

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 921 836**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **07 58108**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 36/00** (2006.01), A 61 K 8/97, A 61 P 7/10,  
A 61 Q 19/00

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 05.10.07.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 10.04.09 Bulletin 09/15.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SOCIETE INDUSTRIELLE LIMOU-  
SINE D'APPLICATION BIOLOGIQUE, DITESILAB  
Société par actions simplifiée — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : PAUFIQUE JEAN.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : AQUINOV.

⑤4 **UTILISATION D'UN PRINCIPE ACTIF COMBINANT DES PRINCIPES ACTIFS ISSUS DE MEDICAGO SATIVA ET  
DE LUPINUS ALBUS POUR LUTTER CONTRE LES POCHES SOUS LES YEUX.**

⑤7 L'objet de l'invention est l'utilisation d'un principe actif  
comprenant l'association d'au moins un principe actif issu  
de *Medicago sativa* et d'au moins un principe actif issu de  
*Lupinus albus*, pour la préparation d'une composition cos-  
métique et/ou dermopharmaceutique destinée à lutter con-  
tre les poches sous les yeux. L'invention couvre également  
un principe actif comprenant au moins un principe actif issu  
de *Medicago sativa* et au moins un principe actif issu de *Lu-  
pinus albus*, un procédé d'obtention, ainsi que les composi-  
tions cosmétiques incluant un principe actif comprenant au  
moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et au moins  
un principe actif issu de *Lupinus albus*.

FR 2 921 836 - A1



**UTILISATION D'UN PRINCIPE ACTIF COMBINANT DES PRINCIPES  
ACTIFS ISSUS DE MEDICAGO SATIVA ET DE LUPINUS ALBUS POUR  
LUTTER CONTRE LES POCHEs SOUS LES YEUX**

La présente invention concerne l'utilisation d'un produit comprenant l'association d'au moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et d'au moins un principe actif issu de *Lupinus albus*, en tant que principe actif pour une activité cosmétique anti-poche sous les yeux.

5 L'invention se rapporte également à un principe actif associant des principes actifs issus de *Medicago sativa* et de *Lupinus albus*, à un procédé d'obtention, ainsi qu'à des compositions cosmétiques et/ou dermatopharmaceutiques incluant un principe actif comprenant l'association de principes actifs issus de *Medicago sativa* et *Lupinus albus*.

10 L'apparition de poches sous les yeux est un désordre cosmétique lié à l'extrême sensibilité du contour de l'œil. Très expressifs et très fragiles, les yeux et leur contour trahissent en effet la fatigue accumulée et sont le miroir du vieillissement cutané et de certains aléas de la vie.

Or, cette manifestation disgracieuse, qui peut se voir même chez des personnes  
15 jeunes, est souvent difficile à faire disparaître.

C'est pourquoi l'objectif de la présente invention est de lutter contre l'aspect inesthétique des « poches » sous les yeux.

Les poches sous les yeux sont de deux types : les poches d'eau, qui apparaissent avec le stress ou le manque de sommeil, et les poches de graisse qui sont souvent  
20 de nature héréditaire.

Les poches d'eau sont la conséquence d'une infiltration et d'une accumulation d'eau dans le tissu dermique au cours de la nuit. Dans les heures qui suivent le lever, les poches s'atténuent grâce à la gravité et aux circulations sanguine et lymphatique, mais les gonflements répétés étirent la peau sous les yeux et à long  
5 terme la fait vieillir plus rapidement. Avec l'âge les poches deviennent plus marquées et tardent à s'estomper au cours de la journée.

Les poches de graisse, quant à elles, sont liées à la graisse naturellement présente sous la peau du contour de l'œil qui migre et s'accumule sous l'œil, là où la peau est la plus lâche.

10 Par ailleurs, les poches sous les yeux peuvent aussi résulter de troubles hémodynamiques importants : l'épiderme se gonfle en raison d'un excès d'eau dans le milieu interstitiel, et forme un œdème omniprésent.

Quelle qu'en soit l'origine, trois facteurs sont principalement impliqués dans l'apparition de poches sous les yeux :

15 - une perméabilité accrue des capillaires laissant échapper une quantité d'eau trop importante dans les tissus environnants provoquant le gonflement de l'œil et l'apparition d'un œdème,

- un ralentissement du drainage lymphatique qui n'est plus suffisant pour éliminer les fluides en excès du tissu interstitiel, et

20 - le vieillissement cutané qui conduit à un relâchement et à une perte de densité et de fermeté de la peau, qui se distend et apparaît comme trop grande et trop lâche.

Actuellement, il n'existe pas de produits satisfaisants qui permettent d'atténuer visiblement les poches sous les yeux.

25 Il existe donc un besoin pour un produit anti-poche efficace, tenant compte à la fois des particularités anatomiques et physiologiques du contour de l'œil et des facteurs responsables du phénomène.

C'est ce à quoi répond la présente invention en proposant d'utiliser un actif capable à la fois de limiter le relâchement cutané, de décongestionner et de drainer le contour de l'œil en stimulant la circulation lymphatique.

En particulier, l'invention vise l'utilisation d'un principe actif comprenant  
5 l'association d'au moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et d'au moins un principe actif issu de *Lupinus albus*, pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatopharmaceutique destinée à lutter contre les poches sous les yeux.

La circulation lymphatique est un système de drainage qui permet de maintenir  
10 l'équilibre hydrique du tissu cutané. Le transport lymphatique est sous le contrôle de nombreux facteurs dont des substances circulantes appartenant notamment à deux systèmes antagonistes dans les parois capillaires du tissu cutané : le système rénine-angiotensine (SRA) et le système kinine-kallicréine. Ces deux systèmes sont régulés par l'enzyme de conversion de  
15 l'angiotensine (ECA).

L'ECA est capable de transformer l'angiotensine I en angiotensine II, effecteur central du SRA. L'angiotensine II activée, stimule la pression sanguine et induit une augmentation de la perméabilité vasculaire, ainsi qu'une augmentation de la rétention hydro-sodée.

20 L'ECA est également capable d'inactiver la bradykinine issue de l'hydrolyse des kinogènes par les kallicréines. La bradykinine présente une activité vasodilatatrice et est impliquée dans la régulation du flux lymphatique en augmentant la fréquence des contractions des vaisseaux lymphatiques.

C'est pourquoi, la présente invention propose d'utiliser l'association de principes  
25 actifs issus de *Medicago sativa* et de *Lupinus albus*, pour inhiber l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ECA, et par conséquent relancer la circulation lymphatique et favoriser l'élimination des fluides interstitiels en

excès. L'œdème, cause majeure de l'apparition de poches sous les yeux, est ainsi limité, et le volume des poches est diminué.

Par ailleurs, on sait que la peau du contour de l'œil est particulièrement fragile, de par son extrême finesse et sa pauvreté en glandes sébacées. De plus, les  
5 paupières, pour assurer des battements de cils et des contractions répétées, subissent constamment une activité musculaire importante, qui sollicite fortement le tissu cutané et notamment la matrice extracellulaire du derme, support mécanique, responsable des propriétés biomécaniques cutanée.

Ces facteurs anatomiques et physiologiques, associés à une mauvaise hygiène de  
10 vie et aux premiers signes de fatigue et de vieillissement marquent le contour de l'œil, et la peau se laisse distendre et devient lâche. Le vieillissement conduit notamment à une réduction de l'activité métabolique des fibroblastes et par conséquent à un faible renouvellement des fibres de collagène. Parallèlement, les activités des métalloprotéinases matricielles MMPs s'emballent et entraînent une  
15 dégradation excessive de la matrice extracellulaire. La peau perd alors de sa souplesse, de son élasticité, s'affaisse puis devient lâche. Les poches s'alourdissent et s'accroissent.

Aussi, afin de répondre à son objectif, la présente invention propose d'utiliser un principe actif combinant des principes actifs issus de *Medicago sativa* et de  
20 *Lupinus albus*, pour renforcer la peau du contour de l'œil, à la fois en stimulant la synthèse de collagène en vue de redensifier le tissu cutané, et en réduisant la synthèse des MMP-1 responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire pour préserver son intégrité.

L'utilisation d'un principe actif combinant au moins un principe actif issu de  
25 *Medicago sativa* et au moins un principe actif issu de *Lupinus albus*, permet donc d'atténuer les poches sous les yeux de manière efficace, à la fois :

- en favorisant le drainage lymphatique par inhibition de l'activité de l'ECA,

et

- en luttant contre le relâchement cutané, par stimulation de la synthèse de collagène I et inhibition de la synthèse des MMP-1.

Ainsi en réduisant l'œdème au niveau du contour de l'œil et en améliorant les propriétés biomécaniques de la peau du contour de l'œil, le principe actif selon  
5 l'invention permet de diminuer le volume des poches, d'augmenter la tonicité et la fermeté de la peau et de diminuer le relâchement cutané.

Selon un autre aspect, l'invention vise une composition cosmétique ou dermatopharmaceutique destinée à un effet anti-poches, contenant un principe actif associant au moins un principe actif de *Medicago sativa* et au moins un  
10 principe actif issu de *Lupinus albus*.

La composition selon l'invention peut contenir de 0,01 à 20 % d'un principe actif comprenant au moins un principe actif de *Medicago sativa* et au moins un principe actif issu de *Lupinus albus*.

L'administration d'une telle composition est de préférence effectuée par voie  
15 topique.

La composition selon l'invention peut se présenter sous forme de crèmes, émulsions huile-dans-eau, eau-dans-huile ou émulsions multiples, solutions, suspensions ou encore poudres.

La présente invention est maintenant décrite en s'appuyant sur un exemple de  
20 procédé d'obtention de principes actifs comprenant au moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et au moins un principe actif issu de *Lupinus albus*, particulièrement adaptés, et sur des résultats de tests effectués à partir ces actifs.

#### 25 1/ PROCÉDE D'OBTENTION D'UN PRINCIPE ACTIF SELON L'INVENTION :

Le procédé d'obtention selon l'invention comprend au moins une étape de mélange d'un premier actif primaire obtenu à partir de *Medicago sativa*, avec un second actif primaire obtenu à partir de *Lupinus albus*.

Préférentiellement, le mélange est réalisé par introduction en volume d'au moins un quart du second principe actif primaire et au plus trois quarts du premier actif primaire.

Si nécessaire, après mélange on réalise une clarification et une stabilisation ainsi qu'une filtration stérilisante.

Selon un mode de réalisation préféré, la préparation du premier principe actif primaire comprend les étapes suivantes :

- solubilisation de semences de *Medicago sativa* dans l'eau,
- hydrolyse(s) enzymatique(s)
- 10 - inactivation enzymatique par traitement thermique
- séparation des phases soluble et insoluble, et
- filtration.

Préférentiellement, la préparation du second principe actif primaire comprend les étapes suivantes :

- 15 - solubilisation de farine de *Lupinus albus* dans l'eau,
- hydrolyse(s) enzymatique(s),
- inactivation enzymatique par traitement thermique,
- séparation des phases soluble et insoluble,
- ultrafiltration, et
- 20 - concentration.

## 2/ CARACTERISATION D'UN PRINCIPE ACTIF SELON L'INVENTION :

Le principe actif selon l'invention est riche en oligopeptides et en oligosaccharides. Le rapport oligopeptides sur oligosaccharides est supérieur à 50%.

25 Le principe actif selon l'invention présente un certain nombre d'autres caractéristiques.

### 2-1/ Matières sèches :

On mesure le taux de matières sèches par passage à l'étuve à 105°C en présence de sable d'un échantillon de poids initial donné jusqu'à obtention d'un poids constant.

- 5 Le taux de matières sèches est compris entre 20 et 250 g/l, plus particulièrement entre 45 et 65 g/l.

### 2-2/ Mesure du pH :

Le pH mesuré par la méthode potentiométrique à température ambiante conduit à des valeurs comprises entre 4 et 9, plus particulièrement entre 6 et 7.

10

### 2-3/ Détermination de la teneur en protéines

La teneur en protéines totales est déterminée par la méthode de LOWRY.

Le taux de protéines est compris entre 14 et 175 g/l, plus particulièrement entre 31 et 45 g/l.

15

### 2-4/ Caractérisation de la fraction protéique

La caractérisation et la quantification de la fraction protéique du principe actif selon l'invention sont réalisées par FPLC (Fast Protein Liquid Chromatography).

Le chromatogramme du principe actif selon l'invention montre qu'il est composé majoritairement de peptides de poids moléculaire inférieur à 5000 Daltons.

20

### 2-5/ Identification de la fraction active

Pour déterminer la ou les fractions actives, le principe actif selon l'invention est séparé en 4 fractions en fonction de leur masse moléculaire, selon les seuils de coupure :

25

- Fraction 1 : masse moléculaire supérieure à 5000 Da,

- Fraction 2 : masse moléculaire comprise entre 2000 Da et 5000 Da
- Fraction 3 : masse moléculaire comprise entre 243 et 2000 Da
- Fraction 4 : masse moléculaire inférieure à 243 Da.

On compare ensuite la capacité d'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) de chacune des fractions du principe actif selon l'invention.

Testés à la même concentration, la fraction 3 et le principe actif selon l'invention non fractionné, présentent la même activité inhibitrice de l'ECA. Par conséquent, ce sont majoritairement les composés de la fraction 3, constituée environ à 70% d'oligopeptides et à 30% d'oligosaccharides de masse moléculaire inférieure à 2000 Da, qui confèrent au principe actif selon l'invention son efficacité.

### 3/EVALUATION DE L'EFFET D'UN PRINCIPE ACTIF ASSOCIANT DES PRINCIPES ACTIFS

#### 15 ISSUS DE MEDICAGO SATIVA ET DE LUPINUS ALBUS

##### 3-1/ Evaluation de l'effet sur le drainage lymphatique

Cette étude a pour objectif d'évaluer la capacité du principe actif selon l'invention, associant des principes actifs issus de deux plantes, à inhiber l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et ainsi stimuler le drainage lymphatique.

L'activité inhibitrice de l'ECA est déterminée d'après la méthode de HORIC qui repose sur la mesure spectrofluorométrique d'un composé formé au cours de la réaction enzymatique utilisant le substrat : hippuryl-histidyl-leucine (HHL).

Le mode opératoire se déroule en 3 étapes :

- 25 - une première étape d'hydrolyse enzymatique,
- une étape de dérivatisation avec un agent fluorescent, et
- une dernière étape de mesure de la fluorescence, calculs et interprétation des résultats.

Le test est réalisé sur le principe actif selon l'invention, sur une référence positive et sur l'eau (le témoin).

La mesure de fluorescence est réalisée avec un fluorimètre aux longueurs d'onde d'excitation de 330nm et d'émission de 450nm.

- 5 Les résultats obtenus sont présentés en pourcentage d'inhibition de l'ECA dans le tableau suivant :

		Inhibition de l'ECA/ Témoin en %
Référence positive	1%	52
Principe actif selon l'invention	0,4%	49
Principe actif selon l'invention	1%	67
Principe actif selon l'invention	2%	77

- 10 On constate que le principe actif associant au moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et un principe actif issu de *Lupinus albus* selon l'invention, testé à 2%, permet d'inhiber l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de 77%.

- En outre ce principe actif selon l'invention, qui associe au moins un extrait de  
 15 *Medicago sativa* et un extrait de *Lupinus albus*, présente une efficacité plus importante qu'un extrait de *Medicago sativa* seul ou qu'un extrait de *Lupinus albus* seul.

### 3-2/ Evaluation de l'effet sur le relâchement cutané

- 20 a- Etude de la synthèse du collagène I sur fibroblastes humains normaux

Le but de cette étude est d'évaluer l'effet du principe actif selon l'invention, associant des principes actifs issus de deux plantes, sur la synthèse de collagène I, composant majeur du derme.

L'étude est réalisée sur des fibroblastes humains normaux, selon le protocole opératoire qui suit.

A J1, les fibroblastes humains normaux sont ensemencés dans un milieu complet, puis incubés en atmosphère humide.

- 5 A J2, les fibroblastes sont traités avec le principe actif selon l'invention à 0,075%, 0,15% et 0,75%, ou une solution de vitamine C à 0,25µg/ml dilués dans le milieu de culture.

A J3, les surnageants sont récupérés et stockés.

On réalise ensuite un dosage ELISA, dont les résultats sont présentés ci-

10 dessous :

	Synthèse de collagène I (ng/m)	Variation du taux de collagène I/ Témoin(%)
Témoin	34	
Vitamine C	131	285
Principe actif selon l'invention 0,075%	93	173
Principe actif selon l'invention 0,15%	109	220
Principe actif selon l'invention 0,75%	130	282

Ces résultats montrent que testés à 0,75%, l'association d'un principe actif issu de *Medicago sativa* et d'un principe actif issu de *Lupinus albus* stimule significativement la synthèse du collagène I par les fibroblastes humains normaux de 282%. En outre, cet effet est dose-dépendant et comparable à celui obtenu avec la vitamine C testée à 0,25µg/ml.

#### b- Activité anti-MMP-1 sur fibroblastes humains normaux

Cette étude a pour but de déterminer la capacité inhibitrice du principe actif selon l'invention, associant des principes actifs issus de deux plantes, sur la  
20 synthèse de MMP-1, métalloprotéinases matricielle responsable de la

dégradation des fibres de collagène I et III.

L'étude est réalisée sur fibroblastes humains soumis à une exposition UVA. Les UVA sont responsables de l'augmentation importante du taux de MMPs au niveau de la matrice extracellulaire.

5 Le mode opératoire est décrit en suivant.

A J1, les fibroblastes humains normaux sontensemencés puis incubés.

A J4, les cellules sont traitées par irradiation UVA, en présence ou non du principe actif selon l'invention à 0,75% et 1,50.

A J6, les surnageants cellulaires sont récupérés et un dosage des MMP-1 est  
10 réalisé à l'aide d'un kit ELISA.

Les résultats obtenus sont exprimés dans le tableau qui suit :

		Taux de MMP-1 (pg/µg protéines)	Taux de MMP-1 /Témoin irradié (%)
Témoin non irradié		24,5	
Témoin irradié		50	
Principe actif selon l'invention	0,15%	26	-48
Principe actif selon l'invention	0,75%	19	-62

On constate que le principe actif selon l'invention à 1,5% inhibe de 62% la synthèse des MMP-1 induites par une irradiation UVA.

15

### 3-3/ Evaluation de l'effet anti-poches

#### a- Effet sur l'œdème présent au niveau des poches

Le but de cette étude est de quantifier in vivo l'effet du principe actif selon l'invention, associant des principes actifs issus de deux plantes, formulé à 5% en  
20 émulsion contre placebo, sur la présence d'un œdème au niveau des poches sous les yeux.

L'étude est réalisée sur 20 volontaires sains de sexe féminin.

Les mesures sont réalisées à l'aide d'un MoistureMeter-D, qui génère une onde électromagnétique à haute fréquence envoyée par une sonde sur la peau. L'onde électromagnétique réfléchi est enregistrée et on obtient une constante diélectrique proportionnelle au contenu en eau du tissu mesuré. Plus la valeur de

5 cette constante est élevée et plus le contenu en eau du tissu est important.

Le protocole de l'étude est décrit en suivant.

Entre J-15 et J0, les volontaires ne doivent s'appliquer aucun produit cosmétique au niveau du contour de l'œil.

10 A J0, on détermine deux zones cutanées symétriques au niveau des paupières inférieures et on réalise des mesures de l'œdème sur ces zones.

Entre J0 et J27, le placebo et le principe actif selon l'invention formulés sont appliqués biquotidiennement.

A J28, on réalise à nouveau des mesures de l'œdème sur les deux zones.

15 Entre J28 et J55, le placebo et le principe actif selon l'invention formulés sont appliqués biquotidiennement.

A J56, on réalise une dernière série de mesures.

Les résultats obtenus pour le principe actif selon l'invention montrent une variation par rapport aux résultats obtenus avec le placebo de -1,3% à J28 et

20 de -2,8% à J56.

Ainsi, dans les conditions de cette étude, on constate qu'après 56 jours d'applications biquotidiennes, le principe actif selon l'invention formulé à 5% en émulsion, réduit significativement l'œdème présent au niveau des poches.

Cet effet est observé chez 61% des volontaires.

25 b- Effet sur la surface des poches

Le but de cette étude est d'évaluer l'effet anti-poche du principe actif selon l'invention formulé à 5% en émulsion contre placebo.

L'étude est réalisée sur 20 volontaires sains de sexe féminin.

L'évolution de la surface des poches est quantifiée à l'aide de photographies numériques des deux profils des volontaires dans des conditions d'éclairage standardisé et reproductible. La surface des poches est évaluée grâce à un logiciel. Le contour de la poche aux différents temps de mesure est tracé et la  
5 superficie des poches est exprimée en pixels.

Le protocole de l'étude est décrit en suivant.

Entre J-15 et J0, les volontaires ne doivent s'appliquer aucun produit cosmétique au niveau du contour de l'œil.

A J0, on détermine deux zones cutanées symétriques au niveau des paupières  
10 inférieures et on réalise des photos de chacune de ces zones.

Entre J0 et J27, le placebo et le principe actif selon l'invention formulés sont appliqués biquotidiennement.

A J28, on réalise à nouveau des photos des deux zones.

Entre J28 et J55, le placebo et le principe actif selon l'invention formulés sont  
15 appliqués biquotidiennement.

A J56, on réalise une dernière série de photos.

Les résultats obtenus pour le principe actif selon l'invention montrent une variation par rapport aux résultats obtenus avec le placebo de -5,1% à J28 et de -5,7% à J56.

20 Ainsi, dans les conditions de cette étude, on constate qu'après 56 jours d'applications biquotidiennes, le principe actif selon l'invention formulé à 5% en émulsion, réduit significativement la surface des poches.

Cet effet est observé chez 67% des volontaires.

#### c- Effet sur les propriétés biomécaniques de la peau

25 Le but de cette étude est d'évaluer in vivo l'efficacité du principe actif selon l'invention formulé à 5% en émulsion contre placebo, sur les propriétés biomécaniques de la peau au niveau des paupières inférieures.

L'étude est réalisée sur 20 volontaires sains de sexe féminin.

Les mesures sont réalisées à l'aide d'un cutomètre qui permet d'aspirer la peau dans l'orifice d'une sonde par une dépression constante pendant une durée constante. Plusieurs aspirations successives sont effectuées et la profondeur de pénétration de la peau dans la sonde est mesurée par le biais de deux prismes optiques. A partir des courbes obtenues, on détermine divers paramètres caractéristiques des propriétés biomécaniques de la peau, dont :

- le paramètre X, qui permet d'apprécier la tonicité : si X augmente, la tonicité augmente,
- le paramètre R0, qui permet d'apprécier la fermeté : si R0 augmente la peau est plus ferme, et
- le paramètre R4, qui permet d'apprécier la fatigabilité : si R4 diminue, « l'effet fatigue » de la peau est moins important.

Le protocole opératoire de l'étude est le suivant.

Entre J-15 et J0, les volontaires ne doivent s'appliquer aucun produit cosmétique au niveau du contour de l'œil.

A J0, on détermine deux zones cutanées symétriques au niveau des paupières inférieures et on réalise des mesures des propriétés biomécaniques de la peau sur ces zones.

Entre J0 et J27, le placebo et le principe actif selon l'invention, formulés sont appliqués biquotidiennement.

A J28, on réalise à nouveau des mesures des propriétés biomécaniques de la peau sur les deux zones.

Entre J28 et J55, le placebo et le principe actif selon l'invention formulés sont appliqués biquotidiennement.

A J56, on réalise une dernière série de mesures.

Les résultats obtenus pour le principe actif selon l'invention en fonction de ceux obtenus avec le placebo sont présentés dans le tableau suivant :

	Variation / Placebo (%)	
	J28	J56
Paramètre RO (fermeté)	+14	+14
Paramètre -X (tonicité)	+21	+23
Paramètre R4 (fatigabilité)	-20	-28

On constate que dans les conditions de cette étude, après 56 jours d'applications biquotidiennes et en comparaison au placebo, le principe actif selon l'invention formulé à 5% en émulsion, au niveau du contour de l'œil, augmente la fermeté de la peau de 14%, augmente la tonicité cutanée de 23% et diminue la fatigabilité de la peau de 28%.

#### 3-4/ Evaluation subjective de l'effet anti-poches

10 Cette étude a pour objectif d'évaluer et de quantifier les sensations ressenties lors de l'utilisation biquotidienne du principe actif selon l'invention formulé à 5% en émulsion et testé contre placebo pendant 2 mois.

L'étude est réalisée sur 20 volontaires sains de sexe féminin.

15 Les sensations ressenties par les volontaires sont évaluées à l'aide d'un questionnaire.

Le pourcentage du cumul des réponses « d'accord » et « tout à fait d'accord » est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Cumul des réponses « d'accord » et « tout à fait d'accord » (%)	
	Principe actif selon l'invention	Placebo
Cette émulsion rend ma peau plus ferme	41	29

Avec cette émulsion, mes yeux sont moins fatigués	50	29
Avec cette émulsion mon regard paraît plus jeune	32	19
Avec cette émulsion mes poches sont moins gonflées	64	38
Avec cette émulsion mes poches sont moins prononcées	50	38
Avec cette émulsion mes poches sont drainées	41	29

On constate qu'après 2 mois de traitement, les volontaires trouvent que leurs poches sont moins gonflées et moins prononcées. Elles notent également une amélioration du drainage.

- 5 En outre, les volontaires ont également constaté que le traitement avec le principe actif selon l'invention permettait d'améliorer la fermeté cutanée, que les yeux sont moins fatigués et le regard plus jeune.

10 4/ COMPOSITION COSMETIQUE INCLUANT UN PRINCIPE ACTIF ASSOCIANT DES PRINCIPES ACTIFS ISSUS DE MEDICAGO SATIVA ET DE LUPINUS ALBUS SELON L'INVENTION :

15 La présente invention couvre aussi les compositions cosmétiques incluant un principe actif comprenant l'association d'au moins un principe actif issu de Medicago sativa et d'au moins un principe actif issu de Lupinus albus, dans différentes formes galéniques, notamment gel, solution, émulsion, crème....

Il convient alors d'analyser la stabilité des formes galéniques incluant un principe actif comprenant l'association d'au moins un principe actif issu de Medicago sativa et d'au moins un principe actif issu de Lupinus albus selon l'invention, ceci dans des proportions comprises entre 1 et 5 %.

- 20 La stabilité est caractérisée par une absence de précipitation de l'extrait, une absence de crémage et une absence de déphasage.

On peut citer des formulations ayant montré une stabilité physique incluant 5% d'un principe actif selon l'invention.

- Gel limpide :
- Carbopol : 0,5% avec Triéthanolamine : qsp  
pH=6,5
  - Glycérol : 10,0%
  - Propylène glycol : 10,0%
  - Conservateur : 1,0%
  - Principe actif selon l'invention: 5,0%
  - Eau : 73,5%
- 5
- Gel opaque :
- Sépigel 305 : 3,0%
  - Lanol 99 : 12,0%
  - Conservateur : 1,0%
  - Principe actif selon l'invention : 5,0%
  - Eau : 79,0%
- 10
- Gel émulsionné :
- Montanov 202 : 3,0%
  - Isopropyl palmitate : 10,0%
  - Sepigel 305 : 2%
  - Conservateur : 1,0%
  - Principe actif selon l'invention : 5,0%
  - Eau : 79,0%
- 15
- Emulsion non ionique :
- Montane 60 : 2,0%
  - Montanox 60 : 4,0%
  - Isopropyl myristate : 8,0%
  - Paraffin wax 130/135 : 3%
  - Conservateur : 1,0%
  - Principe actif selon l'invention : 5,0%
  - Eau : 77,0%
- 20
- 25

Emulsion anionique :

- Acide stéarique : 7% Triethanolamine qsp pH=8
- Ritaphyl ICS : 20,0%
- Conservateur : 1,0%
- Principe actif selon l'invention : 5,0%

5 - Eau : 67,0%

Emulsion cationique :

- Quaternium-82 : 5,0%
- Alcool cétylique : 1,0%
- Gemseal 60 : 8,0%
- Alcool cétéarylique : 1,0%

10 - PEG 100 stéarate : 1,0%

- Conservateur : 1,0%
- Principe actif selon l'invention : 5,0%
- Eau : 78,0%

De plus, des tests ont montré la compatibilité du principe actif avec les matières premières utilisées en cosmétique.

On peut également citer quelques exemples de compositions cosmétiques incluant un principe actif associant au moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et au moins un principe actif issu de *Lupinus albus* selon l'invention :

- Emulsion contour de l'oeil :

20	Glycérol (Univar)	3%
	Butylène Glycol (Univar)	6%
	Montanov 202 (Seppic)	3%
	Simulsol 165 (Seppic)	2%
	Arlatone 2121 (ICI)	1%
25	Cettafine (Laserson)	1%
	Lanol 1688 (Seppic)	5%
	DC 200 (Dow Corning)	1%
	Conservateurs	0,7%

	19		
		Principe actif selon l'invention	5%
		Eau	72,3%
		- Gel :	
		Carbopol ETD 2020 (Noveon)	0,4%
5		Satiaxane CX930 (Degussa)	0,17%
		Glycérol (Univar)	3%
		NaOH	qsp pH=6,6
		Conservateur	0,7%
		Principe actif selon l'invention	5%
10		Eau	90,73%
		- Fluide :	
		Glycérol (Univar)	4%
		Ritastearic (Rita)	7%
		Ritaphyl ICS (Rita)	8%
15		DUB IPM (Stéarinerie Dubois)	4%
		TEA Care(Laserson)	qsp pH=6,5
		Sepigel 305 (Rita)	3,5%
		Conservateur	0,7%
		Principe actif selon l'invention	5%
20		Eau	67,8%

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un principe actif comprenant l'association d'au moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et d'au moins un principe actif issu de *Lupinus albus*, pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatopharmaceutique destinée à lutter contre les poches sous les yeux.
- 5        2. Utilisation d'un principe actif selon la revendication 1, pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatopharmaceutique destinée à stimuler le drainage lymphatique pour réduire l'œdème au niveau du contour de l'œil.
- 10       3. Utilisation d'un principe actif selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'il inhibe l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- 15       4. Utilisation d'un principe actif selon l'une des précédentes revendications, pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatopharmaceutique destinée à lutter contre le relâchement cutané pour améliorer les propriétés biomécaniques de la peau du contour de l'œil.
- 20       5. Utilisation d'un principe actif selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'il stimule la synthèse de collagène I et inhibe la synthèse des MMP-1.
- 25       6. Principe actif comprenant l'association d'au moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et d'au moins un principe actif issu de *Lupinus albus*, adapté pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il contient des oligosaccharides et des oligopeptides et en ce que le rapport oligopeptides sur oligosaccharides est supérieur à 50%.
7. Principe actif selon la revendication 6, caractérisé par :
  - un taux de matières sèches compris entre 20 et 250 g/l,
  - un pH compris entre 4 et 9, et
  - une teneur en protéines comprise entre 14 et 175 g/l.

8. Principe actif selon la revendication 6 ou 7, caractérisé par :

- un taux de matières sèches compris entre 45 et 65 g/l,
- un pH compris entre 6 et 7, et
- une teneur en protéines comprise entre 31 et 45 g/l.

5 9. Procédé d'obtention d'un principe actif adapté pour l'utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une étape de mélange d'un premier actif primaire obtenu à partir de *Medicago sativa*, avec un second actif primaire obtenu à partir de *Lupinus albus*.

10 10. Procédé d'obtention d'un principe actif selon la revendication 9, caractérisé en ce que le mélange est réalisé par introduction en volume d'au moins un quart du second principe actif primaire et au plus trois quarts du premier actif primaire.

15 11. Procédé d'obtention d'un principe actif selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisé en ce que la préparation du premier principe actif primaire à partir de *Medicago sativa*, comprend les étapes suivantes :

- solubilisation de semences de *Medicago sativa* dans l'eau,
- hydrolyse(s) enzymatique(s)
- inactivation enzymatique par traitement thermique
- séparation des phases soluble et insoluble, et
- 20 - filtration.

12. Procédé d'obtention d'un principe actif selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que la préparation du second principe actif primaire à partir de *Lupinus albus*, comprend les étapes suivantes :

- solubilisation de farine de *Lupinus albus* dans l'eau,
- 25 - hydrolyse(s) enzymatique(s),
- inactivation enzymatique par traitement thermique,
- séparation des phases soluble et insoluble,
- ultrafiltration, et

- concentration.

13. Composition cosmétique et/ou dermopharmaceutique comprenant un principe actif associant au moins un principe actif issu de *Medicago sativa* et au moins un principe actif issu de *Lupinus albus*, destinée à une activité anti-poches sous les yeux, adaptée pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de crèmes, émulsions huile-dans-eau, émulsions eau-dans-huile, émulsions multiples, solutions, suspensions ou poudres.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 703801  
FR 0758108

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
E	WO 2007/122421 A (BOOTS CO PLC [GB]; GRAY DAVID ALISTAIR [GB]; LONG STEWART PAUL [GB]; W) 1 novembre 2007 (2007-11-01) * exemple 3 *	6-13	A61K36/00 A61K8/97 A61P7/10 A61Q19/00
X	JP 2004 131500 A (FANCL CORP; ATTENIR CORP) 30 avril 2004 (2004-04-30) * abrégé *	1-13	
X	EP 1 559 417 A (LIMOUSINE D APPLIC BIOLOG SILA [FR]) 3 août 2005 (2005-08-03) * le document en entier *	1-13	
X	US 5 770 223 A (BONTE FREDERIC [FR] ET AL) 23 juin 1998 (1998-06-23) * colonne 1, ligne 9-30 * * colonne 2, ligne 1-67; exemple 15 *	1-13	
X	US 2004/101580 A1 (MSIKA PHILIPPE [FR] ET AL) 27 mai 2004 (2004-05-27) * alinéas [0001], [0011], [0012]; revendications 11-14; exemple VII *	1-13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	WO 98/47479 A (PHARMASCIENCE LAB [FR]; MSIKA PHILIPPE [FR]; RANCUREL ALAIN [FR]; MONT) 29 octobre 1998 (1998-10-29) * page 2, ligne 17-19 * * page 3, ligne 9-17 * * page 4, ligne 1- - page 5, ligne 4 * * exemples *	1-13	A61K A61Q
A	WO 2005/102259 A (EXPANSCIENCE LAB [FR]; CHOULOT JEAN CHRISTOPHE [FR]; PICCIRILLI ANTOIN) 3 novembre 2005 (2005-11-03) * page 3, ligne 24-28 * * page 4, ligne 27-31 * * page 8, ligne 7-19 *	1-13	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 juillet 2008		Mitchell, Gemma	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 703801  
FR 0758108

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	<p>JOUANDEAUD M ET AL: "THE INFLUENCE OF OLIGOSACCHARIDES ON SKIN AGING: AN ALTERNATIVE TO RETINOIDS" COSMETICS &amp; TOILETRIES, WHEATON, IL, US, vol. 119, no. 6, 1 juin 2004 (2004-06-01), pages 67/68,70,72-74,76, XP008034377 ISSN: 0361-4387 * le document en entier * -----</p>	1-13	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</p>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 juillet 2008		Mitchell, Gemma	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0758108 FA 703801**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17-07-2008

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007122421 A	01-11-2007	AUCUN	
JP 2004131500 A	30-04-2004	AUCUN	
EP 1559417 A	03-08-2005	FR 2865647 A1 US 2005208160 A1	05-08-2005 22-09-2005
US 5770223 A	23-06-1998	AUCUN	
US 2004101580 A1	27-05-2004	US 2005148498 A1	07-07-2005
WO 9847479 A	29-10-1998	AU 7535298 A CA 2258800 A1 EP 0914090 A1 FR 2762512 A1 JP 2000514835 T US 6146616 A	13-11-1998 29-10-1998 12-05-1999 30-10-1998 07-11-2000 14-11-2000
WO 2005102259 A	03-11-2005	CN 1960703 A EP 1761240 A1 FR 2868703 A1 US 2008050458 A1	09-05-2007 14-03-2007 14-10-2005 28-02-2008