

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 900 574**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **06 51645**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 8/73** (2006.01), A 61 Q 19/08

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 05.05.06.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 09.11.07 Bulletin 07/45.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

⑦② Inventeur(s) : LABOUREAU JULIEN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ COMPOSITION COMPRENANT UN AGENT TENSEUR ET UN COMPOSE SACCHARIDIQUE.

⑤⑦ L'invention concerne notamment une composition pour application topique sur la peau comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et au moins un agent tenseur.

L'invention porte également sur un kit de soin de la peau comprenant une composition comprenant au moins un agent tenseur et une composition comprenant au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau.

L'invention porte également sur un procédé de traitement cosmétique de la peau comprenant l'application simultanée ou séquentielle desdites compositions.

FR 2 900 574 - A1



La présente invention concerne le domaine du soin de la peau et vise notamment à améliorer l'aspect de la peau du visage et/ou du corps.

- 5 L'invention porte notamment sur une composition pour application topique sur la peau comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et au moins un agent tenseur.
- 10 L'invention porte également sur un kit de soin de la peau comprenant une composition comprenant au moins un agent tenseur et une composition comprenant un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau.
- L'invention porte également sur un procédé de traitement cosmétique de la peau
- 15 comprenant l'application simultanée ou séquentielle desdites compositions, visant notamment à lisser les rides et les ridules et/ou améliorer la fermeté et/ou l'élasticité de la peau.
- 20 La peau constitue une barrière physique entre l'organisme et son environnement. Elle est constituée de deux tissus : l'épiderme et le derme.
- L'épiderme est un épithélium pluristratifié kératinisant qui se renouvelle constamment. Les kératinocytes constituent la principale population cellulaire épidermique et sont
- 25 responsables du maintien de la structure épithéliale ainsi que de sa fonction de barrière. L'épiderme repose sur une membrane basale acellulaire, appelée jonction dermo-épidermique, qui assure la cohésion avec le derme.
- L'épiderme est constitué de plusieurs assises de cellules, dont la plus profonde est
- 30 l'assise basale constituée de cellules indifférenciées. Au cours du temps, ces cellules vont se différencier et migrer vers la surface de l'épiderme en constituant les différentes assises de celui-ci, jusqu'à former à la surface de l'épiderme les cornéocytes qui sont des cellules mortes qui s'éliminent par desquamation. Cette perte en surface est compensée par la migration de cellules de l'assise basale vers la surface de l'épiderme. Il s'agit du
- 35 renouvellement continu de la peau.

Le derme est un tissu conjonctif de soutien compressible et élastique d'origine mésodermique principalement composé de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire constituée de protéines fibreuses (les collagènes et l'élastine), et de protéines non fibreuses (les protéoglycanes et les glycoprotéines). Le derme est un tissu nourricier pour l'épiderme mais il joue également un rôle fondamental dans le développement et la croissance de l'épiderme, ainsi que dans sa différenciation. Les fibroblastes et la matrice extracellulaire influencent également les propriétés mécaniques de la peau, en particulier son élasticité et sa fermeté.

L'homéostasie de la peau, et en particulier de l'épiderme, résulte d'une balance finement régulée entre les processus de prolifération et de différenciation des cellules de la peau. Ces processus de prolifération et de différenciation sont parfaitement régulés : ils participent au renouvellement et/ou à la régénération de la peau et conduisent au maintien d'une épaisseur constante de la peau, et en particulier d'une épaisseur constante de l'épiderme. Cette homéostasie de la peau joue également un rôle dans le maintien des propriétés mécaniques de la peau, en particulier à sa fermeté et/ou son élasticité.

Mais cette homéostasie de la peau peut être altérée par certains facteurs physiologiques (âge, ménopause, hormones...), ou environnementaux (stress UV, pollution, stress oxydant, stress irritant...). Le potentiel régénératif de l'épiderme devient moins important : les cellules de la couche basale se divisent moins activement, conduisant notamment à un ralentissement et/ou une diminution du renouvellement épidermique. Par conséquent, le renouvellement cellulaire ne compense plus la perte des cellules éliminées en surface, conduisant à une atrophie de l'épiderme et/ou une diminution de l'épaisseur de la peau et/ou une perte d'élasticité et/ou de fermeté de la peau et/ou la formation de rides ou ridules.

Ce phénomène peut être accentué par la ménopause : les femmes se plaignent de ce que leur peau tire et devient sèche, voire de l'apparition d'une xérose. Les déficits hormonaux associés à la ménopause s'accompagnent notamment d'une baisse d'activité métabolique, ce qui pourrait aboutir à une diminution de la prolifération des kératinocytes et une augmentation de la différenciation épidermique.

On comprend alors la nécessité de disposer d'agents capables de favoriser l'homéostasie de la peau afin de maintenir et/ou augmenter l'épaisseur de la peau et ainsi notamment lisser les rides et les ridules et/ou maintenir et/ou améliorer les propriétés mécaniques de

la peau, en particulier la fermeté, l'élasticité et/ou la tonicité de la peau.

On connaît de l'art antérieur l'utilisation d'agents cosmétiques solubles pour favoriser le renouvellement cellulaire. On peut citer par exemple des dérivés de l'acide rétinoïque et
5 en particulier le rétinol également connu sous le nom de vitamine A, et les dérivés estérifiés du rétinol, qui ont pour effet de favoriser la prolifération des kératinocytes et d'inhiber leur différenciation, permettant ainsi de stimuler le renouvellement épidermique, maintenir et/ou augmenter l'épaisseur de l'épiderme.

Les agents cosmétiques solubles agissent classiquement *via* une liaison à un récepteur
10 qui initie des réponses intracellulaires conduisant à une régulation de l'expression de protéines impliquées dans les processus de prolifération et/ou différenciation épidermique. On parlera d'un effet 'biologique' direct.

15 Or la Demanderesse vient de montrer, de façon surprenante et inattendue, que l'on pouvait obtenir une amélioration de l'homéostasie de la peau *via* un effet biomécanique apporté par l'application topique d'une quantité efficace d'agents cosmétiques, en particulier d'agents tenseurs.

Elle a en effet montré que l'application topique d'une quantité efficace d'agents tenseurs,
20 tels que des copolymères acryliques, sur un modèle de peau reconstruite, avait pour effet de moduler l'expression de protéines impliquées dans l'homéostasie de la peau.

Par 'effet biomécanique' selon l'invention, on entend la capacité d'un agent cosmétique, et en particulier d'un agent tenseur, à induire une réponse biologique au niveau des
25 cellules de l'épiderme et/ou du derme, *via* un effet mécanique efficace à la surface de la peau (*stratum corneum*).

Par 'effet mécanique efficace à la surface de la peau', on entend la capacité d'un agent cosmétique à induire des tensions mécaniques biologiquement efficaces, c'est-à-dire des tensions mécaniques aptes à transmettre une perturbation mécanique de cellule en
30 cellule ou par l'intermédiaire de la matrice extracellulaire, et impliquant l'activation de mécanorécepteurs présents sur les membranes desdites cellules. Ces cellules sont dites 'biologiquement sensibles aux tensions mécaniques': on s'intéresse notamment aux cellules de l'épiderme et du derme, et en particulier aux kératinocytes et aux fibroblastes.

35 Ces tensions mécaniques, contrairement à une stimulation classique par des molécules solubles telles qu'utilisées jusqu'ici, ont pour effet de modifier, par l'intermédiaire de

récepteurs membranaires ou 'mécanorécepteurs', un équilibre établi entre la matrice extracellulaire et une cellule, ou entre deux cellules voisines.

5 Les tensions mécaniques sont transmises dans la cellule sous forme de signaux biochimiques par l'intermédiaire de récepteurs membranaires ou mécanorécepteurs.

Ces mécanorécepteurs sont des récepteurs membranaires sensibles aux tensions mécaniques, c'est-à-dire des récepteurs membranaires capables d'induire une réponse biologique intracellulaire en réponse à une perturbation mécanique. Parmi eux, on compte les intégrines (Pommerenke et al., Eur J Cell Biol 1996 Jun ; 70(2) : 157-64), les
10 récepteurs du type PECAM1 (Fujiwara et al., Cell struct funct 2001 Feb ; 26(1) :11-7) ou bien les récepteurs au facteur de croissance PDGF (Li et al., Cell Signal 2000 Jul ; 12(7) :435-45).

15 C'est dans ce contexte que la Demanderesse propose d'utiliser, en association avec ces agents tenseurs, des composés saccharidiques induisant et/ou augmentant l'expression et donc le nombre des mécanorécepteurs au niveau des cellules de la peau afin d'augmenter la capacité desdites cellules à répondre aux sollicitations mécaniques et ainsi de potentialiser et/ou augmenter et/ou prolonger la réponse biologique induite par
20 ces agents tenseurs. Cette association est par ailleurs avantageuse en ce qu'elle permet de limiter la quantité efficace d'agents tenseurs nécessaire pour obtenir l'effet biologique recherché, permettant ainsi d'optimiser le confort des compositions cosmétiques les contenant.

25

Par 'mécanorécepteurs' selon l'invention, on entend notamment des récepteurs membranaires sensibles aux tensions mécaniques, c'est-à-dire des récepteurs membranaires capables d'induire une réponse biologique intracellulaire en réponse à une perturbation mécanique.

30 Parmi eux, on compte les intégrines, les récepteurs du type PECAM1 ou bien les récepteurs au facteur de croissance PDGF.

On s'intéressera notamment au groupe des intégrines, et en particulier à la classe des intégrines β 1 impliquées dans la sensibilité des cellules aux contraintes mécaniques.

35

Les intégrines sont des molécules d'adhésion, impliquées dans les interactions cellules-cellules et cellules-matrice. Ce sont des récepteurs hétérodimériques composés de deux sous-unités α et β associées de manière non covalente. Plus de 17 chaînes de la sous-unité α et 8 chaînes de la sous-unité β ont été décrites, qui s'associent pour former 23 hétérodimères différents.

Le domaine transmembranaire des sous-unités α est constitué d'une hélice α , très conservée d'une sous-unité à l'autre, responsable de la fonction d'ancrage de l'intégrine à la membrane et participe à la transduction de signaux.

Le domaine cytoplasmique des sous-unités β , très conservé d'une sous-unité à l'autre, est responsable d'une part de la formation de l'hétérodimère et d'autre part de la liaison avec des protéines structurales du cytosquelette ; cette association régule aussi la transduction des signaux.

Les hétérodimères d'intégrines peuvent être classés en fonction de leur substrat ; on sait notamment que :

- les hétérodimères $\alpha1\beta1$ et $\alpha2\beta1$ se lient au collagène ;
- les hétérodimères $\alpha4\beta1$, $\alpha5\beta1$, $\alpha8\beta1$ et $\alpha v\beta1$ se lient à la fibronectine ;
- les hétérodimères $\alpha1\beta1$, $\alpha2\beta1$, $\alpha3\beta1$ et $\alpha6\beta1$ se lient aux laminines.

Le collagène, la fibronectine et les laminines sont des protéines matricielles ou protéines de la matrice extracellulaire, qui participent à l'adhésion des cellules et jouent un rôle important dans la migration et la signalisation cellulaire. Au cours des processus d'adhésion et de migration cellulaire, les cellules interagissent avec les molécules matricielles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires et en particulier les intégrines telles que décrites ci-dessus. Et cette interaction initie des réponses intracellulaires impliquées dans la signalisation cellulaire, la différenciation cellulaire, la migration et/ou la prolifération cellulaire.

La présente invention porte donc notamment sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et au moins un agent tenseur, ledit composé saccharidique étant distinct de l'agent tenseur.

35

Agent tenseur

Par « agent tenseur » utilisable selon l'invention, on entend des composés susceptibles d'avoir un effet tenseur, c'est-à-dire pouvant tendre la peau.

5 L'effet tenseur peut être caractérisé par un test *in vitro* de rétraction. Ce test consiste à quantifier *in vitro* le pouvoir tenseur d'un matériau déposé sur un substrat en élastomère ayant un module de l'ordre de 20 MPa et une épaisseur de 100µm.

La solution contenant l'agent tenseur à une concentration définie en fonction de l'agent tenseur à tester, ladite concentration étant inférieure ou égale à 7% en poids, est donc
10 déposée (30µl) sur une éprouvette rectangulaire (10x40mm) d'élastomère. Après 3-4h de séchage à 22±3°C et 40±10% d'humidité relative HR, la tension exercée par ce dépôt sur le substrat et par conséquent le potentiel tenseur est directement relié à la diminution de la largeur au centre de l'éprouvette. L'effet tenseur (ET) peut alors se quantifier de la façon suivante:

15

$ET' = (L_0 - L_{3h} / L_0) \times 100 \text{ en } \%$ <p>avec L_0 = largeur initiale 10mm et L_{3h} = largeur après 3h de séchage</p>
--

20

De manière très générale on entend par agent tenseur tous composés produisant une rétractation d'au moins 10 % et de préférence d'au moins 15% dans le test précédemment décrit, à une concentration en masse inférieure ou égale à 7% en poids dans l'eau, ou tout milieu physiologiquement acceptable.

25

L'agent tenseur peut être choisi parmi :

- a) les protéines végétales ou animales et leurs hydrolysats ;
- b) les polysaccharides d'origine végétale ;
- c) les silicates mixtes ;
- 30 d) les particules colloïdales de charges inorganiques ;
- e) les polymères synthétiques ;

et les mélanges de ceux-ci.

L'homme du métier saura choisir, dans les catégories chimiques listées ci-dessus, les
35 matériaux répondant au test tenseur tel que décrit précédemment.

Ces différentes catégories d'agents tenseurs seront maintenant décrites.

a) Les protéines végétales et leurs hydrolysats

5

Des exemples de protéines végétales et hydrolysats de protéines végétales utilisables comme agents tenseurs selon l'invention sont constitués des protéines et hydrolysats de protéines de maïs, de seigle, de froment, de sarrasin, de sésame, d'épeautre, de tabac, de pois, de fève, de lentille, de soja, d'amande et de lupin.

- 10 Comme protéines animales utilisables selon l'invention, on peut notamment citer les protéines extraites de la soie, du lait, du petit lait, et de l'œuf.

b) Polysaccharides

- 15 Les polysaccharides convenant pour la formulation des compositions selon l'invention sont tous polysaccharides d'origine naturelle ou synthétiques capables de former des gels soit de type thermoréversible soit de type réticulé. Ces polysaccharides ont un haut poids moléculaire, allant généralement de 100 à 10000kD.

- 20 De préférence, on utilisera des polysaccharides capables de former des gels thermoréversibles. On entend par thermoréversible le fait que l'état gel de ces solutions de polymère est obtenu de façon réversible une fois la solution refroidie en dessous de la température de gélification caractéristique du polysaccharide utilisé.

- 25 Une première famille de polysaccharides d'origine naturelle qui peut être utilisée dans la présente invention est constituée par les carraghénanes et tout particulièrement le kappa-carraghénane et le iota-carraghénane. Ce sont des polysaccharides linéaires présents dans certaines algues rouges. Ils sont constitués de résidus β -1,3 et α -1,4 galactoses en alternance, de nombreux résidus galactoses pouvant être sulfatés. Cette famille de polysaccharides est décrite dans le chapitre 3 du livre « Food Gels » édité par Peter HARRIS, Elsevier 1989.

- 30 Une autre famille de polysaccharides qui peut être utilisée est constituée par les Agars. Ce sont également des polymères extraits d'algues rouges et ils sont constitués de résidus 1,4-L-galactose et 1,3-D-galactose en alternance. Cette famille de polysaccharides est également décrite dans le chapitre 1 du livre « Food Gels » mentionné précédemment.

Une troisième famille de polysaccharides est constituée par des polysaccharides d'origine bactérienne appelés gellanes. Ce sont des polysaccharides constitués d'une alternance de résidus glucose, acide glucuronique et rhamnose. Ces gellanes sont décrits en particulier au chapitre 6 du livre « Food Gels » mentionné précédemment.

5 Enfin, dans le cas des polysaccharides formant des gels de type réticulé, en particulier induits par ajout de sels, on citera les polysaccharides appartenant à la famille des alginates et des pectines.

Ces polysaccharides tenseurs peuvent être présent sous forme de microgels tels que décrit
10 dans la demande FR 2 829 025 ou non.

c) Les silicates mixtes

15 Une autre classe d'agents tenseurs utilisables selon l'invention est constituée par les silicates mixtes. Par cette expression, on entend tous les silicates d'origine naturelle ou synthétique renfermant au moins deux cations différents choisis parmi les métaux alcalins (par exemple Na, Li, K) ou alcalino-terreux (par exemple Be, Mg, Ca) et les métaux de
20 transition.

On utilise de préférence des phyllosilicates, à savoir des silicates ayant une structure dans laquelle les tétraèdres SiO_4 sont organisés en feuillets entre lesquels se trouvent enfermés les cations métalliques.

25

Une famille de silicates particulièrement préférée comme agents tenseurs est celle des laponites. Les laponites sont des silicates de magnésium, de lithium et de sodium ayant une structure en couches semblable à celle des montmorillonites. La laponite est la forme synthétique du minéral naturel
30 appelé "hectorite". On peut utiliser par exemple la laponite commercialisée sous la dénomination Laponite XLS ou Laponite XLG par la société ROCKWOOD.

Dans le cas particulier des laponites, on utilisera une concentration bien inférieure à 7% dans le test de rétraction décrit précédemment.

35

d) Les particules colloïdales de charge minérale

Par "particules colloïdales", on entend des particules en dispersion dans un milieu aqueux, hydroalcoolique ou alcoolique, de préférence aqueux, et ayant un diamètre moyen en nombre compris entre 0,1 et 100 nm, de préférence entre 3 et 30 nm.

5

Les particules colloïdales selon l'invention n'ont aucune propriété épaississante dans l'eau, l'alcool, l'huile et tous autres solvants. A une concentration supérieure ou égale à 15% en poids dans l'eau, la viscosité des solutions ainsi obtenues est inférieure à 0,05 Pa.s pour un taux de cisaillement égal à 10 s^{-1} . Les mesures sont réalisées à 25°C à l'aide d'un rhéomètre RheoStress RS150 de Haake en configuration cône-plan, les mensurations du cône de mesure étant : diamètre :60 mm et angle : 2° .

10

Ces particules sont généralement préparées selon un procédé sol-gel et se différencient donc notamment des particules de silice pyrogénée, qui s'agglomèrent dans l'eau pour former des agrégats de plus grandes dimensions.

15

Les particules colloïdales de charge minérale utilisables selon l'invention sont généralement choisies parmi les particules colloïdales de silice, d'oxyde de cérium, d'oxyde de zirconium, d'alumine, de carbonate de calcium, de sulfate de baryum, de sulfate de calcium, d'oxyde de zinc et de dioxyde de titane, les particules colloïdales de platine, les particules colloïdales mixtes comme par exemple les dioxydes de titane enrobés une ou plusieurs fois, tels que le dioxyde de titane à enrobage de silice. On utilisera de préférence dans la composition selon l'invention des silices colloïdales ou des particules colloïdales composites silice-alumine.

20

25

Particules colloïdales de silice.

Par silices colloïdales, on entend, au sens de la demande, des particules colloïdales de silice en dispersion dans un milieu aqueux, hydroalcoolique, alcoolique. Les particules colloïdales de silice ont un diamètre allant de 0,1 à 100 nm, et de préférence de 3 à 30 nm. Ces particules se présentent sous la forme de dispersions aqueuses et n'ont aucune propriété épaississante dans l'eau, l'alcool, l'huile et tout autres solvants. A une concentration supérieure ou égale à 15% en poids dans l'eau, la viscosité des solutions ainsi obtenues est inférieure à 0.05 Pa.s pour un taux de cisaillement égale à 10 s^{-1} . Les mesures sont réalisées à 25°C à l'aide d'un rhéomètre RheoStress RS150 de Haake en

30

configuration cône - plan, les mensurations du cône de mesure étant : diamètre : 60 mm et angle : 2°.

5 Comme silices colloïdales utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer par exemple celles commercialisées par la société Catalysts et Chemicals sous les dénominations Cosmo S-40 et Cosmo S-50.

Particules colloïdales composites silice - alumine.

10 Les particules colloïdales de charges minérales utilisables selon l'invention peuvent être aussi choisies parmi les particules colloïdales composites silice-alumine. Par composite silice-alumine on entend des particules de silice dans lesquelles des atomes d'aluminium ont été substitués en partie à des atomes de silice. Par particules colloïdales, on entend, au sens de la demande, des particules colloïdales en dispersion dans un milieu aqueux, hydroalcoolique, alcoolique. Les particules colloïdales composites silice-aluminium ont un
15 diamètre allant de 0,1 à 100 nm, et de préférence de 3 à 30 nm. Ces particules se présentent sous la forme de dispersions aqueuses et n'ont aucune propriété épaississante dans l'eau, l'alcool, l'huile et tout autres solvants. A une concentration supérieure ou égale à 15% en poids dans l'eau, la viscosité des solutions ainsi obtenues est inférieure à 0.05 Pa.s pour un taux de cisaillement égale à 10 s⁻¹. Les mesures sont
20 réalisées à 25 °C à l'aide d'un rhéomètre RheoStress RS150 de Haake en configuration cône - plan, les mensurations du cône de mesure étant : diamètre : 60 mm et angle : 2°.

A un pH de 7, les particules colloïdales composites silice - alumine selon l'invention ont un potentiel zêta inférieur à -20mV et de préférence inférieur à -25 mV. Les mesures sont
25 réalisées à 25 °C à l'aide d'un appareil DELSA 440SX de COULTER Scientific Instrument.

Comme particules colloïdales composites silice-alumine utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut citer par exemple celles commercialisées par la société Grace sous les noms de Ludox AM, Ludox AM-X 6021, Ludox HSA et Ludox TMA.

30

e) Polymères synthétiques

Les polymères synthétiques utilisés selon l'invention peuvent être en solution ou en suspension dans un liquide polaire ou apolaire (latex), soit sous forme sèche
35 redispersable dans un solvant cosmétique.

Les polymères synthétiques utilisables en tant qu'agent tenseur peuvent être choisis parmi :

- les polymères et copolymères de polyuréthane ;
- 5 -les polymères et copolymères acryliques ;
- les polymères siliconés greffés ;
- les polymères hydrosolubles ou hydrodispersibles comprenant des unités hydrosolubles ou hydrodispersibles et des unités à LCST.

Les copolymères de polyuréthane, les copolymères acryliques et les autres polymères synthétiques selon l'invention peuvent notamment être choisis parmi les polycondensats, les polymères hybrides et les réseaux de polymères interpénétrés (IPNs).

Ces polymères peuvent se trouver sous la forme de copolymères linéaires statistiques, de réseaux de polymères interpénétrés (IPNs), de polycondensats, de polymère siliconé greffé et de polymère blocs. Quelle que soit sa nature, l'agent tenseur polymérique synthétique peut avoir une masse moyenne en poids M_w variant de 3000 à 1000000 Da.

En particulier, on utilisera un polymère ou un copolymère acrylique, tel qu'un copolymère statistique à chaîne principale linéaire de nature éthylénique.

20

Copolymères linéaires statistiques.

Les copolymères linéaires statistiques tenseurs au sens de la présente invention sont de poids moléculaire inférieur à 600000 Da (g/mol), de préférence une masse moléculaire en poids comprise entre 15 000 et 600 000 g/mol et contiennent au moins 70% d'un monomère de transition vitreuse T_g supérieure à 40°C (de préférence > 60°C) dont l'homopolymère correspondant est insoluble dans l'eau et au moins un monomère hydrophile ionique. Ce copolymère peut également contenir un monomère non majoritaire de T_g inférieure à 40°C.

30 Ces copolymères présentent généralement une température globale de transition vitreuse supérieure ou égale à 45 °C.

Sont préférés tous les copolymères constitués :

- de 70 à 90% en poids au global d'au moins un Acrylate et (ou) au moins un Méthacrylate d'alkyle cité dans la liste ci-dessous et (ou) de Styrène
- Liste (méth)acrylates d'alkyle préférés : l'acrylate de Benzyle, l'acrylate de Cyclohexyle, l'acrylate de tertibutyle, l'acrylate d'isobornyle et l'acrylate de norbornyle, le méthacrylate de méthyle, d'éthyle, d'isobutyle, de cyclohexyle, de benzyle, de tertibutyle, d'isobornyle et de norbornyle de 10 à 30% en poids au global d'au moins un monomère hydrophile ionique décrit dans la liste non exhaustive des monomères hydrophiles ioniques donnée dans la suite du texte.

5

Parmi les polymères cités ci-dessus, on préférera particulièrement:

- Les copolymères de méthacrylate de méthyle / acide méthacrylique ; les copolymères de méthacrylate de méthyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids de méthacrylate de méthyle ;
- 15 - Les copolymères de méthacrylate d'éthyle/ acide méthacrylique ; les copolymères de méthacrylate d'éthyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids de méthacrylate d'éthyle ;
- Les copolymères de méthacrylate d'isobutyle/ acide méthacrylique ; les copolymères de méthacrylate d'isobutyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant 20 entre 70 et 90 % en poids de méthacrylate d'isobutyle ;
- Les copolymères de méthacrylate de benzyle / acide méthacrylique ; les copolymères de méthacrylate de benzyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids de méthacrylate de benzyle ;
- 25 - Les copolymères d'acrylate de benzyle / acide méthacrylique ; les copolymères d'acrylate de benzyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids d'acrylate de benzyle ;
- Les copolymères de méthacrylate de cyclohexyle / acide méthacrylique ; les copolymères de méthacrylate de cyclohexyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids de méthacrylate de cyclohexyle ;
- 30 - Les copolymères d'acrylate de cyclohexyle / acide méthacrylique ; les copolymères d'acrylate de cyclohexyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids d'acrylate de cyclohexyle ;
- Les copolymères de méthacrylate de tertio-butyle/ acide méthacrylique ; les copolymères de méthacrylate de tertio-butyle / acide acrylique, lesdits copolymères 35 contenant entre 70 et 90 % en poids de méthacrylate de tertio-butyle ;

- Les copolymères d'acrylate de tertio-butyle/ acide méthacrylique ; les copolymères d'acrylate de tertio-butyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids d'acrylate de tertio-butyle ;
 - Les copolymères de méthacrylate d'isobornyle/ acide méthacrylique ; les
5 copolymères de méthacrylate d'isobornyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids de méthacrylate d'isobornyle ;
 - Les copolymères d'acrylate d'isobornyle / acide méthacrylique ; les copolymères d'acrylate d'isobornyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids d'acrylate d'isobornyle ;
 - 10 - Les copolymères de méthacrylate de norbornyle/ acide méthacrylique ; les copolymères de méthacrylate de norbornyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids de méthacrylate de norbornyle ;
 - Les copolymères d'acrylate de norbornyle / acide méthacrylique ; les copolymères d'acrylate de norbornyle / acide acrylique, lesdits copolymères contenant
15 entre 70 et 90 % en poids d'acrylate de norbornyle et ;
 - Les copolymères de styrène / acide méthacrylique ; les copolymères de styrène / acide acrylique, lesdits copolymères contenant entre 70 et 90 % en poids de styrène.
- 20 Les copolymères, conformément à la présente invention, se présentent sous la forme de dispersion dans un liquide polaire. Ces copolymères sont mis en dispersion dans l'eau après neutralisation par une base.

Polymères interpénétrés

- 25 Par "réseau de polymères interpénétrés" au sens de la présente invention, on entend un mélange de deux polymères enchevêtrés, obtenu par polymérisation et/ou réticulation simultanée de deux types de monomères, le mélange obtenu ayant une température de transition vitreuse unique. Des exemples d'IPNs convenant à une mise en œuvre dans la présente invention, ainsi que leur procédé de préparation, sont décrits dans les brevets
30 US-6,139,322 et US-6,465,001, par exemple. De préférence, l'IPN selon l'invention comprend au moins un polymère polyacrylique et, plus préférentiellement, il comprend en outre au moins un polyuréthane ou un copolymère de fluorure de vinylidène et d'hexafluoropropylène. Selon une forme d'exécution préférée, l'IPN selon l'invention comprend un polymère polyuréthane et un polymère polyacrylique. De tels IPNs sont
35 notamment ceux de la série Hybridur qui sont disponibles dans le commerce auprès de la société AIR PRODUCTS. Un IPN particulièrement préféré se trouve sous la forme d'une

dispersion aqueuse de particules ayant une taille moyenne, en poids, comprise entre 90 et 110 nm et une taille moyenne, en nombre, d'environ 80 nm. Cet IPN a de préférence une température de transition vitreuse, T_g, qui va d'environ -60°C à +100°C. Un IPN de ce type est notamment commercialisé par la société AIR PRODUCTS sous la
5 dénomination commerciale Hybridur 875. Un autre IPN convenant à une utilisation dans la présente invention est référencé Hybridur X18693-21.

D'autres IPNs convenant à une mise en œuvre dans la présente invention comprennent les IPNs constitués du mélange d'un polyuréthane avec un copolymère de fluorure de
10 vinylidène et d'hexafluoropropylène. Ces IPNs peuvent notamment être préparés comme décrit dans le brevet US-5,349,003. En variante, ils sont disponibles dans le commerce sous forme de dispersion colloïdale dans l'eau, dans un rapport du copolymère fluoré au polymère acrylique comprise entre 70:30 et 75:25, sous les dénominations commerciales KYNAR RC-10,147 et KYNAR RC-10,151 auprès de la société ATOFINA.

15

Polycondensat

La composition peut selon une deuxième variante comprendre à titre d'agent tenseur polymérique synthétique au moins un polycondensat. Des polymères sous forme de polycondensats ayant un effet tenseur ont notamment été décrits dans la demande WO
20 98/29092.

Comme polycondensats, on peut citer les polyuréthanes anioniques, cationiques, non ioniques ou amphotères, les polyuréthanes-acryliques, les polyuréthanes-polyvinylpyrrolidones, les polyester-polyuréthanes, les polyéther-polyuréthanes, les
25 polyurées, et leurs mélanges.

Le polyuréthane peut être, par exemple, un copolymère polyuréthane, polyurée/uréthane ou polyurée, aliphatique, cycloaliphatique ou aromatique, comportant, seul ou en mélange,

- 30 - au moins une séquence d'origine polyester aliphatique linéaire ou ramifié et/ou cycloaliphatique et/ou aromatique, et/ou
- au moins une séquence d'origine polyéther aliphatique et/ou cycloaliphatique et/ou aromatique, et/ou
 - au moins une séquence comportant des groupes fluorés.

35 Les polyuréthanes peuvent être également obtenus à partir de polyesters, ramifiés ou non, ou d'alkydes comportant des hydrogènes mobiles que l'on modifie par réaction avec un diisocyanate et un composé organique bifonctionnel (par exemple dihydro, diamino ou

hydroxyamino), comportant en plus soit un groupement acide carboxylique ou carboxylate, soit un groupement acide sulfonique ou sulfonate, soit encore un groupement amine tertiaire neutralisable ou un groupement ammonium quaternaire. On peut également citer les polyesters, les polyesters amides, les polyesters à chaîne grasse, les polyamides, et les résines époxyesters.

En vue de former un polyuréthane, on peut citer comme monomère porteur de groupement anionique pouvant être utilisé lors de la polycondensation, l'acide diméthylolpropionique, l'acide trimellitique ou un dérivé tel que l'anhydride trimellitique, le sel de sodium de l'acide sulfo-3 pentanediol, le sel de sodium de l'acide 5-sulfo 1,3-benzènedicarboxylique.

On peut également citer les polymères acryliques et les les copolymères acryliques (en nom CTFA acrylates copolymer).

Parmi les polycondensats, on peut citer les polymères commercialisés sous les dénominations commerciales AVALURE UR410, AVALURE UR405, AVALURE UR460 par la société NOVEON, et sous les dénominations commerciales NEOREZ R974, NEOREZ R981 et NEOREZ R970 par la société AVECIA, ainsi que le copolymère NEOCRYL XK-90 commercialisé par la société AVECIA.

20

Polymère siliconé greffé

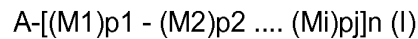
Parmi les agents tenseurs polymériques synthétiques utilisés dans la composition selon l'invention, on peut en variante citer les polymères siliconés greffés notamment, tels que définis dans la demande EP-1038519. Il peut s'agir plus particulièrement d'un polymère comprenant une chaîne principale de silicone ou polysiloxane (polymère de Si-O-) sur laquelle se trouve greffé, à l'intérieur de ladite chaîne ainsi qu'éventuellement à l'une au moins de ses extrémités, au moins un groupement organique ne comportant pas de silicone.

Un exemple préféré de polymère siliconé greffé est le polysilicone-8 (nom CTFA) qui est un polydiméthylsiloxane sur lequel sont greffés, par l'intermédiaire d'un chaînon de raccordement de type thiopropylène, des motifs polymères mixtes du type acide poly(méth)acrylique et du type poly(méth)acrylate d'alkyle.

Un polymère de ce type est notamment disponible sous la dénomination commerciale VS 80 (à 10% dans l'eau) ou LO 21 (sous forme pulvérulente) auprès de la société 3M. Il s'agit d'un copolymère de polydiméthylsiloxane à groupements propylthio, d'acrylate de méthyle, de méthacrylate de méthyle et d'acide méthacrylique.

Polymère en étoile

Selon une autre possibilité encore, l'agent tenseur polymérique synthétique pouvant être utilisé dans la composition selon l'invention peut comprendre au moins un polymère de structure en "étoile" représenté par la formule suivante (I) :



dans laquelle :

- A représente un centre multifonctionnel, de fonctionnalité "n", n étant un entier supérieur à 2, en particulier supérieur à 5.
- 10 - $[(M1)_{p1} - (M2)_{p2} \dots (Mi)_{pj}]$ représente une chaîne polymérique, aussi appelée "branche", constituée de monomères M_i polymérisés, identiques ou différents, ayant un indice de polymérisation p_j , chaque branche étant identique ou différente, et étant greffée de manière covalente sur ledit centre A,
- i est supérieur ou égal à 1, et p_j est supérieur ou égal à 2;
- 15 ledit polymère comprenant un ou plusieurs monomères M_i dont l'homopolymère correspondant présente une T_g supérieure ou égale à environ 10 °C, de préférence supérieure ou égale à 15 °C, et encore mieux supérieure ou égale à 20 °C; et ce ou ces monomères M_i étant présents en une quantité minimale d'environ 45 % en poids, de préférence en une quantité variant entre 55 et 99 % en poids, et encore mieux entre 75 et
- 20 90 % en poids, par rapport au poids total de l'ensemble des monomères du polymère final. Ces polymères, ainsi que leur procédé de préparation, sont notamment décrits dans le document EP 1 043 345.

Polymère bloc

25 En variante, les agents tenseurs polymériques synthétiques pouvant être utilisés dans la composition selon l'invention peuvent être des polymères blocs polystyrène (PS) - polyéthyleacrylate (PEA).

De manière très générale on entend par « polymère bloc » un polymère constitué d'au moins deux homopolymères distincts constitués uniquement de monomères A et B respectivement. Ainsi, les blocs selon l'invention sont respectivement des blocs

30 polystyrène (PS) et polyéthylacrylate (PEA).
 Dans le cadre de cette variante, le polymère peut être un polymère tribloc de type PS-PEA-PS ou bien multibloc de type PS-[PEA-PS] $_n$, ou PEA-[PS-PEA] $_n$, où n est un entier positif et de préférence est égal à 1. Avantagusement, ces polymères blocs sont des

35 copolymères linéaires. Le poids moléculaire de ce polymère est de préférence supérieur à 10 000 Dalton, et de façon encore plus préférée supérieur à 50 000 Dalton. Le ratio en

poids des monomères PS et PEA peut être défini tel que PS/PEA est supérieur à 1 et de préférence tel que PS/PEA est supérieur à 5.

5 On peut citer le polymère tribloc PS(30000)-PEA(10000)-PS(30000) qui convient tout particulièrement à la mise en œuvre de l'invention. Ce copolymère à blocs particulièrement avantageux est un copolymère tribloc comprenant :

- un premier bloc comprenant des unités dérivant du styrène ayant une masse moléculaire moyenne en nombre de 30 000 g/mol ;
- un deuxième bloc constitué d'unités dérivant de l'acrylate d'éthyle ayant une masse
10 moléculaire moyenne en nombre de 10 000 g/mol ;
- un troisième bloc comprenant des unités dérivant du styrène ayant une masse moléculaire moyenne en nombre de 30 000 g/mol.

15 Un copolymère répondant à la définition donnée ci-dessus peut être un copolymère pour lequel le premier bloc et/ou le troisième bloc et, de préférence, le premier bloc et le troisième bloc comporte, outre les unités dérivant du styrène, des unités dérivant de l'acide méthacrylique, par exemple, dans un rapport massique (styrène/acide méthacrylique) de 98/2.

20 Les copolymères synthétiques utilisés selon l'invention peuvent aussi en variante être constitué d'un copolymère statistique polystyrène polyéthyleacrylate. Le ratio en poids des monomères PS et PEA est lui défini tel que PS/PEA > 1 et de préférence tel que PS/PEA >5.

25 De façon alternative, les polymères tenseurs selon l'invention peuvent aussi être choisi parmi les dérivés vinyliques tels que les alcools polyvinyliques et les polyvinyles pyrrolidones, qu'ils soient blocs ou bien statistiques.

30 Enfin, des polymères synthétiques appropriés peuvent être des polymères hydrosolubles ou hydrodispensibles comprenant des unités hydrosolubles ou hydrodispensibles et comprenant des unités à LSCT, lesdites unités à LCST présentant, en particulier, une température de démixtion dans l'eau de 5 à 40°C à une concentration massique de 1%. Ce type de polymère est plus amplement décrit dans la demande de brevet FR 2 819 429.

35

Selon un mode particulièrement préféré de l'invention, l'agent tenseur est choisi parmi :

- des polymères interprénétrés, en particulier comprenant un polymère polyuréthane et un polymère polyacrylique, tels que ceux commercialisés sous la dénomination HYBRIDUR et en particulier Hybridur 875 ; et
- des polymères synthétiques, en particulier des polymères acryliques de type latex tels que ceux décrits dans les exemples ci-après.

L'agent tenseur sera présent dans la composition en une quantité efficace pour obtenir l'effet biologique recherché selon l'invention. Cette quantité efficace sera définie de telle sorte que l'association de l'agent tenseur avec le composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules permette d'obtenir l'effet biologique recherché, à savoir notamment un effet sur l'homéostasie de la peau.

Cette quantité efficace ou dose efficace peut être par exemple évaluée selon une méthode d'ADNs array comme décrit dans les exemples illustratifs ci-après, dont le principe général est le suivant :

- on applique différentes doses d'agent tenseur et de composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs, en association, sur des cellules en culture ou sur un modèle d'épiderme et/ou de peau reconstruite ;
- on extrait les ARNm desdites cellules traitées ou non (témoin) et on réalise une 'reverse' transcription en utilisant par exemple de l'oligo dT et un déoxynucléotide triphosphate marqué au P33 pour obtenir des séquences ADNc cibles marquées ;
- ces séquences ADNc cibles sont hybridées sur des minichips dédiées contenant des ADNs spécifiques des marqueurs impliqués dans la physiologie des cellules de la peau, et en particulier dans l'homéostasie de la peau (nommés 'ADNc sondes') ;
- après lavage, on mesure la quantité de séquences cibles marquées, que l'on compare au témoin pour évaluer la variation d'expression des gènes cibles induite par l'application topique dudit agent tenseur par rapport au témoin ;
- on sélectionne ensuite les quantités ou doses efficaces associées d'agents tenseurs et de composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs pour lesquelles on obtient une variation de l'expression de gènes impliqués dans la prolifération (augmentation) et/ou la différenciation

(diminution) des cellules de la peau par rapport à un témoin (non traité). On sélectionne avantageusement les doses efficaces associées pour lesquelles on obtient une diminution de l'expression de gènes impliqués dans la différenciation des kératinocytes (ex : cornéodesmosine, loricrine, suprabasin) et/ou une augmentation des gènes impliqués dans la régénération de la peau (ex : cytokératines) par rapport à un témoin, de préférence une variation de l'expression d'un facteur 2 ou plus par rapport au témoin.

A titre d'exemple, l'agent tenseur peut être compris dans la composition selon l'invention en une teneur allant de 0,01 à 30% en poids de matière active, en particulier de 1% à 30%, de préférence de 1 à 20% par rapport au poids total de la composition.

En particulier, on pourra utiliser une quantité efficace d'agent tenseur allant de 4% à 20% en poids de matière active par rapport au poids total de la composition, par exemple une quantité comprise entre 6 et 10% en poids de matière active par rapport au poids total de la composition.

Par « matière active », on entend exclure le milieu dans lequel l'agent tenseur se trouve éventuellement solubilisé ou en dispersion sous sa forme commerciale, par exemple dans le cas des dispersions de particules colloïdales.

20

Composés saccharidiques augmentant l'expression des mécanorécepteurs

Par 'composé saccharidique augmentant l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau', on entend notamment selon l'invention tout composé saccharidique capable d'induire et/ou de stimuler l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau, en particulier dans les cellules de l'épiderme et du derme (ex : kératinocytes, fibroblastes).

30

De préférence, on s'intéresse aux composés saccharidiques augmentant l'expression des intégrines, et en particulier aux composés saccharidiques augmentant l'expression des intégrines β 1.

De tels composés saccharidiques peuvent être sélectionnés selon des méthodes classiques de détection par immunofluorescence ou par RT-PCR quantitative. De préférence, on utilisera la technologie RT-PCR quantitative.

5

Le principe de la détection par immunofluorescence consiste à mettre en contact des cellules en culture avec les composés saccharidiques à tester puis à révéler l'effet desdits composés saccharidiques sur l'expression des mécanorécepteurs et en particulier des intégrines (ex : intégrines $\beta 1$) en utilisant des anticorps anti-intégrines et des anticorps secondaires couplés à un marqueur fluorescent (la fluorescéine).

10

Le principe général de la technologie RT-PCR quantitative, préférée selon l'invention, comprend par exemple les étapes suivantes :

15

- on sélectionne les concentrations des composés saccharidiques à tester à partir d'une étude de cytotoxicité dans les conditions de l'essai ;

- on cultive des kératinocytes et/ou fibroblastes humains dans un milieu de culture adapté à ces différents types cellulaires ;

- on change le milieu de culture contre le même milieu contenant ou non (témoin) le composé saccharidique à tester aux différentes concentrations sélectionnées ;

20

- après 24 h d'incubation par exemple, on extrait les ARNm et on élimine les traces d'ADN par traitement à la DNase, qui est ensuite inactivée ;

- on réalise ensuite une réaction de reverse-transcription suivie d'une quantification, par fluorescence, de l'ADNc synthétisé ;

25

- on réalise une première série de Q-PCRs sur le marqueur β actine (contrôle) pour vérification de l'homogénéité des préparations à comparer ;

- on réalise ensuite des Q-PCR en triplicate à l'aide de couples de primers spécifiques des séquences β -actine, et des marqueurs spécifiques des mécanorécepteurs et en particulier des intégrines (ex : intégrines $\beta 1$) ;

30

- on évalue ensuite l'expression différentielle des intégrines par une analyse de fluorescence dans l'ADN amplifié ;

- on sélectionne les composés saccharidiques pour lesquels on obtient une augmentation de l'intensité de fluorescence correspondant à une stimulation et/ou une augmentation de l'expression des intégrines par rapport à la condition témoin (non traité par l'agent).

35

Les réactions de PCR (polymerase chain reaction) peuvent notamment être réalisées par PCR quantitative avec le système « Light Cycler » (Roche Molecular Systems Inc.) et selon les procédures recommandées par le fournisseur.

- 5 De préférence, le composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau présent dans la composition est un composé saccharidique augmentant l'expression des intégrines dans les cellules de la peau.

10

Les composé saccharidiques selon l'invention sont des composés saccharidiques de faible poids moléculaire, notamment capables de diffuser et/ou pénétrer dans les couches de l'épiderme pour augmenter l'expression des mécanorécepteurs.

- 15 Par 'composés saccharidiques de faible poids moléculaire' selon l'invention, on entend des composés saccharidiques de poids moléculaire inférieur à 100kD, en particulier inférieur à 80kD, encore mieux inférieur à 60kD, préférentiellement inférieur à 40kD, encore plus préférentiellement inférieur à 20kD, voire inférieur à 10kD.
Selon un mode particulier, les composés saccharidiques selon l'invention auront un poids
20 moléculaire allant de 0,01 à 10 kDa.

- Sont donc exclus selon l'invention, en tant que composés saccharidiques augmentant l'expression des mécanorécepteurs, les polysaccharides de haut poids moléculaire, c'est-à-dire de poids moléculaire supérieur ou égal à 100kD à pouvoir gélifiant qui, de part leur
25 grande taille, resteront à la surface de la peau.

- Parmi les composés saccharidiques de haut poids moléculaire, allant généralement de 100kD à 10000kD, on peut notamment citer la gomme arabique, la gomme de ghatti, la gomme de karaya, la gomme de caroube, la gomme de guar, la gomme de tamarin, le xanthan, le gellan, les pectines, le tragacanth, l'agar, l'alginate, le carrageenan, le
30 furcelleran, le konjac et les dérivés de cellulose.

- On définit par 'pouvoir gélifiant' le fait qu'à une concentration supérieure ou égale à 1 % en poids dans l'eau, la viscosité des solutions ainsi obtenues est supérieure ou égale à 0,5 Pa.s pour un taux de cisaillement égale à 1 s⁻¹. Les mesures sont réalisées à 25 °C à
35 l'aide d'un rhéomètre RheoStress RS150 de Haake en configuration cône - plan, les mensurations du cône de mesure étant : diamètre : 60 mm et angle : 2°.

De préférence, les composés saccharidiques augmentant l'expression de mécanorécepteurs selon l'invention seront choisis parmi : les monosaccharides, les polysaccharides et leurs dérivés, en particulier les dérivés C-glycosides de mono-
5 saccharides ou de poly-saccharides.

La définition des composés saccharidiques selon l'invention peut s'étendre aux extraits végétaux en contenant et/ou aux fractions d'extraits végétaux enrichies en ces composés saccharidiques, tels que notamment des extraits et/ou des fractions de blé, de seigle, et
10 notamment de seigle.

- **Les monosaccharides**

On entend par monosaccharide selon l'invention une unité saccharique, ledit
15 monosaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle obligatoirement libre et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions amine éventuellement protégée.

Avantageusement, les monosaccharides peuvent être sous forme pyranose et/ou furanose, et de série L et/ou D et choisis parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine, la N-acétyl- D-galactosamine.
20

- **Les polysaccharides**

25

On entend par polysaccharide, un composé saccharidique contenant généralement de 2 à 20 unités saccharides telles que décrites précédemment, ledit polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle obligatoirement libre et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions amine éventuellement protégée.

30 Lorsque le polysaccharide contient de 3 à 6 unités sucre, on parlera d'oligosaccharide.

On distingue les homopolysaccharides constitués du même monosaccharide et les hétéropolysaccharides formés de différents monosaccharides.

35 En particulier, le polysaccharide contient de 2 à 20 unités saccharides, en particulier de 5 à 20 unités saccharides.

Les polysaccharides selon l'invention peuvent être de type linéaires et/ou branchés.

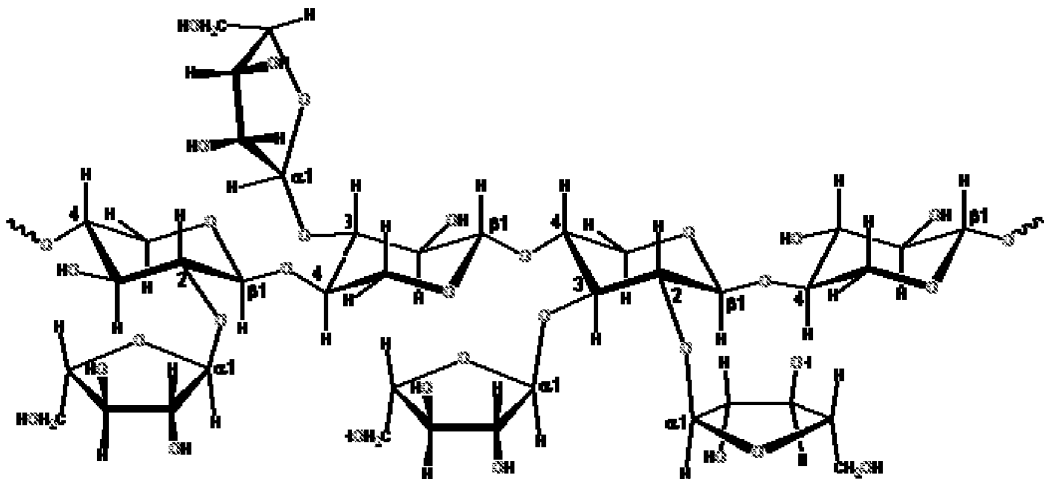
Ils peuvent être des oligomères de monosaccharides appelés également oligosaccharides, ou des polymères associant différents monosaccharides, sous forme
5 pyranose et/ou furanose, et de série L et/ou D.

Les polysaccharides selon l'invention sont avantageusement choisis parmi : des polysaccharides contenant jusqu'à 20 unités saccharides choisies parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, et le D-maltotriose ; un disaccharide associant un acide
10 uronique choisi parmi l'acide D-iduronique ou l'acide D-glucuronique avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, et la N-acétyl-D-glucosamine ; un oligosaccharide contenant au moins un xylose avantageusement choisi parmi le xylobiose, le méthyl- β -xylobioside, le xylotriose, le xylotétraose, le xylopentaose et le xylohexaose et préférentiellement le xylobiose qui
15 est composé de deux molécules de xylose liés par une liaison 1-4 ; ou des polysaccharides constitués d'une chaîne de monosaccharides sous forme pyranose sur la quelle sont greffées des unités saccharides sous forme furanose, ou *vice versa*, tels que les xylanes et leurs dérivés.

20 Comme dérivés de xylane, on peut par exemple citer l'arabinoxylane, l'arabinoglucoxylane, le galactogalactoglucoxylane, le fucoglucoxylane, le galactoarabinoxylane, le galactoglucomannoxylane, le galactoglucoxylane, le galactomannoglucoxylane, le galactoxylane, le glucogalactoxylane, le glucomannofucoxylane, le glucoarabinoxylane, le glucomannoxylane, et le glucoxylane.

25

Un dérivé de xylane préféré est l'arabinoxylane représenté ci-dessous :



Les arabinoxyanes sont constitués d'un squelette de D-xylopyranose sur lequel sont liés des groupements α -L-arabinofuranose en liaison β -(1-4).

5

On pourra également utiliser des extraits végétaux et/ou des fractions d'extraits riches en au moins un composé saccharidique tel que défini précédemment et notamment des extraits végétaux et/ou fractions d'extraits riches en un mélange de composés saccharidiques tels que définis précédemment. Comme composés saccharidiques préférés, on citera le glucose, le xylose, le xylane et leurs dérivés.

10

A titre d'exemple, on pourra utiliser des extraits et/ou fractions contenant au moins du glucose, du xylose et un arabinoxylane tels que notamment des extraits de graines de seigle ou de blé, notamment de seigle. De tels extraits sont notamment commercialisés

15

par par SILAB sous la dénomination Coheliss[®]. Comme autre exemple d'extraits de graines de seigle commercialisés, on peut citer l'Herbasol Extract Rye[®] de Cosmetochem.

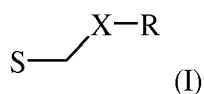
20

- **Les c-glycosides et leurs dérivés**

Comme composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau, on peut également citer les dérivés C-glycosides tels que ceux décrits dans la demande WO 02/051828, incorporée ici par référence.

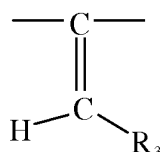
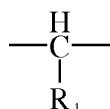
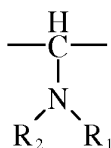
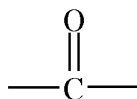
25

En particulier le dérivé C-glycoside répond à la formule générale (I) :



dans laquelle :

- 5 - X représente un radical choisi parmi les groupements :



avec R_1 , R_2 et R_3 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement OH ou un radical R avec R tel que défini ci-dessous,

- R représente :

- 10 - un radical alkyle en C_1 à C_{20} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
 - un radical polyfluoro- ou perfluoro-alkyle en C_1 à C_{20} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ou
 - un radical aryle, notamment phényle, alkylaryle en C_5 à C_{20} , en
 15 particulier benzyle,

la chaîne hydrocarbonée constituant lesdits radicaux pouvant, le cas échéant, être interrompue par 1, 2, 3 ou plus d'hétéroatomes choisis parmi :

- l'oxygène,
 - le soufre,
 20 - l'azote, et
 - le silicium,

et pouvant être éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi :

- $-\text{OR}_4$,

- $-SR_4$,
 - $-NR_4R_5$,
 - $-COOR_4$,
 - $-CONHR_4$,
- 5
- CN,
 - un atome d'halogène,
 - un radical polyfluoro- ou perfluoro-alkyle en C_1 à C_6 ,
 - un radical cycloalkyle ou hétérocycloalkyle en C_3 à C_8 , et
 - un radical aryle en C_5 à C_{18} ; éventuellement substitués,
- 10 avec R_4 et R_5 pouvant représenter, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un radical alkyle, acyle, perfluoroalkyle ou polyfluoroalkyle en C_1 à C_{30} , notamment en C_1 à C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, ou ramifié,
- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant
- 15 jusqu'à 20 unités sucre, en particulier jusqu'à 6 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou poly-saccharide pouvant être substitué par un radical $(CH_2)-OR_6$, avec R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_6 , par un groupement hydroxyle et/ou par un radical O-glycoside, et présentant au moins une fonction hydroxyle libre et/ou une fonction amine éventuellement protégée, et
- 20
- la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique, ou l'un de ses sels ou isomères.

Avantageusement, le monosaccharide figuré par S en formule (I) est choisi parmi le

25 D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, le D-fucose, le L-arabinose, le D-maltose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine et la N-acétyl-D-galactosamine.

30 En ce qui concerne les polysaccharides, ils peuvent contenir jusqu'à 6 unités sucre et sont notamment choisis parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, le D-maltotriose, un disaccharide associant un acide uronique choisi parmi l'acide D-iduronique ou l'acide D-glucuronique avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, la

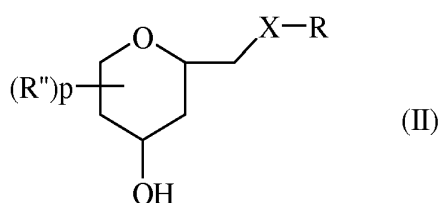
35 N-acétyl-D-glucosamine, un oligosaccharide contenant au moins un xylose avantageusement choisis parmi le xylobiose, le méthyl- β -xylobioside, le xylotriose, le

xylotétraose, le xylopentaose et le xylohexaose et préférentiellement le xylobiose qui est composé de deux molécules de xylose liés par une liaison 1-4.

Plus particulièrement, S représente un monosaccharide choisi parmi le D-glucose, le D-xylose, le D-fucose, le D-galactose, le D-maltose et préférentiellement le D-xylose.

Selon un mode préféré, on utilise dans la composition de l'invention un dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) :

10



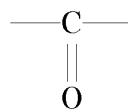
dans laquelle :

- p représente un entier choisi parmi 2 et 3,
- R et X sont tels que définis ci-dessus, et
- R'' représente :
 - un radical $(CH_2)-OR_6$, avec R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_6 en particulier en C_1 à C_4 ,
 - un groupement hydroxyle, et/ou
 - un radical O-glycoside.

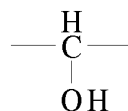
20

La liaison C-anomérique dans les formules (I) et (II) peut être α ou β .

De manière préférée, X représente dans les formules (I) et (II) une fonction :



25 ou un motif :



Selon un autre mode particulier, R y représente un radical alkyle linéaire ou ramifié et saturé en C_1 à C_6 et notamment un radical méthyle.

30

L'invention s'étend également aux isomères optiques et/ou géométriques des composés de formules (I) et (II), seuls ou en mélange en toutes proportions, ainsi qu'aux sels physiologiquement acceptables de ces composés.

- 5 Les dérivés C-glycosides conformes à l'invention peuvent être utilisés seuls ou en mélange et en toute proportion.

Au sens de la présente invention, le terme "mélange" concerne les mélanges des différentes formes isomériques d'un même composé de même que les mélanges de
10 différents composés de formule générale I et/ou de leurs formes isomériques respectives.

Les dérivés C-glycosides peuvent être d'origine naturelle ou synthétique, totalement ou partiellement purifiés de toute préparation les contenant.

- 15 Par origine naturelle, on entend un dérivé extrait d'un matériau naturel à l'image d'une plante, par exemple. Par origine synthétique, on entend un dérivé préparé par synthèse chimique ou par biotechnologie.

L'expression "totalement ou partiellement purifiées" signifie ici que, durant sa synthèse ou
20 par rapport à son état naturel (plante ou cellules fraîches ou desséchées), les composés de formules (I) et (II) selon l'invention ont été concentrés et/ou ont été débarrassés, respectivement d'au moins une partie des produits réactionnels secondaires issus de leur synthèse ou d'au moins une partie des autres constituants du matériau naturel dans lequel ils se trouvent présents.

25 En outre, certaines fonctions hydroxyles des dérivés C-glycoside de formule (II) peuvent être sulfatées après protections sélectives des autres fonctions hydroxyles. Cette réaction de sulfatation après protection est notamment décrite par A. Lubineau dans la référence J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, page 1419.

30 A titre illustratif et non limitatif des dérivés C-glycosides utilisables dans la composition de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- le C- β -D-xylopyranoside-n-propane-2-one,
- le C- α - D-xylopyranoside-n-propane-2-one,
- 35 - le C- β -D-(3.4.5-triacetoxy)xylopyranoside-n-propane-2-one,
- le C- β -D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane,

- le C- α - D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane,
- la 1-(C- β -D-fucopyranoside)-propane-2-one,
- la 1-(C- α -D-fucopyranoside)-propane-2-one,
- la 1-(C- β -L-fucopyranoside)-propane-2-one,
- 5 - la 1-(C- α -L-fucopyranoside)-propane-2-one,
- le 1-(C- β -D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane,
- le 1-(C- α -D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane,
- le 1-(C- β -L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane,
- le 1-(C- α -L-fucopyranoside) -2-hydroxy-propane,
- 10 - le 1-(C- β -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxyl-propane,
- le 1-(C- α -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxyl-propane,
- le 1-(C- β -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane,
- le 1-(C- α -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane
- la 1-(C- β -D-fucofuranosyl)-propane-2-one,
- 15 - la 1-(C- α -D-fucofuranosyl)-propane-2-one
- la 1-(C- β -L-fucofuranosyl)-propane-2-one,
- la 1-(C- α -L-fucofuranosyl)-propane-2-one,
- le C- β -D-maltopyranoside-n-propane-2-one,
- le C- α -D-maltopyranoside-n-propane-2-one
- 20 - le C- β -D-maltopyranoside-2-hydroxy-propane,
- le C- α -D-maltopyranoside-2-hydroxy-propane,

leurs isomères et leurs mélanges.

25 Ces dérivés de C-glycosides peuvent augmenter l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau en induisant l'activation de signaux intracellulaires qui conduisent à la transactivation du promoteur des intégrines et à leur expression.

Avantageusement les C-glycosides selon l'invention sont choisis parmi :

- C- β -D-xylopyranoside-n-propane-2-one
- 30 • C- β -D-(3.4.5-triacetoxy)xylopyranoside-n-propane-2-one
- C- β -D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane-2-one

et leurs dérivés.

Les composés saccharidiques utilisables dans les compositions de l'invention peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.

Par origine naturelle, on entend un dérivé extrait d'un matériau naturel à l'image d'une plante, par exemple. Par origine synthétique, on entend un dérivé préparé par synthèse chimique ou par biotechnologie.

La quantité de composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs utilisable dans les compositions selon l'invention, dépend bien évidemment de l'effet recherché et doit être en une quantité efficace pour induire et/ou augmenter l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau.

Pour donner un ordre de grandeur, la composition de l'invention peut contenir au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs en une quantité représentant de 0,00001 % à 30% du poids total de la composition, en particulier en une quantité représentant de 0,0001 % à 10%, et encore plus préférentiellement en une quantité allant de 0,01 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode particulier de l'invention, lorsque l'agent tenseur et le composé saccharidique sont dans la même composition et que l'agent tenseur est un polysaccharide contenant au moins un rhamnose, ledit composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs ne contiendra pas de rhamnose.

La composition selon l'invention comprend un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau du visage et/ou du corps. Il s'agit de préférence d'un milieu cosmétiquement acceptable, c'est-à-dire qui présente une couleur, une odeur et un toucher agréables et qui ne génère pas d'inconforts inacceptables (picotements, tiraillements, rougeurs), susceptibles de détourner la consommatrice d'utiliser cette composition.

La composition selon l'invention peut être une composition de soin du corps ou du visage, ou une composition de maquillage.

La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques classiquement utilisées pour une application topique et notamment sous forme de dispersions du type lotion ou gel aqueux, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide, du type crème ou gel, ou sous la forme d'un sérum, d'un stick ou encore d'émulsions multiples (E/H/E ou H/E/H), de microémulsions, de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique, ou de dispersions cire/phase aqueuse. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

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

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

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétiques et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, 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.

Lorsque la composition de 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 % du poids total de la

composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5
5 % à 20 % du poids total de la composition.

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

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

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

20 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 PEG-40, le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

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

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés
35 additionnels et/ou leur quantité de manière telle que les propriétés avantageuses de la

composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

5 L'application de la composition selon l'invention se fait selon les techniques habituelles, par exemple par application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, sur la peau destinée à être traitée, en particulier la peau du corps, du visage et/ou du cou.

L'invention porte également sur un kit de soin de la peau comprenant au moins :

- 10
- une première composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau ;
 - une seconde composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un agent tenseur.

15

Des exemples de composé saccharidiques augmentant l'expression des intégrines sont décrits précédemment dans la description.

20 L'agent tenseur présent dans la deuxième composition peut être choisi parmi les polymères synthétiques, les protéines végétales ou animales, les polysaccharides d'origine végétale sous forme ou non de microgels, les silicates mixtes, les particules colloïdales de charges inorganiques et leurs mélanges.

25 Des exemples d'agents tenseurs utilisables selon l'invention sont décrits précédemment dans la description.

L'invention porte également sur un procédé de traitement cosmétique la peau comprenant l'application, *via* l'utilisation d'au moins une composition, d'au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et d'au moins un agent tenseur.

30 L'application peut être réalisée de façon simultanée (1 composition) ou séquentielle (2 compositions distinctes).

35 Par 'application séquentielle', on entend une application successive (immédiate) ou retardée.

En particulier le composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau est choisi parmi un dérivé de xylane, les C-glycosides et leurs dérivés.

5

Le procédé selon l'invention est destiné notamment à favoriser l'homéostasie de la peau et/ou améliorer les propriétés mécaniques de la peau (ex : fermeté, élasticité), en plus d'un effet immédiat de lissage du microrelief cutané et des rides et ridules, apporté par l'agent tenseur.

10

Selon un mode particulier, le procédé de traitement cosmétique de la peau comprend l'application séquentielle d'au moins une composition comprenant au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et une composition comprenant au moins un agent tenseur.

15

Pour une application séquentielle, la composition comprenant le composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau est de préférence appliquée avant la composition comprenant l'agent tenseur lors des premiers jours de traitement.

20

L'ordre d'application des compositions importe peu après quelques jours de traitement.

Selon un mode particulier, la ou les compositions selon l'invention pourront être appliquées sur des personnes présentant une peau molle et/ou flasque ou sur des zones du corps présentant une perte d'élasticité et/ou de fermeté.

25

En particulier, la composition pourra être appliquée sur le visage, le ventre et les cuisses.

De façon avantageuse et pour obtenir un effet rémanent dans le temps des agents tenseurs sur l'homéostasie de la peau, l'application de la composition selon l'invention ou du kit de soin pourra être réalisée de façon quotidienne, le matin et/ou le soir.

30

Dans le cadre de ce procédé, la composition peut être, par exemple, une composition de soin ou une composition de maquillage.

35

L'invention porte également sur l'utilisation cosmétique, dans une composition comprenant un milieu physiologiquement acceptable, d'au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau, comme agent destiné à sensibiliser les cellules aux tensions mécaniques induites par l'application topique d'un agent tenseur.

En particulier, le composé saccharidique augmentant l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau est destiné à potentialiser et/ou prolonger l'effet biomécanique d'un agent tenseur appliqué topiquement sur la peau, au niveau des cellules de l'épiderme et/ou du derme, en particulier l'effet de l'agent tenseur sur le maintien et/ou l'augmentation de l'épaisseur de la peau, lissage des rides et des ridules et/ou l'amélioration des propriétés mécaniques de la peau.

L'effet biomécanique de l'agent tenseur au niveau des cellules de l'épiderme et du derme est notamment défini par une amélioration de l'homéostasie de la peau, notamment un maintien et/ou une augmentation de l'épaisseur de la peau, un lissage des rides et des ridules et/ou une amélioration des propriétés mécaniques de la peau (ex : fermeté, élasticité).

En particulier le composé saccharidique augmentant l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau est destiné à potentialiser et/ou prolonger l'effet de l'agent tenseur sur la diminution des processus de différenciation épidermique et/ou l'amélioration de la régénération et/ou du renouvellement de la peau.

Selon un premier mode, le composé saccharidique augmentant l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et l'agent tenseur sont présents dans une même composition.

Selon une alternative, le composé saccharidique augmentant l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et l'agent tenseur sont conditionnés dans deux compositions distinctes.

Les composés saccharidiques augmentant l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et les agents tenseurs utilisables selon la présente invention, peuvent être choisis parmi les exemples de composés décrits précédemment dans la description.

L'invention va maintenant être décrite en référence aux exemples suivants donnés à titre illustratif et non limitatif. Dans ces exemples, sauf indication contraire, les quantités sont exprimées en pourcentages pondéraux.

5

EXEMPLES

EXEMPLE 1 : Mise en évidence des effets biologiques des tenseurs

10

a) Effet sur l'expression différentielle de gènes

Les effets biologiques des agents tenseurs ont été mis en évidence après application sur des épidermes reconstruits EPISKIN®.

15

Conditions de culture des épidermes reconstruits

Les épidermes reconstruits EPISKIN® utilisés ont été obtenus à J15. Ils ont été placés dans un milieu de maintenance pendant 8 heures. Ils ont été ensuite transférés dans un milieu DMEM/Ham F12 dépourvu d'EGF, d'extrait pituitaire et de sérum foetal de veau.

20

Les épidermes ont été mis à équilibrer dans ce milieu pendant 24 heures.

Préparation du tenseur : copolymère éthylénique de type copolymère méthacrylate de méthyle/acide méthacrylique

1^{ère} étape : Synthèse du polymère

25

Dans un réacteur à double enveloppe de 2l, on a placé 1g de Trigonox 21S (t-butylperoxy-2-éthylhexanoate) et 200g de méthyléthyl cétone. Le mélange est chauffé au reflux pendant 1h. Après 1h, un mélange de 170g de méthacrylate de méthyle et 30g d'acide méthacrylique est ajouté au goutte à goutte sur une durée d'1h. Le mélange incolore devient visqueux. Le chauffage est interrompu 6h après l'addition des monomères.

30

Composition par RMN : Méthacrylate de méthyle 85,1%, Acide méthacrylique 14,9%

Masse par GPC dans le THF (standards polystyrène) : Mp=98772 ; Mn = 61261 ; Mw=105698 Ip=1.7

35

2^{ème} étape : Mise en dispersion du polymère dans l'eau

Au milieu réactionnel ci-dessus, on a rajouté 200g de méthyléthyl cétone et on a chauffé à 60°C. On a ajouté goutte à goutte 30,86g d'amino-2-méthyl-2-propanol et 1200g d'eau. On a évaporé les solvants volatiles en chauffant jusqu'à 100°. On a obtenu une dispersion aqueuse jaune transparente.

5

Cent microlitre d'une dispersion aqueuse de ce copolymère éthylénique a été alors appliquée sur les EPISKIN dans ce milieu de culture et laissée au contact des épidermes pendant 24 heures dans une enceinte thermostatée à 37°C et 40% d'humidité relative. A la fin de cette période, les épidermes ont été prélevés et extraits pour les études de

10 cDNA array

Analyse par minichips dédiée

L'analyse de l'expression des gènes a été réalisée en utilisant des DNA arrays standards, dédiés à la recherche et adaptés au screening. Ces minichips ont été réalisées sur support de nylon en fixant des cDNAs spécifiques des marqueurs impliqués dans la régulation de la physiologie des kératinocytes. L'analyse est réalisée par une technologie miniaturisée et optimisée propre, basée sur l'utilisation d'ARNm et d'un marquage au Phosphore 33 (P33).

15

20 Schématiquement, les ARNm des cellules ont été extraits et purifiés à l'aide de triréagent, l'ARNm de chaque culture est « reverse » transcrit en utilisant de l'oligo dT et un déoxynucléotide triphosphate marqué au P33. Des séquences marquées « cibles » cDNA multiples, ont donc été réalisées pour chaque épiderme reconstruit EPISKIN®. Ces cibles ont ensuite été hybridées, dans des conditions optimisées, aux cDNA « sondes »

25 en excès, fixées sur les membranes. Après lavage, la quantité de cible marquée est révélée par autoradiographie et par comptage direct sur PhosphorImager. L'analyse des membranes est réalisée par le logiciel Imagequant.

25

Les résultats sont exprimés en unités relatives d'expression. Les niveaux d'expression ont été corrigés 1) du bruit de fond moyen présent sur chaque membrane 2) des différences d'intensité de marquage des différentes sondes utilisées. Cette correction est réalisée sur la base des différences d'intensité de marquages, des gènes de références. La moyenne des résultats de comptage des marqueurs « housekeeping genes » dont l'expression est généralement considérée comme stable, a été prise comme référence pour quantifier de façon relative l'expression des autres marqueurs.

30

35 La limite de significativité a été fixée à 180% du contrôle non traité pour un effet stimulant et à 50% du contrôle pour un effet represser.

Résultats

Modulation de l'expression de gènes impliqués dans la différenciation des kératinocytes :

5 Le copolymère éthylénique testé a diminué l'expression de plusieurs protéines qui constituent le *stratum corneum* tels que la cornéodesmosine et la loricrine d'un facteur deux, et la suprabasin d'un facteur 3, ce qui suggère que le copolymère diminue le processus de différenciation terminal.

Le copolymère acrylique augmente, par ailleurs, l'expression de plusieurs protéines des filaments intermédiaires du cytosquelette, les cytokératines, qui sont retrouvées
10 notamment dans les épithéliums fœtaux et les épithéliums régénératifs. Après 24h de traitement, l'expression des cytokératines 1 est augmentée d'un facteur 10 et l'expression de la cytokératine 19 est augmentée d'un facteur 3. Ces deux cytokératines, bien qu'étant présentes dans les épidermes adultes, ont été décrites comme étant exprimées
15 dans beaucoup de types de tissus épithéliaux, en particulier dans des épithéliums non stratifiés ainsi que les épithéliums fœtaux (Haake et al., Exp Cell Res., 1997 Feb 25 ; 231 (1) : 83-95). Est également augmentée l'expression de la cytokératine 2E/A d'un facteur 10 : cette cytokératine 2 a été décrite comme étant exprimée aussi bien dans un épiderme adulte que dans un épiderme fœtal. Enfin, l'expression de la cytokératine 6 est
20 augmentée d'un facteur 4. Cette cytokératine 6 a été décrite comme étant surexprimée dans les épidermes régénératifs en particulier au cours de la cicatrisation (Mazzalupo et al., 2003 Feb ; 226(2) :356-65), ce qui suggère qu'au cours des tensions apportées par l'application du copolymère acrylique, les épidermes adoptent des caractéristiques d'épidermes régénératifs.

25 Le copolymère éthylénique selon l'invention diminue l'expression de complexes nécessaires au processus de différenciation des kératinocytes, tels que SPRL encore appelé LEP10 d'un facteur 5 et SPRL6 d'un facteur 2.

Parallèlement à cela ces résultats montrent que le copolymère augmente l'expression de
30 la CRBP1, impliquée dans la réponse des cellules au rétinol d'un facteur 3, ce qui suggère que les tensions puissent sensibiliser les cellules au rétinol.

Modulation de l'expression du TGF β .

L'expression du TGF β est augmentée d'un facteur 4. Cette cytokine augmente
35 l'expression de l'ensemble des collagènes fibrillaires aussi bien que du plasminogène activateur de type I, PAI1 et diminue l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, les métalloprotéinases.

Au cours des tensions engendrées par le latex acrylique le TGFb induit, pourrait diffuser au niveau du derme et ainsi induire une réparation tissulaire. L'augmentation de l'expression du TGFb par les tensions, peut être considérée comme un témoin de la sensibilité des cellules aux tensions engendrées par le tenseur de latex acrylique.

Augmentation de la réponse des cellules aux stress environnementaux

Le copolymère éthylénique a augmenté l'expression de la protéine chaperonne HSP90A d'un facteur 10. Les protéines HSP90A jouent un rôle fondamental au cours du processus de maturation des protéines. Elles régulent la conformation de kinase ou de facteurs de transcription et contrôlent de ce fait leur activité et leur dégradation.

L'ensemble de ces données montre que les tensions mécaniques appliquées par l'intermédiaire d'une quantité efficace de l'agent tenseur selon l'invention sont ressenties par les kératinocytes comme un stimulus qui conduit à un ralentissement du processus de différenciation de l'épiderme ; la modulation de l'expression des gènes cités ci-dessus semble montrer que l'épiderme acquiert par ailleurs un phénotype d'épiderme régénératif. Ces résultats indiquent qu'une application topique d'une quantité efficace d'au moins un agent tenseur permet de favoriser l'homéostasie de la peau et ainsi augmenter l'épaisseur de la peau et/ou améliorer les propriétés mécaniques de la peau. Par ailleurs l'augmentation de l'expression de HSP90 laisse penser que les tensions vont renforcer la capacité de l'épiderme à lutter contre l'altération de l'homéostasie de la peau induite par des stress environnementaux.

25

EXEMPLE 2 : Compositions cosmétiques

Emulsion huile dans eau

Phase A

30	Glyceryl stearate (et) PEG-100 stearate (ARLACEL 165FL):	2.00 g
	Dimyristyl tartrate (et) cetearyl alcohol (et) C12-15 pareth-7 (et) PPG-25 laureth-25 (Cosmacol PSE)	1.50 g
	Cyclohexasiloxane :	10.00 g
	Alcool Stearylique :	1.00 g

35

Phase B

Eau :	41.5 g
Conservateurs :	0.75 g
Pentasodium ethylene diamine tetramethylene phosphate :	0.05 g
5 Ammonium Polyacryldimethyltauramide (HOSTACERINE AMPS):	0.40 g
C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one	1g

Phase C

Copolymère éthylénique selon l'exemple 1	
10 (dispersion à 7% dans l'eau) :	40.90 g

Mode opératoire :

- chauffer la phase B à environ 75°C et y incorporer l'Ammonium Polyacryldimethyltauramide; agiter jusqu'à obtention d'un gel homogène.
- 15
- chauffer la phase A à environ 75°C.
 - réaliser l'émulsion en incorporant la phase A dans la phase B.
 - à 40-45°C, incorporer la phase C et maintenir l'agitation jusqu'à refroidissement complet.
- 20

Emulsion eau dans huile

A- Polymethylcetyl dimethyl methylsiloxane oxyethylene	1,5 g
Isotearate polyglycerole	0,5 g
25 Isohexadécane	4 g
Squalane	1,85 g
Dimethicone	2,05 g
Huile d'amande d'abricot	1,1 g
Cyclopentasiloxane	9 g
30 Propylparaben	0,15 g
B- Eau	29.2 g
Propylène glycol	3 g
Sulfate de magnésium	1,75 g
35 Methylparaben	0,2 g
Conservateur	0,3 g

41

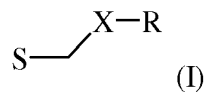
	xylotétraose	5 g
5	C- Copolymère éthylénique préparé selon l'exemple 1 (dispersion à 7% dans eau)	40,9g
	D- Nylon 12	3 g
	<u>Mode opératoire :</u>	
10	- Homogénéiser à température ambiante sous agitation la phase A et la phase B séparément.	
	- réaliser l'émulsion en incorporant la phase B dans la phase A.	
	- Incorporer les phases C et D sous agitation.	
15	<u>Sérum</u>	
	A- Eau	46,45 g
	Ammonium Polyacryldiméthyltauramide (HOSTACERINE AMPS)	2,00 g
	Conservateurs	0,85 g
	C-β-D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane-2-one	5 g
20	B- Copolymère éthylénique préparé selon exemple 1 (dispersion à 7% dans eau)	46,70 g

25 Selon une alternative, le copolymère éthylénique est formulé dans une composition distincte pour la préparation d'un kit de soin de la peau.

REVENDICATIONS

- 5 1. Composition pour application topique sur la peau comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un agent tenseur et au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau, ledit composé saccharidique étant distinct de l'agent tenseur.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé saccharidique augmente l'expression des intégrines dans les cellules de la peau.
- 15 3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau a un poids moléculaire inférieur à 60kD, de préférence inférieur à 40kD et encore plus préférentiellement inférieur à 20kD.
- 20 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'agent tenseur est choisi parmi les polymères synthétiques, les protéines végétales ou animales, les polysaccharides d'origine végétale sous forme ou non de microgels, les silicates mixtes, les particules colloïdales de charges inorganiques et leurs mélanges.
- 25 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent tenseur est un copolymère éthylénique.
- 30 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent tenseur est présent dans la composition en une quantité allant de 0,1 à 30% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 35 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent tenseur est présent dans la composition en une quantité allant de 4 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé saccharidique augmentant l'expression des intégrines dans les cellules de la peau est choisi parmi des monosaccharides, des polysaccharides, et leurs dérivés.

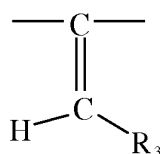
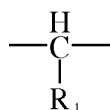
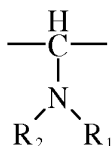
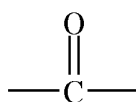
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que les monosaccharides sont sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, choisis parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine, et la N-acétyl-D-galactosamine.
10. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que les polysaccharides sont choisis parmi les polysaccharides contenant jusqu'à 20 unités saccharides choisies parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, et le D-maltotriose ; un disaccharide associant un acide uronique choisi parmi l'acide D-iduronique ou l'acide D-glucuronique avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, et la N-acétyl-D-glucosamine ; un oligosaccharide contenant au moins un xylose avantageusement choisi parmi le xylobiose, le méthyl- β -xylobioside, le xylotriose, le xylotétraose, le xylopentaose et le xylohexaose ; et des dérivés de xylane.
11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le dérivé de xylane est l'arabinoxylane.
12. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que les dérivés de mono- ou poly-saccharides sont des composés C-glycosides de formule générale (I)



dans laquelle :

- X représente un radical choisi parmi les groupements :

44



avec R_1 , R_2 et R_3 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement OH ou un radical R avec R tel que défini ci-dessous,

- R représente :

- 5
- un radical alkyle en C_1 à C_{20} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
 - un radical polyfluoro- ou perfluoro-alkyle en C_1 à C_{20} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ou
 - un radical aryle, notamment phényle, alkylaryle en C_5 à C_{20} , en
- 10 particulier benzyle,

la chaîne hydrocarbonée constituant lesdits radicaux pouvant, le cas échéant, être interrompue par 1, 2, 3 ou plus d'hétéroatomes choisis parmi :

- l'oxygène,
- le soufre,
- 15 - l'azote, et
- le silicium,

et pouvant être éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi :

- $-OR_4$,
- $-SR_4$,
- 20 - $-NR_4R_5$,
- $-COOR_4$,
- $-CONHR_4$,
- CN,
- un atome d'halogène,

- un radical polyfluoro- ou perfluoro-alkyle en C₁ à C₆,
- un radical cycloalkyle ou hétérocycloalkyle en C₃ à C₈, et
- un radical aryle en C₅ à C₁₈, éventuellement substitué,

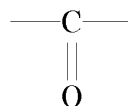
avec R₄ et R₅ pouvant représenter, indépendamment l'un de l'autre, un atome
 5 d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un radical alkyle, acyle, perfluoroalkyle ou
 polyfluoroalkyle en C₁ à C₃₀, notamment en C₁ à C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, ou
 ramifié,

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant
 jusqu'à 20 unités sucre, en particulier jusqu'à 6 unités sucre, sous forme pyranose et/ou
 10 furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou poly-saccharide pouvant être substitué par
 un radical (CH₂)-OR₆, avec R₆ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en
 C₁ à C₆, par un groupement hydroxyle et/ou par un radical O-glycoside, et présentant au
 moins une fonction hydroxyle libre et/ou une fonction amine éventuellement protégée, et
 - la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique,
 15 ou l'un de ses sels ou isomères.

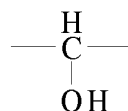
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que S représente dans
 la formule (I) un monosaccharide choisi parmi le D-glucose, le D-xylose, le
 D-fucose, le D-galactose, le D-maltose et préférentiellement le D-xylose.

20

14. Composition selon l'une des revendications 12 ou 13, caractérisée en ce que X
 représente dans la formule (I) une fonction :



ou un motif :



25

15. Composition selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que R
 représente dans la formule (I) un radical alkyle linéaire ou ramifié et saturé en C₁ à
 C₆ et notamment un radical méthyle.

30

16. Composition selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que le
 composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs est

présent dans la composition en une quantité allant de 0,00001 à 30% en poids par rapport au poids total de la composition.

17. Kit de soin de la peau comprenant au moins :

- 5
- une première composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau ;
 - une seconde composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un agent tenseur.

10

18. Kit selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'agent tenseur est tel que défini dans l'une des revendications 4 ou 5.

19. Kit selon l'une des revendications 15 ou 16, caractérisé en ce que le composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs est tel que défini dans l'une des revendications 3 et 8 à 15.

15

20. Procédé de traitement cosmétique de la peau, par l'application sur la peau, *via* l'utilisation d'au moins une composition, d'au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et d'au moins un agent tenseur.

20

21. Procédé de traitement cosmétique de la peau, comprenant l'application séquentielle d'au moins une composition comprenant au moins un composé saccharidique augmentant l'expression des mécanorécepteurs dans les cellules de la peau et une composition comprenant au moins un agent tenseur.

25

22. Procédé selon l'une des revendications 20 ou 21, caractérisé en ce que les compositions sont telles que définies dans l'une des revendications 1 à 16.

30

23. Procédé selon l'une des revendications 20 à 22, caractérisé en ce qu'il vise à lisser les rides et les ridules et/ou améliorer la fermeté et/ou l'élasticité de la peau.

24. Utilisation cosmétique, dans une composition comprenant un milieu physiologiquement acceptable, d'au moins un composé saccharidique augmentant l'expression de mécanorécepteurs dans les cellules de la peau, comme agent destiné à sensibiliser les cellules aux tensions mécaniques induites

35

par l'application topique d'un agent tenseur afin de potentialiser et/ou prolonger l'effet de l'agent tenseur sur le maintien et/ou l'augmentation de l'épaisseur de la peau, lissage des rides et des ridules et/ou l'amélioration des propriétés mécaniques de la peau.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 678044
FR 0651645

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,X	WO 02/051828 A2 (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]; BRETON LIONEL [FR]) 4 juillet 2002 (2002-07-04)	1-6,8,9, 12-16, 20,23	A61K8/73 A61Q19/08
X	* page 21, ligne 6-26; exemple 11 * -----	1-24	
X	DATABASE WPI Week 200347 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2003-498137 XP002424426 & JP 2003 055231 A (KIDO Y) 26 février 2003 (2003-02-26) * abrégé *	1-4,8, 10,16	
X	US 5 879 684 A (FOX CHARLES [US]) 9 mars 1999 (1999-03-09) * colonne 2, ligne 50,61-67 *	1-10,20, 23	
X	* colonne 5, ligne 41 - colonne 6, ligne 56 *	1-24	
A	ANONYMOUS: "Selected ingredients from natural resources and advanced technology- Autumn 2004" INTERNET, [Online] 2004, XP002424401 Extrait de l'Internet: URL:http://www.mmpinc.com/MMP%20USA%20(Aut umn%202004).pdf> [extrait le 2007-03-02] -----		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61Q
X	US 2005/053563 A1 (MANISSIER PATRICIA [FR] ET AL) 10 mars 2005 (2005-03-10)	1-8,20, 23	
X	* alinéas [0080] - [0082] *	1-24	
X	WO 00/52092 A1 (DU PONT [US]; GODDARD SIMON JAMES [GB] CAMBRIDGE BIOPOLYMERS LTD [GB];) 8 septembre 2000 (2000-09-08) * page 13, ligne 14 * -----	1,2,4,8, 10,11	
	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 mars 2007		Sala-Jung, Nathalie	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 678044
FR 0651645

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 5 308 767 A (TERASHIMA MASAOKI [JP]) 3 mai 1994 (1994-05-03) * exemples 1,2 *	1-9	
X	WO 01/22999 A (ETHYMED LAB [FR]; BLANCHIN MIKAELLA [FR]; ARTAUD LAURENT [FR]) 5 avril 2001 (2001-04-05) * page 12, ligne 3,4; exemples 3-7 *	1-4,8,9, 20	
X	FR 2 770 776 A1 (LVMH RECH [FR]) 14 mai 1999 (1999-05-14) * page 3, ligne 31 - page 4, ligne 11; exemples 2-4 *	1-24	
X		1-4,6,8, 9,20,23	
X		1-24	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		13 mars 2007	Sala-Jung, Nathalie
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0651645 FA 678044**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 13-03-2007

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02051828 A2	04-07-2002	AU 2002226486 A1	08-07-2002
		EP 1345919 A2	24-09-2003
		FR 2818547 A1	28-06-2002
		JP 2004525877 T	26-08-2004
		US 2006223763 A1	05-10-2006
		US 2004048785 A1	11-03-2004

JP 2003055231 A	26-02-2003	AUCUN	

US 5879684 A	09-03-1999	AUCUN	

US 2005053563 A1	10-03-2005	WO 03028691 A2	10-04-2003

WO 0052092 A1	08-09-2000	AU 3716700 A	21-09-2000
		CA 2364443 A1	08-09-2000
		EP 1165684 A1	02-01-2002
		NZ 514083 A	28-09-2001

US 5308767 A	03-05-1994	AUCUN	

WO 0122999 A	05-04-2001	AU 7667600 A	30-04-2001

FR 2770776 A1	14-05-1999	DE 69801592 D1	11-10-2001
		DE 69801592 T2	11-07-2002
		EP 1028705 A1	23-08-2000
		ES 2163893 T3	01-02-2002
		WO 9924009 A1	20-05-1999
		JP 2001522791 T	20-11-2001
		US 6495147 B1	17-12-2002
