



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2014/05/06
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2014/11/13
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2021/07/20
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2015/11/03
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: IB 2014/061247
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2014/181259
(30) Priorité/Priority: 2013/05/07 (FR13 54190)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 8/36* (2006.01),
A61K 8/27 (2006.01), *A61K 8/31* (2006.01),
A61K 8/44 (2006.01), *A61K 8/92* (2006.01),
A61K 8/97 (2017.01), *A61K 8/9789* (2017.01),
A61Q 3/00 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
MAHE, YANN, FR;
BRU, CAROLE, FR;
PICCARDI, NATHALIE, FR;
GUENICHE, AUDREY, FR

(73) Propriétaire/Owner:
NUTRICOS TECHNOLOGIES, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : ASSOCIATION D'ACTIFS POUR UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE POUR AMELIORER LA
QUALITE DES ONGLES
(54) Title: COMBINATION OF ACTIVE AGENTS FOR ORAL ADMINISTRATION FOR IMPROVING THE QUALITY OF
NAILS

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne l'utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs comprenant au moins de l'acide pétrosélinique et au moins un actif choisi parmi la taurine, l'arginine, la cystéine, le zinc, l'un de leurs sels, et le lycopène, pour améliorer la qualité des ongles, plus particulièrement la microvascularisation des ongles, notamment chez un individu pré-hypertendu.



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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 novembre 2014 (13.11.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/181259 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/27 (2006.01) *A61K 8/46* (2006.01)
A61K 8/31 (2006.01) *A61Q 3/00* (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01) *A61K 8/92* (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01) *A61K 8/97* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/IB2014/061247

(22) Date de dépôt international :

6 mai 2014 (06.05.2014)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

13 54190 7 mai 2013 (07.05.2013) FR

(71) **Déposant** : LABORATOIRES INNEOV [FR/FR]; 3 avenue Sainte-Anne, F-92602 Asnieres Cedex (FR).

(72) **Inventeurs** : **MAHE, Yann**; 27-29 rue Edouard BRAN-LY, F-91700 Sainte Genevieve Des Bois (FR). **BRU, Carole**; 22 boulevard de la Paix, F-92400 Courbevoie (FR). **PICCARDI, Nathalie**; 33 grande rue, F-21310 Arceau (FR). **GUENICHE, Audrey**; 4 rue Louis de Broglie, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

(74) **Mandataire** : **LE COUPANEC, Pascale**; Cabinet Nony, 3 rue de Penthièvre, F-75008 Paris (FR).

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

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

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(54) **Title** : COMBINATION OF ACTIVE AGENTS FOR ORAL ADMINISTRATION FOR IMPROVING THE QUALITY OF NAILS

(54) **Titre** : ASSOCIATION D'ACTIFS POUR UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE POUR AMELIORER LA QUALITE DES ONGLES

(57) **Abstract** : The invention relates to the cosmetic use, by oral administration, of a combination of active agents including at least petroselinic acid and at least one active agent selected from among taurine, arginine, cysteine, zinc, a salt thereof, and lycopene, for improving the quality of nails, specifically the microvascularization of the nails, in particular in pre-hypertensive individuals.

(57) **Abstrégé** : L'invention concerne l'utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs comprenant au moins de l'acide pétrosélinique et au moins un actif choisi parmi la taurine, l'arginine, la cystéine, le zinc, l'un de leurs sels, et le lycopène, pour améliorer la qualité des ongles, plus particulièrement la microvascularisation des ongles, notamment chez un individu pré-hypertendu.



WO 2014/181259 A1

« Association d'actifs pour une administration par voie orale pour améliorer la qualité des ongles »

La présente invention concerne le domaine des produits cosmétiques, pour administration par voie orale, destinés au soin des ongles.

5 En particulier, la présente invention vise à proposer des associations d'actifs utiles pour améliorer la qualité des ongles, diminuer et/ou éviter leurs défauts esthétiques, et/ou améliorer l'aspect esthétique général des ongles.

Plus particulièrement, la présente invention vise à proposer des associations d'actifs aptes à améliorer la microvascularisation des ongles.

10 Comme cela apparaîtra par la suite, il est plus particulièrement question dans le cadre de la présente invention de l'amélioration de la qualité des ongles et de leur aspect esthétique général, notamment chez des individus pré-hypertendus.

 Un ongle ou plaque unguéale est une lame cornée flexible, lisse et translucide, formant une excroissance superficielle de la peau, constituée par des kératinocytes et une
15 matrice très dense et homogène de kératine. Cette dernière maintient soudées entre elles les cellules, et confère à l'ongle sa résistance, sa dureté, sa solidité et sa flexibilité. L'ongle est enveloppé d'un manchon épidermique, ou matrice.

 Sur le plan morphologique, un ongle est constitué d'une partie dorsale, d'une partie intermédiaire, d'une partie ventrale, d'une matrice proximale, d'une matrice
20 intermédiaire, d'une lunule, et du lit de l'ongle. 80 % de l'épaisseur d'un ongle est produite par la matrice proximale, et 20 % de son épaisseur est produite par la matrice intermédiaire et le lit de l'ongle. La partie dorsale est constituée de kératine dure, la partie intermédiaire est la plus épaisse et est formée de kératine moyennement dure, et la partie ventrale est constituée de kératine molle.

25 Le réseau microvasculaire des ongles est particulièrement dense et spécialisé. L'ongle repose sur un réseau microvasculaire en boucles, plus ou moins étirées selon la localisation anatomique de l'ongle, et constitue ainsi une zone d'échanges privilégiée pour l'approvisionnement en nutriments des ongles via le réseau sanguin.

Sur le plan de sa constitution chimique, un ongle contient de l'eau, des lipides, des mucopolysaccharides et des minéraux, tels le sodium, le potassium, le fer, le calcium, le zinc ou le silicium, et des protéines keratiniques.

La qualité générale des ongles, ainsi que leur aspect esthétique général, dépendent notamment de leur constitution chimique, en particulier de leur teneur en eau, en lipides, et en phospholipides. L'apport en nutriments au niveau des ongles est également un facteur important dans la modification de leur qualité.

Les inventeurs ont récemment démontré qu'il existe un lien statistique significatif entre la population pré-hypertendue et la qualité des ongles. En effet, il a été observé que l'état de pré-hypertension prédispose significativement à une moins bonne qualité des ongles, notamment à leur délamination et à leur casse prématurée.

Les individus pré-hypertendus présentent en effet une diminution de la fonctionnalité du réseau microvasculaire des ongles. Ainsi, les ongles de ces individus, moins vascularisés donc moins irrigués, et en conséquence moins nourris, sont affectés dans leur qualité ainsi que dans leur aspect esthétique général.

La pré-hypertension est définie comme étant la partie haute de la plage de normalité de la tension artérielle, un individu se trouvant dans cette plage étant tout de même dit « normotendu ». Ainsi, un individu pré-hypertendu n'est pas malade. On se situe en conséquence en dehors du domaine pathologique que peut représenter par exemple l'hypertension.

Un individu pré-hypertendu est défini comme ayant une pression sanguine systolique allant de 120 à 139 mmHg ou une pression sanguine diastolique allant de 80 à 89 mmHg.

A ce jour, les principales solutions proposées dans le domaine de la qualité des ongles reposent sur la mise en œuvre de vernis à ongles, d'actifs hydratants dans les produits de soin des mains, ou d'un renforcement chimique de l'ongle. Cette dernière solution s'appuie sur l'utilisation d'agents durcisseurs pour ongles, tel que du formaldéhyde à 1-2 %, générant des liaisons croisées dans la kératine. Toutefois, un usage

fréquent de ces produits peut provoquer trop de liaisons croisées, favorisant paradoxalement la fragilité des ongles.

Des implants provisoires, tels que des faux ongles, ont également été proposés dans le domaine de la qualité des ongles, mais ils ont pour principal objectif de cacher la mauvaise qualité des ongles plutôt que de l'empêcher et/ou de restaurer leur qualité. Sur un plan cosmétique, il existe donc un besoin d'être en mesure de diminuer ou d'éviter les différentes altérations esthétiques susceptibles d'affecter les ongles, notamment chez les individus pré-hypertendus, et ainsi d'améliorer la qualité des ongles et leur aspect esthétique général, et donc l'aspect esthétique des doigts, des mains et/ou des pieds.

La métalloprotéine 9 (MMP-9) est une protéase inductible et ubiquitaire capable de dégrader le collagène et l'élastine, dont le rôle dans l'altération de l'élasticité vasculaire en lien avec la pré-hypertension a été mise en évidence (Yasmin Sharon Wallace *et coll.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005). Un lien direct entre une augmentation des taux circulants de MMP-9 et la pré-hypertension a ainsi été établi. En effet, la MMP-9 est un contributeur important à l'établissement d'une perte d'élasticité des parois vasculaires, à la distension anormale des vaisseaux, et en conséquence au développement ou au maintien d'un état de pré-hypertension.

Cette protéase intervient ainsi dans l'altération de la microvascularité des ongles chez les individus pré-hypertendus.

Il ressort donc que la MMP-9 serait une cible potentielle pour agir efficacement sur l'intégrité et la qualité du réseau microvasculaire des ongles.

La caractérisation d'actifs, voire d'une association d'actifs, aptes à inhiber l'activité de la MMP-9 permettrait ainsi de renforcer ou de restaurer le réseau microvasculaire des ongles, notamment dans le cas d'individus pré-hypertendus, permettant ainsi d'améliorer ou de maintenir la qualité des ongles et leur aspect esthétique général.

La présente invention vise précisément à répondre à ce besoin.

Les inventeurs ont ainsi découvert qu'une association comprenant au moins l'acide pétrosélinique et un composant additionnel choisi parmi la taurine, l'arginine, la cystéine, le zinc, et l'un de leurs sels, le lycopène et le zinc, en particulier les sels de Zn (II), et de préférence complexés par un ou plusieurs (poly)hydroxyacides, tel que le gluconate de zinc, s'avère, de manière surprenante, active pour inhiber la MMP-9.

L'efficacité de cette association est d'autant plus surprenante que l'acide pétrosélinique, mis en œuvre sous une forme isolée, ne manifeste aucune activité inhibitrice à l'égard de la MMP-9, comme cela ressort de la partie expérimentale ci-après.

En revanche, l'acide pétrosélinique est déjà connu pour son efficacité pour différentes applications, telles que l'hydratation de la peau sèche dans EP 0 709 084 ou le traitement des pellicules et des démangeaisons du cuir chevelu dans EP 0 116 439.

Comme illustré dans les exemples du présent document, les inventeurs ont en effet constaté qu'une association d'actifs conforme à l'invention s'avère apte à inhiber de façon synergique le niveau basal de synthèse et/ou de libération de la MMP-9 par des kératinocytes.

Plus précisément, une association d'actifs selon l'invention permet d'améliorer efficacement la microvascularité des ongles, d'améliorer la qualité des ongles, ainsi que leur aspect esthétique général, de même que l'aspect esthétique général des doigts, des mains et/ou des pieds.

La présente invention propose en particulier une association d'acide pétrosélinique avec au moins un actif choisi parmi la taurine, l'arginine, la cystéine, et l'un de leurs sels, le lycopène et le zinc, ou l'un de ses sels, en particulier un sel de Zn (II), et de préférence complexé par un ou plusieurs (poly)hydroxyacides, tel que le gluconate de zinc, destinée à une administration par voie orale.

L'invention a donc pour objet principal l'utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs comprenant au moins de l'acide pétrosélinique et au moins un actif choisi parmi la taurine, l'arginine, la cystéine, le zinc, l'un de leurs sels, et le lycopène, pour améliorer la qualité des ongles, de préférence chez un individu pré-hypertendu.

La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs selon l'invention, pour améliorer la microvascularisation des ongles.

5 La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs selon l'invention, pour améliorer l'aspect esthétique général des ongles.

La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs selon l'invention, pour améliorer l'aspect esthétique général des doigts, des mains et/ou des pieds.

10 L'invention vise également l'utilisation d'une association d'actifs selon l'invention, mise en œuvre au sein d'une composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou au sein d'un complément alimentaire.

Une composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou un complément alimentaire selon l'invention confère les mêmes avantages que ceux procurés
15 par l'association conforme à l'invention, tels qu'indiqués précédemment.

Les utilisations selon l'invention sont de préférence destinées à un individu pré-hypertendu.

L'invention concerne également un procédé cosmétique pour améliorer la qualité des ongles et/ou l'esthétique général des ongles, chez un individu en ayant besoin,
20 notamment chez un individu pré-hypertendu, comprenant l'administration, par voie orale, audit individu, d'une association d'actifs, d'une composition ou d'un complément alimentaire conformes à l'invention.

Une association d'actifs, une composition ou un complément alimentaire selon l'invention peut être utilisé quotidiennement pendant plusieurs mois, sans prescription
25 médicale. La présente invention se situe donc clairement en dehors du champ thérapeutique.

La présente invention vise en outre un kit ou ensemble de conditionnement comprenant :

(i) une association d'actifs, ou un complément alimentaire conformes à l'invention, et

5 (ii) un agent anti-fongique destiné à une application par voie topique,

l'association, ou le complément (i) et l'agent anti-fongique (ii) étant destinés à être administrés indépendamment l'un de l'autre, de manière séparée, simultanée ou étalée dans le temps, l'agent anti-fongique (ii) étant de préférence administré avant l'association, ou le complément (i).

10 La présente invention vise également un kit ou ensemble de conditionnement comprenant :

(i) une association d'actifs, ou un complément alimentaire conformes à l'invention, et

15 (ii) un agent hydratant et/ou un agent durcisseur destiné(s) à une application par voie topique,

l'association, ou le complément (i) et l'agent hydratant et/ou l'agent durcisseur (ii) étant destinés à être administrés indépendamment l'un de l'autre, de manière séparée, simultanée ou étalée dans le temps.

20 Selon un mode de réalisation, un kit selon l'invention met en œuvre un agent anti-fongique. Un tel agent peut être choisi parmi les familles des imidazolés, des morpholines ou des pyridones.

Selon un autre mode de réalisation, un kit selon l'invention met en œuvre un agent hydratant et/ou un agent durcisseur.

25 Un agent hydratant conforme à l'invention peut être choisi parmi les vitamines et les huiles. A titre d'exemple d'huile convenant à titre d'agent hydratant, peuvent notamment être cités l'huile d'argan, l'huile de graine de sésame et l'huile de tournesol.

Un agent durcisseur conforme à l'invention peut être choisi parmi les protéines hydrolysées de blé, le pantothénate de calcium ou vitamine B5, le fer, les résines époxy et polyesters, et la nitrocellulose.

5 Par améliorer la qualité des ongles, on entend améliorer leur dureté, et/ou leur solidité, et/ou leur résistance aux chocs et/ou aux facteurs extérieurs agressifs, et/ou leur résistance au dédoublement, et/ou leur aspect lisse, et/ou leur brillance, et/ou leur vitesse de régénération et/ou de pousse, et/ou l'homogénéité de leur couleur, et/ou leur transparence et/ou leur souplesse.

10 Sont particulièrement concernés par les utilisations et procédés selon l'invention les individus pré-hypertendus.

L'invention concerne également un complément alimentaire comprenant une partie des composés formant l'association d'actifs conforme à l'invention dans une première composition, et au moins l'autre partie des composés formant l'association d'actifs dans une deuxième composition, comme kit ou produit de combinaison pour une
15 utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

Il est entendu dans le cadre de la présente invention que « l'utilisation cosmétique par voie orale » recouvre l'utilisation de produits administrés par voie orale, ces produits étant par exemple sous forme de complément alimentaire comme exposé ci-après. Ces produits produisent un effet, au niveau des ongles, sur le plan esthétique, ou
20 encore à visée beauté, par exemple en vue de les protéger, de les maintenir en bon état, et notamment de les embellir.

Association d'actifs

1. Acide pétrosélinique

25 On entend par huile riche en acide pétrosélinique, une huile comprenant au moins 20 % d'acide pétrosélinique et plus préférentiellement plus de 30 % d'acide pétrosélinique.

Alternativement, l'acide pétrosélinique, acide gras mono-insaturé (C18 :1 n-12 ou cis delta 6) ou acide delta-6-cis-octadecénoïque en C18, est mis en œuvre dans une association d'actifs conforme à l'invention.

Les ombellifères sont des plantes dont les fleurs sont disposées en ombelles.

5 Les espèces particulièrement riches en acide pétrosélinique sont les Umbelliferae-Apiacea et Araliaceae. Les plantes du genre *Thapsia* sont également des sources d'acide pétrosélinique (Avato *et al.*, Lipids, 2001, 36, 845). Les espèces de préférence utilisées dans l'invention sont le coriandre, le cerfeuil, la carotte, le céleri, le cumin, le carvi, le persil et l'aneth. L'huile d'ombellifère utilisée selon l'invention peut être extraite des
10 graines de ces ombellifères, par exemple par broyage ou pressage, puis raffinage. L'huile d'ombellifère a une teneur en acide pétrosélinique qui varie selon la graine d'ombellifère dont elle est extraite. Pour une même ombellifère, la teneur en acide pétrosélinique varie aussi selon le pays d'origine de l'ombellifère et selon l'extraction qui peut être plus ou moins complète.

15 L'acide pétrosélinique est également un composé abondant (environ 48 %) de l'huile de graine de *Geranium sanguineum*, ainsi que de l'huile de graines de coriandre *Coriandrum sativum* (environ 65 %).

Selon un mode de réalisation, l'acide pétrosélinique est utilisé dans la présente invention sous forme isolée ou sous la forme d'un extrait végétal en contenant, notamment
20 sous la forme d'une huile.

Ainsi, selon un mode de réalisation, l'utilisation objet de la présente invention est telle que l'acide pétrosélinique est utilisé sous forme d'huile d'ombellifère ou d'huile de *Geranium sanguineum*, de préférence sous la forme d'une huile de coriandre (*Coriandrum sativum*).

25 L'huile d'ombellifère est de préférence choisie parmi une huile de graines de coriandre, de cerfeuil, de carotte, de céleri, de cumin, de carvi, de persil, d'aneth, ou leurs mélanges, l'huile d'ombellifère étant de manière préférée une huile de graines de coriandre (*Coriandrum sativum*).

Les teneurs sont variables selon que l'association d'actifs conformes à l'invention est mise en œuvre dans une composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou sous la forme d'un complément alimentaire.

La teneur en acide pétrosélinique, dans une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale ou dans un complément alimentaire conformes à l'invention, peut être comprise entre 10 et 70 % en poids, notamment entre 15 et 70 % en poids, particulièrement entre 20 et 70 % en poids, par rapport au poids total de ladite association d'actifs.

La teneur en acide pétrosélinique dans une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale ou dans un complément alimentaire conformes à l'invention, peut être telle que la dose journalière dudit acide pétrosélinique est comprise entre 5 et 1000 mg/j, et notamment entre 50 et 650 mg/j.

2. Taurine, arginine, cystéine, zinc et lycopène

Une association d'actifs selon l'invention comprend également au moins un actif choisi parmi la taurine, ou l'hypotaurine, l'arginine, la cystéine, le zinc et le lycopène.

Elle peut également mettre en œuvre au moins l'un des sels de la taurine ou de l'hypotaurine, de l'arginine, de la cystéine ou du zinc. Dans la mesure où l'association selon l'invention est destinée à une mise en œuvre par voie orale chez un individu, les sels pouvant être mis en œuvre sont bien évidemment choisis pour leur totale innocuité. Conviennent à ce titre les sels alcalins ou alcalinoterreux, en particulier les sels de magnésium, manganèse, fer II ou zinc.

En ce qui concerne le zinc, conviennent notamment au sens de l'invention les sels de Zn (II) et de préférence ceux complexés par un ou plusieurs (poly)hydroxyacides.

Selon un mode de réalisation, un sel de zinc mis en œuvre dans une association, une composition ou un complément alimentaire conformes à l'invention est le gluconate de zinc.

La teneur totale en taurine, hypotaurine, arginine et/ou cystéine, ou l'un de leurs sels, dans une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale ou dans un complément alimentaire conformes à l'invention, peut être comprise entre 5 et 90 % en poids, notamment entre 5 et 50 % en poids, particulièrement entre 5 et 40 % en poids, par rapport au poids total de ladite association d'actifs.

La teneur totale en taurine, hypotaurine, arginine et/ou cystéine, ou l'un de leurs sels, dans une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale ou dans un complément alimentaire conformes à l'invention, peut être telle que la dose journalière de ladite taurine, arginine et/ou cystéine est comprise entre 10 et 700 mg/j, et notamment entre 50 et 250 mg/j.

La teneur en zinc, ou en l'un de ses sels, en particulier en gluconate de zinc, dans une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale ou dans un complément alimentaire conformes à l'invention peut être comprise entre 0,001 % et 40 % en poids, notamment entre 0,01 et 40 % en poids, particulièrement entre 0,1 et 20 % en poids, par rapport au poids total de l'association d'actifs.

La teneur en zinc, ou en l'un de ses sels, notamment en gluconate de zinc, dans une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale ou dans un complément alimentaire conformes à l'invention, peut être telle que la dose journalière dudit zinc ou l'un de ses sels est comprise entre 0,01 et 300 mg/j, notamment entre 0,1 et 200 mg/j, particulièrement entre 1 et 100 mg/j.

Le lycopène est un pigment naturel que l'on trouve dans les fruits mûrs, particulièrement dans la tomate, ou synthétisé, notamment à partir d'un champignon, *Blakeslea trispora*. Il appartient à la famille des caroténoïdes et sa structure est proche de celle du β -carotène.

Il peut en particulier être vendu par la société Lycored sous la dénomination Lyc-O-Mato®.

De préférence, l'association d'actifs conforme à l'invention comprend, outre de l'acide pétrosélinique, au moins du lycopène.

La teneur en lycopène dans une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale ou dans un complément alimentaire conformes à l'invention, peut être comprise entre 0,1 % et 30 % en poids, notamment entre 0,1 % et 20 % en poids, particulièrement entre 0,1 % et 10 % en poids, par rapport au poids total de l'association d'actifs.

La teneur en lycopène dans une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale, ou dans un complément alimentaire conforme à l'invention, peut être telle que la dose journalière dudit lycopène est comprise entre 0,1 et 20 mg/j, et notamment entre 0,5 et 10 mg/j.

De préférence, de la taurine, ou au moins l'un de ses sels, est mise en œuvre dans une association d'actifs conforme à l'invention. Autrement dit, l'association d'actifs selon l'invention comprend de préférence, voire est constituée, au moins de l'acide pétrosélinique et de taurine.

De préférence, du lycopène est mis en œuvre dans une association d'actifs conforme à l'invention. Autrement dit, l'association d'actifs selon l'invention comprend de préférence au moins de l'acide pétrosélinique et du lycopène.

De préférence, de l'arginine est mise en œuvre dans une association d'actifs conforme à l'invention. Autrement dit, l'association d'actifs selon l'invention comprend de préférence au moins de l'acide pétrosélinique et de l'arginine.

De préférence, du zinc ou l'un de ses sels est mis en œuvre dans une association d'actifs conforme à l'invention. Autrement dit, l'association d'actifs selon l'invention comprend de préférence au moins de l'acide pétrosélinique et du zinc ou l'un de ses sels, de préférence du gluconate de zinc.

De préférence, de la cystéine est mise en œuvre dans une association d'actifs conforme à l'invention. Autrement dit, l'association d'actifs selon l'invention comprend de préférence au moins d'acide pétrosélinique et de la cystéine.

Une composition, ou un complément alimentaire selon l'invention, peut également comprendre au moins un agent choisi parmi un tripeptide d'hydrolysate de lait Val-Pro-Pro et/ou Ile-Pro-Pro, un concentré aqueux de tomate, un flavonoïde, du CoQ10, de l'acétyl carnitine, de l'acide alpha lipoïque et de la citrulline.

- 5 Selon un mode de réalisation, une composition ou un complément alimentaire selon l'invention comprend du zinc ou l'un de ses sels.

Comme indiqué précédemment, le sel de zinc préféré selon l'invention est le gluconate de zinc.

- 10 Ainsi, selon un mode de réalisation préféré de l'invention, une composition, un complément alimentaire selon l'invention comprend de l'acide pétrosélinique, de la taurine et du zinc, en particulier du gluconate de zinc.

Selon un mode de réalisation, une composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou complément alimentaire conforme à l'invention comprend :

- 15 (i) de l'acide pétrosélinique, en une teneur comprise entre 10 et 70 % en poids, notamment entre 15 et 70 % en poids, particulièrement entre 20 et 70 % en poids, par rapport au poids total de l'association d'actifs ;

- 20 (ii) de la taurine, en une teneur comprise entre 5 et 90 % en poids, notamment entre 5 et 50 % en poids, particulièrement entre 5 et 40 % en poids, par rapport au poids total de l'association d'actifs ; et

- 25 (iii) optionnellement du zinc ou l'un de ses sels, de préférence un (poly)hydroxyacide de zinc, préférentiellement du gluconate de zinc, en une teneur comprise entre 0,001 et 40 % en poids, notamment entre 0,01 et 40 % en poids, particulièrement entre 0,1 et 20 % en poids, par rapport au poids total de l'association d'actifs ;

- (iv) optionnellement de la vitamine D3, en une teneur comprise entre 0,0001 et 1,0 % en poids, notamment entre 0,0001 et 0,5 % en poids, particulièrement entre 0,0001 et 0,1 % en poids, par rapport au poids total de l'association d'actifs ; et/ou

(v) optionnellement de la vitamine E ou l'un de ses dérivés, de préférence de l'acétate de tocophérol, en une teneur comprise entre 0,01 et 10 % en poids, notamment entre 0,1 et 10 % en poids, particulièrement entre 0,2 et 5 % en poids, par rapport au poids total de l'association d'actifs.

- 5 Selon un mode de réalisation particulier, une composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou un complément alimentaire conformes à l'invention comprend les ingrédients i) et ii) et optionnellement l'ingrédient iii) indiqués précédemment.

- 10 Selon un mode de réalisation particulier, une composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou un complément alimentaire conformes à l'invention comprend les ingrédients i) à v) suivants, pris ensembles ou indépendamment :

(i) de l'acide pétrosélinique, en une teneur comprise entre 1 et 70 % en poids, notamment entre 10 et 70 % en poids, particulièrement entre 20 et 70 % en poids par rapport au poids total de la composition ou du complément ;

- 15 (ii) de la taurine, en une teneur comprise entre 5 et 90 % en poids, notamment entre 5 et 50 % en poids, particulièrement entre 5 et 40 % en poids, par rapport au poids total de la composition ou du complément ; et/ou

- 20 (iii) au moins un (poly)hydroxyacide de zinc, de préférence du gluconate de zinc, en une teneur comprise entre 0,001 et 40 % en poids, notamment entre 0,01 et 40 % en poids, particulièrement entre 0,1 et 20 % en poids, par rapport au poids total de la composition ou du complément ;

(iv) optionnellement de la vitamine D3, en une teneur comprise entre 0,0001 et 1,0 % en poids, notamment entre 0,0001 et 0,5 % en poids, particulièrement entre 0,0001 et 0,1 % en poids, par rapport au poids total de la composition ou du complément ; et/ou

- 25 (v) optionnellement de la vitamine E ou l'un de ses dérivés, de préférence de l'acétate de tocophérol, en une teneur comprise entre 0,01 et 10 % en poids, notamment entre 0,1 et 10 % en poids, particulièrement entre 0,2 et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition ou du complément.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou le complément alimentaire conformes à l'invention comprend l'ensemble des ingrédients (i) à (v) susmentionnés.

Une telle composition de type complément alimentaire ou composition orale
5 conforme à l'invention peut en particulier présenter les teneurs suivantes :

10

Composants	% en poids par rapport au poids total de la composition
Acide pétrosélinique	54,9 (<i>apporté par l'huile de graines de coriandre</i>)
Gluconate de zinc	6,3 (dont 13,6 % de matière active)
Taurine	18,7 (dont 98,5 % de matière active)
Vitamine E	1,0 (dont 67 % de matière active)
Vitamine D3	0,03 (dont 2,5 % de matière active)

15

Pour l'ingestion, de nombreuses formes de réalisation de compositions orales, et notamment de compléments alimentaires sont possibles. Leur formulation est réalisée par les procédés usuels pour produire des dragées, gélules, gels, émulsions, comprimés, tablettes ou capsules molles.

20

Selon la présente invention, une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale, ou un complément alimentaire conformes à l'invention peut en outre comprendre au moins une vitamine choisie parmi la vitamine B1, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, et notamment D3, et le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, notamment ester tel que l'acétate ou le palmitate de tocophérol, de préférence de l'acétate de tocophérol.

25

Selon un mode de réalisation, une composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou un complément alimentaire conformes à la présente invention comprend de préférence au moins de la vitamine E ou l'un de ses dérivés et/ou de la vitamine D, préférentiellement de la vitamine D3 et/ou de l'acétate de tocophérol.

Selon un mode de réalisation particulier, une composition cosmétique destinée à une administration par voie orale ou un complément alimentaire conformes à la présente invention comprend de la vitamine D3 et de l'acétate de tocophérol.

5 Ainsi, selon un mode de réalisation, une composition cosmétique destinée à l'administration par voie orale, ou un complément alimentaire conformes à l'invention comprend de l'acide pétrosélinique, de la taurine, du zinc ou l'un de ses sels, de préférence du gluconate de zinc, de la vitamine D3 et de l'acétate de tocophérol.

10 Les compositions ou compléments alimentaires selon l'invention peuvent en outre comprendre au moins un actif choisi parmi de la glucosamine, du collagène ou de l'acide hyaluronique.

15 Les compositions ou compléments alimentaires selon l'invention peuvent en outre comprendre au moins un actif choisi parmi de l'extrait de romarin, de l'acide rosmarinique, de l'acide carnosique, la curcumine, de l'extrait d'écorce de pin, du pycnogenol, de la berberine, de l'extrait de Boswellia, de l'émodyne, du sésamol, du sulforaphane, de l'extrait de brocoli, du resvératrol, de l'extrait de raisin, du 6-Shogaol, de l'extrait de cassis, de l'extrait d'aubergine, de l'entérolactone, de l'extrait de nêfle du japon, de l'oleuropéine, de l'acide pachymique, du ptérostilbène, de l'hydroxytyrosol et les acides gras polyinsaturés et mono insaturés PUFA et MUFA, oméga 3 et oméga 6.

20 Les compositions orales ou les compléments alimentaires selon l'invention peuvent en outre comprendre au moins un probiotique, un prébiotique ou un mélange de probiotiques et un mélange de prébiotiques. A titre de microorganismes probiotiques, on peut notamment citer *Lactobacillus johnsonii* ou *Lactobacillus paracasei*.

Les compositions selon l'invention, destinées à une administration par voie orale, peuvent comprendre l'intégralité ou une partie seulement de la dose journalière.

25 Autrement dit, une à trois compositions peuvent être administrées par jour.

Typiquement, la durée de ce traitement cosmétique destinée à une administration par voie orale peut être supérieure à 4 semaines, notamment de 4 à 24 semaines, avec le cas échéant une ou plusieurs périodes d'interruption.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif.

Exemple 1

5 **Caractérisation des ongles fragilisés/dédoublés *versus* ongles normaux en relation avec un état de pré-hypertension.**

Soixante-dix femmes en bonne santé, âgées de 18 à 50 ont été incluses dans l'étude indiquée dans la suite du présent texte. Sur ces 70 femmes, 35 avaient des ongles fragilisés/dédoublés et 35 des ongles normaux.

10 Le caractère fragilisé des ongles a été confirmé par une évaluation clinique utilisant l'échelle publiée précédemment par Van de Kerkhof (**van de Kerkhof PC, Pasch MC, Scher RK, Kerscher M, Gieler U, Haneke E, Fleckman P.** Brittle nail syndrome: a pathogenesis-based approach with a proposed grading system. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Oct;53(4):644-51.), échelle qui prend en compte l'onychoschizie (dédoublement
15 transversal et lamellaire) et l'onychorrexie (stries et cassures longitudinales) des ongles testés. Ces évaluations ont été réalisées sur l'ongle le plus abimé choisi par le clinicien sur l'une des deux mains.

Au cours de cette étude, une mesure de la pression artérielle a été effectuée selon une méthode bien connue de l'homme de métier.

20 De manière toute à fait surprenante, il a été mis en évidence une différence statistiquement significative de la pression systolique chez les sujets présentant des ongles fragilisés/dédoublés en comparaison de la population présentant des ongles normaux.

	Ongles normaux (n=42)	Ongles fragilisés/dédoublés (n=42)	Comparaison inter-groupe (p-value) t-test
Pression systolique (mmHg)	114.929 ± 10.538	121.238 ± 10.529	S, p=0.007

La présente invention concerne également :

1. Utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs comprenant au moins de l'acide pétrosélinique et au moins un actif choisi dans le groupe constitué de la taurine, l'arginine, la cystéine, le zinc, l'un de leurs sels, et le lycopène, afin d'améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; ou la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci.
2. L'utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs comprenant au moins de l'acide pétrosélinique et au moins un actif choisi dans le groupe constitué par la taurine, l'arginine, la cystéine, le zinc, l'un de leurs sels, et le lycopène, pour améliorer la qualité de la microvascularisation des ongles.
3. L'utilisation selon l'aspect 1 ou 2, pour améliorer l'aspect esthétique général des ongles.
4. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 3, destinée à un individu pré-hypertendu.
5. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 4, dans laquelle ledit acide pétrosélinique est utilisé sous une forme isolée ou sous la forme d'un extrait végétal en contenant.
6. L'utilisation selon l'aspect 5, dans laquelle ledit acide pétrosélinique est utilisé sous la forme d'une huile.
7. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 6, dans laquelle ledit acide pétrosélinique est utilisé sous forme d'huile d'ombellifère ou de *Geranium sanguineum*.
8. L'utilisation selon l'aspect 7, dans laquelle ladite huile d'ombellifère est choisie dans le groupe constitué des huiles de graines de coriandre, de cerfeuil, de carotte, de céleri, de cumin, de carvi, de persil, d'aneth, et leurs mélanges.
9. L'utilisation selon l'aspect 8, dans laquelle ladite huile d'ombellifère est sous la forme d'une huile de graines de coriandre.

10. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et la taurine.

11. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et le lycopène.

12. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et l'arginine.

13. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et le zinc.

14. L'utilisation selon l'aspect 13, où ledit zinc est un sel de Zn (II).

15. L'utilisation selon l'aspect 14, où ledit zinc est complexé par un ou plusieurs (poly)hydroxyacides.

16. L'utilisation selon l'aspect 15, où ledit zinc complexé est du gluconate de zinc.

17. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et la cystéine.

18. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 1 à 17, dans laquelle l'association d'actifs est mise en œuvre au sein d'un complément alimentaire.

19. L'utilisation selon l'aspect 18, dans laquelle le complément alimentaire comprend en outre au moins un agent choisi dans le groupe constitué de : un tripeptide d'hydrolysate de lait, un concentré aqueux de tomate, un flavonoïde, du CoQ10, de l'acétyl carnitine, de l'acide alpha lipoïque et de la citrulline.

20. L'utilisation selon l'aspect 19, dans laquelle le tripeptide d'hydrolysate de lait est : Val-Pro-Pro ou Ile-Pro-Pro.

21. L'utilisation selon l'aspect 13 ou 14, dans laquelle ledit complément alimentaire comprend:

(i) l'acide pétrosélinique, sous forme isolée ou sous la forme d'une huile d'ombellifère, et en une teneur comprise entre 10 et 70 % en poids, du poids total de l'association d'actifs ; et

(ii) la taurine, ou l'un de ses sels, en une teneur comprise entre 5 et 90 % en poids, du poids total de l'association d'actif.

22. L'utilisation selon l'aspect 21, dans laquelle ledit complément alimentaire comprend :

(i) l'acide pétrosélinique, sous la forme d'une huile de graines de coriandre, en une teneur entre 15 et 70 % en poids, du poids total de l'association d'actifs ;

(ii) la taurine, ou l'un de ses sels, en une teneur comprise entre 5 et 50 % en poids, du poids total de l'association d'actif; et

(iii) le zinc, ou l'un de ses sels, en une teneur comprise entre 0,001 et 40 % en poids, du poids total de l'association d'actifs.

23. L'utilisation selon l'aspect 21, dans laquelle ledit complément alimentaire comprend :

(i) l'acide pétrosélinique, sous la forme d'une huile de graines de coriandre, en une teneur entre 20 et 70 % en poids, du poids total de l'association d'actifs ;

(ii) la taurine, ou l'un de ses sels, en une teneur comprise entre 5 et 40 % en poids, du poids total de l'association d'actif; et

(iii) une teneur comprise entre 0,01 et 40 % en poids, du poids total de l'association d'actifs de gluconate de zinc.

24. L'utilisation selon l'aspect 23, où ledit gluconate de zinc, est présent en une teneur comprise entre 0,1 et 20 % en poids.

25. L'utilisation selon l'un quelconque des aspects 19 à 24, dans laquelle le complément alimentaire comprend en outre au moins une vitamine choisie dans le groupe constitué par la vitamine B1, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, et la vitamine E ou ses dérivés.

26. L'utilisation selon l'aspect 25, dans laquelle le complément alimentaire comprend en outre de la vitamine D ou de la vitamine E ou l'un de ses dérivés, ou une combinaison de ceux-ci.

27. L'utilisation selon l'aspect 26, dans laquelle la vitamine D comprise dans le complément alimentaire est la vitamine D3.

28. L'utilisation selon l'aspect 26 ou 27, dans laquelle la vitamine E ou l'un de ses dérivés comprise dans le complément alimentaire est l'acétate de tocophérol.

29. Utilisation selon l'un quelconque des aspects 25 à 28, dans laquelle le complément alimentaire comprend l'acide pétrosélinique, la taurine, du gluconate de zinc, de la vitamine D3 et de l'acétate de tocophérol.

30. Procédé cosmétique pour améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci chez un individu en ayant besoin, comprenant l'administration, par voie orale, audit individu, d'une association d'actifs telle que définie dans l'un quelconque des aspects 1 à 18, ou d'un complément alimentaire tel que défini dans l'un quelconque des aspects 19 à 29.

31. Le procédé selon l'aspect 30, où ledit individu est un individu pré-hypertendu.

32. Complément alimentaire pour améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; ou la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci, ledit complément comprenant une partie des composés formant l'association d'actifs telle que définie dans l'un quelconque des aspects 1 à 18 dans une première composition, et au moins l'autre partie des composés formant ladite association d'actifs dans une deuxième composition, comme kit ou produit de combinaison pour une utilisation simultanée ou séparée dans le temps sous réserve que les périodes d'activités des composés formant ladite association d'actifs se recouvrent en totalité ou en partie.

33. Kit pour améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; ou la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci, ledit kit comprenant:

(i) une association d'actifs, telle que définie dans l'un quelconque des aspects 1 à 18, ou un complément alimentaire tel que défini dans l'un quelconque des aspects 19 à 29, et

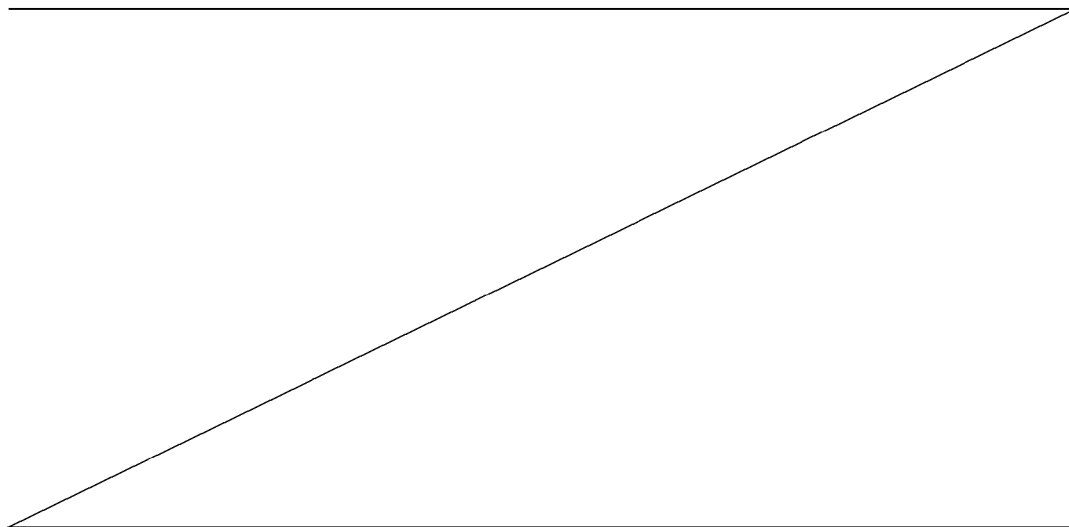
(ii) un agent anti-fongique destiné à une application par voie topique, l'association, ou le complément (i) et l'agent anti-fongique (ii) étant destinés à être administrés indépendamment l'un de l'autre, de manière simultanée ou séparée dans le temps.

34. Kit selon l'aspect 33, l'agent anti-fongique (ii) étant administré avant l'association, ou le complément (i).

35. Kit pour améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci, ledit kit comprenant :

(i) une association d'actifs, telle que définie dans l'un quelconque des aspects 1 à 18, ou un complément alimentaire tel que défini dans l'un quelconque des aspects 19 à 29, et

(ii) un agent hydratant ou un agent durcisseur, ou une combinaison de ceux-ci destiné à une application par voie topique, l'association ou le complément (i) et l'agent hydratant ou l'agent durcisseur (ii) étant destinés à être administrés indépendamment l'un de l'autre, de manière simultanée ou séparée dans le temps.



L'état de pré-hypertension correspond dans JNC VII à une pression systolique comprise entre 120-139 mmHg (*JNC VII Express. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. National Institute of Health; Washington DC 2003; Publication n°03-5233*). La population
5 de femmes présentant des ongles fragilisés/dédoubleés incluses dans cette étude peut donc être considérée comme une population saine présentant une pré-hypertension.

Exemple 2

**Mise en évidence de l'effet inhibiteur d'associations d'actifs selon
10 l'invention sur la synthèse/libération basale de MMP-9 par des kératinocytes épidermiques humains.**

De nombreux types cellulaires sont capables de produire de la MMP-9 : les cellules endothéliales, les cellules immunitaires, les cellules conjonctives et les kératinocytes.

15 Les kératinocytes cutanés humains ont été choisis comme modèle expérimental d'évaluation *in vitro* en raison de leur grande disponibilité et de leur facilité de mise en œuvre, ainsi que pour leur analogie avec les cellules endothéliales dans la mesure où elles contribuent à la formation d'épithéliums.

En effet, les cellules endothéliales capillaires sont plus difficiles à obtenir. De
20 même, leur grande sensibilité aux protéases ne permet pas, contrairement aux kératinocytes en culture, de tester simplement et de façon reproductible l'effet des agents modulateurs de ces MMPs. Cela est notamment dû à des effets inhibiteurs sur la croissance de ces cellules des produits de dégradation (angiostatines) produits par la plupart des MMPs (Brauer *et al.* BMC Biochemistry 2011, 12:38).

25 Par ailleurs, dans l'ongle, comme dans le cheveu, il existe une forte proximité anatomique entre les kératinocytes et les vaisseaux, suggérant que les kératinocytes peuvent aussi être une des sources de production de MMP-9 capable d'altérer la physiologie des vaisseaux et des ongles.

Des actifs conformes à l'invention sous forme isolée ou non ont été testés sur des kératinocytes épidermiques humains normaux (NHEK) afin de déterminer leur effet sur le niveau basal de synthèse et/ou de libération de la métalloprotéinase 9 (MMP-9) par ces cellules.

- 5 Le Tableau I ci-après rend compte de la nature des composés testés (seuls ou en association – 1^{ère} colonne) et des résultats obtenus (2^{ème} colonne).

Ce test a été réalisé sur des cellules cultivées à 37°C, 5 % CO₂. Le milieu de culture est du Keratinocyte-SFM complété avec du facteur de croissance épidermique (EGF) à 0,25 ng/ml, de l'extrait puituitaire (EP) à 25 µg/ml et de la gentamycine à
10 25 µg/ml.

Les kératinocytes ont été cultivés dans le milieu de culture indiqué ci-dessus pendant 24 h. Les cellules ont ensuite été traitées, ou non (pour le témoin), par les composés ou associations de composés indiquées dans le Tableau I ci-après, et incubées pendant 24 h aux doses indiquées dans le Tableau I.

- 15 A la fin de cette incubation, les surnageants de culture ont été collectés et conservés afin de doser les quantités de MMP-9 sécrétées à l'aide du kit de dosage ELISA R&D Systems de Référence DY911.

Les comparaisons intergroupes ont été réalisées à l'aide du test T de Student bilatéral non apparié.

- 20 Les variations de quantités mesurées sont indiquées dans le Tableau I ci-après.

Tableau I

Composés/Associations de composés testés	% de synthèse/libération basale de MMP-9 par des kératinocytes
Acide pétrosélinique seul (0,1 µM)	-12 % (ns)

Arginine seule (1,7 µg/ml)	-11 % (ns)
Arginine (1,7 µg/ml) + Acide pétrosélinique (0,1 µM)	-33 %*
Taurine seule (1,2 µg/ml)	+11 % (ns)
Taurine (1,2 µg/ml) + Acide pétrosélinique (0,1 µM)	-27 %*
Cystéine seule (1,2 µg/ml)	-12 % (ns)
Cystéine (1,2 µg/ml) + Acide pétrosélinique (0,1 µM)	-30 %*
Lyc-o-mato seul (10 ⁻⁵ %)	+26 % (ns)
Lycomato (10⁻⁵ %) + Acide pétrosélinique (0,1 µM)	-24 %*

(ns) : non significatif par rapport au niveau basal de synthèse et/ou de libération de la MMP-9.

* : significatif par rapport au niveau basal de synthèse et/ou de libération de
5 la MMP-9.

Tout d'abord, on peut constater que l'ensemble des composés testés, lorsqu'ils sont mis en œuvre individuellement, n'inhibent pas de façon significative le niveau basal de synthèse et/ou de libération de la MMP-9. Certains composés (le lycomato et la taurine) présentent même une tendance inverse et modérée, sans que celle-ci ne soit cependant
10 significative.

Au contraire, les associations d'actifs conformes à l'invention présentent bien une inhibition significative du niveau basal de synthèse et/ou de libération de la MMP-9.

En effet, on peut observer une diminution de la quantité de MMP-9 dans le milieu de culture des kératinocytes traités par rapport à la quantité présente en l'absence de traitement, ou même en présence de chacun des éléments testés pris individuellement. Cela indique en conséquence une diminution du niveau basal de synthèse et/ou de libération de la MMP-9 par ces cellules en présence d'une association d'actifs selon l'invention.

C'est donc bien un effet synergique des associations conformes à l'invention qui est ici observé et démontré. En effet, des actifs n'ayant aucun effet individuellement sur la synthèse et/ou la libération de la MMP-9 par des kératinocytes présentent toutefois un tel effet lorsqu'ils sont associés conformément à la présente invention.

Exemple 3

Composition pour la voie orale sous forme de capsule molle.

Ingrédients	(mg/capsule molle)
Huile de graines de coriandre (65 % acide pétrosélinique)	300
Taurine	76,10
Gluconate de zinc	25,75
Vitamine E	4,10
Vitamine D3	0,115
Excipients	
Huile de coco, raffinée	112
Cire d'abeille, Jaune, Cera flava	22
Lécithine de tournesol	10
Capsule	
Gélatine de poisson	144,6
Glycérol	58,6
Eau purifiée	6,8

Lorsque cette composition est administrée à un individu par voie orale, à raison de deux capsules par jour, on peut observer une amélioration de la qualité et de l'aspect esthétique général des ongles chez cet individu.

Ces effets sont encore plus visibles lorsque l'individu testé est pré-hypertendu, dans la mesure où ses ongles sont, avant le test, d'une faible qualité, et présentent un faible, voire un mauvais aspect esthétique général.

Une association d'actifs selon l'invention permet un meilleur apport en nutriments par le sang des cellules perfusées par ces micro-vaisseaux ainsi protégées vis-à-vis des atteintes liées à l'activité des MMP-9, et en conséquence une meilleure qualité ainsi qu'un meilleur aspect esthétique général de l'ongle et de la peau qui l'entoure.

Exemple 4

Composition pour la voie orale sous forme d'émulsion en stick.

Ingrédients	(g/stick)
Huile de graines de coriandre (dont 65 % d'acide pétroselinique)	0,65
Taurine	0,0515
Vitamine E	0,0082
Lycopène	0,005
Excipients	
Eau	1,722
Sucre	0,911
Fructose	0,911
Microcristalline cellulose	0,032
Carboxymethyl cellulose sodique	0,004
Mélange naturel de tocophérols	0,034
Huile de tournesol	3,015
Arôme naturel de citron	0,034

Sorbate de potassium	0,013
Acide citrique	0,013
Alginate de propylène glycol	0,010

5

Exemple 5**Composition pour la voie orale sous forme de capsule molle.**

10

Ingrédients	(mg/capsule molle)
Huile de graines de coriandre (65% acide petroselinique)	300
Arginine	82
Cystéine	25
Vitamine E	4,10
Excipients	
Huile de coco, raffinée	112
Cire d'abeille, jaune, Cera flava	22
Lécithine de tournesol	10
Capsule	
Gélatine de poisson	144,6
Glycérol	58,6
Eau purifiée	6,8

15

REVENDICATIONS

1. Utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs comprenant au moins
5 de l'acide pétrosélinique et au moins un actif choisi dans le groupe constitué de la taurine, l'arginine, la cystéine, le zinc, l'un de leurs sels, et le lycopène, afin d'améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; ou la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci.
- 10 2. L'utilisation cosmétique, par voie orale, d'une association d'actifs comprenant au moins de l'acide pétrosélinique et au moins un actif choisi dans le groupe constitué par la taurine, l'arginine, la cystéine, le zinc, l'un de leurs sels, et le lycopène, pour améliorer la qualité de la microvascularisation des ongles.
- 15 3. L'utilisation selon la revendication 1 ou 2, pour améliorer l'aspect esthétique général des ongles.
4. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, destinée à un individu pré-hypertendu.
5. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle ledit acide pétrosélinique est utilisé sous une forme isolée ou sous la forme d'un extrait végétal en contenant.
- 20 6. L'utilisation selon la revendication 5, dans laquelle ledit acide pétrosélinique est utilisé sous la forme d'une huile.
7. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle ledit acide pétrosélinique est utilisé sous forme d'huile d'ombellifère ou de *Geranium sanguineum*.
- 25 8. L'utilisation selon la revendication 7, dans laquelle ladite huile d'ombellifère est choisie dans le groupe constitué des huiles de graines de coriandre, de cerfeuil, de carotte, de céleri, de cumin, de carvi, de persil, d'aneth, et leurs mélanges.
9. L'utilisation selon la revendication 8, dans laquelle ladite huile d'ombellifère est sous la forme d'une huile de graines de coriandre.

10. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et la taurine.

11. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et le lycopène.

5 12. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et l'arginine.

13. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et le zinc.

14. L'utilisation selon la revendication 13, où ledit zinc est un sel de Zn (II).

10 15. L'utilisation selon la revendication 14, où ledit zinc est complexé par un ou plusieurs (poly)hydroxyacides.

16. L'utilisation selon la revendication 15, où ledit zinc complexé est du gluconate de zinc.

15 17. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle l'association d'actifs comprend au moins l'acide pétrosélinique et la cystéine.

18. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, dans laquelle l'association d'actifs est mise en œuvre au sein d'un complément alimentaire.

20 19. L'utilisation selon la revendication 18, dans laquelle le complément alimentaire comprend en outre au moins un agent choisi dans le groupe constitué de : un tripeptide d'hydrolysate de lait, un concentré aqueux de tomate, un flavonoïde, du CoQ10, de l'acétyl carnitine, de l'acide alpha lipoïque et de la citrulline.

20. L'utilisation selon la revendication 19, dans laquelle le tripeptide d'hydrolysate de lait est : Val-Pro-Pro ou Ile-Pro-Pro.

25 21. L'utilisation selon la revendication 13 ou 14, dans laquelle ledit complément alimentaire comprend:

(i) l'acide pétrosélinique, sous forme isolée ou sous la forme d'une huile d'ombellifère, et en une teneur comprise entre 10 et 70 % en poids, du poids total de l'association d'actifs ; et

(ii) la taurine, ou l'un de ses sels, en une teneur comprise entre 5 et 90 % en poids, du poids total de l'association d'actif.

22. L'utilisation selon la revendication 21, dans laquelle ledit complément alimentaire comprend :

5 (i) l'acide pétrosélinique, sous la forme d'une huile de graines de coriandre, en une teneur entre 15 et 70 % en poids, du poids total de l'association d'actifs ;

(ii) la taurine, ou l'un de ses sels, en une teneur comprise entre 5 et 50 % en poids, du poids total de l'association d'actif; et

10 (iii) le zinc, ou l'un de ses sels, en une teneur comprise entre 0,001 et 40 % en poids, du poids total de l'association d'actifs.

23. L'utilisation selon la revendication 21, dans laquelle ledit complément alimentaire comprend :

(i) l'acide pétrosélinique, sous la forme d'une huile de graines de coriandre, en une teneur entre 20 et 70 % en poids, du poids total de l'association d'actifs ;

15 (ii) la taurine, ou l'un de ses sels, en une teneur comprise entre 5 et 40 % en poids, du poids total de l'association d'actif; et

(iii) une teneur comprise entre 0,01 et 40 % en poids, du poids total de l'association d'actifs de gluconate de zinc.

20 24. L'utilisation selon la revendication 23, où ledit gluconate de zinc, est présent en une teneur comprise entre 0,1 et 20 % en poids.

25. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 19 à 24, dans laquelle le complément alimentaire comprend en outre au moins une vitamine choisie dans le groupe constitué par la vitamine B1, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, et la vitamine E ou ses dérivés.

25 26. L'utilisation selon la revendication 25, dans laquelle le complément alimentaire comprend en outre de la vitamine D ou de la vitamine E ou l'un de ses dérivés, ou une combinaison de ceux-ci.

27. L'utilisation selon la revendication 26, dans laquelle la vitamine D comprise dans le complément alimentaire est la vitamine D3.

28. L'utilisation selon la revendication 26 ou 27, dans laquelle la vitamine E ou l'un de ses dérivés comprise dans le complément alimentaire est l'acétate de tocophérol.

5 29. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25 à 28, dans laquelle le complément alimentaire comprend l'acide pétrosélinique, la taurine, du gluconate de zinc, de la vitamine D3 et de l'acétate de tocophérol.

10 30. Procédé cosmétique pour améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci chez un individu en ayant besoin, comprenant l'administration, par voie orale, audit individu, d'une association d'actifs telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou d'un complément alimentaire tel que défini dans l'une quelconque des revendications 19 à 29.

15 31. Le procédé selon la revendication 30, où ledit individu est un individu pré-hypertendu.

20 32. Complément alimentaire pour améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; ou la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci, ledit complément comprenant une partie des composés formant l'association d'actifs telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 18 dans une première composition, et au moins l'autre partie des composés formant ladite association d'actifs dans une deuxième composition, comme kit ou produit de combinaison pour une utilisation simultanée ou séparée dans le temps sous réserve que les périodes d'activités des composés formant ladite association d'actifs se recouvrent en totalité ou en partie.

25 33. Kit pour améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; ou la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci, ledit kit comprenant:

30 (i) une association d'actifs, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un complément alimentaire tel que défini dans l'une quelconque des revendications 19 à 29, et

(ii) un agent anti-fongique destiné à une application par voie topique, l'association, ou le complément (i) et l'agent anti-fongique (ii) étant destinés à être administrés indépendamment l'un de l'autre, de manière simultanée ou séparée dans le temps.

34. Kit selon la revendication 33, l'agent anti-fongique (ii) étant administré avant
5 l'association, ou le complément (i).

35. Kit pour améliorer la dureté; la solidité; la résistance aux chocs ou aux facteurs extérieurs agressifs; la résistance au dédoublement; l'aspect lisse; la brillance; la vitesse de régénération ou de pousse; l'homogénéité de la couleur; la transparence; la souplesse des ongles, ou une combinaison de celles-ci, ledit kit comprenant :

10 (i) une association d'actifs, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un complément alimentaire tel que défini dans l'une quelconque des revendications 19 à 29, et

(ii) un agent hydratant ou un agent durcisseur, ou une combinaison de ceux-ci destiné à une application par voie topique,
15 l'association ou le complément (i) et l'agent hydratant ou l'agent durcisseur (ii) étant destinés à être administrés indépendamment l'un de l'autre, de manière simultanée ou séparée dans le temps.