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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
3 novembre 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/102259 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] : A61K 7/40, 7/48, 35/78

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000810

(22) Date de dépôt international : 4 avril 2005 (04.04.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0403693 8 avril 2004 (08.04.2004) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **LABORATOIRES EXPANSCIENCE** [FR/FR]; 10, avenue de l'Arche, F-92400 Courbevoie (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **CHOULOT, Jean, Christophe** [FR/FR]; 3, rue Bel Air, F-78120 Rambouillet (FR). **PICCIRILLI, Antoine** [FR/FR]; 39, avenue des Etats-Unis, F-78000 Versailles (FR). **PICCARDI, Nathalie** [FR/FR]; 47, rue Chapotier, F-38120 Saint Egreve (FR). **MSIKA, Philippe** [FR/FR]; 1, résidence Petite Place, F-78000 Versailles (FR). **PAUL, François** [FR/FR]; 69, chemin de Malepère, F-31400 Toulouse (FR).

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

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

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :
— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** LUPIN TOTAL EXTRACT CONSISTING OF A LUPIN SUGAR EXTRACT AND A LUPIN PEPTIDE EXTRACT, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) **Titre :** EXTRAIT TOTAL DE LUPIN, CONSTITUE D'UN EXTRAIT DE SUCRES DE LUPIN ET D'UN EXTRAIT PEPTIDIQUE DE LUPIN, PROCEDE D'OBTENTION ET UTILISATION

(57) **Abstract:** The invention relates to a composition comprising a lupin total extract consisting of a lupin sugar extract, comprising at least 50 % galactooligosacharides by weight, in relation to the weight of dry matter, and a lupin peptide extract. The composition can also contain a chromane derivative or a chromene derivative. The invention also relates to a pharmaceutical and/or cosmetic composition comprising said lupin total extract, used advantageously as an anti-inflammatory agent, which repairs the cutaneous barrier and heals, used particularly in the prevention and/or treatment of erythemas.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne une composition comprenant un extrait total de lupin constitué d'un extrait de sucres de lupin, qui comprend au moins 50 % en poids, par rapport au poids de la matière sèche de l'extrait de sucres, de galacto-oligosaccharides, et d'un extrait peptidique de lupin. La composition peut en outre comprendre un dérivé de chromane ou de chromène. La présente invention concerne également une composition pharmaceutique et/ou cosmétique comprenant ledit extrait total de lupin, avantageusement utilisée en tant qu'agent anti-inflammatoire, réparateur de la barrière cutanée et cicatrisant, en particulier dans la prévention et/ou le traitement des érythèmes.

WO 2005/102259 A1

EXTRAIT TOTAL DE LUPIN, CONSTITUE D'UN EXTRAIT DE SUCRES DE LUPIN ET D'UN EXTRAIT PEPTIDIQUE DE LUPIN, PROCEDE D'OBTENTION ET UTILISATION

La présente invention concerne une composition comprenant un extrait de sucres de lupin, enrichi en galacto-oligosaccharides, et un extrait peptidique de lupin. Cette composition peut être utilisée en tant qu'agent anti-inflammatoire, réparateur de la barrière cutanée et cicatrisant, en particulier dans la prévention et/ou le traitement des érythèmes avec ou sans effraction de la barrière cutanée.

L'érythème fessier est un des troubles dermatologiques le plus fréquent des nourrissons. Il touche plus de 50% des nourrissons, avec une fréquence de 25% durant les 4 premières semaines de vie et un pic d'incidence entre 9 et 12 mois. Les irritations sont dues à des lésions de la couche cornée de l'épiderme du siège du nourrisson, qui a une double origine :

- l'activation d'enzymes urinaires et fécales stimulées par la macération sous les couches,
- l'effet abrasif dû au frottement des couches sur la peau.

Chez les bébés, l'urine n'est cependant qu'un irritant mineur de la peau. Des études réalisées chez des enfants nourris au sein ont montré que l'irritation était essentiellement due aux lipases, protéases et uréases contenues dans les selles, celles-ci étant moins actives chez les enfants nourris au sein que celles qui sont retrouvées chez les enfants nourris au biberon.

Le pH des selles de ces bébés est plus acide, à cause d'une microflore gastrique plus productive en acide métabolique. Un pH plus élevé, retrouvé dans les selles des bébés nourris au biberon, active les enzymes fécales qui sont dès lors plus agressives pour la peau. Il a été démontré que l'irritation de la peau est bien due aux enzymes fécales en chauffant les selles : celles-ci sont alors non irritantes sur la peau de l'animal ; le caractère irritant est restauré en additionnant de la trypsine et de la lipase pancréatique à ces selles.

De plus, les lipases fécales facilitent l'attaque protéolytique de la peau et augmentent sa perméabilité aux sels biliaires. Les lipases se sont pourtant révélés non irritants par eux-mêmes dans des études réalisées chez l'animal.

L'augmentation du pH est donc déterminante dans la physiopathologie de l'érythème fessier. C'est la combinaison selles-urine qui apparaît comme étant la plus dommageable. En effet, l'urée contenue dans les urines est dégradée en ammoniaque par l'uréase fécale. L'ammoniaque formée entraîne une alcalinisation du pH, qui, ainsi, potentialise l'action des enzymes fécales.

Ainsi, la formation d'ammoniac lors de la dégradation de l'urée par l'uréase joue un rôle important dans la transpiration et l'érythème fessier. Dans le cas particulier de l'érythème fessier, la formation d'ammoniac n'est pas la cause directe de l'érythème mais entraîne une augmentation de pH favorisant l'augmentation de l'activité des lipases et protéases fécales, entraînant ainsi une irritation au niveau cutané.

On connaît déjà certains agents anti-uréase contre l'érythème fessier et comme déodorant, par exemple les acides hydroxamique et hydroximique. De manière plus générale, on connaît également l'activité anti-uréase des polyhydroxyphénols et des quinones.

On connaît également l'utilisation de tanins condensés de caroube et de dérivés de l'acide chlorogénique dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques anti-uréase. Les tanins condensés utilisés peuvent être un extrait d'Hamamélis.

Enfin, la demande de brevet FR 2 778 102 décrit l'utilisation des oligomères procyanodoliques et des anthocyanosides à titre d'agents anti-uréase.

En ce qui concerne le lupin, la demande de brevet internationale WO 00/62789 décrit l'utilisation d'un extrait peptidique de lupin dans l'inhibition des métalloprotéases. Cette demande décrit donc l'utilisation d'un extrait peptidique de lupin dans une composition destinée au traitement de l'arthrose, de maladies parodontales, de lésions de la peau, de maladies inflammatoires, ainsi que de maladies liées au défaut de cicatrisation, à l'attaque de l'émail des dents, à l'angiogénèse tumorale ou pathologique. Cette demande de brevet décrit également l'utilisation d'un tel extrait peptidique de lupin pour le traitement des lésions de la peau dues au vieillissement intrinsèque de la peau, au vieillissement sous l'action du rayonnement solaire, aux effets délétères du tabac, de la pollution et du stress.

La publication de Piotr Gulewicz et al., « Biological Activity of α-Galactoside Preparations from *Lupinus angustifolius* L. and *Pisum sativum* L. Seeds », J. Agric. Food Chem. 2002 Jan 16, 50(2) :384-9, décrit un extrait de lupin enrichi en galacto-oligosaccharides et en sucroses. Cette publication enseigne que les galacto-oligosaccharides de lupin ne sont pas cytotoxiques et qu'ils permettent l'augmentation du nombre et de la biomasse des bifidobacteria.

La demande de brevet EP 1 361 854 décrit que les activités photoprotectrices, notamment les activités anti-érythémale, anti-oxydante, anti-radicalaire, anti-inflammatoire et vasculotrope de composés de type flavonoïde, tels que la génistéine, augmentent de manière significative lorsque ledit composé est préalablement solubilisé dans un solvant approprié tel que les polyéthylène glycols, les polypropylène glycols, leurs dérivés, les alcools gras et polyols éthoxylés et leurs mélanges. Les compositions décrites dans cette demande sont particulièrement destinées à la préparation d'un médicament apte à réduite et/ou à prévenir les érythèmes, en particulier les érythèmes actiniques induits par des irradiations UVA et/ou UVB.

Malgré toutes les compositions anti-uréases proposées dans l'art antérieur, il subsiste un besoin en nouvelles compositions pour le traitement des érythèmes, en particulier de l'érythème fessier.

De manière surprenante, les inventeurs ont découvert qu'une composition comprenant un extrait total de lupin, c'est-à-dire un extrait de sucres de lupin enrichi en galacto-oligosaccharides et un extrait peptidique de lupin, pouvait être utilisée pour prévenir et/ou traiter l'inflammation cutanée et/ou des lésions de la barrière cutanée, en particulier les érythèmes.

De manière surprenante, les inventeurs ont découvert qu'une composition comprenant un extrait total de lupin est plus efficace, notamment en tant qu'agent anti-inflammatoire, qu'une composition comprenant un extrait de sucres de lupin enrichi en galacto-oligosaccharides seul ou qu'une composition comprenant un extrait peptidique de lupin seul. Il y a donc un effet de synergie entre les sucres et les peptides de lupin.

Ainsi, la présente invention a pour objet une composition comprenant un extrait total de lupin constitué d'un extrait de sucres de lupin, qui comprend au moins 50 % en

poids, par rapport au poids total de la matière sèche, de galacto-oligosaccharides, et d'un extrait peptidique de lupin.

Les galacto-oligosaccharides sont des oligo-saccharides, ayant un degré de polymérisation compris entre 3 et 10, comprenant des unités galactoses.

Le lupin combine des teneurs importantes en protéines (40% en poids en moyenne) et en huile (9 à 20% en poids) comparables à celles du soja. Parmi les nombreuses variétés de lupin, le lupin blanc doux (*lupinus albus*) offre le meilleur compromis entre composition et amertume puisque, par opposition au lupin andin, le lupin blanc doux est pratiquement exsangue d'alcaloïdes.

Le lupin blanc doux comprend environ 38 à 45% en poids de protéines. Les principaux acides aminés présents dans la fraction protéique du lupin blanc sont la glutamine (20% en poids), l'asparagine et l'arginine (respectivement 15 et 10% en poids). Le lupin est toutefois pauvre en tryptophane et en acides aminés soufrés tels que la méthionine cystine et la cystéine.

Le lupin blanc comprend environ 29 à 30% en poids de carbohydrates. La fraction glucidique du lupin blanc est composé de stachyose qui est le sucre majoritaire (environ 55% en poids), suivi du saccharose (environ 25% en poids), du verbascose (environ 10% en poids) et du raffinose (environ 10% en poids). La majorité des sucres présents est constituée par des galacto-oligosaccharides.

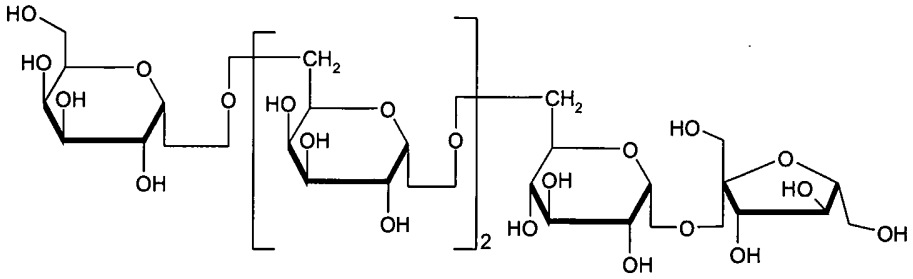
Enfin, le lupin comprend environ 6 à 17% en poids de lipides, qui se présentent sous la forme d'une huile limpide dont on attribue la couleur jaune-orangé à la présence de provitamine A (carotènes). Cette huile est fortement insaturée et elle comprend les acides gras essentiels de type Omega 3, 6 et 9, respectivement oléique, linoléique et α-linolénique.

Dans le cadre de la présente invention, l'extrait de sucres de lupin est un extrait enrichi en galacto-oligosaccharides.

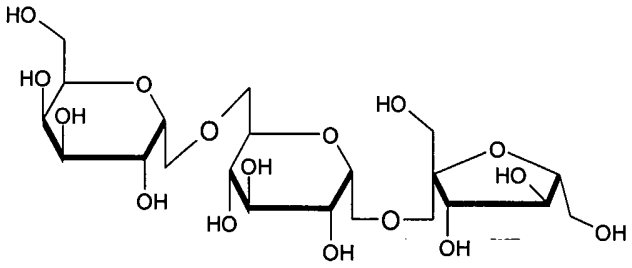
Selon une variante avantageuse de l'invention, l'extrait de sucres de lupin comprend avantageusement 55 à 90% en poids, encore plus avantageusement 57 à 85% en poids, encore plus avantageusement 60 à 80% en poids, et encore plus avantageusement 65 à 75% en poids, par rapport au poids de la matière sèche dudit extrait de sucres, de galacto-oligosaccharides.

Les galacto-oligosaccharides sont avantageusement choisis dans le groupe constitué par le verbascose, le stachyose et le raffinose.

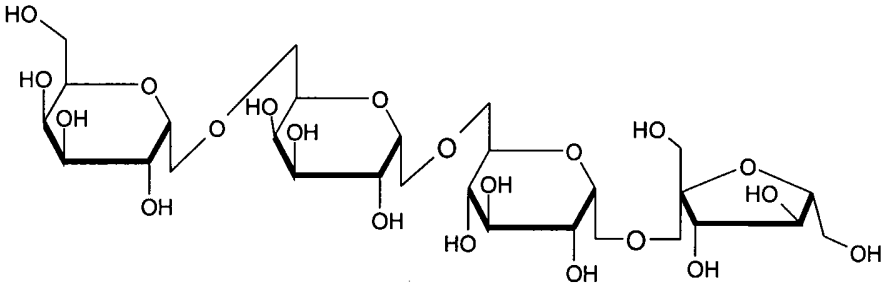
Le verbascose est un sucre en $C_{30}H_{52}O_{26}$, répondant à la formule suivante :



Le raffinose est un sucre en $C_{18}H_{32}O_{16}$, répondant à la formule suivante :



Le stachyose est un sucre en $C_{25}H_{44}O_{21}$, de formule générale suivante :



Ainsi, le stachyose, par exemple, correspond à un enchaînement de galactose-galactose-glucose-fructose, la liaison entre galactose-galactose et galactose-glucose pouvant être rompue au moyen d'une enzyme hydrolytique α-galactosidase et la liaison entre le glucose et le fructose pouvant être rompue au moyen d'une enzyme hydrolytique saccharase.

Selon une variante avantageuse de l'invention, l'extrait de sucres de lupin est susceptible d'être obtenu par un procédé comprenant les étapes suivantes :

a) extraction de lipides de la graine de lupin au moyen d'un solvant approprié et récupération des fractions protéiques et saccharidiques du lupin ; puis

b) à partir de la fraction récupérée à l'étape a), séparation de la fraction comprenant les sucres de lupin par ultrafiltration et récupération de ladite fraction saccharidique ; et

c) le cas échéant, raffinage physique de la fraction comprenant les sucres de lupin récupérée suite à l'étape b) ;

d) obtention, suite à l'étape b) ou c), d'un extrait de sucres de lupin, très enrichi en galacto-oligosaccharides.

Les lipides de la graine de lupin sont avantageusement extraits lors de l'étape a), à l'aide d'un solvant reconnu alimentaire non toxique, notamment à l'aide d'éthanol.

L'ultrafiltration est un procédé de séparation en phase liquide par perméation à travers des membranes semi-perméables sous l'action d'un gradient de pression, bien connu de l'homme du métier.

Lors de l'étape d'ultrafiltration le seuil de coupure des membranes est avantageusement de 10 000 Daltons.

Le cas échéant, la fraction comprenant les sucres de lupin obtenue suite à l'étape b) est physiquement raffinée de façon à obtenir une solution incolore et parfaitement déminéralisée, très enrichie en galacto-oligosaccharides.

Dans le cadre de la présente invention, l'extrait peptidique de lupin comprend au moins 50%, avantageusement au moins 70%, de préférence au moins 80% en poids de peptides, par rapport au poids total de l'extrait peptidique. L'extrait peptidique peut notamment être l'extrait peptidique de lupin décrit par les inventeurs dans la demande de brevet internationale WO 00/62789.

L'extrait peptidique de lupin selon l'invention est avantageusement susceptible d'être obtenu par un procédé comprenant les étapes suivantes :

i) extraction des lipides de la graine de lupin au moyen d'un solvant approprié et récupération des fractions protéiques et saccharidiques du lupin ;

ii) extraction de la fraction protéique par ultrafiltration et récupération de ladite fraction protéique ;

iii) hydrolyse enzymatique des protéines, récupérées suite à l'étape ii), en peptides ; et

iv) purification par ultrafiltration des peptides obtenus suite à l'étape iii) ;

v) concentration de l'extrait obtenu suite à l'étape iv) par évaporation partielle ou totale de l'eau et récupération de l'extrait peptidique.

Le solvant approprié utilisé à l'étape i) est avantageusement choisi dans le groupe des solvants alimentaires non toxiques, notamment l'éthanol.

Selon une variante avantageuse de l'invention, l'extrait peptidique de lupin présente la composition en acides aminés donnée dans le tableau 1 suivant (pourcentage en poids par rapport au poids total d'acides aminés) :

aminoacides	% en poids par rapport au poids total d'acide animé
ASP	11,3
GLU	23,2
SER	5,1
HIS	1,7
GLY	3,4
THR	3,2
ALA	2,8
ARG	10,3
TIR	6,1
CYS-CYS	2,4
VAL	3,8
MET	0,2
PHE	16,0
ILE	3,3
LEU	7,9
LYS	3,7
PRO	4,4

Tableau 1

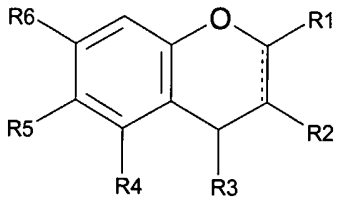
Selon une variante avantageuse de l'invention, dans l'extrait total de lupin (sucres et peptides de lupin), le rapport massique entre la matière sèche de l'extrait de sucres de lupin et la matière sèche de l'extrait peptidique de lupin est compris entre 1 et 10, avantageusement entre 1,5 et 5, encore plus avantageusement entre 2 et 3, et de préférence ce rapport est d'environ 2,5.

Selon une variante avantageuse de l'invention, dans l'extrait total de lupin (sucres et peptides de lupin), le rapport massique entre les galacto-oligosaccharides et les peptides de lupin est compris entre 1 et 10, avantageusement entre 1,5 et 5, encore plus avantageusement entre 2 et 3, et de préférence ce rapport est d'environ 2,5. Dans la graine originelle de lupin, le rapport massique entre les galacto-oligosaccharides et les peptides est d'environ 0,75.

Ainsi, dans le cadre de la présente invention, l'extrait total de lupin comprend 25 à 80% en poids de galacto-oligosaccharides, par rapport au poids de la matière sèche dudit extrait total, avantageusement 30 à 75% en poids de galacto-oligosaccharides encore plus avantageusement 33 à 68% en poids de galacto-oligosaccharides, encore plus avantageusement 40 à 60% en poids de galacto-oligosaccharides, encore plus avantageusement 43 à 53% en poids de galacto-oligosaccharides, encore plus avantageusement 45 à 51% en poids de galacto-oligosaccharides, par rapport au poids de la matière sèche de l'extrait total de lupin.

Dans le cadre de la présente invention, le lupin est avantageusement choisi dans le groupe constitué par les variétés *lupinus angustifolius*, *lupinus albus*, *lupinus luteus*, *lupinus mutabilis*, de préférence le lupin est du genre *lupinus albus*. Comme exemple de lupin du genre lupin blanc doux (*lupinus albus*), on peut notamment citer la variété Ares, qui présente un faible teneur en alcaloïdes.

La composition selon l'invention peut en outre comprendre, d'une manière facultative, un dérivé de chromane ou de chromène répondant à la formule générale (I).

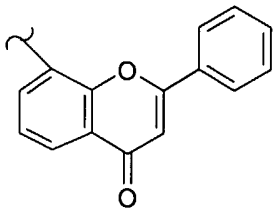


(I)

dans laquelle :

la ligne en pointillés représente une liaison additionnelle ou un défaut de liaison additionnelle ;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical méthoxy, un radical phényle, un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes hydroxy, un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes méthoxy ou un radical phényle substitué par un radical flavone de formule :



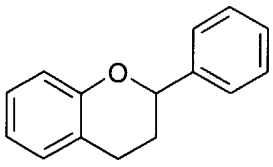
R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical méthoxy, un radical phényle, un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes hydroxy ou un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes méthoxy
ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un cycle benzénique ;
R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical oxo ;
R_4, R_5 et R_6, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical méthoxy, un radical phényle, un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes hydroxy ou un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes méthoxy.

Dans un mode de réalisation particulier de la présente invention, le dérivé de chromane ou de chromène est choisi dans le groupe constitué par les chromones, les xanthones et les flavonoïdes. Selon la présente invention, le dérivé de chromane ou de chromène est avantageusement un flavonoïde.

Par le terme de « flavonoïde », on entend, au sens de la présente invention, des composés comprenant deux cycles aromatiques liés entre eux par trois atomes de carbone qui forment comme un hétérocyle oxygéné. Selon la présente invention, le flavonoïde est avantageusement choisi dans le groupe constitué par les flavones, les flavonols, les dihydro-2,3-flavonols, les flavanones, les flavanols, les flavandiols, les isoflavonoïdes et les biflavonoïdes.

Par le terme de « flavanol », on entend, au sens de la présente invention, les hydroxy-3-flavanes ou les hydroxy-4-flavanes.

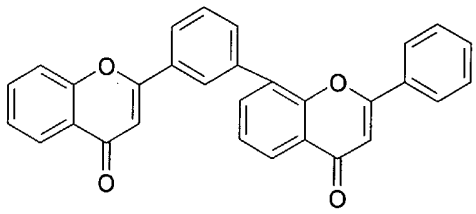
Par le terme de « flavane », on entend, au sens de la présente invention, les composés de formule :



Par le terme de « flavandiol », on entend, au sens de la présente invention, les dihydroxy-3,4-flavanes.

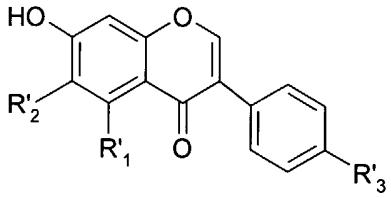
Par le terme de « isoflavonoïde », on entend, au sens de la présente invention, les isoflavones, ainsi que les isoflavones de formule développée 3-phényl-4-oxo-dihydro-2,3-chromènes.

Par le terme de « biflavonoïde », on entend, au sens de la présente invention, des composés de formule :



Selon la présente invention, le flavonoïde est avantageusement une isoflavone ou un mélange d'isoflavones. Les isoflavones utilisables selon la présente invention sont obtenues par synthèse chimique ou sont des substances naturelles extraites de produits naturels, notamment à partir de végétaux. On distingue des formes aglycones, des isoflavones et les formes glycosylées de ces dernières. Ces diverses formes sont illustrées par les formules suivantes.

Formes aglycones de formule :

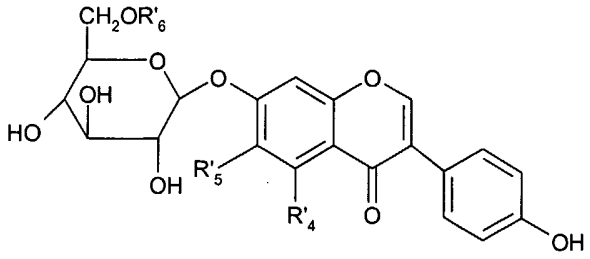


dans laquelle R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R'_3 représente un groupe hydroxy.

Avantageusement, selon la présente invention, R'_1, R'_2 et R'_3 représentent :

R'_1	R'_2	R'_3	Nom du composé
H	H	OH	Daidzéine
OH	H	OH	Génistéine
H	OCH_3	OH	Glycitéine

Formes glycosylées de formule :



dans laquelle R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, R'_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R'_6 représente un atome d'hydrogène.

Avantageusement, selon la présente invention, R'_4, R'_5 et R'_6 représentent :

R'_4	R'_5	R'_6	Nom du composé
H	H	H	Daidzine
OH	H	H	Génistine
H	OCH_3	H	Glycitine

Les formes glycosylées des isoflavones sont les plus abondantes dans la nature. Cependant, les isoflavones aglycones présentent des activités biologiques nettement supérieures à leurs homologues glycosylés. Tel est le cas des isoflavones naturelles telles que la génistéine, la daidzéine ou la glycitéine.

L'isoflavone selon la présente invention est avantageusement choisie dans le groupe constitué par la génistéine, la daidzéine et la glycitéine, avantageusement la flavonoïde est la génistéine. En particulier, la génistéine utilisable selon la présente invention est un produit d'origine végétale titrant de 85 à 90% en poids.

La présente invention a également pour objet une composition cosmétique et/ou pharmaceutique comprenant une composition telle que définie précédemment, c'est-à-dire comprenant un extrait total de lupin, (~~constitué d'un~~ extrait de sucres de lupin et extrait peptidique de lupin), et en outre, éventuellement, un dérivé de chromane ou de chromène.

La composition cosmétique et/ou pharmaceutique est avantageusement destinée à un usage externe topique, elle peut par ailleurs contenir un support cosmétiquement et/ou pharmaceutiquement acceptable.

La composition cosmétique et/ou pharmaceutique, qui est mise en œuvre avantageusement selon la présente invention, peut se présenter sous toutes les formes

galéniques usuellement utilisées pour une application externe topique. Selon la présente invention, la composition se présente avantageusement sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, les sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques, telles que les nanosphères et les nanocapsules, ou des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique. La composition cosmétique peut être plus ou moins fluide, se présenter sous forme de crème blanche ou colorée, de pommade, de lait, de lotion, d'onguent, de sérum, de pâte, de mousse, d'aérosol ou de stick.

La composition cosmétique et/ou pharmaceutique mise en œuvre selon la présente invention peut par ailleurs contenir les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique et/ou pharmaceutique, 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 chimiques ou minéraux, les pigments, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur, les eaux thermales et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées en cosmétique et/ou pharmaceutique, et par exemple de 0,01% à 20% en poids, par rapport au poids total des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition selon la présente invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, de préférence de 5% à 50% en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique et/ou pharmaceutique. Les huiles, les émulsionnants et les co-émulsionnants utilisés dans la composition cosmétique et/ou pharmaceutique sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dan leur domaine considéré. L'émulsionnant et le co-émulsionnant sont présents dans la composition en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, de préférence de 0,5% à 20% en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.

Parmi les huiles utilisables selon la présente invention, on peut citer notamment les huiles minérales, d'autres huiles d'originale végétale (huile d'abricot, de tournesol, de

prune), les huiles d'origine animale, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). Des alcools gras, tels que l'alcool cétylique, des acides gras ou des cires, telles que la cire d'abeille, peuvent également être utilisées en tant que matières grasses selon la présente invention.

Parmi les émulsionnants et coémulsionnants utilisables selon la présente invention, on peut citer notamment les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol, tels que le stéarate de PEG-40 ou le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol, tels que le stéarate de glycérol et le tristéarate de sorbitan.

Parmi les gélifiants hydrophiles utilisables selon la présente invention, peuvent notamment être cités les polymères carboxyvinyliques (carbomère), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylate/alkylacrylate, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles. Parmi les gélifiants lipophiles, peuvent notamment être cités les argiles modifiées telles que les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Les compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques selon l'invention peuvent également être formulées comme produits d'hygiène corporelle, notamment d'hygiène intime. On peut citer de façon non limitative les produits anti-transpirants, déodorants sous forme de spray ou gel, les shampooings, notamment anti-pelliculaires, les savons, et les produits d'hygiène dentaire,

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition comprenant un extrait de sucres de lupin, qui comprend au moins 50% en poids, par rapport au poids total de la matière sèche, avantageusement de 55 à 90% en poids, encore plus avantageusement de 57 à 85% en poids, encore plus avantageusement de 60 à 80% en poids, et encore plus avantageusement de 65 à 75% en poids, par rapport au poids total de la matière sèche, de galacto-oligosaccharides, en tant qu'agent anti-inflammatoire.

En effet, les inventeurs ont découvert que l'extrait de sucres de lupin selon la présente invention présente une action anti-inflammatoire. Il peut donc être utilisé dans la fabrication d'un médicament, notamment destiné au traitement ou à la prévention des réactions ou pathologies allergiques, inflammatoires et/ou irritatives de la peau et/ou des muqueuses. En particulier, les pathologies inflammatoires, peuvent être des

dermatoses inflammatoires telles que le psoriasis, des dermites irritatives, des maladies auto-immunes, une photo-immuno-suppression ou un rejet de greffe. Par « photo-immuno-suppression » au sens de la présente invention, on entend désigner une diminution de la réponse immunitaire induite par les ultra-violets solaires, et plus particulièrement par les ultra-violets B.

Selon un mode de réalisation de la présente invention, le médicament comprenant un extrait de sucres de lupin est destiné au traitement ou à la prévention des peaux et/ou des muqueuses sensibles, réactives, inconfortables, intolérantes, présentant un trouble de la barrière cutanée et/ou présentant un déséquilibre immunologique lié au vieillissement intrinsèque, extrinsèque (soleil, pollution) ou hormonal.

Selon une autre variante de l'invention, l'extrait de sucres de lupin est également utilisé pour diminuer le caractère allergisant et/ou irritant d'une composition telle qu'une préparation pharmaceutique, une préparation cosmétique ou un parfum. Par caractère allergisant, on entend le pouvoir de certains composés contenus dans les dites compositions de se comporter comme des allergènes, c'est-à-dire des composés capables d'induire une réaction d'hypersensibilité immédiate et/ou inflammatoire.

La présente invention concerne également une méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sensibles, irritées, intolérantes, à tendance allergique, âgées, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant des rougeurs cutanées, ou présentant un désordre ou un déséquilibre immunologique non pathologique lié au vieillissement intrinsèque, extrinsèque ou hormonal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses un extrait de sucres du lupin ou une composition cosmétique comprenant ledit extrait.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition comprenant un extrait total de lupin, (extrait de sucres de lupin et extrait peptidique de lupin), et en outre, éventuellement, un dérivé de chromane ou de chromène, pour la fabrication d'un médicament. Le médicament est notamment destiné à la prévention et/ou au traitement des érythèmes, en particulier des érythèmes fessiers ou des érythèmes solaires, de la couperose, ainsi que toute inflammation cutanée consécutive :

i) à une agression externe ; et/ou

ii) à un dysfonctionnement du métabolisme ou de la structure de la peau.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par l'expression « dysfonctionnement du métabolisme ou de la structure de la peau », le terme « peau » représentant la peau kératinisée ou des muqueuses orales, gingivales, nasales ou vaginales, toutes les agressions, les déséquilibres, les anomalies de la barrière cutanée, entraînant un inconfort ou une pathologie, qui peuvent être aggravés par un événement externe ou des facteurs endogènes : sècheresse, ichtyose, ulcères ...De même on entend par ladite expression toutes les maladies inflammatoires cutanées provoquant ou siégeant sur une barrière cutanée dégradée : atopie, psoriasis, dermite séborrhéique, acnée, erythro-couperose ou rosacée ainsi que les maladies ou dysfonctionnements faisant le lit ou étant provoquées par des germes pathogènes ou non. Cette énumération de pathologies n'a pas de caractère limitatif car bien souvent altération de la barrière inflammation et prolifération bactérienne ou fongique sont liées.

Dans le cadre de la présente invention, l'agression externe peut être une agression induite par des irradiations UVA et/ou UVB. Dans le cas d'un érythème solaire, les compositions cosmétiques ou les médicaments selon la présente invention sont appliqués directement sur la peau avant et/ou pendant et/ou après exposition au soleil, et avantageusement après l'apparition d'un érythème sur la peau. L'agression externe peut aussi être toutes agressions météorologiques (froid, vent) et tout contact avec un irritant, un allergène chimique ou naturel ou un agent rubéfiant. Il peut s'agir également des frottements répétitifs des couches de l'enfant, de la femme ou du vieillard mais aussi consécutif à un geste médical ou chirurgical (laser, peeling, épilation électrique, électrocoagulation). De même la macération des plis et des aisselles ou des muqueuses optimise par l'occlusion la prolifération des germes et l'inflammation.

La composition selon l'invention, comprenant un extrait total de lupin, présente une triple activité anti-enzymatique, c'est-à-dire une activité anti-protéase, une activité anti-lipase et une activité anti-uréase combinées.

Ainsi, la composition selon l'invention peut être utilisée pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement des réactions ou pathologies allergiques, inflammatoires et/ou irritatives de la peau et/ou des muqueuses. La composition selon l'invention peut également être utilisée comme agent pour favoriser la cicatrisation.

La présente invention concerne également une méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sensibles, irritées, intolérantes, à tendance allergique, âgées, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant des rougeurs cutanées, ou présentant un désordre ou un déséquilibre immunologique non pathologique lié au vieillissement intrinsèque, extrinsèque ou hormonal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses un extrait total de lupin ou une composition cosmétique comprenant ledit extrait.

La présente invention concerne aussi une méthode de traitement cosmétique pour réguler le pH de la peau, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses un extrait total de lupin ou une composition cosmétique comprenant ledit extrait.

La présente invention concerne enfin une méthode de traitement cosmétique pour réparer l'état de surface de la peau, notamment pour réparer des lésions de la barrière cutanée, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau un extrait total de lupin ou une composition cosmétique comprenant ledit extrait.

Lorsque la peau est soumise
i) à une agression externe ; et/ou
ii) à un dysfonctionnement de son métabolisme ou de sa structure,

sa surface peut être altéreé et/ou on peut observer des lésions de la barrière cutanée.

Les exemples suivants sont donnés à titre non limitatif et illustrent la présente invention.

La figure 1 représente la quantité d'IL-1α relargué par les kératinocytes, en fonction du temps (cinétique de relarguage).

La figure 2 représente l'activité anti-uréase de la formule exemplifiée à l'exemple 3, illustrée par la valeur du pH en fonction du temps lors de l'ajout d'une solution d'uréase.

La figure 3 représente le pourcentage d'inhibition de l'activité lipase par rapport à un témoin pour une solution testée plus ou moins diluée. Les valeurs données (1/1200, 1/120, 1/48 et 1/12) correspondent aux dilutions de la solution testée (v/v).

Exemple 1 : Composition d'un extrait total de lupin selon l'invention

Critères de composition	
Aspect	Solution aqueuse de couleur jaune pâle
Teneur en matière sèche (MS)	35 %
Teneur en peptides totaux	10 %
% azote alpha-aminé (équivalent leucine/MS)	5,5
Teneur en galacto-oligosaccharides de lupin (% HPLC / MS)	48 %
pH	6,5
Absorbance à 420 nm Absorbance à 550 nm	0,420 0,024
Conservateur	0,45 %

Tableau 2

La matière sèche est constituée des peptides et des sucres de lupin, ainsi l'extrait total de lupin comprend 25% en poids de sucres, par rapport au poids total de l'extrait. Ainsi, dans cet extrait total de lupin, le rapport extrait de sucres de lupin sur extrait peptidique de lupin est de 2,5. Cet extrait total de lupin comprend 48% en poids de galacto-oligosaccharides, par rapport au poids total de la matière sèche dudit extrait total. Ainsi, l'extrait de sucres de lupin comprend 67,2 % en poids de galacto-oligosaccharides, par rapport au poids total de la matière sèche dudit extrait de sucres.

Exemple 2 : procédé de préparation d'un extrait total de lupin selon l'invention

A) Procédé de préparation d'un extrait de sucres de lupin

a) Délipidation à l'éthanol

On mélange 9,9 kg farine de lupin à 85 L d'éthanol et on maintient ce mélange sous agitation 1h à température ambiante. Ensuite, on laisse le mélange se décanter puis on élimine la fraction alcoolique.

b) Récupération de la fraction saccharidique :

i) Dispersion dans l'eau et ajustement du pH

On ajoute 90 L d'eau à la fraction décantée puis on ajustement le pH à 8,5 à l'aide de soude.

ii) Centrifugation et filtration avec un filtre à plaques

La solution ainsi obtenue est centrifugée sur décanteur continu type Westfalia, puis filtrée sur filtre à plaques. On récupère le filtrat.

iii) Ultrafiltration avec une membrane de seuil de coupure 10kDa et concentration

Le filtrat est concentré par un facteur 2. On effectue ensuite une diafiltration par 2 volumes d'eau déminéralisée (soit 140 L d'eau déminéralisée) et on récupère l'ultrafiltrat, qui est ensuite concentré avec une membrane de seuil de coupure 200 Da (facteur de concentration égal à 8), soit un volume total de sucres concentrés de 15 L.

c) Raffinage physique de la fraction saccharidique :

i) Déminéralisation et concentration

Les sucres concentrés obtenus passent à travers 2 colonnes de résines échangeuses d'ions montées en série (échangeuse de cations et échangeuse d'anions respectivement) puis ils sont concentrés par nanofiltration (membrane de seuil de coupure 200 Da). On récupère des sucres déminéralisés concentrés (4 L à 17 g/L de sucres).

ii) Décoloration au charbon actif

0,1 kg de charbon est ajouté aux 4 L de solution de sucres. On laisse agir 1 heure à température ambiante puis on filtre avec un filtre à plaques.

iii) Concentration finale

Le filtrat récupéré est concentré par nanofiltration avec une membrane de seuil de coupure 200 Da. Au final, on obtient 2,46 kg de solution de sucres à 275 g/L.

B) Procédé de préparation d'un extrait peptidique de lupin

a) Extraction et purification des protéines de lupin

Cette étape comprend une solubilisation aqueuse de la fraction soluble à pH alcalin suivie d'une séparation des insolubles :

A partir du tourteau de lupin délipidé et broyé, l'extraction des protéines est réalisée à pH 9,0 (pH ajusté par ajout de soude) avec un ratio farine/eau égal à 1/10 (p/p). La solution est incubée sous agitation à température ambiante pendant une heure. La partie insoluble du tourteau est ensuite séparée de la partie soluble par essorage. Le gâteau obtenu est lavé. La fraction soluble contenant les protéines et les sucres solubles

est diafiltrée sur un module d'ultrafiltration de seuil de coupure de 10 000 daltons afin de séparer les protéines(rétentat) des sucres solubles (ultrafiltrat).

b) Production et purification de peptides par hydrolyse enzymatique :

Le rétentat d'ultrafiltration contenant les protéines est ajusté à la concentration de 100 g/l puis hydrolysé à pH 8,0 en présence de glucanase à 55°C pendant 3 heures environ. Après hydrolyse, l'enzyme est dénaturée par traitement thermique pendant 15 min à 85°C. Dès que la solution est refroidie, elle est neutralisée par ajout d'acide chlorhydrique. Les peptides obtenus sont purifiés par diafiltration sur module d'ultrafiltration de seuil de coupure de 10 000 daltons. La solution obtenue est ensuite nanofiltrée afin de dessaler (élimination du chlorure de sodium) et de concentrer la fraction peptidique. La solution de peptides est enfin décolorée à l'aide de charbon actif 3 % (1 heure à 50°C), le charbon étant éliminé par filtration.

La solution concentrée à deshydrater est ensuite injectée sous forme d'un fin brouillard en haut d'une tour en même temps qu'un courant d'air chaud. Enfin, la poudre est récupérée, séchée par atomisation puis conditionnée.

C) Réalisation de l'Extrait Total de Lupin

On mélange l'extrait peptidique de lupin, l'extrait de sucres de lupin et le conservateur. Ainsi, sous agitation, on mélange :

- 2,46 kg de sucres de lupin à 275 g/L MS soit 0,676 Kg de MS ;
- 0,32 kg d'extrait peptidique de lupin à 95 % de MS, soit 0,304 Kg de MS ; et
- 12,5 g de conservateur (0,4% p/p).

On a alors un rapport massique MS sucres de lupin / MS extrait peptidique de lupin de 2,22.

On homogénéise ensuite sous agitation mécanique puis on effectue une microfiltration stérilisante et un conditionnement :

- Filtration en 2 étapes : filtre à plaques puis en conditions stériles avec une cartouche stérilisante de seuil de coupure 0,2 µm ;
- Conditionnement .

Quantité produite : 2,6 kg à 36,2 % de MS.

Le tableau 3 suivant donne la composition de l'extrait total de lupin préparé suivant le procédé décrit ci-dessus :

Aspect	Solution légèrement orangée	
Critères analytiques		
Matière sèche (MS)	**36,2 %**	
pH (dilution ¼)	6,69	
Absorbance à 420 nm	0,6	
Absorbance à 550 nm	0,053	
Composition de la matière sèche		
Azote α - aminé	5,1 % P/P de MS	
	% en poids / poids de l'extrait total	% en poids / poids de MS de l'extrait total
Monosaccharides	3,6	10
Saccharose	4	11
Stachyose	12,9	35,6
Verbascose	2	5,5
Raffinose	2,5	6,9
Total sucres	25	**69**
Total galacto-oligosaccharides	17,4	**48**

Tableau 3

<u>Exemple 3</u> : Formulation destinée au traitement et/ou à la prévention de l'érythème fessier :

Eau purifiée	56,6 %
Oxyde de zinc	10,0 %
Caprylyl glycol	5,0 %
Huile vaseline fluide	5,0 %
Dioctanoate de propylène glycol	4,0 %
Méthyl glucose dioléate	4,0 %
Oxyde de titane organophile	3,0 %
PEG-45/dodécyl glycol copolymère	3,0 %
Cire de cérésine	2,0 %
Extrait total de lupin	**2,0 %**
Penthanol dextrogyre	2,0 %
Vitamine F neutre à 35%	1,0 %
Beurre de karité	1,0 %
Sorbate de potassium	0,5 %
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,3 %
Sulfate de magnésium	0,3 %

Parahydroxybenzoate de propyle	0,2 %
Génistéine	**0,10 %**

Exemple 4 : Formulation pour une crème lavante hygiène intime

Ingredients	% w/w
Eau	QSP 100
Coco-Glucoside	10,00
Disodium Lauryl Sulphosuccinate	2,00
Sodium Cocoyl Iséthionate	2,00
Amidon de maïs	2,00
Alcool Cetéarylique	2,00
Hydroxypropyl Guar	2,00
Acide citrique	QS pH
Extrait Total de Lupin	0,1 à 10
Génistéine	0,1 à 10
Glycérine	0,45
Polyquaternium 10	0,30
Tétrasodium EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique)	0,20
Dioxyde de Titane	0,10
Conservateur	QS

Exemple 5 : Formulation pour un moussant hygiène intime

Ingredients	% w/w
Eau	QSP 100
Sodium Lauroamphoacétate	10,00
Coco-Glucoside	10,00
Magnésium Laureth Sulfate	5,00
PEG-40 Glycéryl Cocoate	2,50
PEG-150 Distéarate	1,00
Sodium Coceth Sulfate	1,00
Extrait Total de Lupin	0,1 à 10
Génistéine	0,1 à 10
Acide Citrique	QS pH
Parfum	QS
Conservateurs	QS

Exemple 6 : Formulation destinée au traitement et/ou à la prévention de l'érythème fessier :

Eau purifiée	56,7 %
Oxyde de zinc	10,0 %
Caprylyl glycol	5,0 %
Huile vaseline fluide	5,0 %
Dioctanoate de propylène glycol	4,0 %
Méthyl glucose dioléate	4,0 %
Oxyde de titane organophile	3,0 %
PEG-45/dodécyl glycol copolymère	3,0 %
Cire de cérésine	2,0 %
Extrait total de lupin	2,0 %
Penthanol dextrogyre	2,0 %
Vitamine F neutre à 35%	1,0 %
Beurre de karité	1,0 %
Sorbate de potassium	0,5 %
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,3 %
Sulfate de magnésium	0,3 %
Parahydroxybenzoate de propyle	0,2 %

Exemple 7 : Activité anti-inflammatoire des sucres de lupin

Une inflammation a été modélisée *in vitro* par l'addition de SDS (sodium dodécyl sulfate). Le SDS induit une production d'IL-1 bêta, médiateur clé de la réaction inflammatoire, par les kératinocytes. La quantité d'IL-1 bêta produite par les kératinocytes en réponse au SDS est donc proportionnelle à l'intensité de la réponse inflammatoire.

Une cytoxicité cellulaire a été préalablement réalisée (test au rouge neutre) afin de déterminer des doses de travail non toxiques pour les cellules. Ainsi, la concentration inhibitrice 50 IC_{50} (concentration qui induit une mortalité de 50% des cellules, par rapport au nombre total de cellules) est d'environ 10% de l'extrait de sucres de lupin à 24 heures et 48 heures.

Les cellules sont pré-traitées pendant 24 heures avec différentes concentrations d'une solution d'extrait de sucres de lupin (0,5% ; 1% et 5%, soit 0,375% ; 0,75% et 3,75% de galacto-oligosaccharides), puis sont mises en présence de SDS (20 µg/ml) pendant 16 heures. La quantité d'IL-1 bêta est dosée dans les milieux de culture par un test ELISA (dosage immunologique).

Le tableau 4 suivant représente les résultats obtenus.

	Cellules contrôles	SDS	0,5% d'extrait de sucres de lupin	1% d'extrait de sucres de lupin	5% d'extrait de sucres de lupin
IL-1 bêta (pg/ml)	0,26	10,42	5,25	6,33	3,83

Tableau 4

Ainsi, les sucres de lupin diminuent de 50 à 60% (pour la plus forte concentration utilisée soit 5%) la production d'IL-1 bêta par des kératinocytes soumis à un stress inflammatoire. Les sucres de lupin possèdent donc une activité anti-inflammatoire très significative.

<u>Exemple 8 :</u> Activité anti-inflammatoire de l'extrait total de lupin (sucres de lupin enrichis en galacto-oligosaccharides et peptides de lupin)

Le protocole expérimental est identique à celui de l'exemple 7. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la synthèse d'IL-1 béta par des cellules traitées (sucres + peptides + SDS) par rapport à des cellules non traitées (SDS seul).

Pourcentage de galacto-oligosaccharides	0,375	0,75	3,75	0,01	0,375	0,75	3,75
Pourcentage de peptides	0	0	0	0	0,01	0,01	0,01
% d'inhibition	49	39	63	18	90	88,5	95

Tableau 5

Les peptides de lupin seuls présentent donc une activité anti-inflammatoire modérée. De manière tout à fait inattendue, lorsque les peptides et les sucres de lupin sont utilisés simultanément, l'activité anti-inflammatoire des sucres est potentialisée, et vice versa. Les sucres et les peptides de lupin agissent donc en synergie pour inhiber l'inflammation induite par le SDS.

Exemple 9 : Activité anti-inflammatoire d'une composition comprenant un extrait total de lupin (sucres de lupin enrichis en galacto-oligosaccharides et peptides de lupin) et un dérivé de chromène ou de chromane

On a testé la formule exemplifiée à l'exemple 3.

Une inflammation a été modélisée *in vitro*, sur un modèle d'épiderme reconstruit (Skinethic®) exposé à l'action du SLS (sodium lauryl sulfate). La quantité d'IL-1α, médiateur majeur des phénomènes irritatifs et inflammatoires relargué par les kératinocytes, a été quantifiée à plusieurs temps (cinétique de relarguage).

La formule a été appliquée sur les épidermes soit avant l'ajout de SLS (évaluation de l'effet préventif), soit après l'ajout de SLS (évaluation de l'effet curatif).

Le SLS induit une production d'IL-1α de façon temps-dépendant. Durant les 8 premières heures, la formule testée diminue d'environ 40% la production et/ou le relargage de l'IL-1α, avec une efficacité comparable en prévention et curatif.

Au-delà de 8 heures, l'effet curatif (50% d'inhibition) semble supérieur à l'effet préventif (30% d'inhibition).

La Figure 1 ci-jointe représente les résultats obtenus (production de IL- 1 α (pg/ml) en fonction du temps (heures)).

Légende :

—◇— Contrôle

---□--- SLS seul

– – -△- – – SLS puis formule testée

—□— Formule testée puis SLS

En conclusion, ce test démontre que la formule permet de limiter la réaction inflammatoire induite par le SLS dans un modèle d'épiderme reconstruit. Son action est à la fois curative et préventive.

Exemple 10 : Activité anti-uréase d'une composition comprenant un extrait total de lupin (sucres de lupin enrichis en galacto-oligosaccharides et peptides de lupin) et un dérivé de chromène ou de chromane

On a testé la formule exemplifiée à l'exemple 3. Le protocole est basé sur la mesure du pH. Dans une fiole, on introduit le produit à tester, on ajoute un tampon

pH = 6 puis on ajoute une solution d'urée. Ensuite, on ajoute une solution d'uréase et on mesure le pH de la phase aqueuse toutes les heures. L'urée va se dégrader en ammoniaque en présence d'uréase et le pH va augmenter. Une activité anti-uréase se traduira par une stabilisation du pH. La Figure 2 ci-jointe représente les résultats obtenus (pH en fonction du temps exprimé en heures).

Légende :

—□— Témoin

—×— Formule selon l'invention

Le témoin correspond à une solution d'urée et d'uréase sans produit actif. L'uréase va dégrader l'urée en ammoniaque.

L'activité anti-uréase du produit fini a pu être démontré par ce test. En effet, alors que le pH de la solution témoin augmente, celui contenant la formule de l'exemple 3 reste stable.

Exemple 11 : Activité anti-lipase d'une composition comprenant un extrait total de lupin (sucres de lupin enrichis en galacto-oligosaccharides et peptides de lupin) et un dérivé de chromène ou de chromane

L'activité anti-lipase d'une solution contenant, par rapport au poids total de la solution, 2% en poids d'un extrait total de lupin selon l'invention (sucres de lupin enrichis en galacto-oligosaccharides et peptides de lupin, le rapport massique entre la matière sèche de l'extrait de sucres de lupin et la matière sèche de l'extrait peptidique de lupin étant de 2,5) et 0,1% en poids de génistéine a été évaluée in tubo (modèle biochimique : lipase + substrat + produit à l'essai).

Différentes dilutions ont été testées.

La Figure 3 ci-jointe représente les résultats obtenus (pourcentage d'inhibition de l'activité lipase par rapport au témoin, pour différentes dilutions : 1/1200, 1/120, 1/48 et 1/12). Le mélange extrait total de lupin + génistéine présente une activité anti-lipase hautement significative. Cette activité est dose-dépendante et effective pour des dilutions très faibles (de 1/1200 à 1/12).

Exemple 12 : Test consommateur sous contrôle médical ; évaluation comparative de 3 produits cosmétiques pour le soin de l'épiderme fessier du bébé

Cette étude a été réalisée chez des pédiatres et elle a inclus 127 enfants. L'âge moyen des enfants était de 10,6 mois, 30% d'entres eux avaient une irritation de l'épiderme fessier d'intensité légère et 70% une irritation d'intensité modérée (88% avec une irritation sèche, 12% une irritation suintante).

Après sa première consultation le médecin prescrivait l'une des 2 crèmes du protocole sans en connaître le nom : A= formule de l'exemple 3, B= formule de l'exemple 3 sans principe actif, c'est-à-dire sans extrait total de lupin et sans isoflavone.

Les crèmes étaient appliquées systématiquement après chaque change, pendant 10 à 30 jours. A l'issue de chaque consultation à J0, J15 et à J30, le praticien réalisait un examen clinique et remplissait un questionnaire. Un questionnaire d'auto-évaluations était également proposé aux utilisateurs (mères).

Les analyses statistiques ont utilisé des tests du Khi2 d'indépendance de chaque variable, des tests non paramétriques de Kruskal et Wallis et de Mann et Whitney.
Les enfants étaient répartis de la manière suivante : A: 87 enfants testés, B : 40 enfants testés.

a) Disparition des irritations de l'épiderme fessier

L'application après chaque change de la formule A a permis la disparition totale de l'érythème fessier au bout de 4,9 jours chez 85% des bébés testés L'application après chaque change de la formule B a permis la disparition totale de l'érythème fessier au bout de 5,1 jours chez 73% des bébés testés. La formule A a ainsi obtenu le plus fort pourcentage de disparition totale des érythèmes, troubles de la barrière et des irritations de l'épiderme fessier.

Dans les populations restantes l'évolution des lésions étaient favorables mais partielles.

b) Résultats des questionnaires des auto-évaluations des utilisateurs (mères)

Les performances globales des formules A et B sont indiquées dans le tableau n°6. La comparaison des performances de la formule A à la formule B a permis de confirmer sa supériorité, statistiquement significative, sur la majorité des critères évalués.

Critères évalués **Efficacité**	A	A / B
le produit calme les irritations	92%	S
favorise la réparation des lésions	91%	S
réduit les récidives de l'érythème	80%	S
Agrément cosmétique		
consistance épaisse et couvrante	97%	S
bonne tenue entre deux changes	94%	S
adapté au soin du change bébé	94%	S
niveau de satisfaction pour le produit	94%	S

Tableau n°6

S : Critères où la différence constatée entre les 2 produits est statistiquement significative

Conclusion : La formule A a permis la disparition rapide et totale des érythèmes et lésions en 4,9 jours dans 85% des cas.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant un extrait total de lupin constitué d'un extrait de sucres de lupin, qui comprend au moins 50% en poids, par rapport au poids de la matière sèche de l'extrait de sucres, de galacto-oligosaccharides, et d'un extrait peptidique de lupin.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de sucres comprend 55 à 90% en poids par rapport au poids de la matière sèche de l'extrait de sucres, de galacto-oligosaccharides.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les galacto-oligosaccharides sont choisis dans le groupe constitué par le verbascose, le stachyose et le raffinose.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait de sucres est susceptible d'être obtenu par un procédé comprenant les étapes suivantes :
   a) extraction de lipides de la graine de lupin au moyen d'un solvant approprié et récupération des fractions protéiques et saccharidiques du lupin ; puis
   b) à partir de la fraction récupérée à l'étape a), séparation de la fraction comprenant les sucres de lupin par ultrafiltration et récupération de ladite fraction saccharidique ; et
   c) le cas échéant, raffinage physique de la fraction comprenant les sucres de lupin récupérée suite à l'étape b) ;
   d) obtention suite à l'étape b) ou c) d'un extrait de sucres de lupin, très enrichi en galacto-oligosaccharides.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport massique entre les galacto-oligosaccharides et les peptides de lupin est compris entre 1 et 10, avantageusement entre 2 et 3.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait peptidique comprend au moins 50% de peptides.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait peptidique de lupin est susceptible d'être obtenu par un procédé comprenant les étapes suivantes :

i) extraction des lipides de la graine de lupin au moyen d'un solvant approprié et récupération des fractions protéiques et saccharidiques du lupin ;

ii) extraction de la fraction protéique par ultrafiltration et récupération de ladite fraction protéique ;

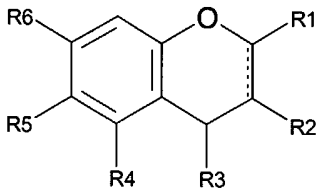
iii) hydrolyse enzymatique des protéines, récupérées suite à l'étape ii), en peptides ; et

iv) purification par ultrafiltration des peptides obtenus suite à l'étape iii) ;

v) concentration de l'extrait obtenu suite à l'étape iv) par évaporation partielle ou totale de l'eau et récupération de l'extrait peptidique

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le lupin est choisi dans le groupe constitué par les variétés *lupinus angustifolius, lupinus albus, lupinus luteus, lupinus mutabilis*, de préférence le lupin est du genre *lupinus albus*.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un dérivé de chromane ou de chromène répondant à la formule générale (I)

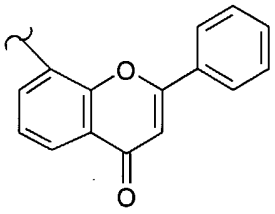


(I)

dans laquelle :

la ligne en pointillés représente une liaison additionnelle ou un défaut de liaison additionnelle ;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical méthoxy, un radical phényle, un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes hydroxy, un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes méthoxy ou un radical phényle substitué par un radical flavone de formule :



R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical méthoxy, un radical phényle, un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes hydroxy ou un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes méthoxy
ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un cycle benzénique ;

R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical oxo ;

R_4, R_5 et R_6, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical méthoxy, un radical phényle, un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes hydroxy ou un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes méthoxy.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que le composé (a) est choisi dans le groupe constitué par les chromones, les xanthones et les flavonoïdes.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le composé (a) est un flavonoïde, avantageusement choisi dans le groupe constitué par les flavones, les flavonols, les dihydro-2,3-flavonols, les flavanones, les flavanols, les flavandiols, les isoflavonoïdes et les biflavonoïdes.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que le flavonoïde est une isoflavone, ou un mélange d'isoflavones, avantageusement choisie dans le groupe constitué par la génistéine, la daidzéine et la glycitéine.

13. Composition cosmétique comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes et un excipient cosmétiquement acceptable.

14. Composition pharmaceutique comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15. Utilisation d'une composition comprenant un extrait de sucres de lupin, qui comprend au moins 50 en poids, par rapport au poids de la matière sèche, de galacto-oligosaccharides, en tant qu'agent anti-inflammatoire.

16. Utilisation d'une composition selon la revendication 14, pour prévenir et/ou traiter les érythèmes, en particulier les érythèmes fessiers ou les érythèmes solaires, la couperose, ainsi que toute inflammation cutanée consécutive i) à une agression externe et/ou ii) à un dysfonctionnement du métabolisme ou de la structure de la peau.

17. Méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sensibles, irritées, intolérantes, à tendance allergique, âgées, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant des rougeurs cutanées, ou présentant un désordre ou un déséquilibre immunologique non pathologique lié au vieillissement intrinsèque, extrinsèque ou hormonal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses une composition selon la revendication 13.

18. Méthode de traitement cosmétique pour réguler le pH de la peau, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses une composition selon la revendication 13.

19. Méthode de traitement cosmétique pour réparer l'état de surface de la peau, notamment pour réparer des lésions de la barrière cutanée, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau une composition selon la revendication 13.

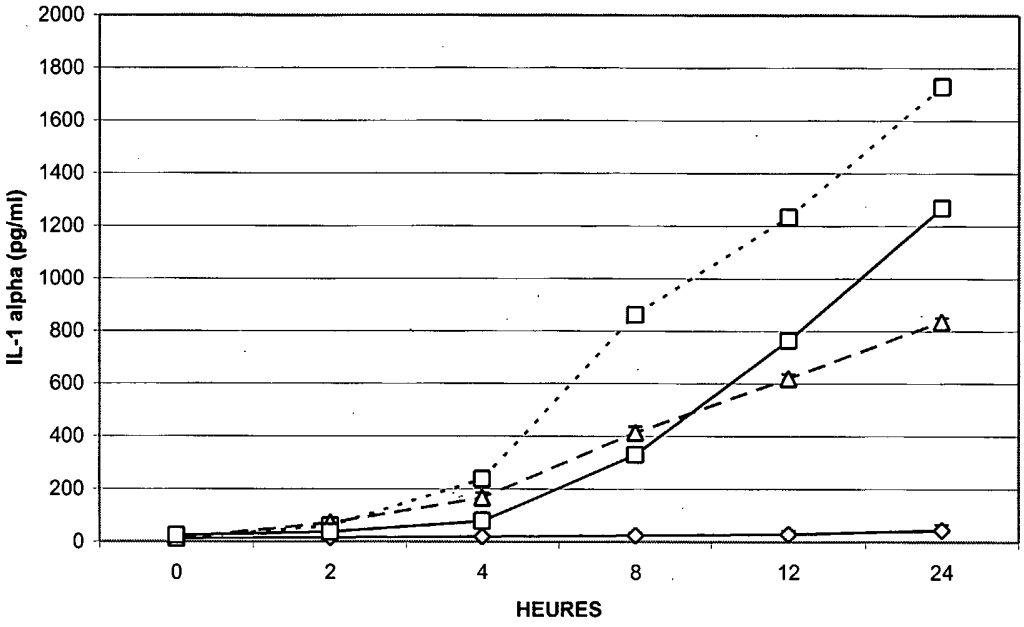

2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
IL-1 alpha (pg/ml)
0
2
4
8
12
24
HEURES

FIG. 1

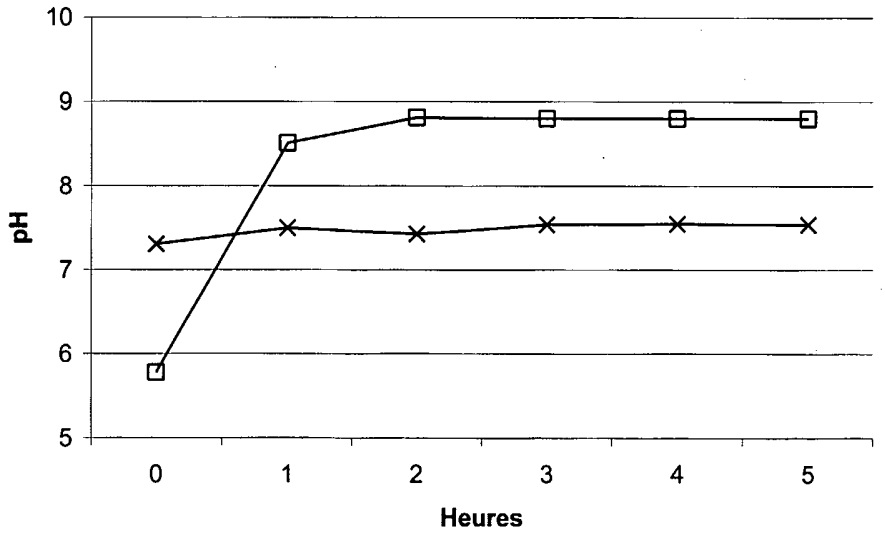

10
9
8
7
6
5
pH
0
1
2
3
4
5
Heures

FIG. 2

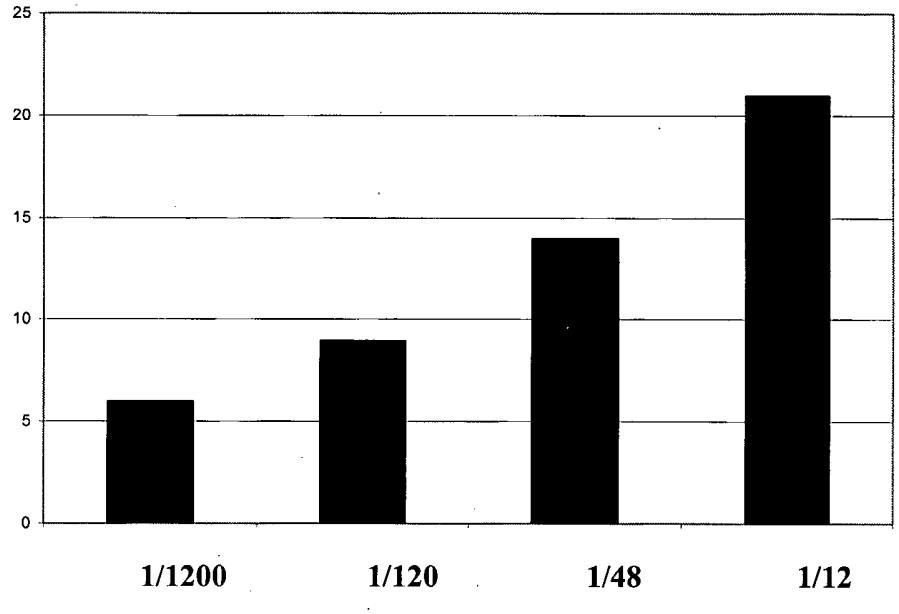


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/40 A61K7/48 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1995, MOHAMED A A ET AL: "Composition of Lupinus albus" XP002308626 Database accession no. PREV199698592407 abstract & CEREAL CHEMISTRY, vol. 72, no. 6, 1995, pages 643-647, ISSN: 0009-0352 ----- -/--	1-3,8

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 August 2005	07/09/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Ruckebusch, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000810

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2003, PIOTROWICZ-CIESLAK AGNIESZKA I ET AL: "Cyclitols, galactosyl cyclitols and raffinose family oligosaccharides in Mexican wild lupin seeds." XP002308627 Database accession no. PREV200300352272 abstract & ACTA SOCIETATIS BOTANICORUM POLONIAE, vol. 72, no. 2, 2003, pages 109-114, ISSN: 0001-6977	1-3,8
Y	FR 2 778 565 A (LIMOUSINE D APPLIC BIOLOG SILA) 19 November 1999 (1999-11-19) page 1, line 1 - line 20 page 2, line 9 - line 11 page 3, line 25 - page 4, line 26 examples	1-14
Y	US 2003/157200 A1 (LHERMITE STEPHANE ET AL) 21 August 2003 (2003-08-21) page 1, paragraph 1 - paragraph 5 page 1, paragraph 9 - paragraph 14 page 1, paragraph 17 page 2, paragraph 19 - paragraph 21 examples	1-14
Y	US 2003/045505 A1 (FRANCISCO CHRISTIAN ET AL) 6 March 2003 (2003-03-06) page 1, paragraph 1 page 1, paragraph 6 page 1, paragraph 10 - paragraph 15 examples	1-14
A	FR 2 731 351 A (GATTEFOSSE HOLDING) 13 September 1996 (1996-09-13) page 2, line 16 - page 3, line 4 page 4, line 1 - line 13 page 7, line 16 - line 22	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR2005/000810

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 15-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) - method for treatment of the human or animal body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/000810

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2778565 A	19-11-1999	FR 2778565 A1	19-11-1999
		JP 2000026272 A	25-01-2000
US 2003157200 A1	21-08-2003	FR 2811228 A1	11-01-2002
		AU 7569401 A	21-01-2002
		CN 1440276 A	03-09-2003
		EP 1299081 A1	09-04-2003
		WO 0203945 A1	17-01-2002
		JP 2004502713 T	29-01-2004
US 2003045505 A1	06-03-2003	FR 2802414 A1	22-06-2001
		AT 270892 T	15-07-2004
		AU 778953 B2	23-12-2004
		AU 2688001 A	03-07-2001
		CA 2395121 A1	28-06-2001
		DE 60012230 D1	19-08-2004
		EP 1248630 A1	16-10-2002
		EP 1464330 A1	06-10-2004
		ES 2222939 T3	16-02-2005
		WO 0145713 A1	28-06-2001
		JP 2003518066 T	03-06-2003
		TR 200401935 T4	21-10-2004
FR 2731351 A	13-09-1996	FR 2731351 A1	13-09-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000810

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/40 A61K7/48 A61K35/78

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1995, MOHAMED A A ET AL: "Composition of Lupinus albus" XP002308626 Database accession no. PREV199698592407 abrégé & CEREAL CHEMISTRY, vol. 72, no. 6, 1995, pages 643-647, ISSN: 0009-0352 ----- -/--	1-3,8

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

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
2 août 2005	07/09/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31–70) 340–3016	Ruckebusch, V

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2003, PIOTROWICZ-CIESLAK AGNIESZKA I ET AL: "Cyclitols, galactosyl cyclitols and raffinose family oligosaccharides in Mexican wild lupin seeds." XP002308627 Database accession no. PREV200300352272 abrégé & ACTA SOCIETATIS BOTANICORUM POLONIAE, vol. 72, no. 2, 2003, pages 109-114, ISSN: 0001-6977	1-3,8
Y	FR 2 778 565 A (LIMOUSINE D APPLIC BIOLOG SILA) 19 novembre 1999 (1999-11-19) page 1, ligne 1 - ligne 20 page 2, ligne 9 - ligne 11 page 3, ligne 25 - page 4, ligne 26 exemples	1-14
Y	US 2003/157200 A1 (LHERMITE STEPHANE ET AL) 21 août 2003 (2003-08-21) page 1, alinéa 1 - alinéa 5 page 1, alinéa 9 - alinéa 14 page 1, alinéa 17 page 2, alinéa 19 - alinéa 21 exemples	1-14
Y	US 2003/045505 A1 (FRANCISCO CHRISTIAN ET AL) 6 mars 2003 (2003-03-06) page 1, alinéa 1 page 1, alinéa 6 page 1, alinéa 10 - alinéa 15 exemples	1-14
A	FR 2 731 351 A (GATTEFOSSE HOLDING) 13 septembre 1996 (1996-09-13) page 2, ligne 16 - page 3, ligne 4 page 4, ligne 1 - ligne 13 page 7, ligne 16 - ligne 22	1-14

Demande internationale n°
PCT/FR2005/000810

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. [X] Les revendications n^{os} 15-19
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Règle 39.1(iv) PCT - Méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal

2. [ ] Les revendications n^{os}
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. [ ] Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. [ ] Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. [ ] Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. [ ] Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. [ ] Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

[ ] Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

[ ] Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000810

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2778565	A	19-11-1999	FR	2778565 A1	19-11-1999
			JP	2000026272 A	25-01-2000
US 2003157200	A1	21-08-2003	FR	2811228 A1	11-01-2002
			AU	7569401 A	21-01-2002
			CN	1440276 A	03-09-2003
			EP	1299081 A1	09-04-2003
			WO	0203945 A1	17-01-2002
			JP	2004502713 T	29-01-2004
US 2003045505	A1	06-03-2003	FR	2802414 A1	22-06-2001
			AT	270892 T	15-07-2004
			AU	778953 B2	23-12-2004
			AU	2688001 A	03-07-2001
			CA	2395121 A1	28-06-2001
			DE	60012230 D1	19-08-2004
			EP	1248630 A1	16-10-2002
			EP	1464330 A1	06-10-2004
			ES	2222939 T3	16-02-2005
			WO	0145713 A1	28-06-2001
			JP	2003518066 T	03-06-2003
			TR	200401935 T4	21-10-2004
FR 2731351	A	13-09-1996	FR	2731351 A1	13-09-1996