

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 13.07.00.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.01.02 Bulletin 02/03.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

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

72 Inventeur(s) : ALLEC JOSIANE et CLEREN NATHA-
LIE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : L'OREAL.

54 COMPOSITION, NOTAMMENT COSMETIQUE, COMPRENANT LA DHEA ET/OU UN PRECURSEUR OU
DERIVE, ET AU MOINS UN COMPOSE AUGMENTANT LA SYNTHESE DES GLYCOSAMINOGLYCANES.

57 L'invention se rapporte à une composition compre-
nant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la
DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologi-
que de celle-ci, en association avec au moins un composé
augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes ou un ex-
trait naturel en contenant.

Cette composition peut être utilisée à des fins cosméti-
ques, pour prévenir ou traiter les signes de vieillissement cu-
tané, en particulier la perte de souplesse et/ou la
sécheresse de la peau et/ou le relâchement cutané.

De préférence, le précurseur de DHEA est la diosgénine
et le composé augmentant la synthèse des glycosaminogly-
canes est un extrait de *Padinapavonica*.

FR 2 811 563 - A1



L'invention se rapporte à une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un composé augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes, ou un extrait naturel en contenant, ainsi qu'à ses utilisations cosmétiques.

5

Il est connu que les signes du vieillissement cutané ont à la fois des causes chronologiques (vieillissement génétiquement programmé), et des facteurs additionnels aggravants tels que l'exposition au rayonnement UV et surtout les carences hormonales survenant lors de la ménopause. Ils se traduisent par des modifications de l'état de la peau généralement

10 constatées par les femmes et confirmées par des études cliniques, à savoir :

- une perte de fermeté, de rebond, d'élasticité et de volume cutané et, à un âge plus avancé, un aspect papyracé de la peau,
- une sécheresse de la peau avec perte de souplesse, apparition de squames et de
- 15 rugosités,
- une perte d'éclat du teint qui devient terne, et l'apparition de taches brunes.

Ces modifications sont essentiellement dues à un ralentissement et à un déséquilibre du fonctionnement cutané, qui se traduit par une « atrophie » de l'ensemble des assises de la

20 peau. On observe ainsi une diminution de la qualité du derme (élastine, collagène, glycosaminoglycanes) et une perte de consistance de la matrice extracellulaire ; une diminution de l'épaisseur de l'épiderme (ralentissement du renouvellement cellulaire) ; un ralentissement de la production de lipides et des protéines de structure épidermique ; un déséquilibre de la desquamation ; et une réduction du contenu en eau de la peau.

25

Or, on cherche constamment des moyens de contrer, ou tout du moins de retarder, l'apparition de ces signes de vieillissement et de paraître ainsi plus jeune plus longtemps.

La Demanderesse a maintenant découvert que la qualité de la peau pouvait être préservée et améliorée en associant la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés à un agent augmentant

30 la synthèse des glycosaminoglycanes.

La DHEA, ou déhydroépiandrostérone, est un stéroïde naturel produit essentiellement par les glandes corticosurrénales. Elle est connue pour sa capacité à promouvoir la kératinisation de

l'épiderme (JP-07 196 467), ou encore dans le traitement des peaux sèches, en raison de son aptitude à augmenter la production endogène et la sécrétion de sébum et à renforcer l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). Il a également été décrit dans le brevet US-5,843,932 l'utilisation de la DHEA pour remédier à l'atrophie du derme par inhibition de la

5 perte de collagène et de tissu conjonctif. Il a enfin été proposé d'utiliser le sulfate de DHEA pour traiter différents signes du vieillissement tels que les rides, la perte d'éclat de la peau et le relâchement cutané (EP-0 723 775).

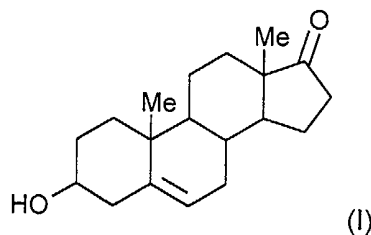
Toutefois, à la connaissance de la Demanderesse, il n'a encore jamais été suggéré

10 d'associer la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés à un composé augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes.

L'invention a donc pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou

15 biologique de celle-ci, en association avec au moins un composé augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes.

La DHEA a la formule (I) suivante :



Elle est par exemple disponible auprès de la société AKZO NOBEL.

Par précurseurs de la DHEA, on entend ses précurseurs biologiques qui sont susceptibles de

25 se transformer en DHEA au cours du métabolisme, ainsi que ses précurseurs chimiques qui peuvent se transformer en DHEA par réaction chimique exogène. Des exemples de précurseurs biologiques sont la $\Delta 5$ -prégnénolone, la 17α -hydroxy prégnénolone et le sulfate de 17α -hydroxy prégnénolone, sans que cette liste soit limitative. Des exemples de précurseurs chimiques sont les sapogénines et leurs dérivés, tels que la diosgénine (ou

30 spirost-5-èn-3-beta-ol), l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, le smilagénine et la

sarsapogénine, ainsi que les extraits végétaux en contenant, en particulier le fenugrec et les extraits de Dioscorées telles que la racine d'igname sauvage ou Wild Yam, sans que cette liste soit limitative.

- 5 Selon une forme d'exécution préférée, l'analogue de DHEA est présent dans la composition selon l'invention sous forme d'un extrait d'igname sauvage, tel que celui commercialisé par la société ACTIVE ORGANICS sous la dénomination commerciale Actigén Y.

- Par dérivés de la DHEA, on entend aussi bien ses dérivés biologiques que ses dérivés chimiques. Comme dérivés biologiques, on peut citer notamment le $\Delta 5$ -androstène-3,17-diol et la $\Delta 4$ -androstène-3,17-dione, sans que cette liste soit limitative. Comme dérivés chimiques, on peut citer notamment les sels de DHEA, en particulier les sels hydrosolubles, tels que le sulfate de DHEA. On peut citer également les esters, tels que les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA décrits notamment dans US-5,736,537 ou les autres
- 10 chimiques. Comme dérivés biologiques, on peut citer notamment le $\Delta 5$ -androstène-3,17-diol et la $\Delta 4$ -androstène-3,17-dione, sans que cette liste soit limitative. Comme dérivés chimiques, on peut citer notamment les sels de DHEA, en particulier les sels hydrosolubles, tels que le sulfate de DHEA. On peut citer également les esters, tels que les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA décrits notamment dans US-5,736,537 ou les autres
- 15 esters tels que le salicylate, l'acétate, le valérate (ou n-heptanoate) et l'énanthate de DHEA. On peut également citer les dérivés de DHEA (carbamates de DHEA, esters de 2-hydroxy malonate de DHEA et esters d'amino-acides de DHEA) décrits dans la demande FR 00/03846 au nom de la Demanderesse. Cette liste n'est évidemment pas limitative.

- 20 Les précurseurs et dérivés biologiques et chimiques de DHEA seront désignés ci-dessous par "analogues de DHEA".

- La DHEA et/ou ses analogues peuvent être présents en une quantité allant de 0,0001 à 20% en poids, et de préférence de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la
- 25 composition.

- Les glycosaminoglycanes sont des polysaccharides anioniques synthétisés par les fibroblastes et qui sont liés à des polypeptides pour former des protéoglycanes faisant partie intégrante de la matrice extracellulaire du derme (tissu conjonctif) avec les collagènes, l'élastine et d'autres glycoprotéines. Les principaux glycosaminoglycanes sont l'acide
- 30 hyaluronique et les chondroïtine sulfates. Ils contribuent à assurer l'hydratation, la souplesse et la distribution des fibres de collagène et participent donc à prévenir l'assèchement de la peau et améliorer sa tonicité.

Par "composé augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes", on entend donc tout composé susceptible de stimuler la production des glycosaminoglycanes, en particulier de l'acide hyaluronique et des chondroïtines sulfates, par les fibroblastes.

- 5 Selon l'invention, le composé augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes est de préférence présent sous forme d'extrait naturel. Des exemples de tels extraits naturels comprennent certains extraits d'algues ou de levures, en particulier : (a) un extrait de *Padina pavonica* qui est une algue brune vivant dans les eaux peu profondes de la Méditerranée, disponible notamment auprès de la société ALBAN MULLER INTERNATIONAL sous la
- 10 dénomination commerciale HPS3 ; et (b) un extrait de *Saccharomyces cerevisiae* disponible notamment auprès de la société SILAB sous la dénomination commerciale Firmalift ou auprès de la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin.

- L'extrait naturel contenant le composé augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes
- 15 représente par exemple de 0,0001 à 20%, et de préférence de 0,001 à 5%, du poids total de la composition selon l'invention.

- Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, la composition renferme en outre au moins un inhibiteur de métalloprotéinase, tel que le lycopène, les isoflavones, leurs dérivés
- 20 ou les extraits végétaux en contenant, en particulier les extraits de soja (commercialisé par exemple par la société ICHIMARU PHARCOS sous la dénomination commerciale Flavostérone SB), de trèfle rouge, de lin, de kakkon ou de sauge. En variante ou en plus, la composition selon l'invention peut contenir un agent stimulant la croissance et/ou le métabolisme des fibroblastes, tel que des protéines ou polypeptides végétaux, extraits
- 25 notamment du soja (par exemple un extrait de soja commercialisé par la société LSN sous la dénomination Eleseryl SH-VEG 8 ou commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Raffermine), et/ou un agent favorisant la différenciation et/ou la croissance et/ou le métabolisme des kératinocytes, tel que le rétinol ou ses dérivés ou certains extraits végétaux tels qu'un extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous
- 30 la dénomination commerciale Structurine, et/ou un agent stimulant la microcirculation cutanée tel qu'un extrait d'orange amère commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Remoduline.

La concentration de ces agents additionnels facultatifs dans la composition selon l'invention peut varier de 0,0001 à 20% en poids et est de préférence comprise entre 0,001 et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.

- 5 La composition selon l'invention peut également contenir un agent favorisant la synthèse de collagène, tel que l'acide ascorbique ou ses dérivés, un agent exfoliant tel que les α - ou β -hydroxyacides, un agent protecteur ou filtre UV, un agent améliorant la barrière cutanée tel que des céramides, et/ou un agent hydratant tel que des polyols ou le pantothénate de calcium.

10

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, la composition contient un extrait d'igname sauvage, un extrait de *Padina pavonica* et au moins un extrait de soja riche en isoflavones et/ou en protéines.

- 15 Selon un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention contient en variante ou en plus un extrait de lupin riche en protéines.

La composition selon l'invention est destinée à une application topique sur la peau et renferme, de ce fait, un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la

20

La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, et elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

25

- 30 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage pour la peau.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées de l'association d'actifs selon l'invention.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 2 à 80 % en poids, et de préférence de 3 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le co-émulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

20

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite) ou des beurres (beurre de karité).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme

gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

La composition selon l'invention peut être utilisée à des fins cosmétiques, pour prévenir ou
5 traiter les signes de vieillissement cutané, en particulier la perte de souplesse et/ou la sécheresse de la peau et/ou le relâchement cutané.

La présente invention a donc également pour objet un procédé cosmétique de prévention et/ou de traitement des signes de vieillissement cutané, comprenant l'administration par voie
10 topique de la composition précédemment décrite.

L'invention sera mieux comprise, et ses avantages ressortiront mieux, à la lumière des exemples suivants, qui sont donnés à titre illustratif, et sans limitation. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral.

15

EXEMPLES

20 Exemple 1 : Emulsion sous forme de crème

	Mélange d'alcool cétéarylique et de glucoside cétéarylique	4	%
	Mélange de stéarate de glycéryle et stéarate de PEG-100	1	%
	Alcool cétylique	0,5	%
25	Benzoate d'alkyles en C ₁₂₋₁₅	2	%
	Polyisobutène hydrogéné	5	%
	Vaseline	2	%
	Huiles végétales	3,5	%
	Cire de silicone	2	%
30	Silicone volatile	5	%
	Extrait de <i>Padina pavonica</i>	1	%
	Extrait d'igname sauvage	0,7	%
	Extrait de soja riche en isoflavones	1	%
	PEG-20	1	%

	Alcool	3	%
	Glycérol	7	%
	Gélifiants	1,5	%
	Filtres UVA et UVB	12,5	%
5	Neutralisant	1,5	%
	Conservateurs	QS	
	Eau	QSP 100	%

10 Exemple 2 : Emulsion sous forme de fluide

	Mélange de stéarate de glycéryle et stéarate de PEG-100	3	%
	Alcool cétylique	0,5	%
	Acide stéarique	0,6	%
15	Triglycérides caprylique et caprique	2	%
	Benzoate d'alkyles en C ₁₂₋₁₅	2	%
	Octyldodecanol	0,5	%
	Extrait de Saccharomyces Cerevisiae	1	%
	Extrait d'igname sauvage	0,5	%
20	Extrait de soja riche en protéines	1	%
	Alcool	3	%
	Glycérol	5	%
	Silicone volatile	5,5	%
	Gélifiants	4,3	%
25	Filtres UVA et UVB	12,5	%
	Neutralisant	1,4	%
	Microbilles de silice	2	%
	Conservateurs	QS	
	Eau	QSP 100	%

Exemple 3 : Sérum anti-âge

	Tetraoctanoate de pentaérythrityle	1,4	%
	Hydroxyde de sodium	0,7	%
5	Acide citrique	1,2	%
	Gélifiants	2,5	%
	Huile de silicone	3	%
	Extrait de <i>Padina Pavonica</i>	1	%
	Extrait d'igname sauvage	1	%
10	Extrait de soja riche en protéines	5	%
	Extrait de soja riche en isoflavones	1	%
	Extrait de feuilles de sauge	0,02	%
	Alcool	5	%
	Glycérol	3	%
15	Hexylène glycol	0,6	%
	Conservateurs	QS	
	Eau	QSP 100	%

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un
5 composé augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes ou un extrait naturel en contenant.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit extrait naturel est choisi parmi : un extrait de *Padina pavonica* et un extrait de *Saccharomyces cerevisiae*.
- 10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,0001 à 20% en poids dudit extrait naturel, par rapport au poids total de la composition.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,001 à 5%
15 en poids dudit extrait naturel, par rapport au poids total de la composition.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ledit précurseur chimique de DHEA est choisi parmi les sapogénines, leurs dérivés, et les extraits végétaux en contenant.
- 20 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit précurseur chimique de DHEA est choisi parmi la diosgénine, l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, la smilagénine et la sarsapogénine.
- 25 7. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit extrait végétal est choisi parmi les extraits de Dioscorées.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit extrait de Dioscorée est un extrait de racine d'igname sauvage.
- 30 9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une application topique sur la peau.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la DHEA et/ou son précurseur ou dérivé sont présents en une quantité allant de 0,0001 à 20% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 5 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que la DHEA et/ou son précurseur ou dérivé sont présents en une quantité allant de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 10 12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au moins un inhibiteur de métalloprotéinase, un agent stimulant la croissance et/ou le métabolisme des fibroblastes, et/ou un agent favorisant la différenciation et/ou la et/ou le métabolisme des kératinocytes, et/ou un agent stimulant la microcirculation cutanée.
- 15 13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit inhibiteur de métalloprotéinase est choisi parmi un extrait de soja riche en isoflavones, un extrait de trèfle rouge, un extrait de lin, un extrait de kakkon, un extrait de sauge.
14. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit agent stimulant la
20 croissance et/ou le métabolisme des fibroblastes est un extrait de soja riche en protéines.
15. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle renferme un extrait d'igname sauvage, un extrait de *Padina pavonica* et au moins un extrait de soja riche en isoflavones et/ou en protéines.
- 25 16. Procédé cosmétique de prévention et/ou de traitement des signes de vieillissement cutané, comprenant l'administration par voie topique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.
- 30 17. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour prévenir ou traiter les signes de vieillissement cutané.

18. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour prévenir ou traiter la perte de souplesse et/ou la sécheresse de la peau et/ou le relâchement cutané.

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 97 03676 A (CABO SOLER JOSE ;CALDERON GOMEZ JESUS (ES); PALACIOS GIL ANTUNANO) 6 février 1997 (1997-02-06) * page 4, ligne 15 - ligne 17; exemple 4 *	1	A61K7/48
A	EP 0 908 183 A (INST ADVANCED SKIN RES INC) 14 avril 1999 (1999-04-14) * revendications 1,4 *	1,17	
D,A	US 5 989 568 A (BRETON LIONEL ET AL) 23 novembre 1999 (1999-11-23) * revendication 1; exemple 1 *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 juin 2001		Voyiazoglou, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			