

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 984 128**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **11 61620**

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

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②2 **Date de dépôt** : 14.12.11.

③0 **Priorité** :

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

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

⑥0 **Références à d'autres documents nationaux  
apparentés** :

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

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

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

⑦4 **Mandataire(s)** : CABINET NONY.

⑤4 **UTILISATION DE LA PROTEINE MMP-12 DANS LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DES PEUX  
SENSIBLES.**

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

La présente invention vise principalement à proposer un nouvel actif pour la prévention et/ou le traitement des peaux sensibles.

FR 2 984 128 - A1



La présente invention vise principalement à proposer un nouvel actif pour la prévention et/ou le traitement des peaux sensibles.

La présente invention concerne l'utilisation, notamment cosmétique, d'une quantité efficace d'au moins un nouvel actif pour prévenir et/ou traiter les peaux sensibles  
5 notamment par un renforcement de la fonction barrière de la peau.

D'une manière générale, les peaux sensibles se définissent par une réactivité particulière de la peau. Toutefois, par opposition aux peaux qualifiées d'allergiques, cette réactivité ne relève pas d'un processus immunologique, c'est-à-dire qu'elle ne se produit  
10 pas uniquement au niveau d'une peau déjà sensibilisée, en réponse à la présence d'un allergène. Son mécanisme est dit aspécifique.

Cette réactivité cutanée se traduit généralement par la manifestation de signes d'inconfort en réponse à la mise en contact du sujet avec un élément déclenchant qui peut avoir diverses origines. Il peut s'agir de l'application d'un produit cosmétique en surface  
15 de la peau sensible, de la prise d'aliments, de l'exposition à des variations brutales de températures, à la pollution atmosphérique et/ou à des rayons ultra-violets ou infrarouges. Il existe également des facteurs associés comme le type de peau. Ainsi les peaux sensibles sont plus fréquentes parmi les peaux sèches que parmi les peaux normales.

L'apparition de ces signes d'inconfort, qui apparaissent dans les minutes qui  
20 suivent la mise en contact du sujet avec l'élément déclenchant, est une des caractéristiques essentielles des peaux sensibles. Il s'agit pour l'essentiel de sensations dysesthésiques. On entend par sensations dysesthésiques, des sensations plus ou moins douloureuses ressenties dans une zone cutanée comme les picotements, fourmillements, démangeaisons ou prurits, brûlures, échauffements, inconforts, tiraillements, etc. Ces signes subjectifs existent le plus  
25 souvent en l'absence de signes chimiques visibles tels que la rougeur et les desquamations. On sait aujourd'hui que ces réactions d'irritation et d'intolérance cutanée sont notamment liées à une libération de neuropeptides par les terminaisons nerveuses de l'épiderme et du derme.

Comme précisé précédemment, une peau sensible est différente d'une peau  
30 allergique. Sa réactivité ne relève pas d'un processus immunologique et se traduit généralement uniquement par des sensations dysesthésiques.

Pour des raisons évidentes, l'absence de signes visibles rend difficile le diagnostic de la peau sensible. Le plus souvent ce diagnostic repose sur l'interrogatoire du patient. Cette symptomatologie a en outre pour intérêt de permettre de différencier la peau sensible associée ou non à une peau sèche, de l'irritation ou de l'allergie de contact pour lesquelles il existe en revanche des signes inflammatoires visibles.

En conséquence, la mise au point de produits destinés aux peaux sensibles a nécessité de disposer d'outils d'évaluation de la réaction sensorielle de la peau. Les premiers outils se sont inspirés dès leur conception de la caractéristique essentielle des peaux sensibles à savoir la présence de signes d'inconfort induits par une application topique.

Ainsi, le "stinging test" à l'acide lactique a été le premier test proposé. Il est réalisé par relevé des sensations de picotements rapportées par un volontaire après application d'une solution d'acide lactique à 10 % sur les ailes du nez. Les sujets rapportant des sensations modérées ou fortes de picotements sont appelées "stingers" et considérés comme étant à peau sensible. En raison de cette sensibilité cutanée à l'application topique de produit, ces sujets sont alors sélectionnés pour tester des produits dits peaux sensibles.

Plus récemment, pour activer spécifiquement les terminaisons nerveuses périphériques impliquées dans l'inconfort et appelées nocicepteurs, récemment identifiées comme étant impliquées dans la peau sensible, de nouveaux tests ont été proposés qui utilisent précisément d'autres inducteurs d'inconfort comme la capsaïcine.

Ce second type de test, décrit dans la demande EP 1 374 913, constitue également un autre outil particulièrement utile pour le diagnostic de peaux sensibles.

Au sens de la présente invention, les peaux sensibles couvrent les peaux irritables et les peaux intolérantes.

Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, de tiraillements, de fourmillements et/ou de rougeurs, à différents facteurs tels que l'application de produits cosmétiques ou dermatologiques ou de savon. En général, ces signes sont associés à un érythème et à une peau hyper-séborrhéique ou acnéique, voire même rosacéiforme, avec ou sans dartres.

Toutefois, on ne dispose toujours pas à ce jour de solution totalement satisfaisante pour prévenir et/ou traiter ce type de peaux qualifiées de sensible et ce

problème est plus particulièrement exacerbé dans le cas où cette peau sensible est associée à une peau sèche.

La peau sèche se manifeste essentiellement par une sensation de tiraillement et/ou de tension et elle est souvent associée à une baisse du taux d'hydratation cutanée et  
5 une altération de la fonction barrière, mesurée par la perte insensible en eau.

Il demeure donc un besoin de disposer de nouveaux actifs susceptibles d'exercer une action cosmétique ou thérapeutique bénéfique sur les peaux sensibles.

Il subsiste également un besoin de disposer d'actifs permettant d'améliorer la  
10 qualité de la barrière cutanée au niveau des peaux sensibles.

Il existe encore un besoin de disposer de nouveaux actifs permettant de diminuer la sensibilité d'une peau.

Il existe aussi un besoin de disposer de nouveaux actifs permettant de diminuer la sécheresse d'une peau.

15 Il existe de plus un besoin de disposer de nouveaux actifs permettant de diminuer la réactivité d'une peau.

Il existe encore un besoin de disposer de nouvelles compositions efficaces pour prévenir et/ou traiter les peaux sensibles.

20 La présente invention a pour objet de satisfaire ces besoins.

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

L'actif selon l'invention contribue à améliorer la qualité de la barrière cutanée avec pour conséquence une diminution de la sécheresse, de la sensibilité et, de façon générale, de la réactivité de la peau, plus particulièrement des peaux sensibles.

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

Dans certains modes de réalisation, la prévention et/ou le traitement des divers états cutanés définis dans la présente description exclut la prévention et/ou le traitement des états du cuir chevelu, notamment exclut la prévention et/ou le traitement des états pelliculaire du cuir chevelu, la prévention et/ou le traitement des infections bactériennes ou  
15 fongiques du cuir chevelu, y compris des infections du cuir chevelu par *Malassezia sp.* Il en va de même en ce qui concerne la prévention et/ou le traitement des peaux sensibles.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter les peaux sensibles et les sensations dysesthésiques associées, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un actif conforme à l'invention, en association avec une quantité  
20 efficace d'au moins un agent additionnel probiotique, notamment tel que décrit ci-après, cet agent additionnel étant différent de l'actif selon l'invention.

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

25 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé, notamment cosmétique, pour traiter et/ou prévenir les peaux sensibles et les sensations dysesthésiques associées, notamment telles que définies précédemment, chez un individu, comprenant au moins une étape d'administration, notamment topique, audit individu d'au moins une quantité efficace d'au moins un actif selon l'invention consistant en un  
30 polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3, ou

un fragment C-terminal dudit polypeptide, ledit polypeptide ou ledit fragment comprenant la séquence KDXK, dans laquelle X représente l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

Comme précisé ci-après, les compositions le contenant sont formulées pour être compatibles avec le mode d'administration retenu, dans le cas présent topique.

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

Par « *prévenir* » ou « *prévention* », on entend selon l'invention le fait de réduire le risque de survenue ou de ralentir la survenue d'un phénomène donné, comme par exemple, selon un aspect de la présente invention, la détérioration de la fonction barrière  
15 de la peau.

Au sens de l'invention, on entend par « *quantité efficace* » la quantité minimale et suffisante pour observer la survenue d'un effet recherché, à savoir par exemple l'augmentation de la fonction barrière de la peau. Une telle quantité peut être déterminée par toute méthode connue de l'homme de l'art, par exemple au moyen d'essais  
20 expérimentaux préliminaires.

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

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

La métalloprotéinase matricielle MMP-12, ou MMP-12, est une  
30 métalloprotéinase appartenant à la famille des métalloprotéinases matricielles, qui sont des enzymes ayant notamment pour rôle de dégrader la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs, et notamment de la peau. Cette famille d'enzymes joue un rôle important dans

un grand nombre de processus physiologiques essentiels, tels que la morphogénèse, l'angiogénèse et la réparation tissulaire.

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

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

Ainsi, le rôle de la MMP-12 dans un certain nombre de pathologies telles que l'arthrite, les emphysèmes (Hautamaki *et al.* Macrophage elastase is required for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 277, 2002-2004 (1997)) et des maladies  
10 vasculaires (Curci *et al.* Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J. Clin. Invest.* 102, 1900-1910 (1998)) a été démontré.

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

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

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

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

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

30           De manière tout à fait préférée, le pourcentage d'identité de séquence est déterminé à l'aide du logiciel CLUSTAL W (version 1.82) les paramètres étant fixés comme suit : (1) CPU MODE = ClustalW mp (2) ALIGNMENT = " full " ; (3) OUTPUT

FORMAT = " aln w/numbers " (4) OUTPUT ORDER = " aligned " ; (5) COLOR ALIGNMENT = " no " (6) KTUP (word size) = " default " ; (7) WINDOW LENGTH = " default " ; (8) SCORE TYPE = " percent " ; (9) TOPDIAG = " default " ; (10) PAIRGAP = " default " ; (11) PHYLOGENETIC TRÉE/TRÉE TYPE = " none " ; (12) MATRIX = " default " ; (13) GAP OPEN = " default " ; (14) END GAPS = " default " ; (15) GAP EXTENSION = " default " ; (16) GAP DISTANCES = " default " ; (17) TRÉE TYPE = " cladogram " et (18) TRÉE GRAP DISTANCES = " hide ".

Un polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal selon l'invention peut être synthétisé par des méthodes classiques de chimie de synthèse, soit des synthèses chimiques homogènes en solution ou en phase solide. A titre illustratif, l'homme de l'art peut utiliser les techniques de synthèse de polypeptide en solution décrite par HOUBEN WEIL (1974, In methode der Organischen Chemie, E. Wunsh ed., volume 15-I et 15-II, Thieme, Stuttgart.). Un polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal selon l'invention peut être également synthétisé chimiquement en phase liquide ou solide par des couplages successifs des différents résidus d'acides aminés (de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale en phase liquide, ou de l'extrémité C-terminale vers l'extrémité N-terminale en phase solide). L'homme de l'art peut notamment utiliser la technique de synthèse peptidique en phase solide décrite par Merrifield (MERRIFIELD RB, (1965a), Nature, vol.207 (996): 522-523 ; MERRIFIELD RB, (1965b), Science, vol.150 (693):178-185.)

20

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

(a) préparer un vecteur d'expression dans lequel a été inséré un acide nucléique codant le polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal de l'invention, ledit vecteur comprenant également les séquences régulatrices nécessaires à l'expression dudit acide nucléique dans une cellule hôte choisie ;

(b) transfecter une cellule hôte avec le vecteur recombinant obtenu à l'étape (a);  
 (c) cultiver la cellule hôte transfectée à l'étape b) dans un milieu de culture approprié ;

(d) récupérer le surnageant de culture des cellules transfectées ou le lysat cellulaire desdites cellules, par exemple par sonication ou par choc osmotique ; et

(e) séparer ou purifier, à partir dudit milieu de culture, ou à partir du culot de lysat cellulaire, le polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal recombinant de l'invention.

5 Pour purifier un polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal selon l'invention qui a été produit par des cellules hôtes transfectées ou infectées par un vecteur recombinant codant ledit polypeptide ou l'un de ses fragments C-terminal, l'homme de l'art peut avantageusement mettre en œuvre des techniques de purification décrites par Molinier-Frenkel (2002, *J. Viral.* 76, 127-135), par Karayan et al. (1994, *Virology* 782-795) ou par Novelli et al. (1991, *Virology* 185, 365-376).

10

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

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

15

K représente une lysine (abrégiée Leu) et D représente un acide aspartique (abrégié Asp).

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

20

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

25

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

30

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le fragment C-terminal d'un polypeptide conforme à l'invention, i.e. ayant au moins 80 % d'identité en acides

aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3 est choisi parmi les séquences suivantes :

SEQ ID NO: 4 : ARNQVFLFKDDKYWLISNLR

SEQ ID NO: 5 : GRNQLFLFKDEKYWLINNLV

5 SEQ ID NO: 6 : SRNQLFLFKDEKYWLINNLV

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

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

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

20 Selon une variante de réalisation, un actif conforme à l'invention peut être inclus dans une composition de l'invention sous la forme d'une poudre lyophilisée, le cas échéant sous une forme concentrée.

### **Composition**

25 La présente invention concerne une composition cosmétique et/ou dermatologique utile pour prévenir et/ou traiter les peaux sensibles et les sensations dysesthésiques associées, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un actif tel que défini précédemment.

30 Les sensations dysesthésiques conformes à l'invention peuvent notamment être choisies parmi des picotements, des fourmillements, des démangeaisons ou prurits, des brûlures, des échauffements, des inconforts et des tiraillements de la peau.

Une telle composition comprend en outre au moins une quantité efficace d'au moins un agent additionnel probiotique notamment tel que décrit ci-après, cet agent additionnel étant différent de l'actif selon l'invention.

Cet agent additionnel peut notamment être choisi parmi les ascomycètes telles que *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* et *Penicillium*, des bactéries du genre *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* et *Lactobacillus* et leurs mélanges.

Comme ascomycètes convenant tout particulièrement, on peut en particulier citer *Yarrowia lipolitica* et *Kluyveromyces lactis*, de même que *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* et *Pichia*.

Des exemples spécifiques de microorganismes probiotiques sont *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrückii subsp. Lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus (Lactobacillus GG)*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, et *Staphylococcus xylosus* et leurs mélanges.

Plus particulièrement, il s'agit de microorganismes probiotiques issus du groupe des bactéries lactiques, comme notamment les *Lactobacillus* et/ou les *Bifidobacterium*. A titre illustratif de ces bactéries lactiques, on peut plus particulièrement citer les *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* ou *Bifidobacterium pseudocatenulatum* et leurs mélanges.

Une souche de *Bifidobacterium lactis* peut être obtenue chez Hansen (Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, Danemark) sous l'appellation *Bb 12*.

Les espèces convenant sont les *Lactobacillus johnsonii* et *Bifidobacterium adolescentis*, respectivement déposés suivant le traité de Budapest avec l'Institut Pasteur

(28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) sous les désignations suivantes CNCM I-1225 et CNCM I-2168 et leurs mélanges.

Dans le cas d'une association d'au moins un microorganisme appartenant à l'espèce *Lactobacillus paracasei* ou *casei* à au moins un microorganisme appartenant à l'espèce *Bifidobacterium longum*, l'utilisation ou une composition peut également mettre en œuvre au moins un microorganisme appartenant à l'espèce *Bifidobacterium lactis*.

De la même façon, dans le cas d'une association d'au moins un microorganisme appartenant à l'espèce *Lactobacillus paracasei* ou *casei* à au moins un microorganisme appartenant à l'espèce *Bifidobacterium lactis*, l'utilisation ou une composition peut également mettre en œuvre au moins un microorganisme appartenant à l'espèce *Bifidobacterium longum*.

Ces microorganismes et/ou leurs fractions et/ou métabolites peuvent être formulés dans un support approprié dans une quantité d'au moins  $10^3$  ufc/g, en particulier à des doses variant de  $10^5$  à  $10^{15}$  ufc/g, et plus particulièrement de  $10^7$  à  $10^{12}$  ufc/g de support.

Les formulations exposées précédemment pour les microorganismes appartenant aux espèces constituant les associations plus particulièrement considérées à savoir *Lactobacillus paracasei* ou *casei*, *Bifidobacterium Longum* et/ou *Bifidobacterium lactis* peuvent bien entendu être considérées pour les microorganismes précités.

D'une manière générale, les compositions peuvent comprendre pour les microorganismes vivants de  $10^3$  à  $10^{15}$  ufc/g, en particulier de  $10^5$  à  $10^{15}$  ufc/g et plus particulièrement de  $10^7$  à  $10^{12}$  ufc/g de microorganismes par gramme de support ou à des doses équivalentes calculées pour les microorganismes inactifs ou morts ou pour des fractions de microorganisme ou pour des métabolites produits. Les compositions à application topique comprennent généralement de  $10^3$  à  $10^{12}$  ufc/g, en particulier de  $10^5$  à  $10^{10}$  ufc/g et plus particulièrement de  $10^7$  à  $10^9$  ufc/g de microorganismes notamment probiotiques.

Lorsque la composition comprend des métabolites, les teneurs en métabolites dans les compositions correspondent sensiblement aux teneurs susceptibles d'être

produites par  $10^3$  à  $10^{15}$  ufc, en particulier  $10^5$  à  $10^{15}$  ufc, et plus particulièrement  $10^7$  à  $10^{12}$  ufc de microorganismes vivants par gramme de support.

Le ou les microorganisme(s) peu(ven)t être inclus dans la composition selon l'invention sous une forme vivante, semi-active ou inactivée, morte.

5 Il(s) peu(ven)t également être inclus sous forme de fractions de composants cellulaires ou sous la forme de métabolites. Le ou le(s) microorganisme(s), métabolite(s) ou fraction(s) peu(ven)t également être introduit(s) sous la forme d'une poudre lyophilisée, d'un surnageant de culture et/ou le cas échéant sous une forme concentrée.

10 Dans le cas des compositions topiques, il peut être avantageux de mettre en œuvre ces microorganismes sous forme inactivée voire morte.

Selon un mode de réalisation, un agent probiotique additionnel conforme à l'invention peut être présent en une teneur comprise entre 0,01 % et 20 % en poids, de préférence entre 0,1 % et 10 % en poids, préférentiellement entre 0,1 % et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

15

Outre cet agent additionnel, les compositions selon l'invention peuvent également contenir plusieurs autres agents communément utilisés et/ou autorisés, ceux-ci étant différents de l'actif selon l'invention.

20 A titre d'agents conventionnellement mis en œuvre, on peut citer les vitamines B3, B5, B6, B8, C, D, E, ou PP, la niacine, les caroténoïdes, les polyphénols, les minéraux et oligo-éléments, les phytoestrogènes, les protéines et les acides aminés, les mono et polysaccharides, les amino-sucres, les phytostérols et alcools triterpéniques d'origine végétale.

25 Les minéraux et oligo-éléments particulièrement mis en œuvre sont le zinc, le calcium, le magnésium, le cuivre, le fer, l'iode, le manganèse, le sélénium, le chrome (III).

30 Parmi les polyphénols, on retient aussi en particulier les polyphénols de raisin, de thé, d'olive, de cacao, de café, de pomme, de myrtille, de sureau, de fraise, de canneberge, et d'oignon. De préférence, parmi les phytoestrogènes, on retient les isoflavones sous la forme libre ou glycosylée, telles que la génistéine, la daidzéine, la glycitéine ou encore les lignanes, en particulier ceux du lin et du schizandra chinensis.

Une composition selon l'invention peut en outre comprendre au moins un agent anti-oxydant, différent de l'actif selon l'invention.

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

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

De tels agents anti-oxydants peuvent être présents dans une composition conforme à l'invention en une teneur comprise entre 0,01 % et 20 % en poids, de

préférence entre 0,05 % et 10 % en poids, préférentiellement entre 0,05 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

L'agent annexe peut également être au moins un prébiotique ou un mélange de prébiotiques. Plus particulièrement, ces prébiotiques peuvent être choisis parmi les  
5 oligosaccharides, produits à partir du glucose, galactose, xylose, maltose, sucrose, lactose, amidon, xylane, l'hémicellulose, l'inuline, des gommes de type acacia par exemple, ou un de leurs mélanges.

Plus particulièrement, l'oligosaccharide comprend au moins un fructo-oligosaccharide. Plus particulièrement, ce prébiotique peut comprendre un mélange de  
10 fructo-oligosaccharide et d'inuline.

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

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

20 On peut également associer de façon avantageuse au produit des agents capables d'agir :

- soit directement sur la desquamation en favorisant l'exfoliation, tel que les  $\beta$ -hydroxyacides, en particulier l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5-salicylique) ; les  $\alpha$ -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique ou mandélique ; l'urée et certains de ses dérivés; l'acide gentisique ; les  
25 oligofucoses ; l'acide cinnamique ; l'acide dioïque ; l'extrait de Saphora japonica ; le resvératrol ; les détergents et certains dérivés d'acide jasmonique ;

- et/ou sur les activités des enzymes impliquées dans la dégradation des cornéodesmosomes, telles que la stratum corneum chymotryptic enzyme (SCCE), voire  
30 d'autres protéases (trypsin-like, chymotrypsin-like, cathepsin D) ainsi que d'autres catégories d'hydrolases (ex : glycosidases, céramidases). On peut citer les agents chélatants des sels minéraux : l'EDTA ; l'acide N-acyl-N,N',N' éthylène

diaminotriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de type glycine (tels que décrits dans EP 0 852 949, ainsi que le méthyle glycine diacétate de sodium commercialisé par BASF sous la dénomination commerciale TRILON M) ; le miel; les dérivés de sucre tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine ; l'urée ou certains de ses dérivés par exemple Hydrovance ; les dérivés de C-Glycosides.

#### Formulation galénique

10 Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement disponibles pour le mode d'administration retenu, dans le cas présent par voie topique.

Le support peut être de nature diverse selon le type de composition considérée.

15 Les compositions destinées à une administration par voie topique, peuvent être des solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type des solutions ou dispersions du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H) ou d'une suspension ou émulsion de consistance molle, semi-solide ou solide, du type crème, de gel aqueux ou anhydre, de microémulsions, de microcapsules, de 20 microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elles peuvent se présenter sous forme d'onguent, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions, ou de suspensions.

25 Ces compositions peuvent également constituer des crèmes de nettoyage, de peeling, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des produits de maquillage comme des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels 30 de protection ou de soin, des laits après-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage ou de désinfection, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions

déodorantes contenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, ou des compositions contre les piqûres d'insectes. Il peut également s'agir de patches à visée locale.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

La voie topique permet avantageusement de déployer toutes les propriétés de l'actif selon l'invention au niveau d'un site précis, sur les zones à traiter.

Selon un mode de réalisation préféré, une composition conforme à l'invention se présente sous la forme d'une crème, d'un gel, d'un sérum, d'une lotion, d'un lait pour le soin et/ou le démaquillage ou d'une composition après-solaire.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut être comprise entre 5 % et 80 % en poids, et de préférence entre 5 % et 50 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique. L'émulsionnant et le coémulsionnant peuvent être présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 % à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

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

De façon connue, les formes galéniques dédiées à une administration topique peuvent contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, pharmaceutique et/ou dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les agents hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les anti-oxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré et, par exemple, de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature peuvent être introduits dans la phase grasse et/ou dans la phase aqueuse.

Comme matières grasses utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales, comme par exemple, le polyisobutène hydrogéné et l'huile de vaseline, les huiles végétales, comme par exemple, une fraction liquide du beurre de karité, huile de

tournesol et d'amandes d'abricot, les huiles animales, comme par exemple, le perhydroqualène, les huiles de synthèse, notamment l'huile de Purcellin, le myristate d'isopropyle et le palmitate d'éthyl hexyle, les acides gras insaturés et les huiles fluorées comme par exemple les perfluoropolyéthers. On peut aussi utiliser des alcools gras, des  
5 acides gras, comme par exemple, l'acide stéarique et, comme par exemple, des cires, notamment de paraffine, carnauba et la cire d'abeilles. On peut aussi utiliser, des composés siliconés comme les huiles siliconées et par exemple le cyclométhicone et diméthicone, les cires, les résines et les gommes siliconées.

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer, par exemple,  
10 le stéarate de glycérol, le polysorbate 60, le mélange alcool cétylstéarylique/alcool cétylstéarylique oxyéthyléné à 33 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination Sinnowax AO<sup>®</sup> par la société HENKEL, le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>®</sup> 63 par société GATTEFOSSE, le PPG-3 myristyl éther, les émulsionnants siliconés, tels que le cétyldiméthicone copolyol et le mono- ou  
15 tristéarate de sorbitane, le stéarate de PEG-40, le monostéarate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE).

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

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

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

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

hydroxyéthylcellulose, les gommages naturelles telles que les guar, caroube et xanthane et les argiles.

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

### **Procédé de traitement cosmétique**

Comme indiqué précédemment, un procédé selon l'invention peut être mis en œuvre par application, notamment par voie topique, d'une quantité efficace d'au moins un actif consistant en un polypeptide ayant au moins 80 % d'identité en acides aminés avec la métalloprotéinase MMP-12 de séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 et SEQ ID NO: 3, ou un fragment C-terminal dudit polypeptide tels que définis précédemment pour traiter et/ou prévenir les peaux sensibles et les sensations dysesthésiques associées, chez un individu.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, ce procédé est caractérisé en ce que la quantité efficace d'au moins un actif selon l'invention est mise en œuvre au sein d'une composition conforme à l'invention.

Selon un mode de réalisation préféré, on peut procéder par applications de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions après-solaires sur la peau pour ce qui est de l'application topique.

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

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

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

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

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

## **EXEMPLES**

### **1. Compositions conformes à l'invention**

10 Exemple 1 : Lotion pour le visage des peaux sensibles

	(% en poids)
Peptide dérivé de MMP-12 (SEQ ID NO: 4)	5,00
Anti-oxydant	0,05
Isopropanol	40,0
15 Conservateur	0,30
Eau	qsp 100

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

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

L'un de ces deux groupes a utilisé une composition A conforme à l'invention définie ci-après tandis que l'autre groupe n'a utilisé qu'une composition dite placebo,  
25 identique à celle mise en œuvre dans le premier groupe, à ceci près qu'elle est exempte d'un actif conforme à l'invention.

#### **Composition A conforme à l'invention**

##### Crème émulsion huile dans eau

	(% en poids)
30 Parléam	5,00
Silicone volatile: glyceryl mono/distéarate and polyethylene glycol stéarate	15,00

	Isoparaffin	5,00
	Cyclopentadimethylsiloxane	15,00
	Glycerine	3,00
	Vaseline	2,00
5	Peptide dérivé de MMP-12 (SEQ ID NO: 4)	5,00
	Emulsion huile dans eau/Arlacel/Myrj	qsp 100

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

10 A l'issue de cette période, une évaluation sensorielle de l'efficacité des produits à l'essai sur l'état de sécheresse cutanée des jambes a été effectuée à l'aide de scores. De plus, un dermatologue a évalué l'état de rugosité cutanée du visage et une autoévaluation de la sécheresse a été faite.

15 En outre, la sensibilité a été déterminée par un stinging test, ou test du picotement.

#### **Score clinique de la sécheresse cutanée**

Le Dermatologue investigateur évalue à chaque visite tous les 15 jours la sécheresse cutanée de la zone étudiée (au niveau de la face externe de la jambe gauche) selon une échelle de 0 à 3, 0 correspondant à une peau non sèche, 1 à une sécheresse légère (rugosité légère), 2 à une sécheresse modérée (rugosité modérée, quelques squames), et 3 à une sécheresse sévère (rugosité et desquamation importantes).

#### **Score clinique de la rugosité cutanée**

25 Le Dermatologue investigateur évalue au toucher à chaque visite tous les 15 jours la rugosité cutanée au niveau des deux joues selon une échelle de 0 à 4, 0 correspondant à une absence de rugosité, avec une surface parfaitement lisse et souple.

1 correspond à une légère rugosité, avec de légères irrégularités et une petite rugosité au toucher tangentiel.

30 2 correspond à une rugosité modérée, avec un aspect nettement irrégulier et rugueux et possibilité de ressentir au toucher vertical une légère induration de la peau.

3 correspond à une rugosité sévère, avec une sensation d'irrégularité et de rugosité plus importantes, associées à une induration de la peau.

Enfin 4 correspond à une rugosité extrême, avec des irrégularités très importantes et une perturbation majeure du marquage cutané avec une induration plus importante.

### **Auto-évaluation de l'état de sécheresse cutanée**

Le dermatologue investigateur demande à chaque visite tous les 15 jours au volontaire une auto-évaluation de l'état de sécheresse cutanée au niveau de ses jambes et de son visage selon l'échelle de 0 à 5 suivante : 0= pas du tout ; 1= très légèrement ; 2= légèrement ; 3= moyennement ; 4= fortement et 5= très fortement.

### **Stinging test**

Le Stinging test ou "test du picotement", mis au point par Frosch et Kligman en 1977, permet d'évaluer la réactivité cutanée.

Ce test détermine la capacité des individus en général, à ressentir des picotements après application d'une solution d'acide lactique au niveau des plis nasogéniens. Ces régions sont en effet très réactives et leur couche cornée très perméable. Elles sont riches en follicules pileux et en glandes sudoripares, ce qui favorise la pénétration des produits. Enfin, elles disposent d'un réseau nerveux sensoriel périphérique très dense.

Une solution diluée d'acide lactique (à 10 %) appliquée sur la peau déclenche immédiatement une sensation de picotements qui est d'autant plus perceptible que la peau est sensible.

En mesurant en fonction du temps l'intensité de cette réaction, il est possible d'apprécier la sensibilité de la peau

### **Mode opératoire**

Le Stinging test est réalisé de la façon suivante :

- Application sur un sillon naso-génien d'une solution d'acide lactique à 10 % et de sérum physiologique sur l'autre sillon : cinq aller-retours (soit 10 passages) sont réalisés à l'aide de cotons tige imbibés de chacune des solutions.

30 secondes, 2 minutes et 5 minutes après l'application, les volontaires évaluent la sensation de picotement selon l'échelle suivante : 0 : pas de picotement ; 1 : sensation légère de picotement ; 2 : sensation modérée de picotement et 3 : sensation sévère de picotement.

- 5 • Un score global de réactivité est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Score global} = \Sigma \text{ scores côté acide lactique} - \Sigma \text{ scores côté sérum physiologique}$$

10 Les résultats ainsi obtenus montrent que le traitement topique de la peau, et notamment d'une peau sensible par un actif conforme à l'invention entraîne, après 2 mois de traitement, une amélioration de la barrière cutanée qui se traduit par une diminution de la sécheresse et de la sensibilité de la peau, et plus généralement de la réactivité de la peau versus placebo.

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

GPVWRKHYYTYRINNYTPDMNREDVDYAIRKAFQVWSNVTPPKFSKINTGMADIL  
 VVFARGAHGDFHAFDGGKGGILAHAFGPGSGIGGDAHFDEDEFWTTTHSGGTNLFLT  
 5 AVHEIGHSLGLGHSSDPKAVMFPTYKYVDINTFRLSADDIRGIQSLYGDPKENQRL  
 PNPDNSEPALCDPNLSFDAVTTVGNKIFFFKDRFFWLKVSRPKTSVNLISLWPTL  
 PSGIEAAYEIEARNQVFLFKDDKYWLISNLRPEPNYPKSIHSFGFPNFVKKIDAAVF  
 NPRFYRTYFFVDNQYWRDERRQMMDPGYPKLITKNFQGIGPKIDAVFYSKNKY  
 YFFQGSNQFEYDFLLQRITKTLKSNSWFGC

10

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

RSRWMKRYLTYRIYNYTPDMKREDVDYIFQKAFQVWSDVTPLRFRKLHKDEADI  
 MILFAFGAHGDFNYFDGKGGTLAHAFYPGPGIQGDAHFDEAETWTKSFQGTNLFL  
 15 VAVHELGHSLGLQHSNNPKSIMYPTYRYLNPSTFRLSADDIRNIQSLYGAPVKPSSL  
 TKPSSPSTFCHQSLSFDAVTTVGEKIFFFKDFFFWWKLPSPATNITSISSIWPSIPS  
 GIQAAYEIESRNQLFLFKDEKYWLINNLVPEPHYPRSIYSLGFSASVKKVDAAVFD  
 PLRQKVYFFVDKHYWRDVRQELMDPAYPKLISTHFPGIKPKIDAVLYFKRHYYIF  
 QGAYQLEYDPLFRRVTKTLKSTSWFGC

20

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

RSRWMKRYLTYRIYNYTPDMKRADVDYIFQKAFQVWSDVTPLRFRKIHKGADIT  
 ILFAFGDHGDFYDFDGGKGGTLAHAFYPGPGIQGDAHFDEAETWTKSFQGTNLFLV  
 25 AVHELGHSLGLPHSNNPKSIMYPTYRYLHPNTFRLSADDIHSIQSLYGAPVKNPSLT  
 NPGSPSTVCHQSLSFDAVTTVGDKIFFFKDFFFWWRLPGSPATNITSISSMWPTIP  
 SGIQAAYEIGGRNQLFLFKDEKYWLINNLVPEPHYPRSIHSLGFPASVKKIDAAVF  
 DPLRQKVYFFVDKQYWRDVRQELMDAAYPKLISTHFPGIRPKIDAVLYFKRHYY  
 IFQGAYQLEYDPLLHRVTKTLSSTSWFGC

30

**Peptide dérivé de MMP-12 de *Homo sapiens***SEQ ID NO: 4

ARNQVFLFKDDKYWLISNLR

**Peptide dérivé de MMP-12 de *Mus musculus***SEQ ID NO: 5

GRNQLFLFKDEKYWLINNLV

35

**Peptide dérivé de MMP-12 de *Rattus norvegicus***  
SEQ ID NO: 6

SRNQLFLFKDEKYWLINNLV

## REVENDICATIONS

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

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

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

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

5. Composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à prévenir et/ou traiter  
25 les peaux sensibles et les sensations dysesthésiques associées, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un actif tel que défini en revendications 1 à 3, en association avec une quantité efficace d'au moins un agent additionnel probiotique différent de l'actif tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

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

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être mise en œuvre par la voie topique.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce que ledit agent additionnel probiotique est présent en une teneur comprise entre 0,01 % et 20 % en poids, de préférence entre 0,1 % et 10 % en poids, préférentiellement entre 0,1 % et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

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

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

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une crème, d'un gel, d'un sérum, d'une lotion, d'un lait pour le soin et/ou le démaquillage ou d'une composition après-solaire.

12. Procédé cosmétique pour traiter et/ou prévenir les peaux sensibles et les sensations dysesthésiques associées chez un individu, comprenant au moins une étape d'administration par voie topique audit individu d'au moins une quantité efficace d'au moins un actif tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

13. Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que lesdites sensations dysesthésiques sont choisies parmi des picotements, des fourmillements, des démangeaisons ou prurits, des brûlures, des échauffements, des inconforts et des tiraillements de la peau.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 et 13, caractérisé en ce que ladite quantité efficace d'au moins un actif tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 est mise en œuvre au sein d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 5 à 11.

Sequences MMP-12\_peaux\_sensibles.txt

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; L'OREAL

<120> Utilisation de la proteine MMP-12 dans la prevention et/ou le traitement des  
peaux sensibles

&lt;130&gt; BR94551/KLP/GGJ/gg

&lt;160&gt; 6

&lt;170&gt; BiSSAP 1.0

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 365

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; SOURCE

&lt;222&gt; 1..365

&lt;223&gt; /mol\_type="protein"

/organism="Homo sapiens"

&lt;400&gt; 1

```

Gly Pro Val Trp Arg Lys His Tyr Ile Thr Tyr Arg Ile Asn Asn Tyr
1           5           10           15
Thr Pro Asp Met Asn Arg Glu Asp Val Asp Tyr Ala Ile Arg Lys Ala
20           25           30
Phe Gln Val Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu Lys Phe Ser Lys Ile Asn
35           40           45
Thr Gly Met Ala Asp Ile Leu Val Val Phe Ala Arg Gly Ala His Gly
50           55           60
Asp Phe His Ala Phe Asp Gly Lys Gly Gly Ile Leu Ala His Ala Phe
65           70           75           80
Gly Pro Gly Ser Gly Ile Gly Gly Asp Ala His Phe Asp Glu Asp Glu
85           90           95
Phe Trp Thr Thr His Ser Gly Gly Thr Asn Leu Phe Leu Thr Ala Val
100          105          110
His Glu Ile Gly His Ser Leu Gly Leu Gly His Ser Ser Asp Pro Lys
115          120          125
Ala Val Met Phe Pro Thr Tyr Lys Tyr Val Asp Ile Asn Thr Phe Arg
130          135          140
Leu Ser Ala Asp Asp Ile Arg Gly Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Asp Pro
145          150          155          160
Lys Glu Asn Gln Arg Leu Pro Asn Pro Asp Asn Ser Glu Pro Ala Leu
165          170          175
Cys Asp Pro Asn Leu Ser Phe Asp Ala Val Thr Thr Val Gly Asn Lys
180          185          190

```

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

<210> 2

<211> 364

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..364

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Mus musculus"

<400> 2

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

```

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

```

<210> 3

<211> 364

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..364

<223> /mol\_type="protein"

    /organism="Rattus norvegicus"

<400> 3

```

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

```

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

<210> 4

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..20

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Homo sapiens"

<400> 4

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

<210> 5

<211> 20

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..20

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

<400> 5

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

<210> 6

<211> 20

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..20

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

<400> 6

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



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

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

FA 763567  
FR 1161620

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	WO 03/087325 A2 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]) 23 octobre 2003 (2003-10-23) * pages 2-4 * * pages 7-13,15; tableau 1 * * pages 25-27,32 * * pages 47-51; revendications; exemples; séquences 1-6,20,36,37 * -----	4	A61K8/64 A61K38/17 A61P17/00 A61Q19/00 C07K14/47
X	WO 2009/111083 A2 (HALOZYME INC [US]; KELLER GILBERT A [US]; FROST GREGORY I [US]) 11 septembre 2009 (2009-09-11) * pages 2-4 * * pages 11,12; figure 2; séquences 131,132 * * page 55 * * pages 87-89; tableau 3A * * pages 98-102; tableau 3B * * page 124 * * page 154 - page 163; revendications 1-4,40-53,57-59 * -----	4	
A	ESCALAS-TABERNER J ET AL: "Sensitive Skin: A Complex Syndrome", ACTAS DERMOSIFILIOGRAFICAS (ENGLISH EDITION), ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 102, no. 8, 27 avril 2011 (2011-04-27), pages 563-571, XP028393326, ISSN: 1578-2190, DOI: 10.1016/J.ADENGL.2011.04.002 [extrait le 2011-10-21] * le document en entier * -----	1-14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61Q
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
27 juillet 2012		Steffen, Pierre	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1161620 FA 763567**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **27-07-2012**

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

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