

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **2 848 116**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **02 15582**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : **A 61 K 35/78**, A 61 K 38/56, 7/48, A 61 P 17/00 //  
(A 61 K 35/78, 38:08)

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 10.12.02.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 11.06.04 Bulletin 04/24.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *LABORATOIRE NUXE Société ano-  
nyme — FR.*

⑦② Inventeur(s) : LECLERE JACQUES.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET SUEUR ET L'HEL-  
GOUALCH.

⑤④ COMPOSITION COSMETIQUE COMPRENANT UN INHIBITEUR DES METALLO-PROTEINASES ET UN  
LIPOPEPTIDE.

⑤⑦ L'invention concerne une nouvelle composition cos-  
métique et/ou dermatologique.

La composition comprend au moins un inhibiteur des  
métallo-protéinases, choisi parmi les extraits de *Sieges-  
beckia*, les extraits de polyphénols actifs sur les MMP-3, les  
flavonoïdes actifs sur les MMP-1 et MMP-3, et des extraits  
d'algues, et au moins un lipopeptide, qui peut comporter la  
séquence palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser.

Application au traitement et à la prévention des signes  
du vieillissement cutané.

FR 2 848 116 - A1



La présente invention concerne une nouvelle composition cosmétique et/ou dermatologique, et plus particulièrement une composition à base d'inhibiteurs de métallo protéinases matricielles (MMP), en particulier d'extrait de Siegesbeckia, et de lipopeptides présentant d'excellentes propriétés utilisables en cosmétique et en dermatologie pour les soins et la protection de la peau contre les signes de vieillissement.

La peau comprend des couches superficielles, à savoir l'épiderme, et des couches plus profondes, le derme et l'hypoderme, et chacune possède des propriétés spécifiques permettant à l'ensemble de réagir et s'adapter aux conditions de son environnement. Le derme sert de support à l'épiderme et est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire essentiellement à base collagène et d'élastine. Les fibres de collagène contribuent à la tonicité et l'élasticité de la peau. Avec l'âge, leur renouvellement diminue, ce qui se traduit par un amincissement de la peau, et leur perte progressive d'élasticité entraîne un durcissement de la peau. L'épiderme, qui est composé de trois types de cellules dont les plus importantes sont les kératinocytes, constitue la couche externe, et joue un rôle fondamental pour assurer la protection et le maintien d'une bonne trophicité. C'est pourquoi de nombreuses compositions ont été mises au point afin de le protéger et d'améliorer les fonctions de la peau.

On sait que le vieillissement de la peau s'accompagne d'un certain nombre de signes et en particulier de la formation de rides plus ou moins profondes et étendues, outre une perte d'élasticité et un amincissement. L'apparition des premières rides, qui peut survenir chez des individus dès l'âge de 30 à 40 ans, est un phénomène qui peut être aggravé par des agressions physiques ou chimiques provenant de la

pollution, de l'exposition aux rayons ultraviolets ou des modes de vie qui accélèrent le vieillissement cutané.

Dans les tissus normaux, existe un équilibre entre dégradation et synthèse tissulaire. Ainsi la matrice extra-  
5 cellulaire peut être dégradée par des métallo-protéinases qui se répartissent essentiellement en trois groupes principaux qui sont les collagénases, les gélatinases et stromelysines. Par exemple, la fibroblaste collagénase (MMP-1) fait partie des collagénases, la gélatinase A (MMP-2) et la gélatinase B  
10 (MMP-9) sont des gélatinases, et la stromelysine-1 (MMP-3) et la matrilysine (MMP-7) sont des stromelysines. Un excès de métallo-protéinases entraîne une dégradation de biomolécules telles que collagène, protéoglycane et gélatine, qui peut avoir des conséquences néfastes sur le tissu épidermique et  
15 peut aussi engendrer des maladies des cartilages, des processus inflammatoires, des mélanomes, etc. Aussi, de nombreuses études ont été consacrées aux propriétés inhibitrices des métallo-protéinases de diverses substances.

D'une manière générale, le traitement et la prévention  
20 des signes du vieillissement cutané sont l'objet de nombreux travaux et études depuis des années, notamment pour mettre au point des compositions susceptibles de favoriser la restructuration tissulaire, et en particulier la néosynthèse d'éléments constitutifs de la peau comme le collagène.

25 Par ailleurs, on sait que, pour être acceptées par les utilisateurs, les compositions cosmétiques et/ou dermatologiques destinées au traitement et à la prévention des affections de la peau par application topique doivent être agréables à utiliser et présenter de bonnes propriétés  
30 physiques, notamment de consistance et d'onctuosité, tout en garantissant une efficacité satisfaisante et en évitant ou masquant les inconvénients tels que tiraillements, irritations

ou démangeaisons, que peuvent occasionner certains principes actifs.

Dans l'état de la technique, par exemple le brevet FR-A-2.761.607 décrit une composition dermatologique destinée au traitement des symptômes du vieillissement de la peau, comportant un dérivé de silanol méthylé et un dérivé d'une protéine végétale hydrolysée, additionnée le cas échéant d'un dérivé de vitamine C. Le brevet EP-A-662.319 décrit des compositions cosmétiques et dermatologiques comprenant un céramide comme agent apaisant pour compenser l'effet irritant du principe actif anti-vieillessement. Le brevet FR-A-2.783.169 décrit l'utilisation de pentapeptides du type Lys-Thr-Thr-Lys-Ser dans des compositions topiques pour favoriser la synthèse du collagène et des glycosaminoglycannes, et par conséquent la régénération cutanée.

La présente invention a pour objet une nouvelle composition utilisable en cosmétique et/ou en dermatologie, associant au moins un inhibiteur des métallo-protéinases, tel qu'un extrait de Siegesbeckia, et au moins un lipopeptide.

L'invention a aussi pour objet une composition cosmétique et/ou dermatologique à base d'inhibiteur des métallo-protéinases, et de lipopeptide, ainsi que l'utilisation d'une composition comme indiqué ci-dessus pour la fabrication d'un médicament dermatologique pour le traitement et la prévention des signes du vieillissement cutané tels que l'apparition de rides et la perte d'élasticité de la peau.

Enfin, la présente invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique et cosmétologique de la peau consistant à appliquer sur la peau une composition comme indiqué ci-dessus.

Les études effectuées par la demanderesse ont montré de manière inattendue que l'association d'un inhibiteur des métallo-protéinases avec un lipopeptide avait pour effet de

potentialiser l'activité de ce dernier sur la néosynthèse de collagène.

Chacun des deux composants essentiels indiqués ci-dessus possède sa propre activité, mais on a constaté que leur  
5 combinaison au sein d'une même composition procurait des effets nettement supérieurs à ceux que l'on peut obtenir en utilisant les composants séparément.

L'inhibiteur des métallo-protéinases (MMP), ou anti-métallo-protéinase, utilisé dans les compositions de la présente invention peut être choisi parmi les extraits de  
10 polyphénols actifs sur les MMP-3, notamment des polyphénols extraits de cacao, les flavonoïdes actifs sur les MMP-1 et MMP-3, des extraits d'algues tels que MPI 1-3-9 (Secma), et il est de préférence constitué par un extrait de Siegesbeckia, et  
15 plus préférentiellement de Siegesbeckia orientalis.

Le lipopeptide utilisé dans les compositions suivant la présente invention comporte de préférence la séquence palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser, et on peut choisir par exemple  
20 le lipopeptide disponible dans le commerce sous la marque Matrixyl (Sederma) généralement sous forme de solution hydro-alcoolique titrée en palmitoyl-lysyl-thréonyl-thréonyl-lysyl-sérine. Un tel lipopeptide est décrit dans le brevet FR-A-2.783.169 précité.

L'extrait de Siegesbeckia, et en particulier Siegesbeckia  
25 orientalis, peut être obtenu suivant la méthode décrite dans le brevet FR-A-2.285.142. Ses propriétés sont essentiellement dues à la présence d'un dérivé diterpénique dénommé darutoside qui est un glucoside de carutigénol, et exerce une activité sur les métalloprotéinases, permettant de l'utiliser pour  
30 lutter contre les processus inflammatoires de la peau et protéger le collagène contre une dégradation trop rapide initiée par les radicaux libres.

La combinaison de lipopeptide et d'inhibiteur de métallo-protéinase, en particulier d'extrait de *Siegesbeckia*, selon la présente invention favorise fortement la néosynthèse de collagène en raison de l'expression de métallo protéinases de type 1 (MMP-1) et/ou de type 3 (MMP-3). Les études effectuées par la demanderesse ont montré que la synthèse de collagène, en particulier de collagène de type I, IV et VII, était augmentée de 28% par rapport à l'utilisation de lipopeptide isolément.

10 De plus, on constate qu'une composition ayant une teneur en poids de 0,1% en combinaison Matrixyl / extrait de *Siegesbeckia orientalis* (1:1) diminue de 23% la production de métallo protéinases de type 1.

La combinaison de lipopeptide et d'inhibiteur de métallo-protéinase, en particulier d'extrait de *Siegesbeckia*, selon la présente invention a pour effet de favoriser la néosynthèse de collagène, comme indiqué ci-dessus, et peut être incorporée dans des compositions cosmétiques et dermatologiques pour renforcer leur pouvoir antirides, augmenter l'effet d'hydratation de la peau et améliorer la souplesse et l'élasticité des tissus de la peau.

Les quantités utilisées dans les compositions cosmétiques sont généralement de l'ordre de 0,1 à 15% environ, et de préférence de 3 à 10% en poids, pour le lipopeptide, et de 0,1 à 10%, de préférence de 2 à 6% en poids, pour l'inhibiteur des métallo-protéinases, en particulier l'extrait de *Siegesbeckia*.

Le lipopeptide et l'extrait de *Siegesbeckia* peuvent être utilisés en quantités sensiblement équivalentes, le rapport en poids lipopeptide / extrait de *Siegesbeckia* étant généralement compris entre 5:1 et 1:2.

Il peut être avantageux, suivant une variante de la présente invention, d'incorporer dans la composition une substance présentant des propriétés utiles en complément, par

exemple une activité anti-élastase, telle que l'acide oléique ou un extrait de *Boswellia serrata*.

Les compositions suivant la présente invention sont administrables par voie topique et elles peuvent avantageusement contenir, outre les composants de base décrits ci-dessus, une ou plusieurs autres substances connues pour exercer des effets complémentaires bénéfiques pour la peau, et par exemple le tocophérol, la vitamine A (rétinol), l'acide rétinoïque, des agents bactéricides, etc.

Les compositions cosmétiques ou dermatologiques conformes à la présente invention contiennent des supports et excipients couramment utilisés dans des compositions destinées à l'administration topique, telles que des émulsions H/E ou E/H, des crèmes, des gels ou des lotions. Dans le cas des émulsions, la phase grasse peut représenter entre 10 et 60% environ du poids de la composition, la phase aqueuse entre 10 et 80% environ et l'agent émulsionnant entre 2 et 20%, le reste étant constitué par les composants de base indiqués ci-dessus et les autres composants mentionnés ci-après.

Les compositions peuvent encore contenir diverses substances et excipients choisis en fonction de leurs propriétés connues et de la forme galénique envisagée. Ainsi, on peut incorporer des agents hydratants, des agents émulsionnants, des tensioactifs, des épaississants, des gélifiants, des agents viscosants, des conservateurs, des antioxydants, des parfums des huiles, des lipides, un solvant spécifique ainsi que de l'eau et divers additifs destinés à améliorer les propriétés physiques des compositions. On peut encore avantageusement incorporer des filtres ou écrans solaires choisis en fonction du degré de protection recherché.

L'agent hydratant peut être choisi parmi les produits connus dans la préparation de compositions utilisables en cosmétologie et en dermatologie, et par exemple on peut

utiliser un polyol, la glycérine (glycérol et des dérivés de glycérol), des alkylène polyols tels que le polyéthylène glycol, le sorbitol, le maltitol, le penta-érythritol, les polyacrylates et polyméthacrylates de glycéryle, les mucopolysaccharides tels que l'acide hyaluronique, des dérivés du chitosan et des dérivés de l'acide pyrrolidone carboxylique. L'agent hydratant est avantageusement introduit dans la phase aqueuse lors de la préparation de l'émulsion. La teneur en agent hydratant est généralement comprise entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de l'émulsion.

Les compositions suivant la présente invention peuvent être présentées sous les formes classiquement utilisées pour une application topique, c'est-à-dire sous forme de gel, lotion, émulsion (en particulier crème ou lait), masque, stick ou pommade, contenant les composants décrits ci-dessus, et des excipients et supports usuels compatibles et pharmaceutiquement acceptables. Ces formes d'administration par voie topique sont préparées par les techniques connues, et par exemple, dans le cas d'une crème, par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse pour obtenir une émulsion huile dans eau, ou inversement pour préparer une émulsion eau dans huile. Dans le cas de crèmes, on préfère utiliser des émulsions à structure lamellaire contenant peu de produits éthoxylés ou n'en contenant pas du tout.

Les exemples suivants illustrent plus en détail l'invention sans en limiter la portée. Dans tous les exemples de compositions qui suivent, les parties sont exprimées en poids, sauf indication contraire.

#### Exemple 2

On prépare un gel anti-âge ayant la composition suivante.

Matrixyl®	5,00
Extrait de Siegesbeckia orientalis	3,00
Protéines de soja hydrolysées	15,00

	Acide hyaluronique	0,10
	Butylène glycol-1,3	4,50
	Glycérine	5,00
	Carbomer	0,20
5	Trisamino	0,22
	Phénoxyéthanol	0,50
	PEG-60 huile de ricin hydrogénée	0,25
	Dipropylène glycol	2,00
	Conservateurs	0,25
10	Parfums	0,10
	Eau	q.s.p. 100,00

Ce gel peut être appliqué deux ou trois fois par jour sur le visage et sur le corps.

#### Exemple 2

15 Suivant les techniques classiques, on prépare une crème antirides ayant la composition pondérale suivante.

	Matrixyl®	8,00
	Extrait de Siegesbeckia orientalis	3,00
	Extrait de Centaurum erythraea	2,00
20	Stéaryl glucoside	3,00
	PGE-20 stéaryl glucoside	2,50
	Alcool bénylique	2,50
	Phénoxyéthanol	0,50
	Protéines de soja hydrolysées	15,00
25	Huile de maïs	3,00
	Isononanoate d'isononyle	2,00
	Huile de rosier muscat	1,00
	Beurre de mangue	1,00
	Gomme xanthane	0,50
30	Butylène glycol-1,3	5,00
	Acide hyaluronique	0,10
	Conservateur	0,30
	Parfums	0,10

Eau q.s.p. 100,00

Cette composition est appliquée sur la peau en plusieurs applications quotidiennes.

### Exemple 3

5 Suivant les techniques classiques, on prépare une crème fluide antirides ayant la composition pondérale suivante.

	Matrixyl®	5,00
	Extrait de Siegesbeckia orientalis	3,00
	PEG-20 monostéarate de sorbitane	3,50
10	Monostéarate de sorbitane	2,50
	Perhydro squalène	5,00
	Protéines de soja hydrolysées	10,00
	Protéines de pois	5,00
	Palmitate d'isopropyle	2,00
15	Monostéarate de diéthylène glycol	2,00
	Alcool cétéarylique	0,30
	Phénoxyéthanol	0,50
	Carbomer	0,15
	Trisamino	0,20
20	Extrait de miel	3,00
	Conservateur	0,30
	Parfums	0,10
	Eau q.s.p.	100,00

25 Cette composition peut être appliquée sur la peau en plusieurs applications quotidiennes.

## REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique et/ou dermatologique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un inhibiteur des métallo-protéinases et au moins un lipopeptide.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le lipopeptide comporte la séquence palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le lipopeptide est la palmitoyl-lysyl-thréonyl-thréonyl-lysyl-sérine.

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'inhibiteur des métallo-protéinases est choisi parmi les extraits de Siegesbeckia, les extraits de polyphénols actifs sur les MMP-3, notamment des polyphénols extraits de cacao, les flavonoïdes actifs sur les MMP-1 et MMP-3, et des extraits d'algues tels que MPI 1-3-9 (Secma).

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'extrait de Siegesbeckia est un extrait de Siegesbeckia orientalis.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 15% en poids de lipopeptide, et de 0,1 à 10% en poids d'extrait de Siegesbeckia.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le rapport lipopeptide / extrait de Siegesbeckia est compris entre 5:1 et 1:2.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une substance à activité anti-élastase choisie parmi l'acide oléique et un extrait de Boswellia serrata.

9. Procédé de traitement cosmétique de la peau, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la composition contient au moins un extrait de Siegesbeckia et un lipopeptide.

11. Utilisation d'une composition à base d'un inhibiteur  
5 des métallo-protéinases et de lipopeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament dermatologique pour le traitement et la prévention des signes du vieillissement cutané.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement  
national

FA 627456  
FR 0215582

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 813 018 A (BOOTS CO PLC) 22 février 2002 (2002-02-22) * page 7, ligne 3 - ligne 11; exemples 1-5 * * page 3, ligne 12 - ligne 15 *	1-3,9,11	A61K35/78 A61K38/56 A61K7/48 A61P17/00
A,D	FR 2 783 169 A (SEDERMA SA) 17 mars 2000 (2000-03-17) * abrégé *	1-11	
A,D	FR 2 285 142 A (FABRE SA PIERRE) 16 avril 1976 (1976-04-16) * page 1, ligne 1 - ligne 8 *	1-11	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 juillet 2003		Vandenbogaerde, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  A : arrière-plan technologique  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p>			
<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons  .....  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0215582 FA 627456**

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 6-07-2003  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2813018	A	22-02-2002	FR	2813018 A1	22-02-2002
			WO	0215869 A1	28-02-2002
FR 2783169	A	17-03-2000	FR	2783169 A1	17-03-2000
			AU	5627999 A	03-04-2000
			EP	1112057 A1	04-07-2001
			WO	0015188 A1	23-03-2000
			JP	2002524487 T	06-08-2002
FR 2285142	A	16-04-1976	FR	2285142 A1	16-04-1976