

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
20 juin 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/47650 A1

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 7/48 ALLEC, Josiane [FR/FR]; 14 boulevard Albert 1er, F-06600 Antibes (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/03727 (74) Mandataire : RENARD, Emmanuelle; L'Oréal/D.P.I., 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).
- (22) Date de dépôt international : 26 novembre 2001 (26.11.2001) (81) États désignés (national) : CA, JP, US.
- (25) Langue de dépôt : français (84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
00/16074 11 décembre 2000 (11.12.2000) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LIVIERO, Christel [FR/FR]; 28, rue de Turin, F-75008 Paris (FR).

Publiée :

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

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

(54) Title: USE OF AT LEAST A SAPOGENIN FOR PREVENTING SKIN AGEING SYMPTOMS

(54) Titre : UTILISATION D'AU MOINS UNE SAPOGENINE POUR PREVENIR LES SIGNES DU VIELLISSEMENT CUTANE

(57) Abstract: The invention concerns the cosmetic use of at least a sapogenin or a natural extract containing same for preventing skin ageing symptoms, in particular loss of skin elasticity and/or tonicity and/or formation of wrinkles and fine lines, by inhibiting collagenase activity. The invention also concerns cosmetic use of at least a sapogenin or a natural extract containing same for preventing loss of firmness of human facial and/or neck skin.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir les signes du vieillissement cutané, en particulier la perte d'élasticité et/ou de tonicité de la peau et/ou la formation de rides et ridules, par inhibition de l'activité des collagénases. Elle se rapporte également à l'utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir la perte de fermeté de la peau humaine du visage et/ou du cou.



WO 02/47650 A1

UTILISATION D'AU MOINS UNE SAPOGENINE POUR PREVENIR  
LES SIGNES DU VIEILLISSEMENT CUTANE

L'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir les signes du vieillissement cutané, en particulier la perte d'élasticité et/ou de tonicité de la peau, par inhibition de l'activité des collagénases.

Elle se rapporte également à l'utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir la perte de fermeté de la peau humaine du visage et/ou du cou.

La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.

L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire composée elle-même principalement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale, composants synthétisés par le fibroblaste. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Il est également traversé par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses.

Ce sont les fibres de collagène qui assurent la solidité du derme. Les fibres de collagène sont constituées de fibrilles scellées les unes aux autres, formant ainsi plus de dix types de structures différentes. La solidité du derme est en grande partie due à l'enchevêtrement de bonne qualité des fibres de collagène tassées les unes contre les autres en tous sens. Les fibres de collagène participent à la fermeté, l'élasticité et la tonicité de la peau et/ou des muqueuses.

Les fibres de collagènes sont constamment renouvelées mais ce renouvellement diminue avec l'âge ce qui entraîne un amincissement du derme. En outre, divers facteurs

entraînent la dégradation du collagène, avec toutes les conséquences que l'on peut envisager sur la structure et/ou la fermeté de la peau et/ou des muqueuses.

En effet, bien que très résistantes, les fibres de collagène sont sensibles à certaines enzymes appelées collagénases. Une dégradation des fibres de collagène entraîne l'apparence de peau molle et ridée que l'être humain, préférant l'apparence d'une peau lisse et tendue, cherche depuis toujours à combattre.

Les collagénases font partie d'une famille d'enzymes appelées métalloprotéinases (MMPs) qui sont elles-mêmes les membres d'une famille d'enzymes protéolytiques (endoprotéases) qui possèdent un atome de zinc coordonné à 3 résidus cystéine et une méthionine dans leur site actif et qui dégradent les composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire et des lames basales à pH neutre (collagène, élastine, etc. ...).

L'exposition prolongée aux rayonnements ultraviolets, particulièrement aux rayonnements ultraviolets de type A et/ou B, a pour effet une stimulation de l'expression des collagénases, particulièrement de la MMP-1. C'est là une des composantes du vieillissement cutané photo-induit.

On comprend alors à la lecture de ce qui précède l'importance du collagène dans la structure des tissus, particulièrement de la peau et/ou des muqueuses, et l'importance qu'il y a à combattre sa dégradation pour ainsi lutter contre le vieillissement et ses conséquences.

Un des buts de la présente invention est donc de pouvoir disposer d'un produit qui présente un effet inhibiteur des collagénases et si possible pas d'effets secondaires notables.

Or, de manière surprenante et inattendue la Demanderesse a maintenant découvert que certains extraits naturels riches en sapogénines, en particulier en diosgénine, présentaient une activité inhibitrice de l'activité des collagénases.

Les sapogénines sont des composés résultant de l'hydrolyse acide des saponosides, qui sont eux-mêmes des hétérosides de poids moléculaire très élevé présents dans le règne végétal.

Ces composés ont en commun une structure stéroïde comprenant un nombre de substituants hydroxyle et/ou oxo variable et/ou un nombre variable de double liaisons. Ils sont connus comme précurseurs chimiques naturels d'hormones stéroïdiennes et décrits, à ce titre, comme constituants de choix de diverses préparations cosmétiques ou pharmaceutiques.

La diosgénine a déjà été décrite comme anti-inflammatoire (Yamada et al., *Am. J. Physiol.*, 273:G355-G364, 1997) et comme actif amincissant par son action sur les adipocytes (WO 00/30603). Les extraits de *Dioscorea opposita* et *Dioscorea tokora*, qui renferment de la diosgénine, ont par ailleurs été décrits comme efficaces pour hydrater la peau et ainsi l'assouplir (JP-10 194 947 et JP-2000 143 488).

A la connaissance de la Demanderesse l'activité inhibitrice (ou effet inhibiteur) de l'activité des collagénases des sapogénines et/ou des extraits naturels en contenant n'a toutefois encore jamais été décrit(e).

Ainsi, l'invention a pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir les signes du vieillissement cutané, en particulier la perte d'élasticité et/ou de tonicité de la peau et/ou la formation de rides et ridules, par inhibition de l'activité des collagénases.

Elle a également pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir la perte de fermeté de la peau humaine du visage et/ou du cou.

La sapogénine mise en œuvre selon l'invention peut être choisie parmi : la diosgénine, l'hécogénine, la smilagénine, la sarsapogénine, la tigogénine, la yamogénine et la yuccagénine.

La présente invention concerne toutefois plus particulièrement la diosgénine. La diosgénine peut être extraite des tubercules d'igname sauvage par un procédé comprenant successivement : l'hydrolyse des hétérosides en milieu acide minéral (éventuellement après fermentation et séchage des tubercules) ; et la filtration de la fraction insoluble, qui est ensuite neutralisée, lavée et traitée par un solvant apolaire. D'autres procédés d'extraction sont cependant utilisables. La diosgénine est également disponible dans le commerce auprès de la société SIGMA sous la dénomination

commerciale Diosgenin.

Par "extraits naturels", on entend tout extrait végétal renfermant une ou plusieurs sapogénines, après traitement éventuel destiné à hydrolyser les saponosides, tel qu'un extrait de rhizome d'igname sauvage, qui contient de la diosgénine, ou un extrait de feuille d'agave contenant de l'hécogénine et de la tigogénine, ou encore un extrait de Liliacée, en particulier du genre *Smilax* ou *Yucca*, contenant de la smilagénine et de la sarsapogénine, tel qu'un extrait de racine de salsepareille.

L'extrait naturel utilisé selon l'invention peut être obtenu à partir de matériel végétal issu de plante entière ou de partie de plante. Cet extrait peut être préparé à partir de tout matériel végétal cultivé *in vivo* ou *in vitro*. Par culture *in vivo*, on entend toute culture de type classique c'est à dire en sol à l'air libre ou en serre, ou encore hors sol. Par culture *in vitro*, on entend l'ensemble des techniques connues de l'homme du métier qui permet de manière artificielle l'obtention d'un végétal ou d'une partie d'un végétal. La pression de sélection imposée par les conditions physico-chimiques lors de la croissance des cellules végétales *in vitro* permet d'obtenir un matériel végétal standardisé et disponible tout au long de l'année contrairement aux plantes cultivées *in vivo*.

On utilise préférentiellement selon l'invention un extrait naturel issu d'au moins un végétal du genre *Dioscorea*, préférentiellement obtenu à partir du rhizome d'igname sauvage.

Le genre *Dioscorea* appartient à la famille des Dioscoréacées et est constitué de centaines d'espèces dont quelques unes seulement renferment des sapogénines. Parmi celles-ci, on peut citer à titre d'exemple *Dioscorea villosa*, *Dioscorea opposita*, *Dioscorea composita*, *Dioscorea mexicana*, *Dioscorea tokora* et *Dioscorea floribunda*.

L'extrait de l'invention est préparé préférentiellement à partir de matériel végétal provenant des espèces *Dioscorea villosa* et/ou *Dioscorea opposita*. Un tel extrait est notamment disponible auprès de la société ACTIVE ORGANICS sous la dénomination commerciale Actigen Y®.

La quantité d'extrait utilisable selon l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, on peut utiliser la sapogénine, ou l'extrait naturel en contenant, en une quantité représentant de 0,0001% à 20% du poids total de la composition, préférentiellement en une quantité représentant de 0,001% à 5% du poids total de la composition et, mieux, en une quantité représentant de 0,1 à 1% du poids total de la composition.

La composition selon l'invention est généralement adaptée à une utilisation topique et elle contient donc un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, ses phanères et/ou les muqueuses.

Cette composition 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.

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 actifs 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 ou dans les vésicules lipidiques. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées des sapogénines ou des extraits naturels selon l'invention.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 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 coémulsionnant 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.

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).

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 carboxyvinyliques (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.

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, la composition renferme en outre au moins un autre inhibiteur de métalloprotéinase, tel que le lycopène, les isoflavones, leurs dérivés 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 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 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.

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  $\alpha$ - ou  $\beta$ -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.

Des exemples de filtres UV convenant particulièrement bien à une utilisation dans la présente invention sont :

- le butyl méthoxydibenzoylméthane vendu notamment par la société HOFFMANN-LAROCHE sous la dénomination Parsol 1789,
- l'octocrylène vendu notamment par la société BASF sous la dénomination Uvinul N539,
- l'octyl salicylate vendu notamment par la société HAARMAN-REIMER sous la dénomination Neo Heliopan OS,
- l'octyl méthoxycinnamate vendu notamment par la société HOFFMANN-LAROCHE sous la dénomination Parsol MCX,
- l'acide phénylbenzimidazole sulfonique vendu notamment par la société MERCK sous la dénomination Eusolex 232,
- les oxybenzones telles que les benzophénones-3, -4 ou -5,
- les silicones benzotriazoles et en particulier le drométrizole trisiloxane,
- l'acide téréphtalylidène di-camphre sulfonique, et
- les oxydes de titane ou de zinc, sous forme de micro- ou nanoparticules éventuellement enrobées.

La concentration de ces filtres UV dans la composition selon l'invention peut aller de 0,01 à 30% en poids, et préférentiellement de 0,1 à 10% en poids, par rapport au poids total de

la composition. Ces filtres peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour obtenir le Facteur de Protection Solaire voulu dans l'UVA et/ou l'UVB.

Les exemples suivants sont donnés à titre purement illustratif et n'ont pas pour but de limiter la portée de cette invention. Sauf indication contraire, les proportions auxquelles il est fait référence dans les compositions ci-après correspondent à des pourcentages pondéraux.

### **Exemple 1 : Effet d'un extrait d'igname sauvage sur l'activité des collagénases**

On a évalué l'effet d'un extrait d'igname sauvage sur l'inhibition de l'activité de la collagénase produite par *Clostridium Histolyticum*. Quoique différente d'une enzyme humaine, cette collagénase est utilisée du fait de sa capacité à digérer le collagène humain. La référence positive est la phénanthroline testée aux concentrations de 1 mM, 0,5 mM et 0,25 mM dans de l'éthanol.

L'extrait d'igname sauvage utilisé est un extrait de rhizome de l'espèce *Dioscorea Villosa* commercialisé par la société ACTIVE ORGANICS sous la dénomination commerciale Actigen Y<sup>®</sup>, qui a été testé aux concentrations de 2%, 1%, 0,5% et 0,1% (dans un tampon d'essai constitué de la collagénase à 0.125 Units/ml, du Tris à 0.1M et de Ca Cl<sub>2</sub> à 5mM) d'une solution mère à 2 mg/ml dans un mélange eau/éthanol à 20/80, ce qui correspond à des concentrations finales de 40, 20, 10 et 2 µg/ml.

Le témoin est constitué de collagénase sans produit à tester. Ainsi, l'activité du témoin constitue 100 % d'activité de la collagénase et donc 0 % d'inhibition de ladite activité

Les produits ont été pré-incubés avec l'enzyme pendant 10 minutes à température ambiante, puis la DQ-gélatine a été ajoutée et la fluorescence obtenue à la dégradation du substrat a été enregistrée pendant 10 minutes (excitation 485nm ; émission 538nm) sur un spectrofluorimètre SpectraMax (Molecular Devices) ; les résultats ont été traités sous logiciel Soft Max Pro.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après. Les pourcentages indiqués représentent la diminution de l'activité de la collagénase par rapport au témoin.

Traitement	% d'inhibition (n=4)	p
Collagénase	0	-
Phénanthroline		
0,1 mM	96	< 0,01
0,5 mM	65	< 0,01
0,25 mM	40	< 0,01
Extrait d'igname sauvage		
40 µg/ml	42	< 0,01
20 µg/ml	39	< 0,01
10 µg/ml	27	< 0,01
2 µg/ml	22	< 0,01

Les résultats montrent que l'extrait d'igname sauvage inhibe l'activité de la collagénase et ceci de façon dose-dépendante.

#### Exemple 2 : 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	%
Benzoate d'alkyles en C <sub>12-15</sub>	2	%
Polyisobutène hydrogéné	5	%
Vaseline	2	%
Huiles végétales	3,5	%
Cire de silicone	2	%
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	%
Gélfifiants	1,5	%
Filtres UVA et UVB	12,5	%
Neutralisant	1,5	%

Conservateurs

QS

Eau

QSP 100 %

Cette crème est utile, en applications quotidiennes sur le visage et le cou, pour prévenir les signes du vieillissement cutané et en particulier la perte de fermeté de la peau.

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir les signes du vieillissement cutané par inhibition de l'activité des collagénases.
2. Utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir la perte d'élasticité et/ou de tonicité de la peau et/ou la formation de rides et ridules, par inhibition de l'activité des collagénases.
3. Utilisation cosmétique d'au moins une sapogénine ou d'un extrait naturel en contenant pour prévenir la perte de fermeté de la peau humaine du visage et/ou du cou.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendication précédentes, caractérisée en ce que la sapogénine est choisie parmi la diosgénine, l'hécogénine, la smilagénine, la sarsapogénine, la tigogénine, la yamogénine et la yuccagénine.
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la sapogénine est la diosgénine.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait naturel est issu d'au moins un végétal du genre *Dioscorea*.
7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'extrait naturel est issu d'au moins un végétal des espèces *Dioscorea villosa*, *Dioscorea opposita*, *Dioscorea composita*, *Dioscorea mexicana*, *Dioscorea tokora* et *Dioscorea floribunda*.
8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'extrait naturel est issu d'au moins un végétal des espèces *Dioscorea villosa* et/ou *Dioscorea opposita*.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la sapogénine ou l'extrait naturel représente de 0,0001 à 20% du poids total de la composition.
10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que la sapogénine ou l'extrait naturel représente de 0,001 à 5% du poids total de la composition.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que la sapogénine ou l'extrait naturel représente de 0,1 à 1% du poids total de la composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/03727

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K7/48

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 09262 A (LVMH) 11 June 1992 (1992-06-11) the whole document ---	1-3,9-11
X	WO 97 27835 A (UNILEVER) 7 August 1997 (1997-08-07) the whole document ---	1-3,9-11
X	WO 98 06418 A (MANNATECH) 19 February 1998 (1998-02-19) page 10, line 5,6; example 8; table 4 ---	1-6,9-11
A	US 5 166 176 A (OBAGI ET AL.) 24 November 1992 (1992-11-24) the whole document ---	1-11
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2002

Date of mailing of the international search report

08/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/03727

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 199810 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1998-105073 XP002176865 & JP 09 328410 A (MITSUBA BOEKI KK) abstract ---	1-11
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 11 (C & JP 07 196526 A (TAKANO CO) abstract ---	1-11
A	DATABASE WPI Week 199702 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-017313 XP002176866 & JP 08 283172 A (KOSE KK) abstract ---	1-11
A	DATABASE WPI Week 200048 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2000-527354 XP002176867 & JP 2000 169320 A (NIPON ZETOC KK) abstract -----	1-11

## Follow up of Box I.2

Claims 1-11 concern a very wide variety of compounds. In fact the claims contain so many variables that the resulting lack of clarity is such as to make any meaningful search on the subject matter of the claims impossible. The expression "sapogenins" represents a very large number of different compounds having a sterolic structure, likewise the expression "a natural extract containing same" is not defined in terms of chemical structure. Moreover, the claimed subject matter is not sufficiently supported by the examples, where only wild yam is concerned.

Consequently, the search was carried out for those parts of the claims whereof the subject matter appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, namely the examples and the compounds mentioned in the description and the claims, taking into account the general concept of the invention.

Claims which have been completely searched: 4-8

Claims which have been partly searched: 1-3, 9-13

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCI/FR 01/03727

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9209262	A	11-06-1992	FR 2669225 A1	22-05-1992
			DE 69108256 D1	20-04-1995
			DE 69108256 T2	02-11-1995
			DE 558509 T1	03-02-1994
			EP 0558509 A1	08-09-1993
			ES 2059297 T1	16-11-1994
			WO 9209262 A1	11-06-1992
			JP 6502163 T	10-03-1994
			US 5723149 A	03-03-1998
			US 5770223 A	23-06-1998
WO 9727835	A	07-08-1997	AU 703392 B2	25-03-1999
			AU 1443797 A	22-08-1997
			BR 9707339 A	20-07-1999
			CA 2244882 A1	07-08-1997
			CN 1215327 A	28-04-1999
			CZ 9802418 A3	12-05-1999
			DE 69700949 D1	20-01-2000
			DE 69700949 T2	30-03-2000
			WO 9727835 A1	07-08-1997
			EP 0877594 A1	18-11-1998
			ES 2140957 T3	01-03-2000
			HU 9900966 A2	28-07-1999
			JP 2000505829 T	16-05-2000
			PL 328062 A1	04-01-1999
			US 5882660 A	16-03-1999
WO 9806418	A	19-02-1998	AU 734183 B2	07-06-2001
			AU 3819997 A	06-03-1998
			BR 9711054 A	11-01-2000
			CN 1227495 A	01-09-1999
			EP 1172041 A2	16-01-2002
			EP 0923382 A1	23-06-1999
			NO 990572 A	08-04-1999
			PL 331541 A1	19-07-1999
			SK 16399 A3	12-09-2000
			TR 9900278 T2	21-04-1999
			WO 9806418 A1	19-02-1998
			ZA 9707102 A	19-02-1998
			HU 9904491 A2	28-04-2000
US 5166176	A	24-11-1992	US 4874361 A	17-10-1989
JP 9328410	A	22-12-1997	JP 3053368 B2	19-06-2000
JP 07196526	A	01-08-1995	NONE	
JP 8283172	A	29-10-1996	NONE	
JP 2000169320	A	20-06-2000	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D le Internationale No  
PCT/FR 01/03727

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 A61K7/48				
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) CIB 7 A61K				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE				
<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	WO 92 09262 A (LVMH) 11 juin 1992 (1992-06-11) le document en entier ---	1-3,9-11		
X	WO 97 27835 A (UNILEVER) 7 août 1997 (1997-08-07) le document en entier ---	1-3,9-11		
X	WO 98 06418 A (MANNATECH) 19 février 1998 (1998-02-19) page 10, ligne 5,6; exemple 8; tableau 4 ---	1-6,9-11		
A	US 5 166 176 A (OBAGI ET AL.) 24 novembre 1992 (1992-11-24) le document en entier ---	1-11		
-/--				
<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:				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>°A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</li> <li>°E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</li> <li>°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)</li> <li>°O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</li> <li>°P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>°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</li> <li>°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</li> <li>°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</li> <li>°&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</li> </ul> </td> </tr> </table>			<ul style="list-style-type: none"> <li>°A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</li> <li>°E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</li> <li>°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)</li> <li>°O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</li> <li>°P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>°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</li> <li>°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</li> <li>°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</li> <li>°&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>°A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</li> <li>°E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</li> <li>°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)</li> <li>°O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</li> <li>°P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>°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</li> <li>°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</li> <li>°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</li> <li>°&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</li> </ul>			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
26 mars 2002		08/04/2002		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fischer, J.P.		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No  
PCT/FR 01/03727

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Week 199810 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1998-105073 XP002176865 &amp; JP 09 328410 A (MITSUBA BOEKI KK) abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-11
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 11 (C &amp; JP 07 196526 A (TAKANO CO) abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-11
A	<p>DATABASE WPI Week 199702 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-017313 XP002176866 &amp; JP 08 283172 A (KOSE KK) abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-11
A	<p>DATABASE WPI Week 200048 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2000-527354 XP002176867 &amp; JP 2000 169320 A (NIPON ZETOC KK) abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-11 ont trait à une très grande variété de composés. En fait les revendications contiennent tant de variables que le manque de clarté est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible. L'expression "sapogénines" représente un nombre très important de composés différents présentant une structure stéroïdique, de même l'expression "un extrait naturel en contenant" n'est pas définie en termes de structure chimique. En plus, la matière revendiquée n'est pas suffisamment supportée par les exemples, ou il n'est question que d'extrait d'igname sauvage.

Par conséquent la recherche a été effectuée pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les exemples et les composés cités dans la description et les revendications, et dans l'esprit général de l'invention.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 4-8

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-3,9-13

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D<sub>1</sub> de Internationale No

PCI/FR 01/03727

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication			
WO 9209262	A	11-06-1992	FR 2669225 A1	22-05-1992			
			DE 69108256 D1	20-04-1995			
			DE 69108256 T2	02-11-1995			
			DE 558509 T1	03-02-1994			
			EP 0558509 A1	08-09-1993			
			ES 2059297 T1	16-11-1994			
			WO 9209262 A1	11-06-1992			
			JP 6502163 T	10-03-1994			
			US 5723149 A	03-03-1998			
			US 5770223 A	23-06-1998			
			WO 9727835	A	07-08-1997	AU 703392 B2	25-03-1999
AU 1443797 A	22-08-1997						
BR 9707339 A	20-07-1999						
CA 2244882 A1	07-08-1997						
CN 1215327 A	28-04-1999						
CZ 9802418 A3	12-05-1999						
DE 69700949 D1	20-01-2000						
DE 69700949 T2	30-03-2000						
WO 9727835 A1	07-08-1997						
EP 0877594 A1	18-11-1998						
ES 2140957 T3	01-03-2000						
HU 9900966 A2	28-07-1999						
JP 2000505829 T	16-05-2000						
PL 328062 A1	04-01-1999						
US 5882660 A	16-03-1999						
WO 9806418	A	19-02-1998				AU 734183 B2	07-06-2001
						AU 3819997 A	06-03-1998
			BR 9711054 A	11-01-2000			
			CN 1227495 A	01-09-1999			
			EP 1172041 A2	16-01-2002			
			EP 0923382 A1	23-06-1999			
			NO 990572 A	08-04-1999			
			PL 331541 A1	19-07-1999			
			SK 16399 A3	12-09-2000			
			TR 9900278 T2	21-04-1999			
			WO 9806418 A1	19-02-1998			
			ZA 9707102 A	19-02-1998			
			HU 9904491 A2	28-04-2000			
US 5166176	A	24-11-1992	US 4874361 A	17-10-1989			
JP 9328410	A	22-12-1997	JP 3053368 B2	19-06-2000			
JP 07196526	A	01-08-1995	AUCUN				
JP 8283172	A	29-10-1996	AUCUN				
JP 2000169320	A	20-06-2000	AUCUN				