

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

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2024/089346 A1**

(43) Date de la publication internationale  
02 mai 2024 (02.05.2024)

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 36/899 (2006.01) A61K 8/64 (2006.01)  
A61K 38/01 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61Q 19/00 (2006.01)

NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,  
RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS,  
ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2023/051646

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de

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

(22) Date de dépôt international :

20 octobre 2023 (20.10.2023)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

FR2211001 24 octobre 2022 (24.10.2022) FR

Publiée:

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2(h))
- avec la partie de la description réservée au listage des séquences (règle 5.2(a))

(71) Déposant : **BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE SAS** [FR/FR] ; 32 Rue Saint Jean de Dieu, 69007 LYON (FR).

(72) Inventeurs : **BERTHELEMY, Nicolas** ; c/o BASF Beauty Care Solutions France SAS, 3, rue de Seichamps, 54425 Essey-les-Nancy (FR). **CADAU, Sébastien** ; c/o BASF Beauty Care Solutions France SAS, 32, rue Saint Jean De Dieu, 69007 Lyon (FR). **HERAULT, David** ; c/o BASF Beauty Care Solutions France SAS, 32, rue Saint Jean De Dieu, 69007 Lyon (FR). **MOUSSOU, Philippe** ; c/o BASF Beauty Care Solutions France SAS, 3, rue de Seichamps, 54425 Essey-les-Nancy (FR).

(74) Mandataire : **MENDELSON, Isabelle** et al. ; CABINET BEAU DE LOMENIE, 158 rue de l'Université, 75340 PARIS Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA,

(54) Title: NOVEL USE OF A PEPTIDE FOR IMPROVING THE EXTRACELLULAR MATRIX OF THE DERMIS OF THE SKIN AND/OR MUCOUS MEMBRANES

(54) Titre : NOUVELLE UTILISATION D'UN PEPTIDE POUR AMELIORER LA MATRICE EXTRACELLULAIRE DU DERME DE LA PEAU ET/OU DES MUQUEUSES

(57) Abstract: The present invention relates to the non-therapeutic cosmetic use of the peptide of sequence SEQ ID No. 1 and/or its homologues and/or salts and/or derivatives, in particular in the form of rice hydrolysate enriched with said peptide or a fermentate enriched with said peptide, in order to improve the ECM fibres of the dermis of the skin and/or mucous membranes. The present invention also relates to the applications of this peptide in cosmetic and/or dermatological compositions.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation cosmétique non thérapeutique du peptide de séquence SEQ ID N°1 et/ou ses homologues et/ou sels et/ou dérivés, notamment sous la forme d'hydrolysate de riz enrichi en ce peptide ou d'un fermentat enrichi en ce peptide, pour améliorer les fibres de la MEC du derme de la peau et/ou des muqueuses. La présente invention a également pour objet les applications de ce peptide dans des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques.



WO 2024/089346 A1

## **Nouvelle utilisation d'un peptide pour améliorer la matrice extracellulaire du derme de la peau et/ou des muqueuses**

### Domaine Technique

[0001]La présente invention a pour objet l'utilisation d'un peptide de séquence SEQ  
5 ID N°1 et/ou ses homologues, dérivés et/ou sels, éventuellement dans un  
fermentat de microorganisme le produisant ou dans un hydrolysat protéique,  
pour améliorer les fibres de la matrice-extracellulaire du derme de la peau et/ou  
des muqueuses, en particulier la flexibilité et/ou la densité de la peau, incluant le  
10 cuir chevelu, et/ou des muqueuses et/ou l'ancrage des phanères,  
préférentiellement des cheveux, notamment pour en prévenir et/ou diminuer la  
chute. La présente invention a également pour objet les applications de ce  
peptide dans des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques.

### Technique antérieure

[0002]La matrice extracellulaire (MEC) tient un rôle essentiel dans la structure des  
15 tissus du corps humain et animal, en particulier par ses fonctions de  
soutien, d'adhérence et de régulation des échanges cellulaires. La MEC est  
constituée en grande partie de glycoprotéines, protéines et  
glycosaminoglycanes. Ces molécules sont synthétisées sous forme native  
dans les cellules en contact avec la MEC. Du compartiment intracellulaire, elles  
20 sont excrétées en dehors des cellules. Après des phénomènes de maturation,  
elles s'organisent et s'agencent en un réseau de fibres qui forme la MEC. Sous  
cette forme fibrillaire, elles sont alors sous leur forme fonctionnelle.

[0003]L'exposition de la peau aux agents agressifs de l'environnement tels que les  
25 variations de température, notamment la chaleur et le froid, l'humidité, l'air sec,  
le soleil et/ou la pollution, active les protéases responsables d'une dégradation de  
la MEC du derme, notamment par diminution du nombre de fibres de collagène  
et des fibres élastiques dans le derme. Ceci se traduit par une perte des  
propriétés générales de la peau et notamment du derme telles que la densité et  
sa flexibilité. Les molécules de la MEC sont ainsi particulièrement étudiées  
30 dans les domaines cosmétiques et pharmaceutiques où de nombreux

ingrédients visent à prévenir et compenser cette dégradation pour améliorer l'état général du derme.

[0004] Une des approches classiques consiste à inhiber les protéases, empêchant ainsi la dégradation des fibres élastiques. Cette action purement prophylactique ne permet toutefois pas de rétablir les propriétés de la MEC une fois que celles-ci ont été diminuées. Une seconde approche consiste alors à stimuler la synthèse des protéines pro-collagène I et élastine par les fibroblastes. Toutefois la seule augmentation de ces synthèses mesurée sur des cellules en culture in vitro ne se traduit pas nécessairement par une quantité plus importante de molécules fonctionnelles c'est-à-dire, organisées dans la MEC. Cette approche n'est donc pas suffisante pour rétablir certaines des propriétés de la peau notamment la flexibilité et la densité.

[0005] Rétablir ces propriétés requiert en effet d'obtenir une organisation et un agencement spécifique des fibres de la MEC du derme, ce qui implique de nombreux partenaires. En effet, pour ce qui concerne le collagène, la formation des structures en triple hélice pour le collagène (tropocollagène) et sa sécrétion en dehors de la cellule dans la matrice extracellulaire mais aussi l'assemblage et l'organisation des triples hélices de collagène en fibrilles qui elles-mêmes s'organisent en fibres matures plus larges sont nécessaires pour maintenir et rétablir une MEC fonctionnelle dans le derme et les propriétés du derme.

[0006] De même la formation de fibres élastiques matures capables de s'étirer est nécessaire pour maintenir une MEC fonctionnelle dans le derme. L'élastine est synthétisée sous forme de tropoélastine soluble par les fibroblastes et acquiert ses propriétés physico-chimiques, notamment étirabilité et retour à l'état initial après étirement, après sa réticulation par des enzymes de la famille des lysyl oxydases et son dépôt sur des microfibrilles riches en fibrillines dans la matrice extracellulaire pour former les fibres élastiques matures. Outre les fibrillines, et en particulier la fibrilline-1, la fibuline-5, l'EMILIN-1, et MFAP4 (Microfibril Associated Protein 4) sont aussi particulièrement importantes dans la formation de ces fibres élastiques matures.

[0007]La présente invention vise ainsi à fournir un nouvel actif cosmétique et /ou dermatologique pour améliorer les fibres de la MEC du derme de la peau, notamment du cuir chevelu ainsi que des muqueuses. La présente invention vise également à fournir un nouvel actif cosmétique et /ou dermatologique pour améliorer la densité et/ou la flexibilité de la peau et/ou des muqueuses. La présente invention vise également à fournir un nouvel actif cosmétique et/ou dermatologique pour les besoins spécifiques de soin et/ou de traitement des peaux et/ou muqueuses ayant une MEC du derme affaiblie et/ou altérée, notamment sous l'effet des agents agressifs, ce qui est notamment le cas des peaux et/ou muqueuses sensibles et/ou sensibilisées.

[0008]De manière surprenante et inattendue, les inventeurs ont découvert que le peptide de SEQ ID N°1, ses homologues, sels et/ou dérivés est capable d'améliorer les fibres de la MEC du derme.

[0009]Le peptide de SEQ ID N° 1 a déjà été décrit dans le domaine de la cosmétique parmi un grand nombre de peptides issus de riz et de pois dans la demande de brevet WO2017009484A1 (en tant que SEQ ID N°349) en tant qu'anti-inflammatoire capable d'inhiber la sécrétion de TNFalpha par les macrophages en présence de lipopolysaccharides, ainsi que dans la demande de brevet WO2017009490A1 (en tant que SEQ ID N° 245) en tant qu'agent capable d'augmenter la prolifération cellulaire dans la lame basale de l'épiderme et d'avoir un effet mitotique sur la lame basale de l'épiderme et ainsi traiter les signes visibles du vieillissement.

[0010]Ce peptide est naturellement présent dans une protéine de grain de riz *Oryza sativa*, à partir duquel il peut être obtenu. Toutefois il n'est pas naturellement présent en quantité suffisante pour y être détecté et produire les propriétés objets de l'invention. Dans le cadre de la présente invention, il a été obtenu par synthèse chimique et par procédé de production biotechnologique par une levure *Saccharomyces cerevisiae*. Il peut toutefois également être obtenu par hydrolyse enzymatique de grain de riz comme cela est décrit dans les demandes de brevet WO2017009484A1 et WO2017009490A1.

[0011]S'il existe par ailleurs un grand nombre d'hydrolysats peptidique de riz sur le marché de la cosmétique, ceux-ci diffèrent grandement quant à leur profil et à leur composition, en particulier par les différents fragments protéiques qu'ils contiennent, ce qui impacte fortement leurs propriétés biologiques. En matière d'hydrolyse des protéines, les ponts reliant les différents peptides et acides aminés sont en effet clivés par différentes méthodes classiques dans ce domaine telles que via des acides, des bases ou par catalyse. Mais ces différentes techniques conduisent à l'obtention d'hydrolysats protéiques de composition très variée pouvant conduire jusqu'à l'obtention d'acides aminés libres. L'hydrolyse chimique par utilisation d'acide ou de base, en ce qu'elle est aspécifique, conduit classiquement à l'obtention de produits dits de moindre qualité notamment en terme de couleurs, odeurs et/ou stabilité. L'hydrolyse enzymatique par sa spécificité offre l'avantage de pouvoir être effectuée dans des conditions ménagées notamment pH, température et pression. Toutefois, là encore, les enzymes sont choisies de manière à obtenir les peptides d'intérêt et conduisent à l'obtention d'hydrolysats spécifiques, très différents au regard des fragments peptidiques qu'ils contiennent, que ce soient en terme de nature de fragments, de poids moléculaire et de distribution.

[0012]Ces hydrolysats de riz de toute nature sont utilisés dans le domaine de la cosmétique pour des applications pour le soin de la peau et/ou des cheveux.

[0013]Toutefois, de par leurs procédés d'obtention aspécifiques ou dirigés vers l'obtention d'autres peptides, tous ces hydrolysats diffèrent grandement dans leurs compositions et leurs propriétés et aucun ne décrit ni ne contient le peptide selon l'invention en quantité suffisante pour permettre l'obtention des propriétés selon l'invention.

[0014]L'invention a ainsi pour objet l'utilisation cosmétique non thérapeutique du peptide de SEQ ID N°1, de ses homologues, dérivés et/ou sels pour améliorer les fibres de la MEC du derme de la peau saine et/ou des muqueuses saines.

[0015]Ce peptide présente bon nombre d'avantages supplémentaires en ce qu'il augmente également la synthèse de collagène 1 par les fibroblastes, et diminue

l'inflammation par inhibition de la libération de TNF alpha par des macrophages et par inhibition de la libération d'interleukine -8 par des kératinocytes.

[0016]Le peptide selon l'invention par ses propriétés complémentaires fournit une solution parfaitement adaptée et complète pour le soin et/ou le traitement des  
5 peaux et/ou muqueuses sensibles et/ou sensibilisées.

[0017]Par ailleurs, toutes ces propriétés complémentaires en font également un excellent agent de soin et/ou traitement cosmétique de la peau et/ou des muqueuses et/ou des phanères saines du corps et du visage.

[0018]Le peptide de SEQ ID N°1 selon l'invention peut être obtenu par synthèse  
10 chimique selon les méthodes classiques. Toutefois, selon un mode préférentiel de l'invention, le peptide de SEQ ID N°1 est obtenu par synthèse par un microorganisme recombinant, préférentiellement par une bactérie telle que *Escherichia coli* ou par une levure du genre *Pichia* ou *Saccharomyces*, préférentiellement *S. cerevisiae*. De manière particulièrement intéressante, le  
15 peptide de SEQ ID N°1 est utilisé en association dans le fermentât du microorganisme le produisant.

[0019]De manière alternative, le peptide selon l'invention est sous la forme d'un hydrolysât de protéines de riz *Oryza sativa*, avantageusement à une teneur en peptide d'au moins égale ou supérieure à 0,00001% en poids de matière sèche  
20 par rapport au poids total de l'hydrolysât, préférentiellement comprise entre 0,0001% et 10%, plus préférentiellement entre 0,001% et 3%, en poids de matière sèche par rapport au poids total de l'hydrolysât.

[0020]Le peptide selon l'invention est le peptide de SEQ ID N°1 : TVFDGVL R P G Q L

[0021]Ce peptide contient les 12 acides aminés : Tyr Val Phe Asp Gly Val Leu Arg  
25 Pro Gly Gln Leu et a un poids moléculaire moyen de 1301,51 g/mol.

[0022]Cette séquence de 12 acides aminés est naturellement présente dans les protéines de grains de riz (*Oryza sativa*) et le peptide peut être obtenu par hydrolyse enzymatique de grains de riz tel que décrit dans les demandes de brevets WO2017009484A1 et WO2017009490A1, ou par synthèse chimique ou

biotechnologique selon les méthodes classiques en la matière. Il peut également être purifié ou obtenu comme indiqué dans l'exemple 1.

[0023] Selon l'invention, on entend par « peptide », toute séquence d'acides aminés isolée, naturelle ou synthétique, le cas échéant susceptible d'être obtenue par  
5 synthèse chimique ou biotechnologique ou par extraction à partir d'un tissu biologique, par exemple un végétal, un animal ou un microorganisme notamment levure, exprimant naturellement ou après transduction la séquence d'acides aminés, éventuellement après modification post-traductionnelle de celle-ci.

[0024] On entend par « dérivé », le peptide modifié par ajout d'un groupement  
10 fonctionnel, par exemple couplé avec un agent de pénétration hydrophile ou hydrophobe, agent de stabilité ou avec un groupement protecteur selon les méthodes classiques connues par l'homme du métier, notamment par acylation du groupement  $-NH_2$  terminal, ou amidation ou alkylation du groupement  $-COOH$  terminal. Il pourra notamment s'agir d'un greffage sur le groupement  $-NH_2$  libre  
15 du dernier acide aminé, d'un groupement carboxyle comprenant 1 à 24 carbones, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié et pouvant contenir en outre des groupements  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $COOH$  ou  $CONH_2$ . Il pourra également s'agir d'un greffage sur le groupement  $COOH$  libre du dernier acide aminé, d'un groupe  
amide ( $-CONH_2$ ) ou d'un groupement alcoxy sur le groupement  $-COOH$  libre du  
20 dernier acide aminé, ledit groupement comprenant 1 à 24 carbones, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié et pouvant contenant en outre des groupements  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $COOH$  ou  $CONH_2$ .

[0025] Les techniques de synthèse chimique des peptides sont connues par l'homme  
du métier et on peut citer à titre d'exemple les techniques décrites dans les  
25 références J.M. Stewart and J.D. Yound, *solid phase peptide synthesis*, 2<sup>nd</sup> editions, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois (1984), ainsi que M. Bodanzsky and . Bodanzsky, *The practice of peptide synthesis*, Springer Verlag. New York (1984).

[0026] Selon l'invention, on entend par « homologue » d'une séquence d'acides  
30 aminés, une séquence d'acide aminés présentant une identité de séquence d'au moins 85%, encore préférentiellement 90%, en particulier d'au moins 95%, et

plus particulièrement d'au moins 98%, encore préférentiellement au moins 99% avec ladite séquence et possédant une activité biologique de même nature. L'homologie de séquence peut être identifiée par toute technique classique dans le domaine comme par exemple via l'interface informatique BLAST disponible sur le site internet NCBI à l'adresse <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov> configurée avec les paramètres par défaut.

[0027] Un homologue d'une séquence d'acides aminés peut différer de cette séquence, par exemple, par une ou plusieurs délétion(s) et/ou insertion(s), et/ou une ou plusieurs substitution(s) d'un acide aminé. Selon une variante de réalisation, un homologue d'une séquence d'acides aminés peut comprendre une ou plusieurs substitutions conservatrices d'acides aminés. Une substitution conservatrice est le remplacement, dans une séquence d'un acide aminé par un autre acide aminé doté de propriétés physico-chimiques sensiblement similaires, ou suffisamment proches de celles de l'acide aminé d'origine, pour que les propriétés et fonctions du peptide ne soient pas, ou sensiblement pas, affectées. Les modifications des séquences d'acides aminés présentées ci-dessus peuvent être dénommées, de manière générale, « mutation ». Ainsi, les homologues des peptides selon l'invention concernent également les mutants et les variants des séquences d'acides aminés de l'invention ayant une activité biologique de même nature. Par « activité biologique de même nature » d'une séquence d'acides aminés de l'invention, on entend en particulier sa capacité à présenter les propriétés selon l'invention.

[0028] Selon l'invention on entend par « sels », le peptide comprenant un contre-ion provenant de l'acide utilisé lors du clivage après sa synthèse chimique. Les sels du peptide selon l'invention incluent le trifluoroacétate, l'acétate et le chlorure d'hydrogène.

[0029] Le peptide selon l'invention peut ainsi se présenter sous la forme de son homologue, de son sel, et/ou de son dérivé. De manière préférentielle, le peptide selon l'invention est exactement celui de la SEQ 1.

[0030] Les acides aminés constituant le peptide selon l'invention peuvent être sous leurs formes L, D ou DL. De manière préférentielle, ils sont tous sous la configuration L.

[0031] Selon l'invention, on entend par « améliorer les fibres de la matrice extracellulaire (MEC) du derme », améliorer la structure et/ou l'organisation et/ou la densité des fibres de collagène et/ou élastiques de la matrice extracellulaire du derme. Cette amélioration se mesure par une augmentation du nombre de fibres fonctionnelles dans la matrice extracellulaire du derme et se traduit par une augmentation des propriétés de flexibilité et/ou densité de la peau et/ou des muqueuses. Ainsi avantageusement, l'utilisation selon l'invention est pour augmenter la densité et/ou la flexibilité de la peau saine et/ou des muqueuses saines. Ces propriétés peuvent être mesurées par les méthodes classiques connues de l'homme du métier. On pourra citer à titre d'exemple, les techniques suivantes :

- flexibilité : cette propriété peut être mesurée selon les techniques classiques, notamment par mesure du module élastique (ou module de Young), par exemple sur un modèle de peau reconstruite – l'amélioration des fibres de la MEC du derme se traduit alors par une diminution de la valeur du module élastique mesurée après traitement avec le peptide selon l'invention par comparaison à la valeur obtenue sans traitement. Une telle méthode est décrite dans l'exemple 4.
- densité : cette propriété peut être mesurée selon les techniques classiques, notamment par la détermination de la densité totale du derme en mesurant l'échogénicité des ultrasons dans le derme. L'amélioration de la densité du réseau de fibres de la MEC du derme se traduit pas une augmentation de la valeur de densité totale du derme mesurée après traitement de la peau avec le peptide selon l'invention par comparaison avec une peau non traitée. Une telle méthode est décrite dans l'exemple 6.

[0032] Selon l'invention, l'amélioration des fibres de la matrice extracellulaire du derme n'inclue pas l'augmentation de synthèse de collagène et d'élastine, laquelle ne suffit pas à induire à elle seule une amélioration des fibres de la matrice extracellulaire, en particulier pour les peaux sensibles et/ou sensibilisées.

Par ailleurs, de manière préférentielle, l'utilisation selon la présente invention n'est pas pour la prévention et/ou le traitement des signes de vieillissement.

[0033] Selon l'invention, l'amélioration des fibres de la matrice extracellulaire du derme est mesurée par l'augmentation de la quantité de fibrilline 1 dans les fibres de la MEC du derme et/ou par l'augmentation de la quantité d'EMILIN-1 dans les fibres de la MEC du derme et/ou par l'augmentation de la quantité des fibres de collagène dans la matrice extracellulaire du derme. Ainsi avantageusement, l'utilisation selon l'invention est pour augmenter la quantité de fibrilline 1 dans les fibres de la MEC du derme sain et/ou pour augmenter la quantité d'EMILIN-1 dans les fibres de la MEC du derme sain et/ou pour augmenter la quantité des fibres de collagène dans la matrice extracellulaire du derme sain. L'utilisation selon l'invention est également en outre pour augmenter la quantité de fibuline-5 synthétisée par les fibroblastes du derme sain et/ou pour augmenter la quantité de MFAP4 synthétisée par les fibroblastes du derme sain et donc pour augmenter la synthèse de fibuline 5 et/ou de MFAP4 par les fibroblastes du derme sain.

[0034] La quantité de fibrilline 1 dans la MEC du derme peut être mesurée par immunomarquage dans un modèle de peau reconstruite, comme par exemple décrit dans l'exemple 2, et l'augmentation peut être évaluée en présence du peptide selon l'invention par comparaison avec la mesure effectuée en l'absence de ce peptide.

[0035] La quantité d'EMILIN-1 dans la MEC du derme peut être mesurée par immunomarquage dans un modèle de peau reconstruite, comme par exemple décrit dans l'exemple 2, et l'augmentation peut être évaluée en présence du peptide selon l'invention par comparaison avec la mesure effectuée en l'absence du peptide.

[0036] La quantité des fibres de collagène de la MEC peut être mesurée par mesure de l'intensité d'un signal de seconde harmonique par microscopie confocale photonique, comme décrit dans l'exemple 3.

[0037] Les quantités de fibuline-5 et/ou de MFAP4 synthétisées par les fibroblastes dermiques peuvent être mesurées par immunomarquage sur un lysat de

fibroblastes dermiques après culture, comme par exemple décrit dans l'exemple 5, et l'augmentation peut être évaluée après culture en présence du peptide selon l'invention par comparaison avec la mesure effectuée après culture en l'absence du peptide.

- 5 [0038]Le peptide selon l'invention convient également pour améliorer l'ancrage des phanères, en particulier des cheveux. Le peptide selon l'invention permet ainsi de prévenir et/ou diminuer les chutes des phanères en particulier des cheveux.

[0039]Au sens de la présente invention, on entend par « phanères » par « phanères » les ongles et les « fibres kératiniques ».

- 10 [0040]On entend par « fibres kératiniques », la fibre capillaire (les cheveux), les cils, les sourcils, les poils notamment de la muqueuse nasale, des oreilles, de la barbe et/ou de la moustache.

[0041]Le peptide selon l'invention convient ainsi particulièrement pour le soin et/ou le traitement des peaux et/ou muqueuses sensibles ou sensibilisées.

- 15 [0042]Ainsi avantageusement l'utilisation selon l'invention est destinée au soin des peaux et/ou muqueuses sensibles et/ou sensibilisées.

- [0043]De manière générale, les « peaux et/ou muqueuses sensibles » peuvent être définies comme des peaux saines et/ou des muqueuses saines qui, par nature, ne tolèrent que très peu les agents agressifs notamment les agents de l'environnement tels que les agents polluants, les facteurs climatiques (vent, froid, chaleur), les expositions aux UV, les facteurs émotionnels notamment le stress et/ou les agents chimiques (métaux lourds, détergents, composés contenus dans les traitements cosmétiques tels que les parfums, les conservateurs, alcools, pH, AHA ou dermatologiques tels que vitamine A acide) et/ou les conditions agressives notamment la transpiration et les agressions mécaniques telles que épilation, rasage, frottement et même l'eau en particulier calcaire. Les peaux sensibles ne sont pas des peaux à caractère pathologique à la différence des peaux allergiques. Elles peuvent néanmoins réagir aux agents et/ou conditions agressives par des manifestations inesthétiques et/ou inconfortables cutanées et/ou mucosales telles qu'une sécheresse cutanée et/ou
- 20
- 25
- 30

mucosale, une perte d'homogénéité du teint de la peau et/ou des muqueuses notamment par l'apparition de rougeurs, des sensations de tiraillements, picotements, fourmillements, tensions et/ou démangeaisons, un aspect rugueux de la peau et/ou des muqueuses et/ou une perte de douceur au toucher. Ainsi, le caractère « peau sensible » peut être estimé par le sujet lui-même avec des sensations cutanées subjectives ou par le dermatologue avec des réactions cutanées objectives.

[0044] La plupart du temps, la peau et/ou muqueuse sensible va se manifester dans des localisations bien définies telles que par exemple le cuir chevelu, le visage, les plis cutanés, les fesses chez le nourrisson, etc. Il peut donc s'agir de zones de peau et/ou de muqueuse sensibles.

[0045] De même, les « peaux et/ou muqueuses sensibilisées » sont des peaux saines et/ou muqueuses saines rendues sensibles momentanément donc non pathologiques en tant que telles.

[0046] On entend au sens la présente invention par « cosmétique » une utilisation non pharmaceutique, non thérapeutique, qui n'est pas destinée à la prévention et/ou au traitement de peaux et/ou de muqueuses et/ou phanères qualifiées de pathologiques par un spécialiste du domaine, tel qu'un dermatologue. Il s'agit donc d'une utilisation sur peaux et/ou muqueuses et/ou phanères saines.

[0047] On entend par « peau saine notamment cuir chevelu sain et/ou muqueuse saine et/ou phanère saine » tout ou partie d'une zone de peau notamment le cuir chevelu et/ou muqueuse et/ou de phanère saine, notamment humaine, et sur laquelle est appliquée le peptide selon l'invention et qui est dite « non pathologique » par un dermatologue c'est-à-dire ne présentant donc pas de cancer, d'infection, de cicatrice, de maladie ou d'affection cutanée telle que candidose, impétigo, psoriasis, eczéma, acné, ichtyose, gingivite ou dermatite ou de plaies ou de blessures ou aphtes ou ulcération ou de brûlure et/ou autres dermatoses, ou aphtoses ou d'inflammation (en particulier coup de soleil) ou d'irritation, ou urticaire ou allergie telle que allergie de contact ou de pathologies associées à une baisse de fibres de la MEC et/ou à une diminution de la teneur en Fibrilline -1 et/ou de la teneur en EMILIN -1 et/ou à une diminution de la

quantité des fibres de collagène et/ou l'une quelconque de leurs combinaisons, en particulier l'élastose solaire. Avantageusement la peau et/ou la muqueuse saine selon l'invention n'est pas susceptible de développer une pathologie associée à une baisse de fibres de la MEC et/ou à une diminution de la teneur en Fibrilline -1 et/ou de la teneur en EMILIN -1 et/ou à une diminution de la quantité des fibres de collagène et/ou l'une quelconque de leurs combinaisons, en particulier l'élastose solaire.

[0048] On entend au sens de la présente invention par « peau », la peau de tout ou partie du corps, notamment humain, y compris le cuir chevelu, choisi parmi le visage, les mains, les bras, le décolleté, les jambes, le cou, le dos, les épaules, le ventre, les poignets, les avant-bras, les chevilles, les cuisses, la nuque, le cuir chevelu, les plis articulaires et/ou des aisselles, les muqueuses labiales, préférentiellement le visage, notamment le contour des yeux et/ou de la bouche et le front. En particulier la peau est celle qui peut être exposée à des agressions, en particulier susceptibles de dégrader les fibres de la MEC, notamment les zones d'exposition aux agents agressifs de l'environnement ou aux agents chimiques, de frottements et/ou de macération. Il s'agit ainsi plus particulièrement du visage, du cuir chevelu, des mains, du cou, du décolleté, des plis articulaires et/ou des aisselles.

[0049] Au sens de la présente invention, on entend par « muqueuse(s) », la muqueuse oculaire, nasale, vaginale, anale et/ou la muqueuse buccale, notamment la muqueuse buccale labiale, préférentiellement, les muqueuses labiales, oculaires et/ou nasales.

[0050] De manière préférentiellement, l'application est par voie topique, avantageusement sur des parties spécifiques et/ou zones du corps choisies parmi le cuir chevelu, le visage, les mains, les bras, le décolleté, les jambes, le cou, le dos, les épaules, le ventre, les poignets, les avant-bras, les chevilles, les cuisses, la nuque, les plis articulaires, et/ou des aisselles, les muqueuses labiales.

[0051] Le peptide selon l'invention est topiquement acceptable. Au sens de la présente invention, on entend par « topiquement acceptable », un ingrédient adapté à une application par voie topique, non toxique, non irritant pour la peau

et/ou les muqueuses et/ou les phanères, qui n'induit pas de réponse allergique et qui n'est pas instable sur le plan chimique.

[0052] Le peptide selon l'invention peut être obtenu par synthèse chimique, par synthèse biotechnologique à l'aide d'un microorganisme en produisant  
5 naturellement ou recombinant et/ou par hydrolyse enzymatique d'un matériel biologique en contenant notamment d'un microorganisme, de nature végétale ou animale.

[0053] Ainsi, selon un mode de réalisation de la présente invention, le peptide est utilisé sous la forme d'un hydrolysate de protéines de riz (*Oryza sativa*), c'est-à-dire d'un hydrolysate peptidique de *Oryza sativa*, en particulier enrichi en peptide  
10 selon l'invention, préférentiellement sous forme liquide.

[0054] Selon un mode réalisation alternatif de la présente invention, le peptide est utilisé sous la forme d'un fermentat de microorganismes en produisant, préférentiellement d'une levure recombinante, plus préférentiellement choisi  
15 parmi les levures recombinantes du Genre *Pichia* ou *Saccharomyces*, encore plus préférentiellement de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, en particulier modifiée génétiquement pour produire cette séquence, ledit fermentat étant préférentiellement enrichi en peptide selon l'invention.

[0055] Selon un mode de réalisation alternatif de la présente invention, le peptide est utilisé sous une forme purifiée à partir d'un hydrolysate ou d'un fermentat par les  
20 techniques habituelles de purification des peptides notamment choisies parmi la filtration sur membranes, la chromatographie, la précipitation et/ou l'immunoprécipitation.

[0056] Selon l'invention, on entend par « hydrolysate », le produit d'hydrolyse chimique et/ou enzymatique de matière biologique contenant et/ou produisant,  
25 naturellement ou par modification génétique, le peptide selon l'invention, telle que la matière animale, végétale ou microorganisme notamment levure.

[0057] Selon l'invention, on entend par « fermentat », le mout de la fermentation par un microorganisme produisant, naturellement ou par modification génétique, le  
30 peptide selon l'invention, notamment la levure ou les bactéries. Le fermentat

correspond ainsi au milieu de culture contenant les éléments nutritifs nécessaires à la croissance et multiplication du microorganisme ainsi que les produits de la fermentation excrétés par le microorganisme ou libérés lors de la lyse du microorganisme.

5 [0058] Selon l'invention, on entend par "l'hydrolysat ou fermentât enrichi en peptide selon l'invention", un hydrolysat ou un fermentât dans lequel on détecte le peptide de SEQ ID N°1, selon l'invention à une teneur allant au-delà du seuil de la limite de détection avec les techniques sensibles en la matière, par exemple  
10 0,00001% en poids en peptide par rapport au poids total en matière sèche de l'hydrolysat ou fermentât.

[0059] Selon un mode alternatif de l'invention, le peptide SEQ ID N°1 est contenu dans un hydrolysat, préférentiellement à une quantité d'au moins égale ou supérieure à 0,00001% en poids de matière sèche par rapport au poids total de  
15 l'hydrolysat, préférentiellement comprise entre 0,0001% et 10%, plus préférentiellement entre 0,001% et 1%, en poids de matière sèche par rapport au poids total de l'hydrolysat.

[0060] Selon un mode préféré de réalisation, l'hydrolysat peptidique (ou hydrolysat de protéines) de riz est obtenu par hydrolyse enzymatique en une seule étape.  
20 Selon un mode alternatif, l'hydrolysat peut être obtenu par hydrolyse successive utilisant la même enzyme ou un mélange d'enzymes.

[0061] L'hydrolyse enzymatique est effectuée par une ou plusieurs enzymes protéolytiques, qui peuvent être des protéases d'origine végétale ou issues de microorganismes.

25 [0062] Selon un mode de réalisation, l'hydrolyse enzymatique a lieu jusqu'à son achèvement, qui peut être déterminée par l'homme du métier de manière connue, par exemple en déterminant le pH constant ou par photométrie à l'aide de la détection de groupements NH<sub>2</sub> libres ou en déterminant la quantité constante de peptides SEQ ID N°1 par chromatographie liquide et spectroscopie  
30 de masse.

[0063] La quantité d'enzyme (s) utilisée (s) n'est pas critique en soi, mais doit être dans la gamme de 0,05 à 5 %, de préférence de 0,1 à 2% en poids par rapport au poids de la matière de départ contenant le peptide.

5 [0064] Les hydrolysats obtenus peuvent enfin être traités, par exemple par filtration des fractions non dissoutes. Pour une meilleure stabilisation, le pH est de préférence fixé à des valeurs comprises entre 3,0 et 7,5, de préférence entre 3,5 et 5,5.

10 [0065] Selon un mode alternatif, le peptide selon l'invention peut être obtenu par synthèse chimique selon les techniques classiques en la matière notamment celles décrites. De manière avantageuse, le peptide selon l'invention aura un niveau de pureté d'au moins 50%, préférentiellement au moins 70%, avantageusement au moins 80%, préférentiellement au moins 90%, encore préférentiellement au moins 95% (p/p).

15 [0066] Selon un autre mode alternatif, le peptide selon l'invention peut être obtenu par synthèse biotechnologique, en particulier à partir d'une souche de bactérie ou de levure recombinante, c'est-à-dire modifiée génétiquement pour produire le peptide selon l'invention.

[0067] La souche de levure est préférentiellement choisie parmi *Pichia* et *Saccharomyces*, en particulier *Saccharomyces cerevisiae*.

20 [0068] La production du peptide par une souche de levure comprend classiquement les étapes suivantes :

- transformation de la levure à l'aide d'un système d'expression du peptide selon l'invention couplé à des séquences signal d'exportation, typiquement de type plasmide ;
- 25 – culture de la levure transgénique sur un milieu de culture ;
- fermentation dite en batch et/ou en Fed-batch ;
- récupération du mout de fermentation et élimination de la biomasse de levure, par exemple par centrifugation ;
- Concentration et/ou séparation du peptide.

[0069]De manière préférentielle, le peptide selon l'invention est produit tel que décrit dans l'exemple 1c).

[0070]Dans un mode de réalisation particulièrement avantageuse, le peptide est contenu dans le fermentât et utilisé directement sous cette forme.

5 [0071]Dans un mode de réalisation, les hydrolysats ou fermentâts obtenus sont sous forme liquide, en particulier des solutions aqueuses, et peuvent être utilisés directement ou sous forme concentrée; ils ont de préférence une teneur en matières sèches dans la gamme de 1 à 50% en poids, de préférence de 5 à 30% en poids par rapport au poids total de l'hydrolysat ou du fermentât. Des  
10 adjuvants peuvent être ajoutés tels que polyols, glycols, acides (acide citrique, acide sorbique, acide sulfurique, acide benzoïque ou leurs sels....).

[0072]Les hydrolysats ou fermentâts obtenus à ce stade peuvent être davantage concentrés et/ou purifiés pour sélectionner les fractions de poids moléculaire ciblées, par des étapes successives d'ultrafiltration ou de nanofiltration à travers  
15 des filtres à porosité variable, ou au moyen d'une méthode de type chromatographique, par exemple pour enrichir spécifiquement le fermentât ou l'hydrolysat en ces peptides.

[0073]Il est également possible de produire les hydrolysats peptidiques ou fermentâts selon l'invention sous forme de poudre par séchage, (atomiseur,  
20 lyophilisé,...) avec ou sans support tel que le mannitol, la maltodextrine, la cyclodextrine, selon les techniques classiques de formulation connues de l'homme du métier.

[0074]Selon un mode de réalisation, l'hydrolysat ou fermentât préféré selon l'invention contient le peptide de SEQ ID N°1, en une teneur totale au moins  
25 égale ou supérieure à 0,00001% en poids par rapport au poids total en matière sèche de l'hydrolysat ou du fermentât, préférentiellement comprise entre 0,0001% et 10%, plus préférentiellement entre 0,001% et 3%, encore plus préférentiellement entre 0,01% et 1%.

[0075]Le poids moléculaire moyen exprimé en dalton (ou g/mol) est déterminé par  
30 chromatographie d'exclusion stérique connue de l'homme du métier.

[0076] L'hydrolysate peptidique de riz selon l'invention peut être obtenu par la mise en œuvre des étapes suivantes :

- 5 - solubilisation de la protéine de riz, ou d'un isolat de protéine de riz contenant au moins 70%, de préférence au moins 80% de protéines, dans l'eau à une température supérieure à 70°C pour la pasteurisation;
- 10 - hydrolyse des protéines ; de préférence l'hydrolyse est réalisée enzymatiquement au moyen d'enzymes protéolytiques, de préférence d'origine végétale ou dérivées de microorganismes, en sélectionnant l'enzyme ou les enzymes et en ajustant les conditions de température et de pH pour obtenir le bon degré d'hydrolyse et le profil de poids moléculaire ;
- inactivation de la ou des enzyme (s), préférentiellement par traitement thermique: cette inactivation est réalisée selon la recommandation technique du (des) fournisseur (s) de la ou des enzyme (s);
- 15 - séparation des phases solubles et insolubles, par centrifugation et / ou filtration, et récupération de la phase soluble contenant les peptides;
- éventuellement une étape de concentration pour augmenter le taux de matière sèche, suivie d'une étape de filtration pour récupérer la phase soluble contenant les peptides;
- 20 - l'obtention d'un filtrat, l'hydrolysate de protéines de riz enrichi en peptide selon l'invention qui se présente sous forme liquide et qui constitue également un mode de réalisation de l'invention.

[0077] Les étapes des procédés décrits ci-dessus, prises individuellement, sont courantes dans le domaine des hydrolysats de protéines et l'homme du métier est à même d'ajuster les paramètres de réaction en fonction de ses connaissances générales pour obtenir l'hydrolysate de protéines de riz selon l'invention.

[0078] Le peptide selon l'invention, pur ou sous la forme d'hydrolysate enrichi en peptide ou de fermentât enrichi en peptide, est utilisé par voie topique.

[0079] Selon un mode de réalisation, il peut être utilisé :

- 30 - sous la forme d'un ingrédient cosmétique ou pharmaceutique destiné à être incorporé dans une composition cosmétique ou pharmaceutique, et comprenant

en outre un véhicule cosmétique ou pharmaceutique approprié, ou  
- sous la forme d'une composition cosmétique ou pharmaceutique le comprenant  
et comprenant en outre avantageusement un véhicule cosmétique ou  
pharmaceutique approprié.

5 [0080]Au sens de la présente invention, on entend par « voie topique », l'application  
du peptide selon l'invention, préférentiellement sous la forme d'hydrolysât ou de  
fermentât enrichi en peptide et/ou de la composition et/ou de l'ingrédient selon  
l'invention sur la surface de la peau notamment le cuir chevelu et/ou des  
muqueuses, et/ou des phanères, préférentiellement cheveux, notamment par  
10 application directe ou par vaporisation.

[0081]Au sens de la présente invention, on entend par « ingrédient(s) cosmétique(s)  
et/ou pharmaceutique(s) » un ou des extraits végétaux et/ou une ou des  
molécules naturelles ou synthétiques et/ou leurs mélanges destiné à une  
application cosmétique et/ou pharmaceutique. Les ingrédients cosmétiques sont  
15 notamment définis par la nomenclature internationale des ingrédients  
cosmétiques (INCI).

[0082]Au sens de la présente invention, le terme « véhicule cosmétique ou  
pharmaceutique approprié », signifie que la composition ou les composants de  
celle-ci sont adaptés à l'utilisation en contact avec la peau et/ou les muqueuses  
20 humaines sans toxicité, incompatibilité, instabilité, réponse allergique, ou leurs  
équivalents, indue.

[0083]L'ingrédient cosmétique ou pharmaceutique, en particulier dermatologique  
sous forme liquide contenant le peptide selon l'invention, notamment sous la  
forme d'un fermentât enrichi en peptide selon l'invention et notamment celui de  
25 l'exemple 1C, peut être utilisé dans une composition cosmétique ou  
pharmaceutique, en particulier dermatologique, préférentiellement à une teneur  
en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition comprise  
entre 0,01 et 10%, avantageusement entre 0,1 et 5%, en particulier entre 0,2 et  
3%.

30 [0084]Dans un mode de réalisation de l'invention, le peptide selon l'invention (le  
peptide de SEQ ID N°1 et/ou ses homologues, dérivés et/ou sels) se trouve sous

la forme d'une composition cosmétique le comprenant et comprenant en outre avantageusement un véhicule cosmétique approprié.

[0085] Dans un autre mode de réalisation de l'invention, le peptide selon l'invention, en particulier le peptide de SEQ ID N°1, préférentiellement sous la forme du fermentât enrichi en peptide, est présent dans la composition cosmétique ou pharmaceutique en une teneur comprise entre  $1 \times 10^{-6}\%$  à 10% en poids, préférentiellement de  $1 \times 10^{-5}\%$  à 0,1% en poids, encore avantageusement de  $1 \times 10^{-4}\%$  à 0,01% en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition.

[0086] Les compositions selon l'invention peuvent contenir tout solvant approprié et/ou tout véhicule approprié et/ou tout excipient approprié, éventuellement en combinaison avec d'autres composés d'intérêts. Elles peuvent notamment contenir un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable et/ou un véhicule cosmétique ou pharmaceutique approprié choisis parmi des agents tensioactifs, des conservateurs, des agents tampon, des agents gonflants, des agents chélatants, des agents biocides, des dénaturants, des agents opacifiants, des ajusteurs de pH, des agents réducteurs, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants, des gélifiants, des polymères filmogènes, des solvants, des charges, des bactéricides, des absorbeurs d'odeurs, des agents matifiants, des agents conditionneurs, des agents de texture, des agents de brillance, des pigments, des colorants, des parfums et des filtres solaires chimiques ou minéraux, des oligo-éléments, des huiles essentielles, des édulcorants, des agents modificateurs du goût. Ces combinaisons sont également couvertes par la présente invention. Le CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Second Edition (1992) décrit différents ingrédients cosmétiques et pharmaceutiques utilisés couramment dans l'industrie cosmétique et pharmaceutique, qui sont en particulier adaptés à une administration par voie orale et/ou à une utilisation topique.

[0087] Avantageusement, le ou les excipients et/ou le ou les véhicules sont choisis dans le groupe comprenant les polyglycérols, les esters, les polymères et dérivés de cellulose, les dérivés de lanoline, les phospholipides, les lactoferrines, les

lactoperoxydases, les stabilisants à base de sucrose, la vitamine E et ses dérivés, les gommes de xanthane, les cires naturelles et synthétiques, les huiles végétales, les triglycérides, les insaponifiables, les phytostérols, les silicones, les hydrolysats de protéines, les betaines, les aminoxides, les extraits de plantes, les esters de saccharose, les dioxydes de titane, les glycines, et les parabens, et encore de préférence parmi le groupe consistant en le stéareth-2, le stéareth-21, le glycol-15 stéaryle éther, le cétéaryl alcool, le phénoxyéthanol, le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, le butylparabène, le butylène glycol, le caprylyl glycol, les tocophérols naturels, la glycérine, le dihydroxycétyl sodium phosphate, l'isopropyl hydroxycétyl éther, le glycol stéarate, la triisononanoine, l'octyl cocoate, le polyacrylamide, l'isoparaffine, le laureth-7, un carbomer, le propylène glycol, l'hexylène glycol, le glycérol, le bisabolol, une diméthicone, l'hydroxyde de sodium, le PEG 30-dipolyhydroxystéarate, les triglycérides caprique/caprylique, le cétéaryl octanoate, le dibutyl adipate, l'huile de pépins de raisin, l'huile de jojoba, le sulfate de magnésium, l'EDTA, une cyclométhicone, la gomme de xanthane, l'acide citrique, le lauryl sulfate de sodium, les cires et les huiles minérales, l'isostéaryl isostéarate, le dipélargonate de propylène glycol, l'isostéarate de propylène glycol, le PEG 8, la cire d'abeille, les glycérides d'huile de cœur de palme hydrogénée, l'huile de lanoline, l'huile de sésame, le cétyl lactate, le lanoline alcool, l'huile de ricin, le dioxyde de titane, le lactose, le saccharose, le polyéthylène basse densité, une solution isotonique salée, et leurs mélanges.

[0088] La composition cosmétique ou pharmaceutique ou le peptide, préférentiellement l'hydrolysate ou le fermentat enrichi en peptide selon l'invention éventuellement sous forme d'ingrédient cosmétique ou pharmaceutique, peut se présenter sous toutes les formes galéniques classiquement utilisées pour une application topique telles que les formes liquides ou solides ou même sous la forme de liquide sous pression. Elles peuvent notamment être formulées sous la forme d'une solution, aqueuse ou huileuse, une crème ou un gel aqueux ou un gel huileux, notamment en pot ou en tube, notamment un gel douche, un shampooing, un lait, une émulsion, un hydrogel, une microémulsion ou une nanoémulsion, notamment huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple ou

siliconée, un sérum, une lotion, notamment en flacon de verre, de plastique ou en flacon doseur ou en aérosol, une ampoule, un savon liquide, une pâte, un pain dermatologique, une pommade, une mousse, un aérosol, un masque, un patch, un produit anhydre, de préférence liquide, pâteux ou solide, par exemple sous forme de bâtonnet notamment en stick ou en poudres, notamment de maquillage. En particulier la composition se présente sous la forme d'un sérum, d'une lotion, d'une crème, d'un lait, d'une pommade, d'une pâte, d'une mousse, d'une émulsion, d'un hydrogel, d'un gel douche, d'un masque, d'un stick d'un patch, ou de poudres de maquillage, avantageusement d'une crème ou d'une lotion. De manière préférentielle, la composition se présente sous la forme d'une crème, lotion pour la peau et/ou les cheveux ou d'un shampoing, après-shampoing, rinçable ou non (type leave-on).

[0089] Le peptide selon la présente invention, préférentiellement le fermentât enrichi en peptide selon l'invention, présente l'avantage de ne pas agresser et/ou décaper la peau et/ou les muqueuses permettant le maintien du taux de sébum et convient tout particulièrement pour le soin et/ou le traitement des peaux et/ou muqueuses sensibles et/ou sensibilisées.

[0090] Dans le cas d'une administration par voie mucoale, la composition cosmétique ou pharmaceutique ou le peptide selon l'invention éventuellement sous forme d'ingrédient cosmétique ou pharmaceutique, peut se présenter sous la forme d'un collyre, d'une lotion, d'un aérosol, d'un gel, ou d'une composition mucoadhésive.

[0091] La composition cosmétique ou pharmaceutique pourra en outre comprendre d'autres ingrédients cosmétiques ou pharmaceutiques, actifs sur le traitement de la peau et/ou des muqueuses et/ou des phanères induisant un effet complémentaire ou de synergie avec le peptide selon l'invention, choisi par exemple parmi les ingrédients cosmétiques actifs dit anti-âges.

[0092] Parmi les ingrédients cosmétiques actifs anti-âges, on peut citer :

- ceux pour prévenir l'apparition de la pigmentation et/ou d'augmentation de l'éclat du teint, notamment un extrait du champignon *Inonotus obliquus* commercialisé sous le nom Inolixir™ par la demanderesse, un extrait d'huile

*d'Argania spinosa* commercialisé sous le nom d'Arganyl™ par la demanderesse, un extrait de graines de *Moringa oleifera* commercialisé sous le nom de Purisoft™ par la demanderesse, une combinaison d'un extrait de *Salvia miltiorrhiza* et de niacinamide commercialisée sous le nom de CollRepair™ par la demanderesse, 5 un extrait d'*Achillea millefolium* commercialisé sous le nom de Neurobiox™ par la demanderesse, un extrait de feuilles de *Cassia alata* commercialisé sous le nom de DN-Age™ et/ou un extrait de litchi commercialisé sous le nom de Litchiderm™ en tant qu'actifs anti-oxydants, d'un extrait de chicorée commercialisé sous le nom de Lox-Age™, un extrait de levure commercialisé sous le nom de Vitacell™, 10 un extrait de *Polygonum bistorta* commercialisé sous le nom de Perlaura™, un extrait de galanga commercialisé sous le nom de Hyalufix™, d'un extrait de maïs commercialisé sous le nom de Deliner™ ou un extrait de *Voandzeia subterranea* commercialisé sous le nom d'Epigenist™ par la demanderesse ;

– ceux favorisant la fermeté de la peau, notamment par action sur le collagène, 15 tels qu'un tétrapeptide synthétique commercialisé sous le nom de Dermican™, un extrait d'*Hibiscus abelmoschus* commercialisé sous le nom de Linefactor™, un extrait purifié de pois commercialisé sous le nom de Proteasyl™, un extrait de *Manilkara multinervis* commercialisé sous le nom d'Elestan™, un extrait de *Khaya senegalensis* commercialisé sous le nom de Collalift™18, un extrait de pulpe 20 d'Argan commercialisé sous le nom d'Argassential™, un extrait de *Schizandra chinensis* commercialisé sous le nom de Sqisandryl™ par la Demanderesse, le rétinol, la vitamine C, un extrait de *Davilla rugosa* commercialisé sous le nom de Collguard™, un extrait d'hydrolysate de protéine de soja commercialisé sous le nom de Phytokine™.

25 [0093] Dans un mode de réalisation particulièrement avantageuse, la composition cosmétique ou pharmaceutique contiendra le peptide selon l'invention, préférentiellement sous la forme d'un fermentât enrichi en peptide, en combinaison avec au moins un autre ingrédient sélectionné parmi :

30 - le rétinol, préférentiellement à une dose comprise entre 0,01% et 1% en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition,

- la vitamine C, préférentiellement à une dose comprise entre 0,5% et 25 % en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition

- la vitamine E, préférentiellement à une dose comprise entre 0,02% et 0,5% en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition
- le niacinamide, préférentiellement à une dose comprise entre 0,1% et 10% en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition
- 5 - l'acide hyaluronique, préférentiellement à une dose comprise entre 0,01% et 3% en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition,
- un hydrolysate extrait de farine de graines d'*Hibiscus esculentus* riche en protéines décrit dans l'exemple 1 de la demande de brevet EP0975322B1 et commercialisé sur support de dextrine sous la marque Myoxinol par BASF
- 10 préférentiellement à une dose comprise entre 0,5% et 2% en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition.

[0094] De manière particulière, la présente invention a pour objet une telle composition cosmétique comprenant le peptide selon l'invention et un des ingrédients ci-dessus sélectionné choisi parmi le rétinol, la vitamine C, la vitamine

15 E, le niacinamide, l'acide hyaluronique, un hydrolysate extrait de farine de graines d'*Hibiscus esculentus* et un de leurs mélanges.

[0095] Une telle composition est particulièrement utile par application topique sur la peau saine et/ou les muqueuses saines pour prévenir et/ou diminuer les signes de vieillissement de la peau et/ou des muqueuses, chrono et/ou UV induits et/ou

20 pour améliorer les fibres de la matrice extracellulaire du derme de la peau saine et/ou des muqueuses saines.

[0096] Le peptide selon l'invention pourra par ailleurs être utilisé en association avec des ingrédients cosmétiques actifs sur les peaux sensibles, notamment l'extrait protéique de graine non germée déshuilée de *Moringa oleifera* commercialisé

25 sous la dénomination commerciale Purisoft®, un extrait végétal de *Cestrum latifolium* commercialisé sous le nom de Symbiocell™, un beurre extrait du fruit de l'arbre *Irvingia gabonensis* commercialisé sous le nom Irwinol™, un extrait de racine d'*Eperua falcata* commercialisé sous le nom de Eperuline™, un peptide N-acetyl-L-Tyrosyl-L-Prolyl-L-Phenylalanyl-L-Phenylalaninamide (INCI : Acetyl

30 Tetrapeptide 15) commercialisé sous le nom de Skinasensyl™, un extrait de *Inonotus obliquus* commercialisé sous le nom d'Inolixir™ par la Demanderesse.

[0097] On pourra également utiliser le peptide selon la présente invention en combinaison avec des ingrédients actifs sur la flore microbienne cutanée et/ou mucoale et/ou actifs sur la fonction barrière de la peau notamment actifs hydratants et/ou apaisants, parmi lesquels un oligosaccharide obtenu par synthèse enzymatique commercialisé par la société Solabia sous le nom de BioEcolia™ ou un complexe d'alpha-glucooligosaccharides commercialisé par la même société sous le nom de Ecoskin™, un extrait d'*Alisma plantago-aquatica*, un extrait d'*Argania spinosa* (Lipofructyl™ Argan), un mélange de céramides (Sphingoceryl™ VEG), des extraits purifiants de *Boldo* (Betapur™), des produits à base d'inuline ou de fructooligosaccharides, des extraits de bifidobactéries ou encore un extrait d'*Orthosiphon stamineus* pour lutter contre la peau grasse (MAT-XS™ Bright), un extrait naturel de miel commercialisé par la Demanderesse sous le nom de Melhydran™ pour sa propriété hydratante, un extrait de lin commercialisé sous le nom Oligolin™ par la Demanderesse, un extrait de levure modifié par biotechnologique et commercialisé par la Demanderesse sous le nom Relipidium™, un extrait de racine de *Pueraria lobata* commercialisé sous le nom Inhipase™ par la Demanderesse, un dérivé de bêta-glucan issu de levure de boulanger commercialisé par Mibelle sous le nom CM-Glucan Forte™ et/ou un extrait de *Mirabilis jalapa* commercialisé sous le nom de Pacifeel™ par Sederma.

[0098] La présente invention a également pour objet un procédé de soin et/ou traitement cosmétique non thérapeutique comprenant l'application par voie topique, en particulier quotidienne, sur au moins une zone de peau saine, avantageusement de cuir chevelu sain, et/ou de muqueuse saine et/ou de phanère saine, du peptide selon l'invention et/ou de ses homologues, sels et/ou dérivés, préférentiellement sous la forme d'un fermentât enrichi en peptide selon l'invention ou d'une composition cosmétique selon l'invention, pour améliorer les fibres de la MEC du derme de la peau saine et/ou des muqueuses saines, notamment la structure et/ou l'organisation et/ou la densité des fibres de collagène et/ou élastiques de la matrice extracellulaire du derme, plus particulièrement pour augmenter la densité et/ou la flexibilité de la peau saine et/ou des muqueuses saines.

[0099]De façon avantageuse, la zone de peau et/ou muqueuse est choisi parmi le cuir chevelu, le visage, les mains, les bras, le décolleté, les jambes, le cou, le dos, les épaules, le ventre, les poignets, les avant-bras, les chevilles, les cuisses, la nuque, les plis articulaires et/ou des aisselles, les muqueuses labiales.

- 5 [0100]De manière avantageuse, l'invention a également pour objet une méthode de traitement cosmétique pour améliorer les fibres de la MEC du derme de la peau saine, et/ou des muqueuses saines d'un individu qui en a besoin/qui le souhaite comprenant les étapes :
- 10 - L'identification sur l'individu d'une zone de peau saine, et/ou de muqueuses saines, dont on souhaite améliorer les fibres de la MEC du derme, et
- L'application topique sur cette zone de peau saine et/ou de muqueuses saines, du peptide selon l'invention ou d'une composition cosmétique contenant le peptide selon l'invention en une quantité efficace pour améliorer les fibres de la MEC du derme, en particulier en une teneur de peptide de SEQ ID N°1 et/ou de
- 15 ses homologues, sels et/ou dérivés comprise entre  $1 \times 10^{-6}\%$  à 10% en poids, préférentiellement de  $1 \times 10^{-5}\%$  à 0,1% en poids, encore avantageusement de  $1 \times 10^{-4}\%$  à 0,01% en poids, de matière sèche par rapport au poids total de la composition.

[0101]La présente invention a également pour objet le peptide de SEQ ID N°1 et/ou ses homologues et/ou ses sels et/ou ses dérivés selon la présente invention, préférentiellement sous forme sous la forme d'un fermentât enrichi en peptide selon l'invention, pour son utilisation seul ou dans une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, le comprenant, dans le traitement et/ou la prévention d'au moins une pathologie associée à une baisse de fibres de

20 la MEC et/ou à une diminution de la teneur en Fibrilline -1 et/ou de la teneur en EMILIN -1 et/ou à une diminution de la quantité des fibres de collagène et/ou l'une quelconque de leurs combinaisons, comme par exemple l'élastose solaire.

[0102]Avantageusement, le peptide est présent dans une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, en une teneur comprise entre

30  $1 \times 10^{-6}\%$  à 10% en poids, préférentiellement de  $1 \times 10^{-5}\%$  à 0,1% en poids, encore avantageusement de  $1 \times 10^{-4}\%$  à 0,01% en poids, de matière sèche par

rapport au poids total de la composition, ladite composition comprenant en outre avantageusement un véhicule pharmaceutique approprié, avantageusement un véhicule dermatologique approprié.

[0103] D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront  
5 clairement à l'homme de l'art suite à la lecture de la description explicative qui fait référence à des exemples et aux figures qui sont donnés seulement à titre d'illustration et qui ne sauraient en aucune façon limiter la portée de l'invention.

[0104] Les exemples font partie intégrante de la présente invention et toute  
10 caractéristique apparaissant nouvelle par rapport à un état de la technique antérieure quelconque à partir de la description prise dans son ensemble, incluant les exemples, fait partie intégrante de l'invention dans sa fonction et dans sa généralité.

[0105] Ainsi, chaque exemple a une portée générale.

[0106] D'autre part, dans les exemples, et sauf indication contraire, la température  
15 est exprimée en degré Celsius et la pression est la pression atmosphérique.

#### Brève description des dessins

[0107] Les figures 1A-1B-1C représente 3 photographies obtenues par microscopie  
20 confocale d'une coupe histologique de peau reconstruite après immunomarquage de la filaggrine (en vert) : 1A-témoin non traité ; 1B-après traitement par 0,00001% (0,1 µg/ml) de peptide selon l'invention ; 1C- après traitement par 0,0001% (1 µg/ml) de peptide selon l'invention.

[0108] Les figures 2A-2B-2C représente trois photographies obtenues par  
25 microscopie confocale d'une coupe histologique de peau reconstruite après immunomarquage de l'EMILIN -1 (en vert) : 2A-témoin non traité ; 2B-après traitement par 0,00001% (0,1 µg/ml) de peptide selon l'invention ; 2C- après traitement par 0,0001% (1 µg/ml) de peptide selon l'invention.

[0109] [Fig. 3A-3B] Les figures 3A-3B représente deux photographies obtenues par  
30 microscopie confocale multiphotonique d'un derme reconstruit et visualisation du signal de seconde harmonique (SHG) (en blanc) : 3A-témoin non traité ; 3B- après traitement par 0,0001% (1 µg/ml) de peptide selon l'invention.

## Exemples

### **Exemple 1 : Différents modes d'obtention du peptide de SEQ ID N°1 TVFDGVLPRGQL**

#### 1.A) A partir d'un hydrolysât végétal :

- 5 [0110]Ce peptide de 12 acides aminés peut être obtenu à partir d'un hydrolysât de protéine de riz (*Oryza sativa*) obtenu par hydrolyse enzymatique avec une seule protéinase ou comme décrit dans la demande de brevet WO2017009484A1 pour l'obtention de la séquence SEQ ID N°349 ou comme décrit dans la demande de brevet WO2017009490A1 pour l'obtention de la SEQ ID N°245.

#### 10 1.B) Par synthèse chimique :

[0111]Le peptide selon l'invention a été obtenu par synthèse chimique à une pureté de 99,4% déterminé par HPLS-UV . L'identité du peptide selon l'invention a été confirmé par LC-MS par le spectre du peptide comportant des ions 1305,5 (M+H+) et 651 (M+2H+).

#### 15 1.C) A partir d'un fermentât de microorganisme recombinant

[0112]Un système d'expression du peptide selon l'invention couplé à des séquences signal d'exportation a été construit dans la levure *Saccharomyces cerevisiae* pour la production et la sécrétion du peptide dans le milieu de culture. La levure transgénique a été cultivée sur un milieu standard (SY-2) contenant du glucose  
20 comme source de carbone, du sulfate d'ammonium comme source d'azote et des minéraux (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaCl, CaCl<sub>2</sub>) ainsi que des vitamines et ayant un pH 4,1. Après préculture de 12h à 16h sur le milieu standard SY-2 pour atteindre une densité optique (DO) de 5-8, un bioréacteur a étéensemencé avec un taux d'inoculation de 7% (poids/poids) dans le milieu standard SY-2 par  
25 rapport au poids total levure et milieu de culture. La culture a été conduite à 30°C, le pH régulé à 4, la pression partielle en oxygène (pO<sub>2</sub>) régulée à 30% minimum par action sur l'agitation et une aération maximale de 0,3 VVM. Après une phase de 11h en fermentation dite batch, une phase de 37h en fermentation dite fed-batch a été conduite avec ajout de glucose et de sulfate d'ammonium.  
30 Après 48h de culture, le moût de fermentation est récupéré et centrifugé pour

5 récupérer le surnageant et éliminer la biomasse de levure. Ce surnageant a été concentré entre 5 et 10 fois par évaporation sous vide à 25°C, et du charbon actif a été ajouté à la concentration de 25% (poids/poids) de charbon actif par rapport à la masse sèche du concentrât. Après une pré-filtration pour éliminer le  
5 charbon actif et une filtration sur filtre de 0,22 µm, le liquide obtenu est lyophilisé pour obtenir une poudre avec une teneur en peptide selon l'invention de 2984 µg/g déterminée par HPLC-UV. L'identité du peptide a été confirmée par LC-MS par le spectre du peptide comportant les ions 1305,5 (M+H+) et 651 (M+2H+).

10 **Exemple 2 : Evaluation des propriétés du peptide selon l'invention sur la fibrillin -1 et sur l'EMILIN-1**

[0113]Un modèle de peau reconstruite en 3D (Mimeskin) a été utilisé pour évaluer la performance du peptide selon l'invention obtenu par synthèse chimique comme décrit dans l'exemple 1.B). Une quantité de  $2 \times 10^6$  fibroblastes a étéensemencée sur un support dermique de culture contenant un mélange de collagène, glycosaminoglycanes (GAG) et chitosan (Mimedisc) et cultivée en immersion à  
15 37°C avec 5% de CO<sub>2</sub> pendant 56 jours pour la phase de construction du derme, puis  $10^6$  kératinocytes ont étéensemencés et cultivés pendant 7 jours pour la phase de prolifération des kératinocytes. Ensuite, les modèles ont été placés à l'interface air-liquide pour la phase de différenciation des kératinocytes, et la culture a été poursuivie pendant 14 jours. Les cultures ont été traitées ou non (témoin non traité) avec le peptide selon l'invention en solution aqueuse à la dose de 0,1 µg/mL ou 1 µg/mL à partir du jour 2 et tous les 2 jours sauf lorsque les cellules ont étéensemencées. Chaque condition a été réalisée avec n = 4 (4 répliquats). Sur chaque condition et chaque répliquat, des coupes histologiques ont  
20 été réalisées à l'aide d'un cryostat. Après la fixation, les sections ont été immunomarquées pour la détection de la fibrilline-1 et de l'EMILIN-1 en fluorescence (Fig. 1A-1B-1C et 2A-2B-2C, en vert). Le bleu Evans a été utilisé comme contre-colorant pour la visualisation de la morphologie globale (en rouge). Les observations ont été réalisées à l'aide d'un microscope confocal à balayage laser (TCS-SP2, Leica) et le pourcentage d'occupation de surface de la protéine ciblée sur la surface du derme a été quantifié par analyse d'images. Les  
25  
30

résultats sont exprimés en pourcentage moyen comparé au témoin non traité standardisé à 100%. L'analyse statistique a été réalisée versus le témoin non traité après vérification de la normalité de la distribution des valeurs (Shapiro-Wilk test) avec le test t de Student. Le seuil de significativité est de 5%.

5 [0114]Après traitement aux doses de 0,1 µg/ml et 1 µg/ml, le peptide selon l'invention a stimulé la fibrilline-1 de +69% et +87% respectivement. Après traitement aux doses de 0,1 µg/ml et 1 µg/ml, le peptide selon l'invention a stimulé l'EMILIN-1 de +19% et +27% respectivement.

10 [0115]Cette augmentation du réseau de microfibrilles de fibrilline-1 dans la matrice extracellulaire est nettement observable dans les figures 1A-1B-1C.

[0116]Les figures 2A-2B-2C illustrent l'augmentation de l'EMILIN-1 qui est un ligand des microfibrilles participant à leur organisation correcte et leur fonctionnalité dans la matrice extracellulaire.

15 [0117]Le peptide selon l'invention permet donc d'augmenter la teneur en fibrilline 1 et Emilin-1 et donc l'organisation des microfibrilles élastiques.

### **Exemple 3 Evaluation des propriétés du peptide selon l'invention sur les fibres de collagène.**

[0118]Un modèle de derme reconstruite en 3D (Mimederm) a été utilisé pour évaluer la performance du peptide obtenu par synthèse chimique. 2x10<sup>6</sup>  
20 fibroblastes ont étéensemencés sur un support dermique de culture contenant un mélange de collagène, glycosaminoglycanes (GAG) et chitosan (Mimedisc) et cultivés en immersion à 37°C avec 5% de CO<sub>2</sub> pendant 56 jours. Les cultures ont été traitées ou non (témoin non traité) avec le peptide selon l'invention obtenu par synthèse chimique (décrit dans l'exemple 1.B) en solution aqueuse à la dose  
25 de 1 µg/mL à partir du jour 2 et tous les 2 jours. Chaque condition a été réalisée en n =3 (3 réplicats). Sur chaque condition et chaque réplicat, une analyse par microscopie confocale multiphotonique permettant la génération d'un signal de seconde harmonique (SHG) a été réalisée.

30 [0119]L'imagerie en SHG est une technique spécifique pour l'observation des fibrilles et fibres de collagène dans la matrice extracellulaire. Le collagène organisé en

fibrilles a une structure non-centrosymétrique qui est nécessaire pour produire un signal SHG. Le signal SHG est visualisé en blanc dans les figures 3A-3B (autofluorescence des cellules en surface et du support de la peau reconstruite visualisée en vert).

5 [0120]Les résultats sont exprimés en pourcentage moyen comparé au témoin non traité standardisé à 100%. L'analyse statistique a été réalisée versus le témoin non traité après vérification de la normalité de la distribution des valeurs (Shapiro-Wilk test) avec le test t de Student. Le seuil de significativité est de 5%.

[0121]Les Fig. 3A-3B illustrent la présence plus importante de fibres de collagène  
10 organisées dans la matrice extracellulaire du derme. On observe une intensité du signal SHG beaucoup plus importante sur Fig. 3B mettant en évidence une plus grande densité de fibres de collagène dans la matrice extracellulaire lorsque le peptide selon l'invention a été présent. L'analyse du volume occupé par le signal SHG montre également une augmentation de la quantité de ces fibres dans la  
15 matrice extracellulaire de +68% en présence du peptide selon l'invention par rapport au témoin non traité.

#### **Exemple 4 : Evaluation des propriétés du peptide selon l'invention sur la flexibilité du derme**

[0122]Un modèle de peau reconstruite en 3D (Mimeskin) a été utilisé pour évaluer la  
20 performance du peptide selon l'invention obtenu par fermentation d'une levure recombinante comme décrit dans l'exemple 1.C).  $2 \times 10^6$  fibroblastes ont étéensemencés sur un support dermique de culture contenant un mélange de collagène, glycosaminoglycanes (GAG) et chitosan (Mimedisc) et cultivés en immersion à 37°C avec 5% de CO<sub>2</sub> pendant 57 jours pour la phase de  
25 construction du derme, puis  $10^6$  kératinocytes ont étéensemencés et cultivés pendant 7 jours pour la phase de prolifération des kératinocytes. Ensuite, les modèles ont été placés à l'interface air-liquide pour la phase de différenciation des kératinocytes, et la culture a été poursuivie pendant 14 jours. Les cultures ont été traités ou non (témoin non traité) avec le peptide selon l'invention en  
30 solution aqueuse à la dose de 0,8 µg/mL ou 3 µg/mL à partir du jour 2 et tous les 2 jours sauf lorsque les cellules ont étéensemencées. Chaque condition a été

réalisée en  $n = 4$  (4 réplicats). Sur chaque condition et chaque réplicat, 3 coupes histologiques ont été réalisées à l'aide d'un cryostat, et des mesures du module élastique ont été réalisées par microscopie de force atomique (Atomic Force Microscopy, AFM) sur le derme avec une sonde conique de 0,5 N/m. Les résultats sont exprimés en valeur moyenne sur les différentes cryosections. Le module élastique (ou module de Young) est la quantité qui mesure la résistance d'un matériau à la déformation élastique lorsqu'une force lui est appliquée. Plus le module élastique du matériau est élevé, plus il est rigide. Inversement, plus il est bas, plus le matériau est flexible. Le test t de Student a été effectué et a montré des résultats significativement différents du résultat mesuré avec le modèle non traité ( $p < 0,001$ ) pour les deux doses testées. Les valeurs du module de Young en absence (non traité) ou en présence de peptide selon l'invention sont rassemblés dans le tableau 1 ci-dessous.

[0123][Tableau 1]

Conditions	Moyenne (en Pascal)
Non traité	15,1 KPa
Peptide 0,8 $\mu\text{g/ml}$	7,7 KPa
Peptide à 3 $\mu\text{g/ml}$	3,4 KPa

15

[0124]Les résultats montrent une amélioration de la flexibilité du derme.

**Exemple 5 : Evaluation des propriétés du peptide selon l'invention sur la fibuline-5 et sur la MFAP4**

[0125]Les fibres élastiques matures et fonctionnelles dans la MEC nécessitent l'assemblage de diverses glycoprotéines dont la fibuline-5 et la MFAP4 (Microfibril Associated Protein 4). Un essai sur culture de fibroblastes dermiques humains a été utilisé pour évaluer la performance du peptide selon l'invention obtenu par synthèse comme décrit dans l'exemple 1.B) sur la synthèse de ces glycoprotéines.

20

[0126] Des fibroblastes dermiques humains ont étéensemencés à  $5 \times 10^4$  cellules/cm<sup>2</sup> et cultivés avec un milieu défini (FGM) en immersion à 37°C avec 5% de CO<sub>2</sub> jusqu'à confluence. Lorsque la confluence a été atteinte, les cellules ont été incubées pendant 48h en présence ou absence (témoin non traité) du peptide selon l'invention (exemple 1.B) en solution aqueuse à la dose de 0,1 µg/mL et 1 µg/mL. Ensuite, les cellules ont été récupérées et lysées pour mesurer le taux de fibuline-5 dans le lysat. Le milieu de culture a été récupéré pour y mesurer le taux de MFAP4. La concentration dans les échantillons a été déterminée par un test BCA afin d'ajuster le dépôt de chaque échantillon à la même concentration en protéines pour l'analyse en western blot. La fibuline-5 et la MFAP4 ont été analysées par électrophorèse capillaire après incubation avec un anticorps primaire, immunomarquage avec un anticorps secondaire et mesure de la chimiluminescence. Chaque condition a été réalisée en n = 4 à 6 (4 à 6 réplicats). Les résultats sont exprimés en pourcentage moyen comparé au témoin non traité standardisé à 100%. L'analyse statistique a été réalisée versus le témoin non traité après vérification de la normalité de la distribution des valeurs (Shapiro-Wilk test) avec le test One Way ANOVA (méthode de Dunnett). Le seuil de significativité est de 5%.

[0127] Par rapport au témoin non traité, les taux de fibuline-5 et de MFAP4 ont été augmentés respectivement de +22% et de +38% à la dose de 0,1 µg/ml du peptide. Le peptide selon l'invention permet donc d'augmenter la teneur en fibuline-5 et de MFAP4 synthétisé par les fibroblastes et donc de contribuer à l'organisation des microfibrilles élastiques.

### **Exemple 6. Evaluation des propriétés du peptide selon l'invention sur la densité du derme**

[0128] Une population de 28 femmes âgées de 45 à 65 ans avec une peau de type I, II ou III selon l'échelle de Fitzpatrick s'est appliquée en héli-visage une crème sous forme d'émulsion comprenant une concentration finale en poids du peptide selon l'exemple 1.C) de 0,1% (p/p) par rapport au poids total de la formulation (Formulation exemple 7.c), ou sans ledit peptide remplacé par de l'eau (placebo), à raison de 2 applications par jour et ce, pendant 2 mois. L'évaluation de la

densité totale du derme a été réalisée sur les joues à l'aide d'un appareil appelé DUB Skin Scanner qui utilise le principe de l'échogénicité des ultrasons pour mesurer la densité de réseau de fibres de la matrice extracellulaire du derme. L'efficacité de la composition contenant le peptide selon l'exemple 1.C) a été comparée avec celle de l'émulsion dite placebo.

[0129] Les mesures de la densité totale du derme ont été réalisées au début de l'étude (D0) après un mois d'application (D28) et enfin après 2 mois d'application (D56). L'efficacité du peptide sur la densité totale du derme a été déterminée en comparant le % de variation après 28 et 56 jours d'application par rapport à D0 de la formulation contenant le peptide selon l'exemple 1.C) avec celui de la formule placebo. Les valeurs ont été exprimées en moyenne sur les volontaires analysés. L'analyse statistique a été réalisée après vérification de la normalité de la distribution des valeurs (Shapiro-Wilk test) avec le test t de Student. Le seuil de significativité est de 5% ( $p < 0,05$ ).

[0130] Après 28 et 56 jours, la densité totale du derme avec la formulation contenant le peptide selon l'exemple 1.C) a été augmentée de 4,9% ( $p > 0,05$ ) et de 12,9% ( $p < 0,05$ ) respectivement. Le peptide selon l'invention permet donc d'augmenter la densité du réseau de fibres dans la MEC.

### **Exemple 7 : Exemples de formulation**

[0131] Les proportions sont exprimées en % en poids total et les noms en majuscules correspondent aux noms INCI des ingrédients.

#### 7.a)

[0132] [Tableau 2]

<b>nom INCI</b>	<b>Quantité (% en poids total)</b>
eau	qsf 100,00
Olus oil (huile végétale)	4,00
Coco-Caprylate/Caprates	4,00
Dycaprylyl Ether	4,00
Sodium Stearoyl Glutamate	1,00

Sodium Polyacrylate	1,00
Hydrogenated Vegetable Glycerides	1,00
conservateur	qs
peptide selon l'invention selon l'exemple 1c	0,50

7.b)

[0133][Tableau 3]

<b>nom INCI</b>	<b>Quantité (% en poids total)</b>
eau	qs 100
Gomme de xanthane	10,00
Coco caprylate/caprato	5,00
Cetearyl Alcool	3,50
Glycérine	3,00
Triglycéride Caprylique/Caprique	3,00
Pentylène glycol	2,00
Polyacrylate de sodium (et) dicaprylyl carbonate (et) polyglyceryl-3 caprate	1,20
Sucrose Polystearate (et) Cetyl Palmitate	1,00
Phenoxyéthanol (et) Ethylhexylglycérine	0,50
Diméthicone	0,50
Disodium Cetearyl Sulfosuccinate	0,20
peptide selon l'invention selon l'exemple 1b	0,0001

5

7.c)

[0134][Tableau 4]

<b>INCI Name</b>	<b>Quantité (% en poids total)</b>
eau	80,27
Coco-Caprylate	6,50
Dimethyl Isosorbide	2,00
Polysorbate-20	2,00
Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	2,00
Glycerin	2,00
Sodium Lauryl Glucose Carboxylate (et) Lauryl Glucoside	1,75
Sodium Polyacrylate	1,50
Phenoxyethanol (and) Ethylhexylglycerin	1,1
Maltodextrine	0,60
Peptide selon l'invention selon l'exemple 1c	0,10
Xanthan Gum	0,10
Sodium Stearoyl Glutamate	0,08

[0135]Le peptide utilisé dans le cadre de l'invention est celui présenté dans le tableau 5 ci –après :

5 [0136][Tableau 5]

<b>Numéro de séquence</b>	<b>Séquence</b>
SEQ ID N°1	TVFDGVLTPGQL

## Revendications

- 5 [Revendication 1] Utilisation cosmétique non thérapeutique du peptide de SEQ ID N°1 et/ou de ses homologues, dérivés et/ou sels pour améliorer les fibres de la matrice extracellulaire du derme de la peau saine et/ou des muqueuses saines.
- [Revendication 2] Utilisation selon la revendication 1 pour améliorer la structure et/ou l'organisation et/ou la densité des fibres de collagène et/ou élastiques de la matrice extracellulaire du derme.
- 10 [Revendication 3] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour augmenter la densité et/ou la flexibilité de la peau saine et/ou des muqueuses saines.
- [Revendication 4] Utilisation selon l'une quelconque des revendications pour améliorer l'ancrage des phanères, préférentiellement en prévenir et/ou 15 ralentir la chute, encore préférentiellement des cheveux.
- [Revendication 5] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour augmenter la quantité de fibrilline 1 dans les fibres de la MEC du derme sain et/ou pour augmenter la quantité d'EMILIN-1 dans les fibres de la MEC du derme sain et/ou pour augmenter la quantité des fibres 20 de collagène dans la matrice extracellulaire du derme sain, pour augmenter la synthèse de fibuline 5 et/ou de MFAP4 par les fibroblastes du derme sain.
- [Revendication 6] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le peptide est sous la forme du peptide de SEQ ID N°1 pur à au moins 50% (p/p).
- 25 [Revendication 7] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans laquelle le peptide de SEQ ID N°1 est sous la forme d'un hydrolysat peptidique de *Oryza sativa*, en particulier enrichi en peptide de SEQ ID N°1, préférentiellement sous forme liquide.
- [Revendication 8] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 30 6 dans laquelle le peptide de SEQ ID N°1 est sous la forme d'un fermentât de microorganisme en produisant, préférentiellement choisi parmi les levures recombinantes du Genre *Pichia* ou *Saccharomyces*.

[Revendication 9] Utilisation selon la revendication précédente dans laquelle la levure est *Saccharomyces cerevisiae*.

[Revendication 10] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le peptide de SEQ ID N°1 et/ou ses homologues, dérivés et/ou sels se trouve sous la forme d'une composition cosmétique le comprenant et comprenant en outre avantageusement un véhicule cosmétique approprié.

[Revendication 11] Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que le peptide de SEQ ID N°1 est présent dans la composition cosmétique en une teneur comprise entre  $1 \times 10^{-6}\%$  à 10% en poids, préférentiellement de  $1 \times 10^{-5}\%$  à 0,1% en poids, encore avantageusement de  $1 \times 10^{-4}\%$  à 0,01% en poids de matière sèche par rapport au poids total de la composition.

[Revendication 12] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'il s'agit d'une utilisation par voie topique

[Revendication 13] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle est destinée au soin des peaux et/ou muqueuses sensibles et/ou sensibilisées.

[Revendication 14] Procédé de soin et/ou traitement cosmétique non thérapeutique caractérisé en ce qu'il comprend l'application par voie topique sur au moins une zone de peau saine, avantageusement de cuir chevelu sain, et/ou de muqueuse saine, du peptide de SEQ ID N°1 et/ou de ses homologues, sels et/ou dérivés, pour améliorer les fibres de la matrice extracellulaire du derme de la peau saine et/ou des muqueuses saines, notamment la structure et/ou l'organisation et/ou la densité des fibres de collagène et/ou élastiques de la matrice extracellulaire du derme.

[Revendication 15] Procédé selon la revendication précédente pour augmenter la densité et/ou la flexibilité de la peau saine et/ou des muqueuses saines.

[Revendication 16] Procédé de soin cosmétique selon l'une quelconque des revendications 14 ou 15 dans lequel le peptide de SEQ ID N°1 et/ou ses homologues et/ou sels et/ou dérivés est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 6 à 11.

[Revendication 17] Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16 dans lequel la zone de peau et/ou muqueuse est choisi parmi le cuir chevelu, le visage, les mains, les bras, le décolleté, les jambes, le cou, le dos, les épaules, le ventre, les poignets, les avant-bras, les chevilles, les cuisses, la nuque, les plis articulaires et/ou des aisselles, les muqueuses labiales.

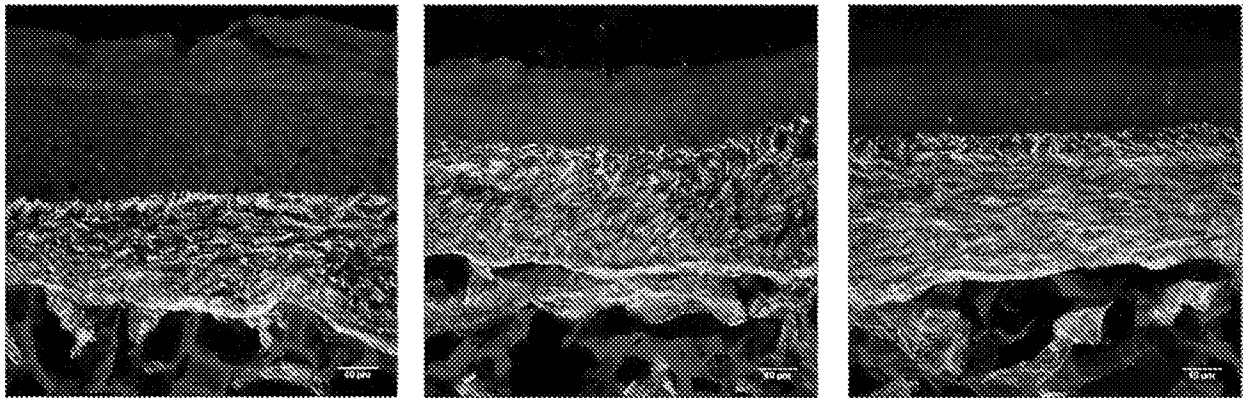
[Revendication 18] Peptide de SEQ ID N°1 et/ou ses homologues et/ou sels et/ou dérivés pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie associée à une baisse de fibres de la MEC et/ou à une diminution de la teneur en Fibrilline -1 et/ou de la teneur en EMILIN -1 et/ou à une diminution de la quantité des fibres de collagène et/ou l'une quelconque de leurs combinaisons, notamment l'élastose solaire.

[Revendication 19] Peptide de SEQ ID N°1 pour son utilisation selon la revendication 18 caractérisé en ce que le peptide de SEQ ID N°1 et/ou ses homologues est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 6 à 9.

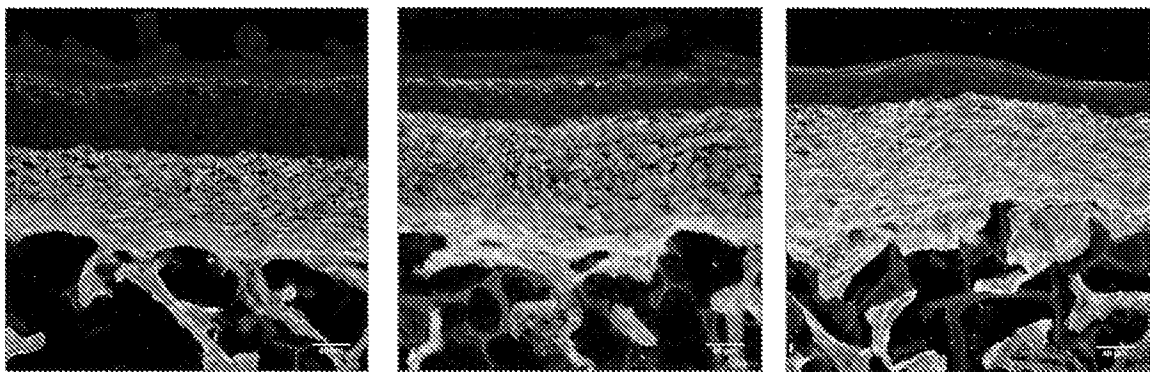
[Revendication 20] Peptide de SEQ ID N°1 pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 18 ou 19, caractérisé en ce que le peptide est présent dans une composition pharmaceutique en une teneur comprise entre  $1 \times 10^{-6}\%$  à 10% en poids, préférentiellement de  $1 \times 10^{-5}\%$  à 0,1% en poids, encore avantageusement de  $1 \times 10^{-4}\%$  à 0,01% en poids, de matière sèche par rapport au poids total de la composition, ladite composition comprenant en outre avantageusement un véhicule pharmaceutique approprié.

⋮

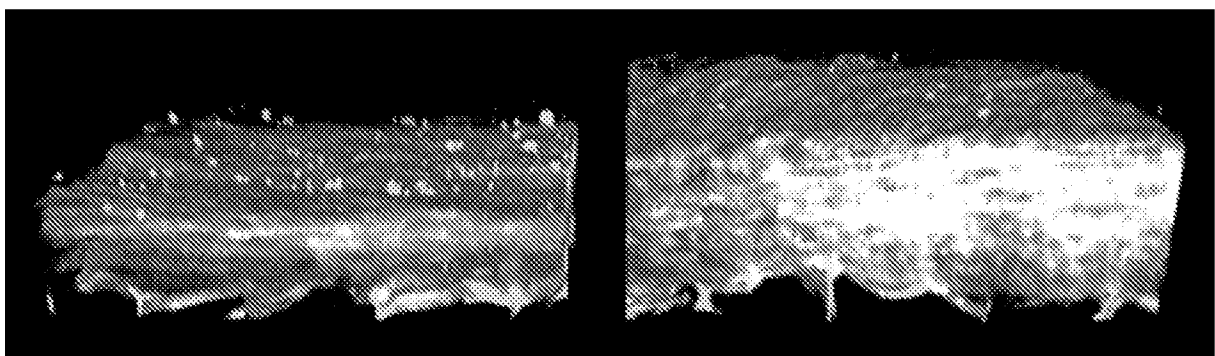
[Fig. 1A-1B-1C]



[Fig. 2A-2B-2C]



[Fig. 3A-3B]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/FR2023/051646**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>A61K 36/899</i> (2006.01)i; <i>A61K 38/01</i> (2006.01)i; <i>A61Q 19/00</i> (2006.01)i; <i>A61K 8/64</i> (2006.01)i; <i>A61P 17/00</i> (2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K; A61Q; A61P		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017009490 A1 (NURITAS LTD [IE]) 19 January 2017 (2017-01-19) cited in the application	1-20
Y	abstract page 1, line 5 - page 51, line 20 examples 1-4 claims 1-19	1-20
X	US 2019029939 A1 (KHALDI NORA [IE] ET AL) 31 January 2019 (2019-01-31)	1-20
Y	abstract page 1, paragraph 0001 - page 22, paragraph 0343 examples 1-6 claims 1-31 sequences 10,349	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>07 February 2024</b>		Date of mailing of the international search report <b>29 February 2024</b>
Name and mailing address of the ISA/EP <b>European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands</b> Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer <b>Camilleri, Alain</b>  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2023/051646

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022069844 A1 (BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE SAS [FR]) 07 April 2022 (2022-04-07)	1-20
Y	abstract page 1, line 1 - page 26, line 30 examples 1-13 claims 1-23 sequence 1	1-20
X	HAGAWA HITOMI ET AL. "Selective concentration of antimicrobial peptides to heat-treated porous silica gel using adsorption/desorption" <i>JOURNAL OF BIOSCIENCE AND BIOENGINEERING, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL</i> , Vol. 133, No. 2, 27 November 2021 (2021-11-27), pages 161-167, [retrieved on 2021-11-27] DOI: 10.1016/J.JBIOSEC.2021.11.002 ISSN: 1389-1723, XP086944949	1-20
Y	abstract page 161, left-hand column, paragraph 1 - page 167, left-hand column, paragraph 4	1-20
X	EP 1656970 A1 (OREAL [FR]) 17 May 2006 (2006-05-17)	1-20
Y	abstract page 1, paragraph 0001 - page 7, paragraph 0052 examples 1-4 claims 1-24	1-20
X	FR 2915383 A1 (VINCIENCE SA [FR]) 31 October 2008 (2008-10-31)	1-20
Y	abstract page 1, line 1 - page 11, line 31 examples 1-6 claims 1-14	1-20
X	FR 2915380 A1 (VINCIENCE SA [FR]) 31 October 2008 (2008-10-31)	1-20
Y	abstract page 1, line 1 - page 11, line 30 examples 1-7 claims 1-14	1-20
X	anonymous. "V6.4 Firming Extract for Body" 09 May 2013 (2013-05-09), abstract No. Database accession no. 2011373, Retrieved from: GNPD [online] MINTEL XP093051844	1-20
Y	abstract	1-20

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
  - a.  forming part of the international application as filed:
    - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
    - on paper or in the form of an image file.
  - b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
  - c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
    - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
    - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/FR2023/051646**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017009490	A1	19 January 2017	AU	2016293135	A1	01 February 2018
				AU	2021202478	A1	20 May 2021
				BR	112018000655	A2	18 September 2018
				CA	2992382	A1	19 January 2017
				CA	3175595	A1	19 January 2017
				CN	108135960	A	08 June 2018
				CN	113512102	A	19 October 2021
				DK	3590523	T3	20 December 2021
				EP	3118216	A1	18 January 2017
				EP	3322429	A1	23 May 2018
				EP	3590523	A1	08 January 2020
				EP	3998276	A2	18 May 2022
				EP	4219521	A2	02 August 2023
				ES	2904459	T3	05 April 2022
				JP	2018528259	A	27 September 2018
				JP	2021073238	A	13 May 2021
				JP	2024001108	A	09 January 2024
				KR	20180035829	A	06 April 2018
				KR	20220092650	A	01 July 2022
				US	2019046599	A1	14 February 2019
				US	2019321436	A1	24 October 2019
				US	2021353707	A1	18 November 2021
				US	2023355704	A1	09 November 2023
WO	2017009486	A1	19 January 2017				
WO	2017009489	A1	19 January 2017				
WO	2017009490	A1	19 January 2017				
<hr/>							
US	2019029939	A1	31 January 2019	AU	2016293129	A1	01 February 2018
				AU	2021202423	A1	13 May 2021
				BR	112018000660	A2	14 May 2019
				CA	2992378	A1	19 January 2017
				CN	108348568	A	31 July 2018
				CN	114835784	A	02 August 2022
				DK	3322430	T3	29 June 2020
				EP	3322430	A1	23 May 2018
				EP	3747425	A1	09 December 2020
				EP	3954700	A1	16 February 2022
				ES	2806989	T3	19 February 2021
				JP	7288026	B2	06 June 2023
				JP	2018523703	A	23 August 2018
				JP	2022009415	A	14 January 2022
				JP	2023109950	A	08 August 2023
				KR	20180029237	A	20 March 2018
				KR	20210120134	A	06 October 2021
				KR	20230132623	A	15 September 2023
				US	2019029939	A1	31 January 2019
				US	2020060956	A1	27 February 2020
				US	2022233425	A1	28 July 2022
				WO	2017009484	A1	19 January 2017
				<hr/>			
WO	2022069844	A1	07 April 2022	BR	112023006002	A2	02 May 2023
				CN	116322637	A	23 June 2023

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/FR2023/051646**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				EP 4221678 A1	09 August 2023
				FR 3114744 A1	08 April 2022
				KR 20230074492 A	30 May 2023
				WO 2022069844 A1	07 April 2022
EP	1656970	A1	17 May 2006	EP 1656970 A1	17 May 2006
				FR 2877568 A1	12 May 2006
				JP 2006137755 A	01 June 2006
FR	2915383	A1	31 October 2008	NONE	
FR	2915380	A1	31 October 2008	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2023/051646

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> <b>INV. A61K36/899 A61K38/01 A61Q19/00 A61K8/64 A61P17/00</b> <b>ADD.</b>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) <b>A61K A61Q A61P</b>		
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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés) <b>EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<b>WO 2017/009490 A1 (NURITAS LTD [IE])</b> 19 janvier 2017 (2017-01-19) cité dans la demande	1-20
Y	abrégé page 1, ligne 5 - page 51, ligne 20 exemples 1-4 revendications 1-19	1-20
X	----- <b>US 2019/029939 A1 (KHALDI NORA [IE] ET AL)</b> 31 janvier 2019 (2019-01-31)	1-20
Y	abrégé page 1, alinéa 0001 - page 22, alinéa 0343 exemples 1-6 revendications 1-31 séquences 10, 349	1-20
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	
<input checked="" type="checkbox"/>	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'appartenant 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'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention 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
7 février 2024		29/02/2024
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <b>Camilleri, Alain</b>

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2023/051646

### Cadre N° I Séquence(s) de nucléotides ou d'acides aminés (suite du point 1.c de la première feuille)

1. En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale, la recherche internationale a été effectuée sur la base d'un listage des séquences :
  - a.  faisant partie de la demande internationale telle que déposée.
  - b.  remis postérieurement à la date de dépôt international aux fins de la recherche internationale (règle 13<sup>ter</sup>.1.a),  
 accompagné d'une déclaration selon laquelle le listage des séquences ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée.
2.  En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale, le présent rapport a été établi dans la mesure où une recherche valable pouvait être effectuée en l'absence d'un listage des séquences conforme à la norme ST.26 de l'OMPI.
3. Commentaire complémentaires:

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	WO 2022/069844 A1 (BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE SAS [FR]) 7 avril 2022 (2022-04-07)	1-20
Y	abrégé page 1, ligne 1 - page 26, ligne 30 exemples 1-13 revendications 1-23 séquence 1	1-20
X	HAGAWA HITOMI ET AL: "Selective concentration of antimicrobial peptides to heat-treated porous silica gel using adsorption/desorption", JOURNAL OF BIOSCIENCE AND BIOENGINEERING, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 133, no. 2, 27 novembre 2021 (2021-11-27), pages 161-167, XP086944949, ISSN: 1389-1723, DOI: 10.1016/J.JBIOOSC.2021.11.002 [extrait le 2021-11-27]	1-20
Y	abrégé page 161, colonne de gauche, alinéa 1 - page 167, colonne de gauche, alinéa 4	1-20
X	EP 1 656 970 A1 (OREAL [FR]) 17 mai 2006 (2006-05-17)	1-20
Y	abrégé page 1, alinéa 0001 - page 7, alinéa 0052 exemples 1-4 revendications 1-24	1-20
X	FR 2 915 383 A1 (VINCIENCE SA [FR]) 31 octobre 2008 (2008-10-31)	1-20
Y	abrégé page 1, ligne 1 - page 11, ligne 31 exemples 1-6 revendications 1-14	1-20
X	FR 2 915 380 A1 (VINCIENCE SA [FR]) 31 octobre 2008 (2008-10-31)	1-20
Y	abrégé page 1, ligne 1 - page 11, ligne 30 exemples 1-7 revendications 1-14	1-20
X	DATABASE GNPD [Online] MINTEL; 9 mai 2013 (2013-05-09), anonymous: "V6.4 Firming Extract for Body", XP093051844, Database accession no. 2011373	1-20
Y	abrégé	1-20

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2023/051646

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication			
WO 2017009490	A1	19-01-2017	AU 2016293135	A1 01-02-2018			
			AU 2021202478	A1 20-05-2021			
			BR 112018000655	A2 18-09-2018			
			CA 2992382	A1 19-01-2017			
			CA 3175595	A1 19-01-2017			
			CN 108135960	A 08-06-2018			
			CN 113512102	A 19-10-2021			
			DK 3590523	T3 20-12-2021			
			EP 3118216	A1 18-01-2017			
			EP 3322429	A1 23-05-2018			
			EP 3590523	A1 08-01-2020			
			EP 3998276	A2 18-05-2022			
			EP 4219521	A2 02-08-2023			
			ES 2904459	T3 05-04-2022			
			JP 2018528259	A 27-09-2018			
			JP 2021073238	A 13-05-2021			
			JP 2024001108	A 09-01-2024			
			KR 20180035829	A 06-04-2018			
			KR 20220092650	A 01-07-2022			
			US 2019046599	A1 14-02-2019			
			US 2019321436	A1 24-10-2019			
			US 2021353707	A1 18-11-2021			
			US 2023355704	A1 09-11-2023			
			WO 2017009486	A1 19-01-2017			
			WO 2017009489	A1 19-01-2017			
			WO 2017009490	A1 19-01-2017			
			US 2019029939	A1	31-01-2019	AU 2016293129	A1 01-02-2018
						AU 2021202423	A1 13-05-2021
						BR 112018000660	A2 14-05-2019
						CA 2992378	A1 19-01-2017
CN 108348568	A 31-07-2018						
CN 114835784	A 02-08-2022						
DK 3322430	T3 29-06-2020						
EP 3322430	A1 23-05-2018						
EP 3747425	A1 09-12-2020						
EP 3954700	A1 16-02-2022						
ES 2806989	T3 19-02-2021						
JP 7288026	B2 06-06-2023						
JP 2018523703	A 23-08-2018						
JP 2022009415	A 14-01-2022						
JP 2023109950	A 08-08-2023						
KR 20180029237	A 20-03-2018						
KR 20210120134	A 06-10-2021						
KR 20230132623	A 15-09-2023						
US 2019029939	A1 31-01-2019						
US 2020060956	A1 27-02-2020						
US 2022233425	A1 28-07-2022						
WO 2017009484	A1 19-01-2017						
WO 2022069844	A1	07-04-2022	BR 112023006002	A2 02-05-2023			
			CN 116322637	A 23-06-2023			
			EP 4221678	A1 09-08-2023			
			FR 3114744	A1 08-04-2022			
			KR 20230074492	A 30-05-2023			
			WO 2022069844	A1 07-04-2022			
EP 1656970	A1	17-05-2006	EP 1656970	A1 17-05-2006			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

**PCT/FR2023/051646**

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		FR 2877568 A1	12-05-2006
		JP 2006137755 A	01-06-2006
-----			
FR 2915383	A1	31-10-2008	AUCUN
-----			
FR 2915380	A1	31-10-2008	AUCUN
-----			