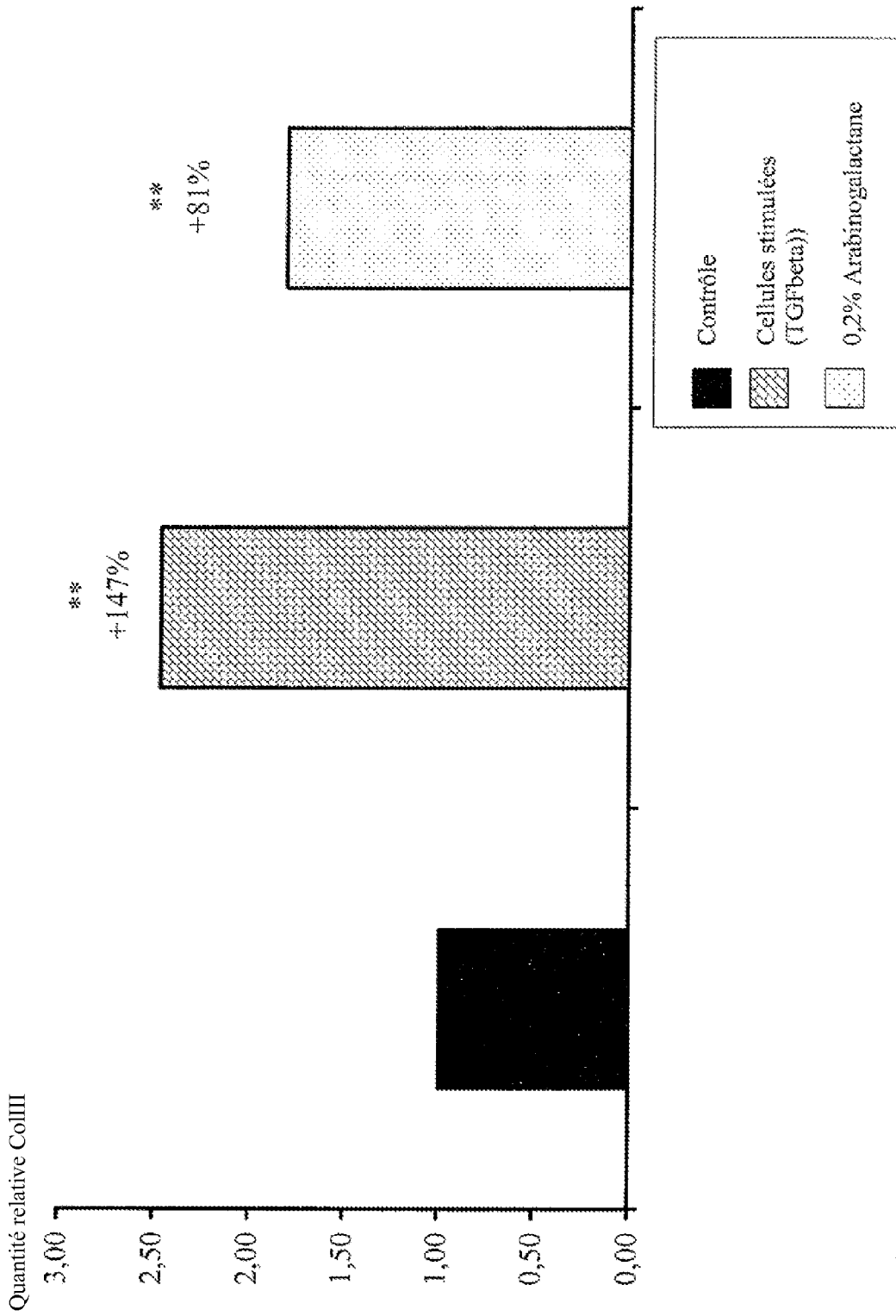


Figure 3

\$: $p < 0.05$ par rapport à l'hydrocortisone

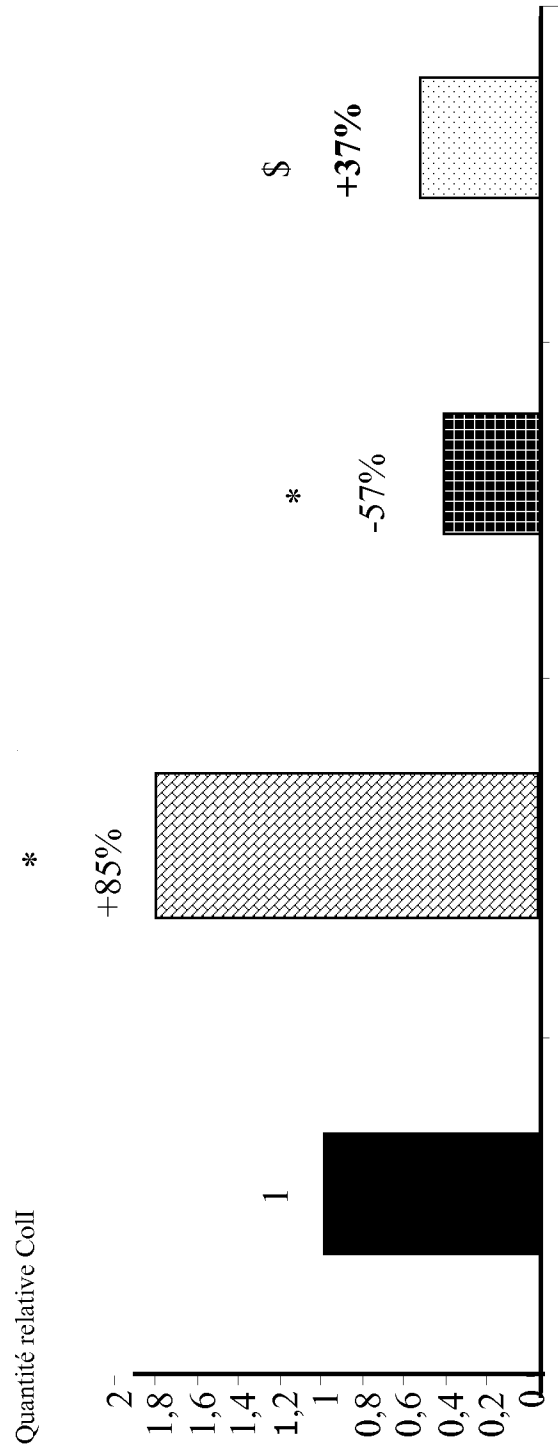
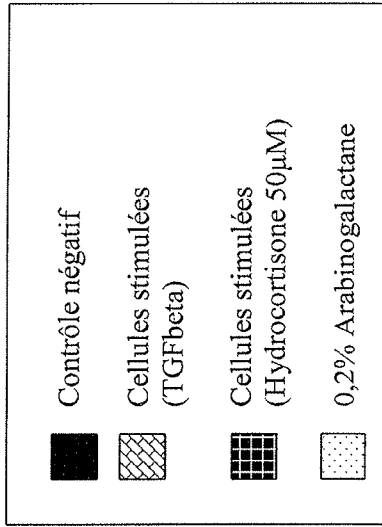


Figure 4

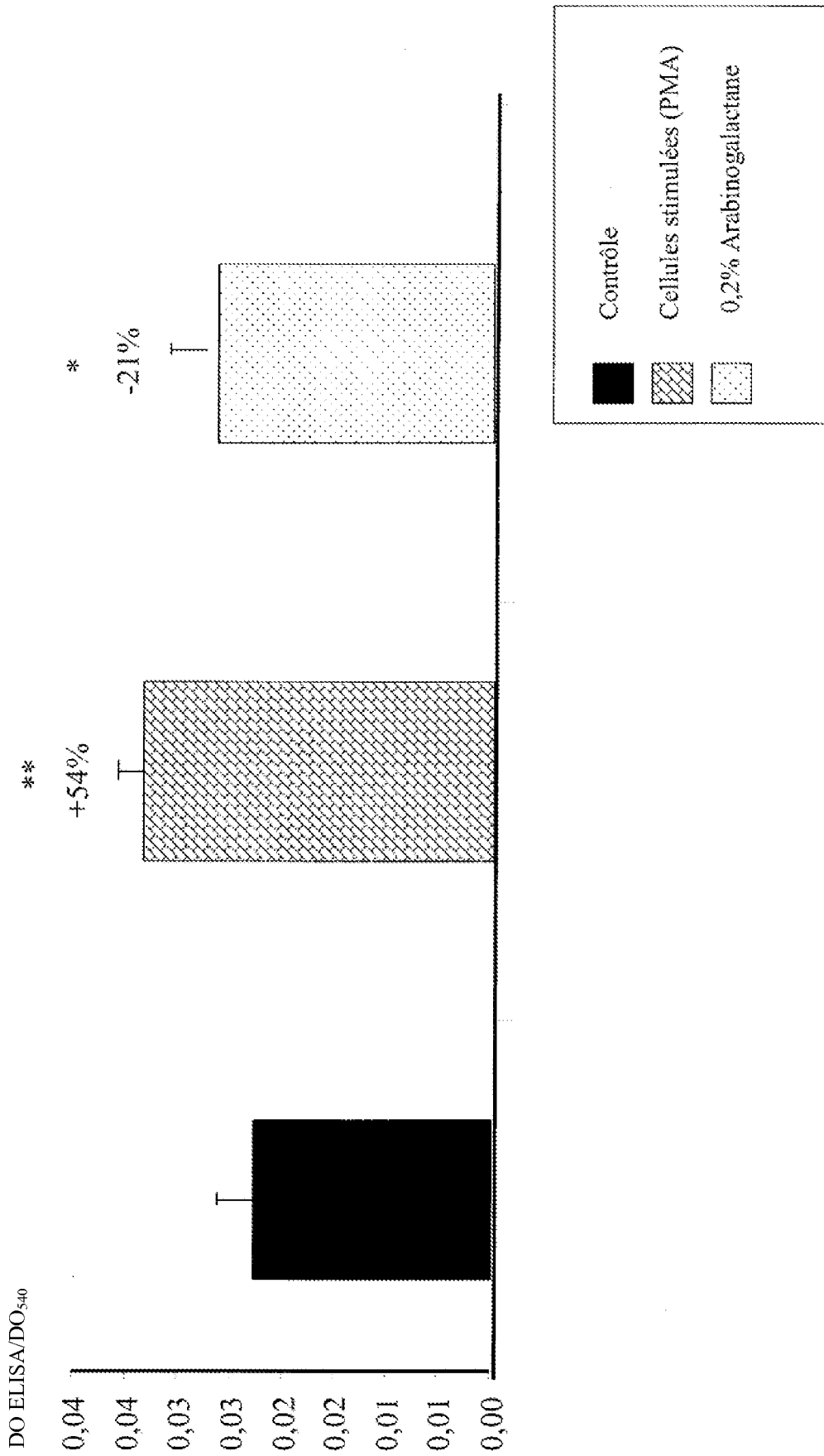


Figure 5

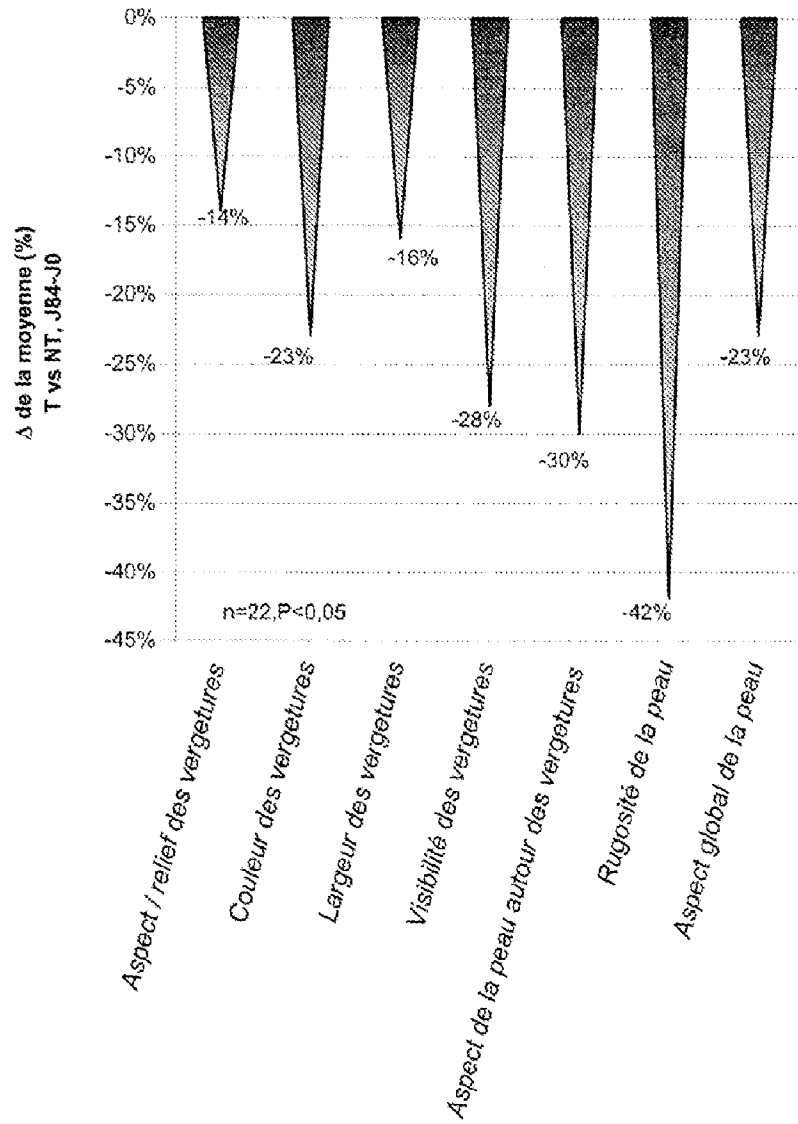


Figure 6

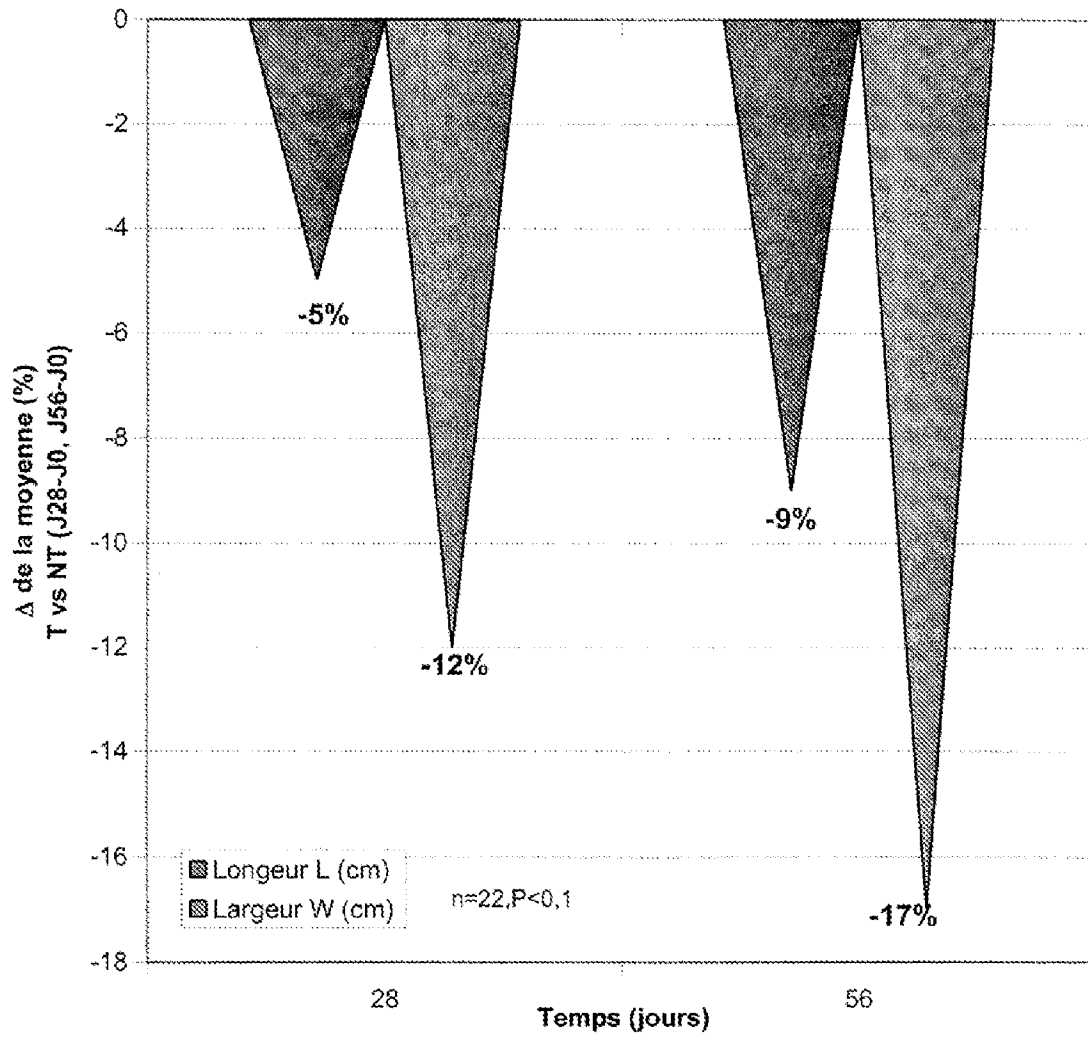


Figure 7

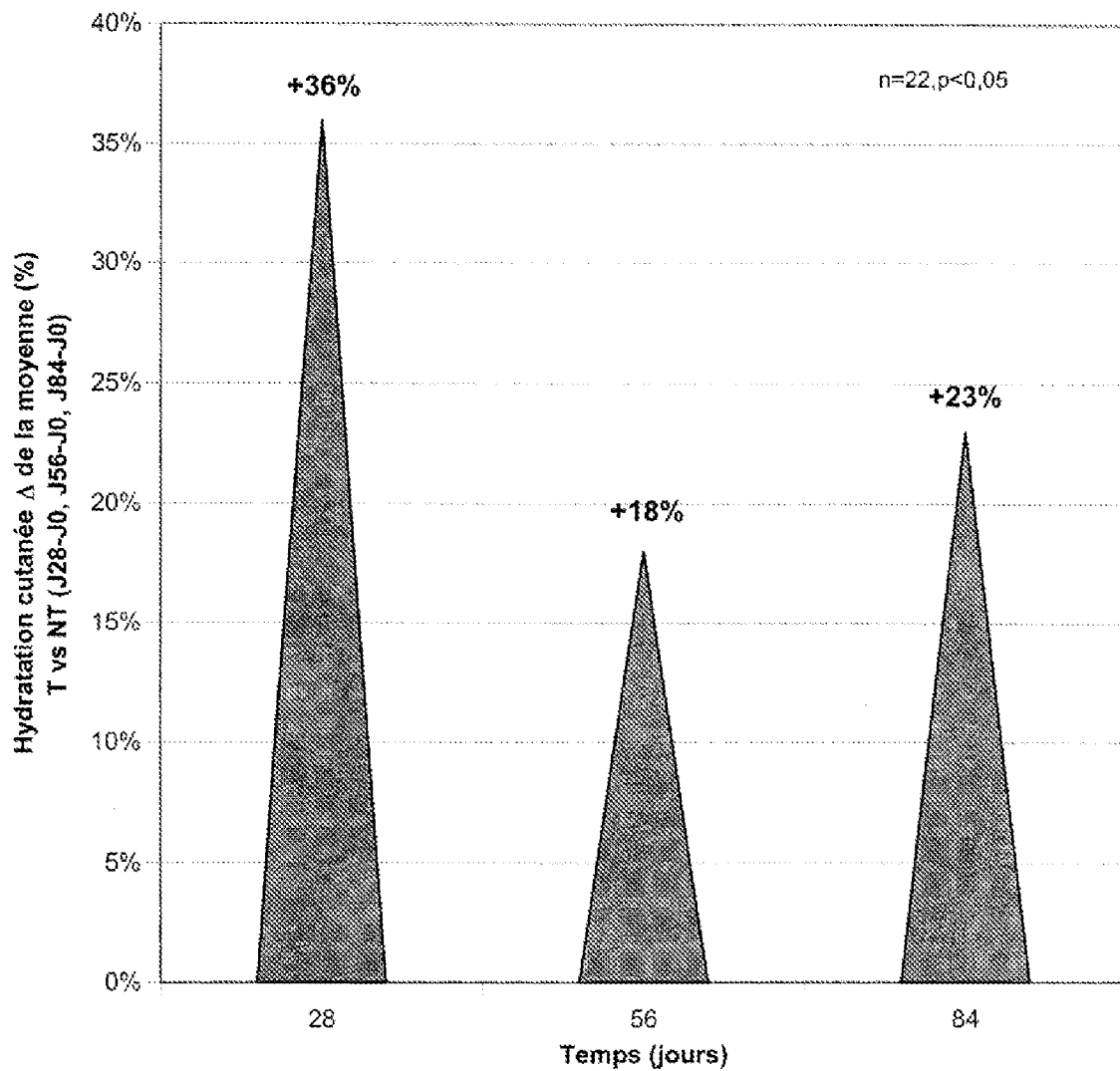


Figure 8

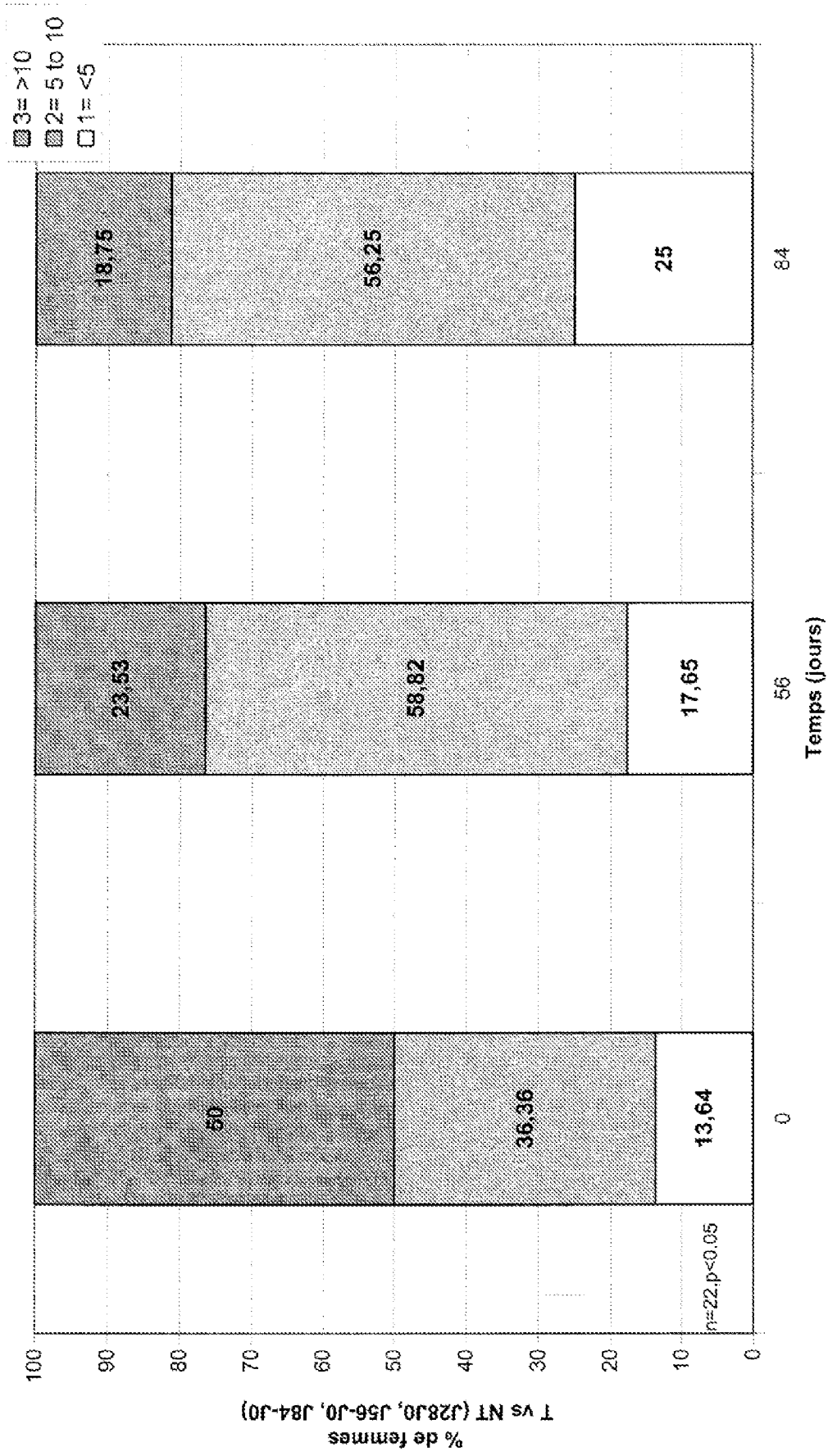


Figure 9

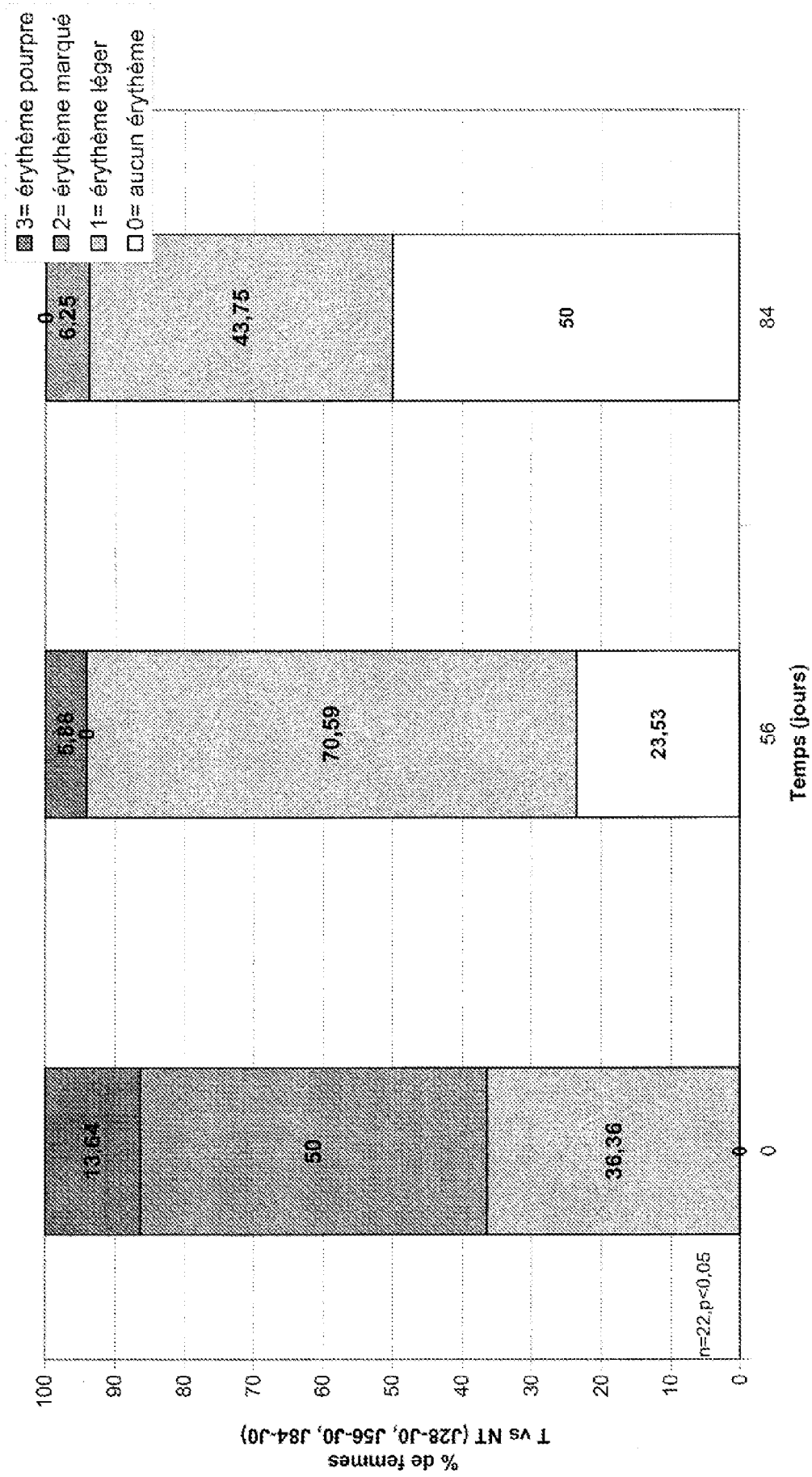


Figure 10

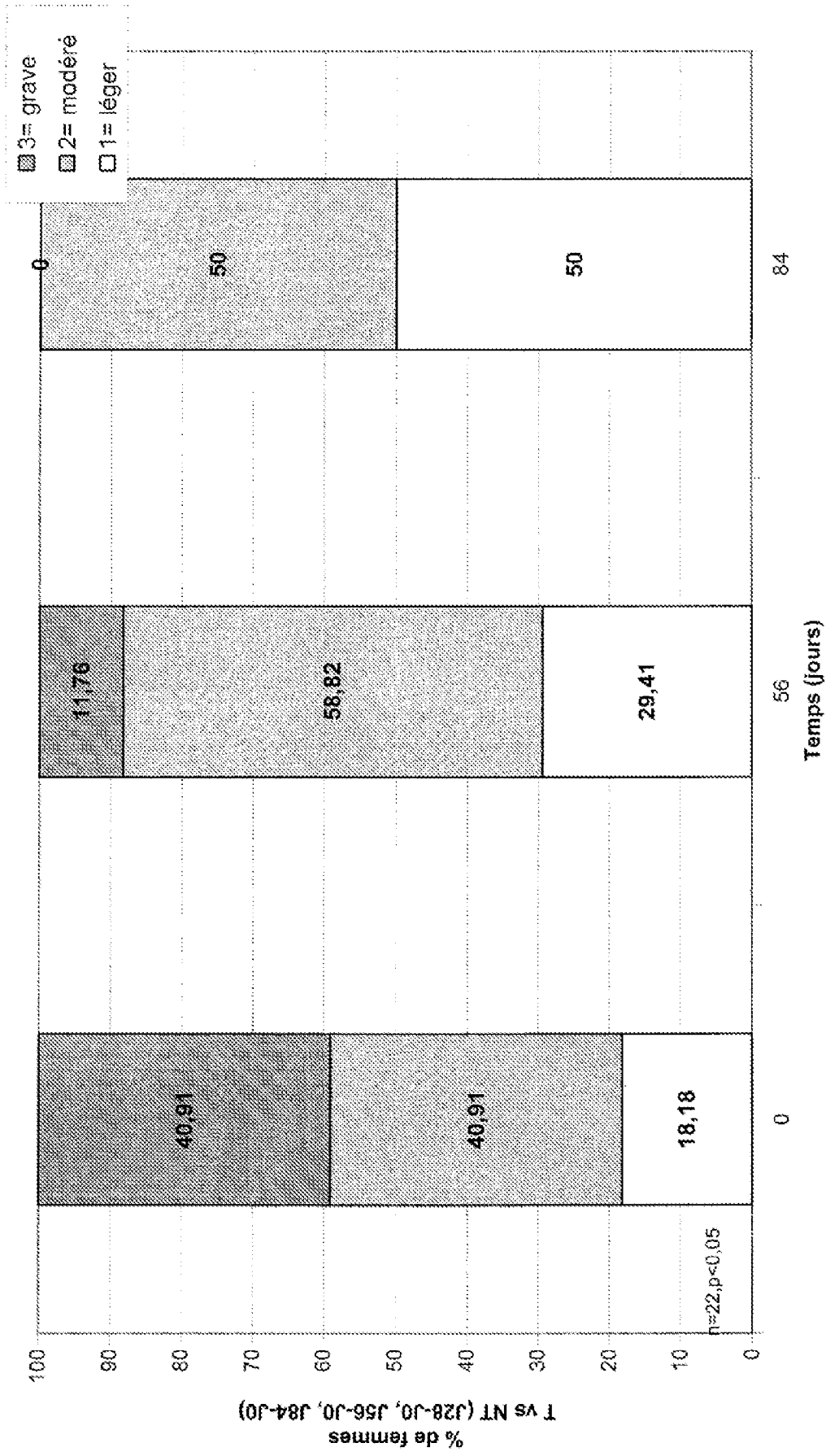


Figure 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/064860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K8/63 A61K8/64 A61K8/73 A61Q19/00 A61K31/715

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)

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, 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 | EP 0 668 072 A (RICHTER CHEM LAB [DE] CHEMISCHES LAB [DE]) 23 August 1995 (1995-08-23) claims 9,16 | 1-7,9,10 |
| X | WO 2007/122422 A (BOOTS CO PLC [GB]; GALLEY EDWARD [GB]; GRAY DAVID ALISTAIR [GB]; LONG) 1 November 2007 (2007-11-01) page 9, lines 17,18; example 3 | 1-8 |
| X | DE 10 2005 007482 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SACHTLEBEN CHEMIE GMBH [DE]) 14 September 2006 (2006-09-14) page 36, paragraph 109 | 1-7 |
| X | WO 2008/080443 A (LABO COSPROPHAR AG [CH]; MONTANARI DANIELA [IT]; GUGLIELMO MANUELA [IT]) 10 July 2008 (2008-07-10) page 13, lines 12,13; claim 1 | 9,10 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 février 2010

Date of mailing of the international search report

02/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Vayssié, Stéphane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/064860

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| EP 0668072 | A | 23-08-1995 | AT 196731 T 15-10-2000 |
| | | | DE 69426064 D1 09-11-2000 |
| | | | DE 69426064 T2 10-05-2001 |
| | | | ES 2152955 T3 16-02-2001 |
| | | | US 5547997 A 20-08-1996 |
| WO 2007122422 | A | 01-11-2007 | EP 2018145 A2 28-01-2009 |
| | | | US 2009175808 A1 09-07-2009 |
| DE 102005007482 A1 | | 14-09-2006 | AT 438445 T 15-08-2009 |
| | | | EP 1848507 A1 31-10-2007 |
| | | | WO 2006087066 A1 24-08-2006 |
| | | | ES 2329825 T3 01-12-2009 |
| WO 2008080443 | A | 10-07-2008 | CH 696659 A5 14-09-2007 |
| | | | EP 2101879 A2 23-09-2009 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2009/064860

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 INV. A61K8/63 A61K8/64 A61K8/73 A61Q19/00 A61K31/715

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| X | EP 0 668 072 A (RICHTER CHEM LAB [DE] CHEMISCHES LAB [DE]) 23 août 1995 (1995-08-23) revendications 9,16 | 1-7,9,10 |
| X | WO 2007/122422 A (BOOTS CO PLC [GB]; GALLEY EDWARD [GB]; GRAY DAVID ALISTAIR [GB]; LONG) 1 novembre 2007 (2007-11-01) page 9, ligne 17,18; exemple 3 | 1-8 |
| X | DE 10 2005 007482 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SACHTLEBEN CHEMIE GMBH [DE]) 14 septembre 2006 (2006-09-14) page 36, alinéa 109 | 1-7 |
| X | WO 2008/080443 A (LABO COSPROPHAR AG [CH]; MONTANARI DANIELA [IT]; GUGLIELMO MANUELA [IT]) 10 juillet 2008 (2008-07-10) page 13, ligne 12,13; revendication 1 | 9,10 |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"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

18 février 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/03/2010

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Vayssié, Stéphane

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2009/064860

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|-------------------------------------------------|----|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| EP 0668072 | A | 23-08-1995 | AT 196731 T | 15-10-2000 |
| | | | DE 69426064 D1 | 09-11-2000 |
| | | | DE 69426064 T2 | 10-05-2001 |
| | | | ES 2152955 T3 | 16-02-2001 |
| | | | US 5547997 A | 20-08-1996 |
| <hr/> | | | | |
| WO 2007122422 | A | 01-11-2007 | EP 2018145 A2 | 28-01-2009 |
| | | | US 2009175808 A1 | 09-07-2009 |
| <hr/> | | | | |
| DE 102005007482 | A1 | 14-09-2006 | AT 438445 T | 15-08-2009 |
| | | | EP 1848507 A1 | 31-10-2007 |
| | | | WO 2006087066 A1 | 24-08-2006 |
| | | | ES 2329825 T3 | 01-12-2009 |
| <hr/> | | | | |
| WO 2008080443 | A | 10-07-2008 | CH 696659 A5 | 14-09-2007 |
| | | | EP 2101879 A2 | 23-09-2009 |
| <hr/> | | | | |