

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication :

**2 984 129**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

**11 61621**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 8/64** (2013.01), A 61 K 38/17, A 61 P 17/00,  
A 61 Q 19/00, C 07 K 14/47

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 14.12.11.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 21.06.13 Bulletin 13/25.

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

⑥③ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

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

⑦② Inventeur(s) : GUENICHE AUDREY et CASTIEL ISA-  
BELLE.

⑦③ Titulaire(s) : L'OREAL Société anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET NONY.

⑤④ **UTILISATION DE LA PROTEINE MMP-12 DANS LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DES ETATS  
PELLICULAIRES DU CUIR CHEVELU.**

⑤⑦ La présente invention concerne l'utilisation cosmé-  
tique d'une quantité efficace d'au moins un actif consistant  
en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides  
aminés avec une métalloprotéinase MMP-12 de séquence  
choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO:  
3, ou un fragment C-terminal dudit polypeptide, pour préve-  
nir et/ou traiter les états pelliculaires du cuir chevelu, ledit  
polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence  
KDXXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou  
l'acide glutamique

**FR 2 984 129 - A1**



La présente invention vise principalement à proposer un nouvel actif pour la prévention et/ou le traitement des états pelliculaires du cuir chevelu.

La présente invention concerne l'utilisation, notamment cosmétique, d'une quantité efficace d'au moins un actif consistant en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3 indiquée ci-après, ou un fragment C-terminal de ce polypeptide, comme actif pour prévenir et/ou traiter les états pelliculaires du cuir chevelu. Un polypeptide conforme à l'invention comprend la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

La peau est un tissu dont les cellules sont jointives, et solidaires les unes des autres. Le tissu cutané forme un revêtement externe comprenant des glandes sébacées ou sudoripares, et des follicules pileux. La peau, et notamment le cuir chevelu, sont des épithéliums à renouvellement continu. Le renouvellement, ou desquamation, est un processus coordonné et finement régulé aboutissant à l'élimination des cellules superficielles, de façon insensible et non visible.

Toutefois, une desquamation anormale ou irrégulière des cellules du *stratum corneum*, pour diverses raisons, peut conduire à la formation d'amas de cellules de grandes tailles, épais, visibles à l'œil nu, et dénommés « squames », ou « pellicules » dans le cadre du cuir chevelu, ou dans d'autres situations, à un amincissement du *stratum corneum*. Les troubles de la desquamation, résultant d'une desquamation anormale ou irrégulière peuvent aboutir à une fragilité, voire à un défaut des propriétés barrières de l'épiderme.

A titre d'exemple de facteurs favorisant l'apparition de squames ou de pellicules, on peut mentionner le stress, la période hivernale, un excès de sébum, un défaut d'hydratation, ou la colonisation de la peau ou des follicules pileux par la levure *Malassezia sp.* Ces facteurs ont notamment pour caractère commun de provoquer et/ou favoriser un état inflammatoire cutané. Une telle inflammation renforce l'apparition, voire augmente la présence de squames ou de pellicules. En particulier, les levures de type *Malassezia sp.*, constituant une partie de la flore commensale normale à la surface du cuir chevelu chez des sujets sans pellicule, voient leur proportion croître substantiellement en cas de pellicules, ou en cas de dermite séborrhéique associée. Le déséquilibre de l'écoflore du cuir chevelu est un facteur favorisant, voire renforçant, la présence de pellicules.

La présence de squames ou les états pelliculaires peuvent être des états chroniques, fréquents, récidivants, et socialement invalidants du fait de leur caractère inesthétique manifeste. Qui plus est, les états pelliculaires du cuir chevelu ou la desquamation anormale de la peau

peuvent se traduire par une altération de la fonction barrière de l'épiderme, ou générer des sensations de démangeaison ou prurit, conduisant à des comportements de grattage amplifiant le phénomène d'apparition de squames ou de pellicules, et, en retour, l'irritation du cuir chevelu ou de la peau.

5 Les états pelliculaires du cuir chevelu peuvent être de type gras ou de type sec. Les états pelliculaires secs du cuir chevelu se manifestent plus fréquemment, et sont amplifiés lors de troubles de l'hydratation de la peau, et notamment lors de sécheresse importante de l'épiderme du cuir chevelu. Egalement, le cuir chevelu étant riche en glandes sébacées, un état pelliculaire peut se développer plus facilement en présence excessive de sébum et être plus facilement prurigineux.

10 Ainsi, une sécrétion excessive de sébum, ou hyperséborrhée, favorise l'apparition d'un état pelliculaire gras du cuir chevelu, ou pellicules grasses, généralement associé à des désagréments, des sensations d'inconfort, des désordres esthétiques, voire une pathologie cutanée.

Les états pelliculaires répondent, en général, à différents traitements locaux ou systémiques. Cependant, l'efficacité de ces traitements n'est que suspensive et implique un suivi

15 rigoureux de la part de l'utilisateur (fréquence d'utilisation et temps d'application suffisant). Or, un usage quotidien et à long terme de ces traitements peut entraîner un phénomène d'accoutumance réduisant leur efficacité, l'accoutumance étant généralement associée à un phénomène de rebond survenant à la cessation du traitement. Ce phénomène se manifeste par une hyperséborrhée, aggravant l'état pelliculaire et altérant la fonction barrière du cuir chevelu. Par

20 ailleurs, l'agressivité de certains actifs antipelliculaires vis-à-vis des cellules épidermiques ou de l'écoflore du cuir chevelu peut également affecter les fonctions barrières de ce dernier et provoquer une aggravation de l'état pelliculaire. Enfin, l'efficacité des traitements antipelliculaires est souvent lente à se développer et nécessite une application rigoureuse sur le long terme. Ce temps de latence conduit fréquemment à un défaut du suivi du traitement. En

25 conséquence, de nombreux échecs surviennent dans la mise en œuvre de ces traitements.

Il demeure donc un besoin de disposer de nouveaux actifs aptes à exercer une action cosmétique ou thérapeutique bénéfique sur les états pelliculaires du cuir chevelu.

Il subsiste également un besoin de disposer d'actifs permettant de rétablir l'écoflore du cuir chevelu et notamment de prévenir la colonisation excessive du cuir chevelu par

30 *Malassezia sp.*.

Il existe également un besoin de disposer de nouvelles compositions efficaces pour prévenir et/ou traiter les états du cuir chevelu, gras ou sec, et qui soient agréables et confortables à mettre en œuvre, favorisant ainsi l'observance du traitement.

La présente invention a pour objet de satisfaire ces besoins.

Ainsi, selon un premier objet, l'invention concerne l'utilisation cosmétique d'une quantité efficace d'au moins un actif consistant en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec une métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3 indiquée ci-après, ou un fragment C-terminal de ce polypeptide, pour prévenir et/ou traiter les états pelliculaires du cuir chevelu, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

Selon un autre avantage, une utilisation selon l'invention peut diminuer et/ou traiter le prurit du cuir chevelu consécutif à la présence de métabolites irritants résultant du métabolisme des lipides du sébum par *Malassezia sp.*.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3, ou un fragment C-terminal dudit polypeptide, pour son utilisation à titre d'actif dans une composition pharmaceutique ou dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter les infections cutanées du cuir chevelu par *Malassezia sp.*, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter les états pelliculaires du cuir chevelu comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un actif conforme à l'invention, en association avec au moins une quantité efficace d'au moins un agent additionnel choisi parmi des agents antipelliculaires, des agents anti-oxydants, et leurs mélanges, cet agent additionnel étant différent de l'actif selon l'invention.

Selon la présente invention, une telle composition est mise en œuvre par voie topique.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé, notamment cosmétique, pour traiter et/ou prévenir les états pelliculaires du cuir chevelu chez un individu, comprenant au moins une étape d'administration audit individu, par voie topique, d'au moins une quantité efficace d'au moins un actif selon l'invention consistant en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3, ou un fragment C-terminal dudit polypeptide, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

Un procédé de l'invention est en particulier avantageusement mis en œuvre chez des individus présentant un état pelliculaire du cuir chevelu.

Par « *milieu physiologiquement acceptable* », on entend un milieu compatible avec toutes les matières kératiniques telles que la peau, le cuir chevelu, les ongles, les muqueuses, les yeux et les cheveux, ou toute autre zone cutanée du corps, et notamment avec le cuir chevelu. Un milieu physiologiquement acceptable est préférentiellement un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire sans odeur, couleur ou aspect désagréable, et qui est parfaitement compatible avec la voie d'administration considérée, dans le cas présent topique.

Par « *prévenir* » ou « *prévention* », on entend selon l'invention le fait de réduire le risque de survenue ou de ralentir la survenue d'un phénomène donné, comme par exemple, selon un aspect de la présente invention, la colonisation excessive du cuir chevelu par *Malassezia sp.*.

Au sens de l'invention, on entend par « *quantité efficace* » la quantité minimale et suffisante pour observer la survenue d'un effet recherché, à savoir par exemple le traitement des états pelliculaires du cuir chevelu d'un individu. Une telle quantité peut être déterminée par toute méthode connue de l'homme de l'art, par exemple au moyen d'essais expérimentaux préliminaires.

#### **Actif dérivé de la métalloprotéinase MMP-12**

La présente invention concerne la mise en œuvre d'une quantité efficace d'un actif consistant en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3 indiquées ci-après, ou un fragment C-terminal de ce polypeptide à titre d'actif, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

La métalloprotéinase matricielle MMP-12, ou MMP-12, est une métalloprotéinase appartenant à la famille des métalloprotéinases matricielles, qui sont des enzymes ayant notamment pour rôle de dégrader la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs, et notamment de la peau. Cette famille d'enzymes joue un rôle important dans un grand nombre de processus physiologiques essentiels, tels que la morphogénèse, l'angiogenèse et la réparation tissulaire.

La MMP-12, également connue sous le nom de macrophage lipase, est notamment connue pour son rôle dans la dégradation de l'élastine.

Toutefois, lorsqu'elles sont exprimées de façon aberrante ou excessive, ces enzymes peuvent entraîner l'apparition de pathologies.

Ainsi, le rôle de la MMP-12 dans un certain nombre de pathologies telles que l'arthrite, les emphysèmes (Hautamaki *et al.* Macrophage elastase is required for cigarette smoke-induced emphysema in mice. Science 277, 2002-2004 (1997)) et des maladies vasculaires (Curci

*et al.* Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. J. Clin. Invest. 102, 1900-1910 (1998)) a été démontré.

Toutefois, à la connaissance du demandeur, une activité de la MMP-12 en rapport avec les états pelliculaires du cuir chevelu n'a jamais été décrite dans l'état de la technique.

5 Le « *pourcentage d'identité* » entre deux séquences d'acides aminés, au sens de la présente invention, est déterminé en comparant les deux séquences alignées de manière optimale, à travers une fenêtre de comparaison.

La partie de la séquence d'acides aminés dans la fenêtre de comparaison peut ainsi comprendre des additions ou des délétions (par exemple des « gaps ») par rapport à la séquence de  
10 référence (qui ne comprend pas ces additions ou ces délétions) de manière à obtenir un alignement optimal entre les deux séquences.

Le pourcentage d'identité est calculé en déterminant le nombre de positions auxquelles un acide aminé identique est observé pour les deux séquences comparées, puis en divisant le nombre de positions auxquelles il y a identité entre les deux acides aminés par le  
15 nombre total de positions dans la fenêtre de comparaison, puis en multipliant le résultat par cent afin d'obtenir le pourcentage d'identité en acides aminés des deux séquences entre elles.

L'alignement optimal des séquences pour la comparaison peut être réalisé de manière informatique à l'aide d'algorithmes connus.

De manière tout à fait préférée, le pourcentage d'identité de séquence est déterminé à  
20 l'aide du logiciel CLUSTAL W (version 1.82) les paramètres étant fixés comme suit : (1) CPU MODE = ClustalW mp (2) ALIGNMENT = " full " ; (3) OUTPUT FORMAT = " aln w/numbers " (4) OUTPUT ORDER = " aligned " ; (5) COLOR ALIGNMENT = " no " (6) KTUP (word size) = " default " ; (7) WINDOW LENGTH = " default " ; (8) SCORE TYPE = " percent " ; (9) TOPDIAG = " default " ; (10) PAIRGAP = " default " ; (11) PHYLOGENETIC TRÉE/TRÉE  
25 TYPE = " none " ; (12) MATRIX = " default " ; (13) GAP OPEN = " default " ; (14) END GAPS = " default " ; (15) GAP EXTENSION = " default " ; (16) GAP DISTANCES = " default " ; (17) TRÉE TYPE = " cladogram " et (18) TRÉE GRAP DISTANCES = " hide ".

Un polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal selon l'invention peut être synthétisé par des méthodes classiques de chimie de synthèse, soit des synthèses chimiques  
30 homogènes en solution ou en phase solide. A titre illustratif, l'homme de l'art peut utiliser les techniques de synthèse de polypeptide en solution décrite par HOUBEN WEIL (1974, In methode der Organischen Chemie, E. Wunsh ed., volume 15-I et 15-II, Thieme, Stuttgart.). Un polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal selon l'invention peut être également synthétisé chimiquement en phase liquide ou solide par des couplages successifs des différents résidus

d'acides aminés (de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale en phase liquide, ou de l'extrémité C-terminale vers l'extrémité N-terminale en phase solide). L'homme de l'art peut notamment utiliser la technique de synthèse peptidique en phase solide décrite par Merrifield (MERRIFIELD RB, (1965a), Nature, vol.207 (996): 522-523 ; MERRIFIELD RB, (1965b),  
5 Science, vol.150 (693):178-185.)

Selon un autre aspect, un polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal selon l'invention peut être synthétisé par recombinaison génétique, par exemple selon un procédé de production comprenant les étapes suivantes :

- 10 (a) préparer un vecteur d'expression dans lequel a été inséré un acide nucléique codant le polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal de l'invention, ledit vecteur comprenant également les séquences régulatrices nécessaires à l'expression dudit acide nucléique dans une cellule hôte choisie ;
- (b) transfecter une cellule hôte avec le vecteur recombinant obtenu à l'étape (a) ;
- 15 (c) cultiver la cellule hôte transfectée à l'étape b) dans un milieu de culture approprié ;
- (d) récupérer le surnageant de culture des cellules transfectées ou le lysat cellulaire desdites cellules, par exemple par sonication ou par choc osmotique ; et
- (e) séparer ou purifier, à partir dudit milieu de culture, ou à partir du culot de lysat cellulaire, le polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal recombinant de l'invention.
- 20 Pour purifier un polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal selon l'invention qui a été produit par des cellules hôtes transfectées ou infectées par un vecteur recombinant codant ledit polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal, l'homme de l'art peut avantageusement mettre en œuvre des techniques de purification décrites par Molinier-Frenkel (2002, J. Viral. 76, 127-135), par Karayan et al. (1994, Virology 782-795) ou par Novelli et al. (1991, Virology 185,  
25 365-376).

De préférence, la MMP-12 considérée selon l'invention est humaine et de séquence SEQ ID NO: 1 telle que définie dans la présente demande.

Selon un mode de réalisation de l'invention, un fragment de la partie C-terminale  
30 d'un polypeptide conforme à l'invention peut également être mis en œuvre, à condition toutefois que ce fragment comprenne la séquence d'acides aminés KDXK.

K représente une lysine (abrégée Leu) et D représente un acide aspartique (abrégé Asp).

L'acide aminé défini comme étant X dans la séquence d'acides aminés KDXK énoncée précédemment est choisi parmi l'acide glutamique (abrégé Glu ou E) et l'acide aspartique (abrégé Asp ou D).

5 Un tel fragment C-terminal convenant à l'invention peut comprendre une séquence d'une longueur de 80 à 20 acides aminés contigus, voire de 50 à 20 acides aminés contigus, et de préférence de 30 à 20 acides aminés contigus de l'extrémité C-terminale du polypeptide.

Selon un mode de réalisation préféré, un fragment C-terminal d'un polypeptide conforme à l'invention est au moins constitué, de façon contigüe et dans cet ordre, d'au moins les 8 acides aminés précédant la séquence KDXK selon l'invention, de la séquence KDXK elle-même, puis d'au moins les 8 acides aminés suivant la séquence KDXK dans un polypeptide  
10 conforme à l'invention.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le fragment C-terminal d'un polypeptide conforme à l'invention, i.e. ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et  
15 SEQ ID NO: 3 est choisi parmi les séquences suivantes :

SEQ ID NO: 4 : ARNQVFLFKDDKYWLISNLR

SEQ ID NO: 5 : GRNQLFLFKDEKYWLINNLV

SEQ ID NO: 6 : SRNQLFLFKDEKYWLINNLV

Selon un mode de réalisation préféré, au moins les acides aminés constituant la  
20 séquence KDXK sont sous forme bêta.

Selon un mode de réalisation de l'invention, un actif conforme à l'invention consistant en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3  
25 indiquées ci-après, ou un fragment C-terminal de ce polypeptide, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique, est mis en œuvre au sein d'une composition, notamment cosmétique, telle que définie ci-après.

Il peut être présent au sein d'une telle composition en une teneur comprise entre  
30 0,0001 % et 30 % en poids, de préférence entre 0,001 % et 15 % en poids, préférentiellement entre 0,1 % et 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

### **Composition**

La présente invention concerne une composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter les états pelliculaires du cuir chevelu comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un actif tel que défini précédemment.

5 Une telle composition comprend en outre au moins une quantité efficace d'au moins un agent choisi parmi des agents antipelliculaires et des agents anti-oxydants, différents de l'actif défini précédemment, et leurs mélanges.

Un agent antipelliculaire additionnel conforme à l'invention peut être choisi parmi l'octopYROX, la pyrithione de zinc, l'acide salicylique, le disulfure de sélénium, le ketoconazole ou  
10 autres azolés et leurs mélanges.

De tels agents anti-pelliculaires peuvent être présents dans une composition conforme à l'invention en une teneur comprise entre 0,01 % et 20 % en poids, de préférence entre 0,1 % et 10 % en poids, préférentiellement entre 0,1 % et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

15 Un agent anti-oxydant additionnel conforme à l'invention peut être choisi parmi le tocophérol et ses esters, en particulier l'acétate de tocophérol ; l'acide ascorbique et ses dérivés, en particulier l'ascorbyl magnésium phosphate et l'ascorbyl glucoside ; l'acide férulique ; la serine ; l'acide ellagique, la phlorétine, les polyphénols, les tanins, l'acide tannique, l'époigallocalthéines et les extraits naturels en contenant, les anthocyanes, les extraits de romarin, les extraits de feuilles  
20 d'olivier comme ceux de la société Silab, les extraits de thé vert, le resvératrol et ses dérivés, l'ergothinéine, la N acétylcystéine, un extrait d'algue brune *Pelvetia canaliculata* comme la *Pelvetiane*<sup>®</sup> de Secma, l'acide chlorogénique, la biotine, les chélatants, tels que le BHT, le BHA, le N,N'-bis(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine et ses sels ; l'idébénone, des extraits végétaux comme le Pronalen Bioprotect TM de la société Provital ; le coenzyme Q10, les  
25 bioflavonoïdes. les SOD, le phytantriol, les lignanes, la mélatonine, les pidolates, le glutathion, le caprylyl glycol, la phlorétine, le Totarol<sup>TM</sup> ou extrait de *Podocarpus totara* contenant du totarol (totara-8, 11, 13-trienol ou 2-phenanthrenol, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-octahydro-4b, 8, 8-triméthyl-1(1-méthylethyl)- ; un extrait de jasmin tel que celui commercialisé par SILAB sous la dénomination *Helisun*<sup>®</sup> ; le laurate d'héspératine tel que le Flavagrum PEG<sup>®</sup> de la société  
30 Engelhard Lyon ; un extrait de racine de *Paeonia suffruticosa* tel que celui commercialisé par la société Ichimaru Pharcos sous la dénomination *Botanpi Liquid B*<sup>®</sup> ; un extrait de litchi tel que l'extrait de péricarpe de litchi commercialisé par la société Cognis sous la dénomination *Litchi derm LS 9704*<sup>®</sup> et un extrait de fruit de grenade (*Punica Granatum*), tel que celui commercialisé par la société Draco Natural products.

Un complexe anti-oxydant peut en outre être mis en œuvre, celui-ci comprenant les vitamines C et E, et au moins un caroténoïde, notamment un caroténoïde choisi parmi le  $\beta$ -carotène, le lycopène, l'astaxanthine, la zéaxanthine et la lutéine, des flavonoïdes telles que les catéchines, l'extrait de grenade, l'hespéridine, la neohesperidine, des proanthocyanidines et des anthocyanines.

De tels agents anti-oxydants peuvent être présents dans une composition conforme à l'invention en une teneur comprise entre 0,01 % et 20 % en poids, de préférence entre 0,05 % et 10 % en poids, préférentiellement entre 0,05 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

#### Formulation galénique

Les compositions conformes à l'invention sont administrées par voie topique. Elles se présentent donc sous les formes galéniques adaptées à ce mode d'application.

Il peut notamment s'agir de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de solutions ou dispersions du type lotion ou sérum, 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 émulsions, de consistance molle, semi-solide ou solide, du type crème, gel aqueux ou anhydre, de microémulsions, de microcapsules, de microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

Ces compositions sont préparées selon des méthodes usuelles.

Une composition destinée à une application par voie topique selon l'invention peut avantageusement être formulée sous toute forme galénique convenant au soin capillaire, notamment sous forme d'une lotion capillaire, d'un shampoing, d'un après-shampoing, d'un démêlant, d'une crème ou d'un gel capillaire, d'une laque coiffante, d'une lotion de mise en plis, d'une lotion traitante, d'une composition de teinture (notamment d'oxydation), éventuellement sous forme de shampoing colorant, d'une lotion restructurante pour cheveux, d'une composition de permanente, d'une lotion ou d'un gel antichute, d'un shampoing antiparasitaire, d'un shampoing traitant, notamment anti-séborrhéique, ou d'un produit de soin du scalp notamment anti-irritant, anti-âge, restructurant, ou activateur de la circulation sanguine.

Selon un mode de réalisation préféré, une composition selon l'invention se présente sous la forme d'une crème de nettoyage, d'un masque, d'une lotion, d'un gel de traitement ou de soin pour le cuir chevelu, d'un gel ou d'une mousse pour le soin du cuir chevelu, d'une lotion de nettoyage ou de désinfection ou d'un shampoing.

Une composition de l'invention peut en outre comprendre une phase grasse, celle-ci étant préférentiellement comprise entre 5 % et 80 % en poids, et de préférence entre 5 % et 50 % en poids par rapport au poids total de la composition, notamment lorsque la composition selon l'invention est une émulsion.

5 Les huiles, les émulsionnants et les co-émulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique.

L'émulsionnant et le co-émulsionnant peuvent être présents dans une composition de l'invention en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 % à 20 %  
10 en poids par rapport au poids total de la composition.

Lorsque la composition de 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, les formes galéniques dédiées à une administration topique peuvent contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, pharmaceutique et/ou  
15 dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les anti-oxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes.

Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces  
20 adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse et/ou dans la phase aqueuse.

Comme matières grasses utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales comme par exemple le polyisobutène hydrogéné et l'huile de vaseline, les huiles végétales comme par exemple une fraction liquide du beurre de karité, l'huile de tournesol et  
25 d'amandes d'abricot, les huiles animales comme par exemple le perhydrosqualène, les huiles de synthèse notamment l'huile de Purcellin, le myristate d'isopropyle et le palmitate d'éthyl hexyle, les acides gras insaturés et les huiles fluorées comme par exemple les perfluoropolyéthers. On peut aussi utiliser des alcools gras, des acides gras comme par exemple l'acide stéarique et comme  
30 par exemple des cires notamment de paraffine, de carnauba et la cire d'abeilles. On peut aussi utiliser des composés siliconés comme les huiles siliconées et par exemple les cyclométhicones et diméthicones, les cires, les résines et les gommes siliconées.

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60, le mélange alcool cétylstéarylique/alcool cétylstéarylique oxyéthyléné à 33 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination Sinnowax AO® par la

société HENKEL, le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose® 63 par société GATTEFOSSE, le PPG-3 myristyl éther, les émulsionnants siliconés tels que le cétyldiméthicone copolyol et le mono- ou tristéarate de sorbitane, le stéarate de PEG-40, le monostéarate de sorbitane oxyéthyléné (20OE).

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

Selon un mode de réalisation de l'invention, une composition peut comprendre de 10 % à 80 % en poids d'eau, de préférence de 20 % à 70 % en poids d'eau, préférentiellement de 30 % à 60 % en poids d'eau, par rapport au poids total de la composition.

10 Cette eau peut avantageuse être une eau thermale et/ou minérale, notamment choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy et l'eau de la Roche Posay.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyliques tel que le carbomer, les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides et notamment le mélange de polyacrylamide, C<sub>13-14</sub> Isoparaffine et Laureth-7  
15 vendu sous le nom de Sepigel 305® par la société SEPPIC, les polysaccharides comme les dérivés cellulosiques tels que les hydroxyalkylcelluloses et en particulier les hydroxypropylcellulose et hydroxyéthylcellulose, les gommages naturelles telles que les guar, caroube et xanthane et les argiles.

Comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones,  
20 les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, ou encore l'éthylcellulose et le polyéthylène.

#### Agents additionnels

Une composition conforme à l'invention peut en outre comprendre au moins un agent  
25 additionnel conventionnellement employé tel que les vitamines, et plus particulièrement les vitamines B3, B5, B6, B8, C, E, ou PP, la niacine, les caroténoïdes, les polyphénols et les minéraux tels que zinc, calcium, magnésium, etc.

Des agents antimicrobiens différents d'un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1,  
30 SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3 indiquées ci-après, ou un fragment C-terminal de ce polypeptide, et comprenant au moins la séquence KDXK selon l'invention peuvent également être mis en œuvre. De tels agents anti-microbiens peuvent notamment être ceux cités dans la demande DE 10324567 et peuvent de préférence être choisis parmi l'octopirox, la pyrithione de zinc, l'acide salicylique, le disulfure de sélénium, ketoconazole ou autres azolés et leurs mélanges.

Il peut également s'agir d'au moins un probiotique ou de prébiotique, ou d'un mélange de probiotiques ou de prébiotiques. Plus particulièrement, ces prébiotiques peuvent être choisis parmi les oligosaccharides, produits à partir du glucose, galactose, xylose, maltose, sucrose, lactose, amidon, xylane, l'hémicellulose, l'inuline, des gommes de type acacia par exemple, ou un de leurs mélanges. Plus particulièrement, l'oligosaccharide comprend au moins un fructo-oligosaccharide. Plus particulièrement, ce prébiotique peut comprendre un mélange de fructo-oligosaccharide et d'inuline.

Dans les formes galéniques topiques selon l'invention on peut plus particulièrement utiliser comme actifs hydrophiles les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, différents d'un polypeptide ou d'un fragment C-terminal de ce polypeptide conformes à l'invention, les polyols notamment en C<sub>2</sub> à C<sub>10</sub> comme les glycérine, sorbitol, butylène glycol et polyéthylène glycol, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon, des extraits bactériens ou végétaux comme ceux d'Aloe Vera.

Pour ce qui est des actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les céramides, les huiles essentielles et les insaponifiables (tocotriénol, sésamine, gamma oryzanol, phytostérols, squalènes, cires, terpènes).

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, une composition selon l'invention peut comprendre au moins un agent anti-inflammatoire.

Celui-ci peut notamment être choisi parmi la cortisone, l'hydrocortisone, l'indométhacine, la bétaméthasone, l'acide azélaïque, l'acétaminophène, le diclofénac, le propionate de clobetasol, l'acide folique ; un extrait d'écorce d'Eperua falcata tel que celui commercialisé par la société COGNIS sous la dénomination Eperuline<sup>®</sup> ; un extrait de racine de Paeonia suffruticosa tel que celui commercialisé par la société Ichimaru Pharcos sous la dénomination Botanpi Liquid B<sup>®</sup> ; et leurs mélanges.

### **Procédé de traitement cosmétique**

Comme indiqué précédemment, un procédé selon l'invention peut être mis en œuvre par application par voie topique, notamment par application sur le cuir chevelu, d'au moins un actif consistant en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3, ou un fragment C-terminal dudit polypeptide tels que définis précédemment pour traiter et/ou prévenir les états pelliculaires du cuir chevelu chez un individu, ledit polypeptide ou

ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

Ces états pelliculaires sont notamment associés à une prolifération de microorganismes pathogènes sur le cuir chevelu et/ou un déséquilibre de l'écoflore du cuir  
5 chevelu.

Avantageusement, un procédé de l'invention peut comprendre l'application par voie topique d'une composition conforme à l'invention, notamment sous la forme d'une crème de nettoyage, d'une lotion, d'un masque, d'un gel de traitement ou de soin pour le cuir chevelu, d'un gel ou d'une mousse pour le soin du cuir chevelu, d'une lotion de nettoyage ou de désinfection ou  
10 d'un shampoing.

Un procédé cosmétique topique selon l'invention peut être mis en œuvre par exemple de façon journalière, à raison par exemple d'une administration unique par jour ou d'une administration deux fois par jour, par exemple une fois le matin et une fois le soir.

Un procédé cosmétique topique selon l'invention peut être mis en œuvre sur une  
15 période de temps variant d'une semaine à plusieurs semaines, voire plusieurs mois, cette période pouvant par ailleurs être répétée après des périodes de non traitement, pendant plusieurs mois voire plusieurs années.

A titre d'exemple, l'administration par voie topique d'un composé selon l'invention peut être répétée, par exemple, 2 à 3 fois par jour, ou plus, et généralement sur une durée  
20 prolongée d'au moins 4 semaines, voire 4 à 15 semaines, avec le cas échéant une ou plusieurs périodes d'interruption.

La présente invention divulgue encore l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3, ou un  
25 fragment C-terminal de ce polypeptide, pour préparer une composition pharmaceutique ou dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter les infections cutanées du cuir chevelu par *Malassezia sp.*, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

30 Dans la description et dans les exemples suivants, sauf indication contraire, les pourcentages sont des pourcentages en poids et les plages de valeurs libellées sous la forme « entre ... et ... » incluent les bornes inférieure et supérieure précisées.

Les exemples ci-après sont présentés à titre illustratif et non limitatif du domaine de l'invention.

**EXEMPLES****1. Compositions topiques conformes à l'invention****Exemple 1 : lotion pour le cuir chevelu**

|                                               | (% en poids) |
|-----------------------------------------------|--------------|
| 5 Polypeptide dérivé de MMP-12 (SEQ ID NO: 4) | 5,00         |
| Pyrithione de zinc                            | 2,00         |
| Anti-inflammatoire                            | 0,05         |
| Isopropanol                                   | 40,0         |
| Conservateur                                  | 0,30         |
| 10 Eau                                        | qsp 100      |

**Exemple 2 : lait pour le soin du cuir chevelu**

|                                                                                                                                    | (% en poids) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Polypeptide dérivé de MMP-12 (SEQ ID NO: 5)                                                                                        | 5,00         |
| 15 Stéarate de glycérol                                                                                                            | 1,00         |
| Huile de l'alcool cétylstéarylique/alcool cétylstéarylique oxyéthyléné<br>à 30 moles OE (Sinnowax AO® vendu par la société HENKEL) | 3,00         |
| Alcool cétylique                                                                                                                   | 1,00         |
| Diméthicone (DC 200 Fluid® vendu par la société                                                                                    |              |
| 20 DOW CORNING)                                                                                                                    | 1,00         |
| Huile de vaseline                                                                                                                  | 6,00         |
| Myristate d'isopropyle (Estol IMP 1514 vendu® par UNICHEMA)                                                                        | 3,00         |
| Anti-oxydant                                                                                                                       | 0,05         |
| Glycérine                                                                                                                          | 20,00        |
| 25 Conservateur                                                                                                                    | 0,30         |
| Eau                                                                                                                                | qsp 100      |

**2. Etude clinique de compositions conformes à l'invention**

30 Afin de déterminer l'effet antipelliculaire d'un traitement topique, au niveau du cuir chevelu, d'une composition conforme à l'invention comprenant un polypeptide dérivé de MMP-12 (SEQ ID NO: 4), une étude monocentrique, comparative, contrôlée, randomisée et en double aveugle a été réalisée sur 2 groupes de 33 sujets chacun.

L'un de ces deux groupes a utilisé une composition conforme à l'invention, à savoir une composition sous forme d'un gel contenant le polypeptide, de l'eau, et du carbopol, tandis que

l'autre groupe n'a utilisé qu'une composition dite placebo, identique à celle mise en œuvre dans le premier groupe, à ceci près qu'elle est exempte d'un actif conforme à l'invention.

Les sujets constituant ces groupes ont chacun appliqué sur leur cuir chevelu, chaque jour pendant 61 jours, la composition spécifique au groupe auquel ils appartenaient.

5           A l'issue de cette période, une évaluation clinique de l'état pelliculaire du cuir chevelu de chacun de ces individus a été faite par scorage clinique. La quantité de pellicules libres et adhérentes, d'érythème et la séborrhée de leur cuir chevelu a ainsi été évaluée, comparativement à l'état de leur cuir chevelu avant la période de 61 jours mentionnée ci-dessus.

10           En outre, les sujets ont eux-mêmes procédé à une auto-évaluation de l'état pelliculaire, du prurit, de l'état gras, des irritations, des rougeurs, des tiraillements et de la perception globale de leur cuir chevelu, comparativement à l'état dans lequel il était avant l'application de la composition testée par chaque groupe.

15           Les résultats obtenus à l'issue de cette évaluation clinique ainsi que de cette autoévaluation montrent que le traitement topique du cuir chevelu par une composition comprenant un actif conforme à l'invention entraîne après 2 mois de traitement une diminution des états pelliculaires du cuir chevelu.

**Métalloprotéinase MMP-12 humaine sous sa forme mature (*Homo sapiens*)**SEQ ID NO: 1

GPVWRKHYITYRINNYTPDMNREDVDYAIRKAFQVWSNVTPLKFSKINTGMADILVVFARGAHGDFH  
 5 AFDGKGGILAHAFGPGSGIGGDAHFDEDEFWTTTHSGGTNLFLTA VHEIGHSLGLGHSSDPKAVMFPTYK  
 YVDINTFRLSADDIRGIQSLYGDPKENQRLPNPDNSEPALCDPNLSFDAVTTVGNKIFFFKDRFFWLKVS  
 ERPKTSVNLISSLWPTLPSGIEAAYEIEARNQVFLF**KDDKY**WLISNLRPEPNYPKSIHSFGFPNFVKKIDA  
 AVFNPRFYRTYFFVDNQYWRYDERRQMMDPGYPKLITKNFQGIGPKIDAVFYSKNKYYYFFQGSNQFE  
 YDFLLQRITKTLKSNSWFGC

10

**Métalloprotéinase MMP-12 de souris (*Mus musculus*)**SEQ ID NO: 2

RSRWMKRYLTYRIYNYTPDMKREDVDYIFQKAFQVWSDVTPLRFRKLHKDEADIMILFAFGAHGDFN  
 15 YFDGKGGTLAHAFYPGPGIQGDAHFDEAETWTKSFQGTNLFLVA VHELGHSLGLQHSNNPKSIMYPTY  
 RYLNPNSTFRLSADDIRNIQSLYGAPVKPPSLTKPSSPPSTFCHQSLSFDAVTTVGEKIFFFKDWFFWWKLP  
 GSPATNITSISSIWPSIPSGIQAAYEIESRNQLFLF**KDEKY**WLINNLVPEPHYPRSIYSLGFSASVKKVDAA  
 VFDPLRQKVYFFVDKHYWRYDVRQELMDPAYPKLISTHFPGIKPKIDAVLYFKRHYYIFQGAYQLEYD  
 PLFRRVTKTLKSTSWFGC

20

**Métalloprotéinase MMP-12 de rat sous sa forme mature (*Rattus norvegicus*)**SEQ ID NO: 3

RSRWMKRYLTYRIYNYTPDMKRADVDYIFQKAFQVWSDVTPLRFRKIHKGEADITILFAFGDHGDFYD  
 FDGKGGTLAHAFYPGPGIQGDAHFDEAETWTKSFQGTNLFLVA VHELGHSLGLPHSNNPKSIMYPTYR  
 25 YLHPNTFRLSADDIHSIQSLYGAPVKNPSTLTPGSPSTVCHQSLSFDAVTTVGDKIFFFKDWFFWWRLP  
 GSPATNITSISSMWPTIPSGIQAAYEIGGRNQLFLF**KDEKY**WLINNLVPEPHYPRSIHSLGFPASVKKIDAA  
 VFDPLRQKVYFFVDKQYWRYDVRQELMDAAYPKLISTHFGIRPKIDAVLYFKRHYYIFQGAYQLEYD  
 PLLHRVTKTLSSTSWFGC

**30 Peptide dérivé de MMP-12 de *Homo sapiens***SEQ ID NO: 4 : ARNQVFLFKDDKYWLISNLR**Peptide dérivé de MMP-12 de *Mus musculus***

35

SEQ ID NO: 5 : GRNQLFLFKDEKYWLINNLV**Peptide dérivé de MMP-12 de *Rattus norvegicus***

40

SEQ ID NO: 6 : SRNQLFLFKDEKYWLINNLV

## **REVENDECATIONS**

1. Utilisation cosmétique d'une quantité efficace d'au moins un actif consistant en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec une métalloprotéinase  
5 MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3, ou un fragment C-terminal dudit polypeptide, pour prévenir et/ou traiter les états pelliculaires du cuir chevelu, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'actif mis en œuvre est un  
10 fragment C-terminal dudit polypeptide, d'une longueur de 80 à 20 acides aminés, de préférence de 50 à 20 acides aminés, préférentiellement de 30 à 20 acides aminés et comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que l'actif mis en œuvre selon la présente invention est choisi parmi les séquences SEQ ID NO: 4,  
15 SEQ ID NO: 5 et SEQ ID NO: 6.

4. Polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3, ou un fragment C-terminal dudit polypeptide, pour son utilisation à titre d'actif dans une composition pharmaceutique ou dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter les  
20 infections cutanées du cuir chevelu par *Malassezia sp.*, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

5. Composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter les états pelliculaires du cuir chevelu comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au  
25 moins un actif tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, en association avec au moins une quantité efficace d'au moins un agent additionnel choisi parmi des agents antipelliculaires, des agents anti-oxydants, et leurs mélanges, cet agent additionnel étant différent de l'actif défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

6. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'actif tel que  
30 défini en revendication 1 à 3 est mis en œuvre en une teneur comprise entre 0,0001 % et 30 % en poids, de préférence entre 0,001 % et 15 % en poids, préférentiellement entre 0,1 % et 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisée en ce que ledit agent additionnel est présent en une teneur comprise entre 0,01 % et 20 % en poids, de

préférence entre 0,1 % et 10 % en poids, préférentiellement entre 0,1 % et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

5 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce que ladite composition comprend en outre au moins une phase grasse, de préférence en une teneur comprise entre 5 % et 80 % en poids, préférentiellement entre 5 % et 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend de 10 % à 80 % en poids d'eau, de préférence de 20 % à 70 % en poids d'eau, préférentiellement de 30 % à 60 % en poids d'eau, par rapport au poids total de la composition.

10 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une crème de nettoyage, d'une lotion, d'un masque, d'un gel de traitement ou de soin pour le cuir chevelu, d'un gel ou d'une mousse pour le soin du cuir chevelu, d'une lotion de nettoyage ou de désinfection ou d'un shampoing.

15 11. Procédé cosmétique pour traiter et/ou prévenir les états pelliculaires du cuir chevelu chez un individu, comprenant au moins une étape d'administration audit individu, par voie topique, d'au moins une quantité efficace d'au moins un actif tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

20 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que ladite quantité efficace d'au moins un actif tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 est mis en œuvre au sein d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 5 à 10.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que ladite étape d'administration à un individu se fait par application sur le cuir chevelu d'un actif tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou de la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 5 à 10.

Sequences MMP-12 antipelliculaire.txt

## SEQUENCE LISTING

<110> L'OREAL

<120> Utilisation de la protéine MMP-12 dans la prévention et/ou le traitement des états pelliculaires du cuir chevelu

<130> PR94549/KLP/GGJ/qg

<160> 6

&lt;170&gt; BiSSAP 1.0

 $\langle 210 \rangle$  1

<211> 365

&lt;212&gt; PRT

<213> Homo sapiens

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; SOURCE

<222> 1..365

```
<223> /mol type="protein"
```

```
/organism="Homo sapiens"
```

 $\langle 400 \rangle$  1

Gly Pro Val Trp Arg Lys His Tyr Ile Thr Tyr Arg Ile Asn Asn Tyr

1                      5                      10                      15

Thr Pro Asp Met Asn Arg Glu Asp Val Asp Tyr Ala Ile Arg Lys Ala

20                      25                      30

Phe Gln Val Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu Lys Phe Ser Lys Ile Asn

35                      40                      45

Thr Gly Met Ala Asp Ile Leu Val Val Phe Ala Arg Gly Ala His Gly

50                      55                      60

Asp Phe His Ala Phe Asp Gly Lys Gly Gly Ile Leu Ala His Ala Phe

65                      70                      75                      80

Gly Pro Gly Ser Gly Ile Gly Gly Asp Ala His Phe Asp Glu Asp Glu

85                      90                      95

Phe Trp Thr Thr His Ser Gly Gly Thr Asn Leu Phe Leu Thr Ala Val

100                      105                      110

His Glu Ile Gly His Ser Leu Gly Leu Gly His Ser Ser Asp Pro Lys

115                      120                      125

Ala Val Met Phe Pro Thr Tyr Lys Tyr Val Asp Ile Asn Thr Phe Arg

130                      135                      140

Leu Ser Ala Asp Asp Ile Arg Gly Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Asp Pro

145                      150                      155                      16

Lys Glu Asn Gln Arg Leu Pro Asn Pro Asp Asn Ser Glu Pro Ala Leu

165                      170                      175

Cys Asp Pro Asn Leu Ser Phe Asp Ala Val Thr Thr Val Gly Asn Lys

180                      185                      190

```

Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg Phe Phe Trp Leu Lys Val Ser Glu Arg
    195                      200                      205
Pro Lys Thr Ser Val Asn Leu Ile Ser Ser Leu Trp Pro Thr Leu Pro
    210                      215                      220
Ser Gly Ile Glu Ala Ala Tyr Glu Ile Glu Ala Arg Asn Gln Val Phe
    225                      230                      235                      240
Leu Phe Lys Asp Asp Lys Tyr Trp Leu Ile Ser Asn Leu Arg Pro Glu
                      245                      250                      255
Pro Asn Tyr Pro Lys Ser Ile His Ser Phe Gly Phe Pro Asn Phe Val
                      260                      265                      270
Lys Lys Ile Asp Ala Ala Val Phe Asn Pro Arg Phe Tyr Arg Thr Tyr
                      275                      280                      285
Phe Phe Val Asp Asn Gln Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Arg Arg Gln Met
    290                      295                      300
Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Leu Ile Thr Lys Asn Phe Gln Gly Ile
    305                      310                      315                      320
Gly Pro Lys Ile Asp Ala Val Phe Tyr Ser Lys Asn Lys Tyr Tyr Tyr
                      325                      330                      335
Phe Phe Gln Gly Ser Asn Gln Phe Glu Tyr Asp Phe Leu Leu Gln Arg
                      340                      345                      350
Ile Thr Lys Thr Leu Lys Ser Asn Ser Trp Phe Gly Cys
    355                      360                      365

```

<210> 2

<211> 364

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..364

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Mus musculus"

<400> 2

```

Arg Ser Arg Trp Met Lys Arg Tyr Leu Thr Tyr Arg Ile Tyr Asn Tyr
1                      5                      10                      15
Thr Pro Asp Met Lys Arg Glu Asp Val Asp Tyr Ile Phe Gln Lys Ala
    20                      25                      30
Phe Gln Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Arg Phe Arg Lys Leu His
    35                      40                      45
Lys Asp Glu Ala Asp Ile Met Ile Leu Phe Ala Phe Gly Ala His Gly
    50                      55                      60
Asp Phe Asn Tyr Phe Asp Gly Lys Gly Gly Thr Leu Ala His Ala Phe
    65                      70                      75                      80
Tyr Pro Gly Pro Gly Ile Gln Gly Asp Ala His Phe Asp Glu Ala Glu
                      85                      90                      95
Thr Trp Thr Lys Ser Phe Gln Gly Thr Asn Leu Phe Leu Val Ala Val
    100                      105                      110
His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Gln His Ser Asn Asn Pro Lys

```

```

      115              120              125
Ser Ile Met Tyr Pro Thr Tyr Arg Tyr Leu Asn Pro Ser Thr Phe Arg
   130              135              140
Leu Ser Ala Asp Asp Ile Arg Asn Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Ala Pro
145              150              155              160
Val Lys Pro Pro Ser Leu Thr Lys Pro Ser Ser Pro Pro Ser Thr Phe
              165              170              175
Cys His Gln Ser Leu Ser Phe Asp Ala Val Thr Thr Val Gly Glu Lys
              180              185              190
Ile Phe Phe Phe Lys Asp Trp Phe Phe Trp Trp Lys Leu Pro Gly Ser
   195              200              205
Pro Ala Thr Asn Ile Thr Ser Ile Ser Ser Ile Trp Pro Ser Ile Pro
   210              215              220
Ser Gly Ile Gln Ala Ala Tyr Glu Ile Glu Ser Arg Asn Gln Leu Phe
225              230              235              240
Leu Phe Lys Asp Glu Lys Tyr Trp Leu Ile Asn Asn Leu Val Pro Glu
              245              250              255
Pro His Tyr Pro Arg Ser Ile Tyr Ser Leu Gly Phe Ser Ala Ser Val
   260              265              270
Lys Lys Val Asp Ala Ala Val Phe Asp Pro Leu Arg Gln Lys Val Tyr
   275              280              285
Phe Phe Val Asp Lys His Tyr Trp Arg Tyr Asp Val Arg Gln Glu Leu
   290              295              300
Met Asp Pro Ala Tyr Pro Lys Leu Ile Ser Thr His Phe Pro Gly Ile
305              310              315              320
Lys Pro Lys Ile Asp Ala Val Leu Tyr Phe Lys Arg His Tyr Tyr Ile
              325              330              335
Phe Gln Gly Ala Tyr Gln Leu Glu Tyr Asp Pro Leu Phe Arg Arg Val
   340              345              350
Thr Lys Thr Leu Lys Ser Thr Ser Trp Phe Gly Cys
   355              360

```

<210> 3

<211> 364

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..364

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Rattus norvegicus"

<400> 3

```

Arg Ser Arg Trp Met Lys Arg Tyr Leu Thr Tyr Arg Ile Tyr Asn Tyr
1              5              10              15
Thr Pro Asp Met Lys Arg Ala Asp Val Asp Tyr Ile Phe Gln Lys Ala
              20              25              30
Phe Gln Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Arg Phe Arg Lys Ile His
              35              40              45

```

```

Lys Gly Glu Ala Asp Ile Thr Ile Leu Phe Ala Phe Gly Asp His Gly
 50                      55                      60
Asp Phe Tyr Asp Phe Asp Gly Lys Gly Gly Thr Leu Ala His Ala Phe
65                      70                      75                      80
Tyr Pro Gly Pro Gly Ile Gln Gly Asp Ala His Phe Asp Glu Ala Glu
                      85                      90                      95
Thr Trp Thr Lys Ser Phe Gln Gly Thr Asn Leu Phe Leu Val Ala Val
                      100                      105                      110
His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Pro His Ser Asn Asn Pro Lys
                      115                      120                      125
Ser Ile Met Tyr Pro Thr Tyr Arg Tyr Leu His Pro Asn Thr Phe Arg
                      130                      135                      140
Leu Ser Ala Asp Asp Ile His Ser Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Ala Pro
145                      150                      155                      160
Val Lys Asn Pro Ser Leu Thr Asn Pro Gly Ser Pro Pro Ser Thr Val
                      165                      170                      175
Cys His Gln Ser Leu Ser Phe Asp Ala Val Thr Thr Val Gly Asp Lys
                      180                      185                      190
Ile Phe Phe Phe Lys Asp Trp Phe Phe Trp Trp Arg Leu Pro Gly Ser
                      195                      200                      205
Pro Ala Thr Asn Ile Thr Ser Ile Ser Ser Met Trp Pro Thr Ile Pro
                      210                      215                      220
Ser Gly Ile Gln Ala Ala Tyr Glu Ile Gly Gly Arg Asn Gln Leu Phe
225                      230                      235                      240
Leu Phe Lys Asp Glu Lys Tyr Trp Leu Ile Asn Asn Leu Val Pro Glu
                      245                      250                      255
Pro His Tyr Pro Arg Ser Ile His Ser Leu Gly Phe Pro Ala Ser Val
                      260                      265                      270
Lys Lys Ile Asp Ala Ala Val Phe Asp Pro Leu Arg Gln Lys Val Tyr
                      275                      280                      285
Phe Phe Val Asp Lys Gln Tyr Trp Arg Tyr Asp Val Arg Gln Glu Leu
                      290                      295                      300
Met Asp Ala Ala Tyr Pro Lys Leu Ile Ser Thr His Phe Pro Gly Ile
305                      310                      315                      320
Arg Pro Lys Ile Asp Ala Val Leu Tyr Phe Lys Arg His Tyr Tyr Ile
                      325                      330                      335
Phe Gln Gly Ala Tyr Gln Leu Glu Tyr Asp Pro Leu Leu His Arg Val
                      340                      345                      350
Thr Lys Thr Leu Ser Ser Thr Ser Trp Phe Gly Cys
                      355                      360

```

<210> 4

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..20

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Homo sapiens"

<400> 4

Ala Arg Asn Gln Val Phe Leu Phe Lys Asp Asp Lys Tyr Trp Leu Ile  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Asn Leu Arg  
                  20

<210> 5

<211> 20

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..20

<223> /mol\_type="protein"  
           /organism="Mus musculus"

<400> 5

Gly Arg Asn Gln Leu Phe Leu Phe Lys Asp Glu Lys Tyr Trp Leu Ile  
 1                   5                   10                   15  
 Asn Asn Leu Val  
                  20

<210> 6

<211> 20

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..20

<223> /mol\_type="protein"  
           /organism="Rattus norvegicus"

<400> 6

Ser Arg Asn Gln Leu Phe Leu Phe Lys Asp Glu Lys Tyr Trp Leu Ile  
 1                   5                   10                   15  
 Asn Asn Leu Val  
                  20



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement  
national

FA 761060  
FR 1161621

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Revendication(s)<br>concernée(s) | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                  |                                                              |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WO 03/087325 A2 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]) 23 octobre 2003 (2003-10-23)<br>* pages 2-4 *<br>* pages 7-13,15; tableau 1 *<br>* pages 25-27,32 *<br>* pages 47-51; revendications; exemples; séquences 1-6,20,36,37 *<br>-----                                                                                                                                                                           | 1-13                             | A61K8/64<br>A61K38/17<br>A61P17/00<br>A61Q19/00<br>C07K14/47 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ranganathan, S. and Mukhopadhyay, T.:<br>"Dandruff: the most commercially exploited skin disease",<br>Indian Journal of Dermatology,<br>vol. 55, no. 2<br>juin 2010 (2010-06), pages 130-134,<br>XP002680785,<br>DOI: 10.4103/0019-5154.62734<br>Extrait de l'Internet:<br>URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887514/?report=printable<br>[extrait le 2012-07-25]<br>* le document en entier * | 1-13                             |                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                  | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHÉS (IPC)                      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WO 2009/111083 A2 (HALOZYME INC [US]; KELLER GILBERT A [US]; FROST GREGORY I [US]) 11 septembre 2009 (2009-09-11)<br>* pages 2-4 *<br>* pages 11,12; figure 2; séquences 131,132 *<br>* page 55 *<br>* pages 87-89; tableau 3A *<br>* pages 98-102; tableau 3B *<br>* page 124 *<br>* page 154 - page 163; revendications 1-4,40-53,57-59 *<br>-----                                                         | 1-13                             | A61K<br>A61Q                                                 |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Examineur                        |                                                              |
| 27 juillet 2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Steffen, Pierre                  |                                                              |
| <p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A : arrière-plan technologique<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>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.<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>.....<br/>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                  |                                                              |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**  
**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1161621 FA 761060**

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 **27-07-2012**

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<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication |    | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) |  | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|----|------------------------|----|-----------------------------------------|--|------------------------|
| WO 03087325                                     | A2 | 23-10-2003             | AU | 2003239132 A1                           |  | 27-10-2003             |
|                                                 |    |                        | US | 2003235577 A1                           |  | 25-12-2003             |
|                                                 |    |                        | WO | 03087325 A2                             |  | 23-10-2003             |
| -----                                           |    |                        |    |                                         |  |                        |
| WO 2009111083                                   | A2 | 11-09-2009             | AR | 076627 A1                               |  | 29-06-2011             |
|                                                 |    |                        | AU | 2009220094 A1                           |  | 11-09-2009             |
|                                                 |    |                        | CA | 2718549 A1                              |  | 11-09-2009             |
|                                                 |    |                        | CO | 6331294 A2                              |  | 20-10-2011             |
|                                                 |    |                        | EP | 2274004 A2                              |  | 19-01-2011             |
|                                                 |    |                        | JP | 2011517318 A                            |  | 02-06-2011             |
|                                                 |    |                        | KR | 20100135779 A                           |  | 27-12-2010             |
|                                                 |    |                        | TW | 200944227 A                             |  | 01-11-2009             |
|                                                 |    |                        | US | 2010003237 A1                           |  | 07-01-2010             |
|                                                 |    |                        | WO | 2009111083 A2                           |  | 11-09-2009             |
| -----                                           |    |                        |    |                                         |  |                        |