

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **2 906 143**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **06 08263**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 36/00** (2006.01), A 61 K 31/185, 31/16, 31/045,  
8/97, 8/42, 8/36, 8/34, A 61 P 17/00, A 61 Q 19/00, 1/12

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 21.09.06.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 28.03.08 Bulletin 08/13.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOUDANT ETIENNE PIERRE DOMI-  
NIQUE — FR.

⑦② Inventeur(s) : SOUDANT ETIENNE PIERRE DOMI-  
NIQUE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : SOUDANT ETIENNE.

⑤④ PROCÉDE DE TRAITEMENT BINAIRE COSMÉTIQUE, PHARMACEUTIQUE ET DERMATOLOGIQUE  
PERMETTANT DE SYNCHRONISER OU DE RESYNCHRONISER LA PEAU ET L'ORGANISME ENTIER.

⑤⑦ Procédé de traitement binaire cosmétique, phar-  
maceutique et dermo-cosmétique permettant de synchroniser  
ou de resynchroniser la peau et l'organisme entier.

L'invention concerne des traitements binaires associant  
une composition permettant de stimuler et/ou d'activer les  
sirtuines pendant la nuit et une composition permettant d'in-  
hiber ces mêmes sirtuines pendant le jour ainsi que lesdites  
compositions.

FR 2 906 143 - A1



La présente invention a pour objet une composition binaire cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique constituée de deux formules dont l'utilisation conjointe pendant le même nyctémère a pour effet de synchroniser ou de resynchroniser les rythmes circadiens de la peau et lui permettre d'optimiser son activité et d'être moins fatiguée.

- 5 Il est connu que la peau présente de nombreux rythmes circadiens concernant son activité et sa physiologie (voir à ce sujet : Touitou Y, Soudant E, et al. Circadian rhythms in a set of biochemical and biophysical skin variables (including transepidermal water loss) documented with non-invasive methods in healthy young women. In : E. Haus (ed), Biological Rhythms and Medications. 6th Int. Conf. Amalia Island FA, July 1994, Abstract book, XI-5 et aussi Yosipovitch G et al., Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH and skin temperature *J Invest Dermatol* 1998;110:20-3 ainsi que Yosipovitch G Circadian rhythms of the skin *Cosmetics and Toiletries* 1999;114:45-6 ).

- 10 Pendant la journée, elle joue un rôle protecteur tandis qu'elle se renouvelle la nuit (voir à ce sujet : Reinberg A Rythmes circadiens de la peau humaine : valeur adaptative de son organisation temporelle aux variations périodiques de l'environnement. In :Schmitt D, ed. *Biologie de la peau humaine*. INSERM Paris, 1997 :pp 267-28)

De nombreuses pathologies s'accompagnent de désynchronisation, de la simple fatigue jusqu'au cancer en passant par l'Alzheimer.

- 15 Il existe déjà des cosmétiques utilisant ces rythme biologiques pour une meilleure efficacité (voir à ce sujet : Reinberg A, Koulbanis C, Soudant E et al., Day-night differences in effects of cosmetic treatments on facial skin. *Effects on facial skin appearance Chronobiology International* 1990;7: 69-79)

- 20 Parmi les rythmes chronobiologiques les plus prononcées et les plus importants pour le bon fonctionnement de l'épiderme celui des divisions cellulaires tient une place de choix (voir à ce sujet : Frenzt G, Möller U, Hölmich P et al On circadian rhythms in human epidermal cell proliferation *Acta Derm Venereol* 1991;71: 85-87).

Pour l'Homme en bonne santé le maximum des divisions cellulaires de l'épiderme est atteint pendant la nuit et le minimum pendant la journée.

- 25 Ce rythme des divisions cellulaires ou mitoses est modifié lors de pathologie (voir à ce sujet : Zagula-Mally Z, Cardoso SS, Williams D et al Time point differences in skin mitotic activity of actinic keratosis and skin cancers. Circadian reference, plasma cortisol. In : A. Reinberg, F. Halberg (eds), *Chronopharmacology*. Pergamon Press, Oxford, 1979, pp 399-402) mais aussi dans le cas du travail posté ou lors de décalage horaire lors de voyages après lesquels les cellules épidermiques se divisent encore en fonction du rythme précédent pendant plus ou moins longtemps.

- 30 La recherche s'oriente vers des médicaments pouvant resynchroniser l'organisme comme les agonistes de la mélatonine (Reinberg A, et al., J. *Les rythmes biologiques*. PUF, Paris. 1ère Éd 1957. 7ème Éd 1997). Mais l'intérêt de la mélatonine est controversé et n'est pas autorisé dans certains pays comme la France. Cependant la resynchronisation des rythmes est une réalité puisque l'on arrive à restaurer les rythmes biologiques et l'équilibre de l'organisme entier dans le syndrome dépressif saisonnier grâce à la lumière forte.

- 40 Certains gènes et protéines correspondantes jouent également un rôle au niveau de la régulation de

divisions cellulaires et épidermique par exemple les gènes exprimant les sirtuines.

Il est connu d'après des études sur des organismes simples comme la levure de boulangerie (*S. cerevisiae*), les nématodes (*C. elegans*) ou les Drosophiles (*D. melanogaster*) que leur longévité peut être augmentée par une restriction calorique et par la stimulation de certains gènes de la famille des Sirtuines (SIR2 pour silent information regulator 2) (voir par exemple Howitz et al. Small molecules activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* **423**,191-196, 2003)

Ces gènes sembleraient avoir été conservés lors de l'évolution et ils sont présents chez les mammifères y compris l'Homme où au moins 8 gènes auraient été identifiés. Le gène Sirt1 est l'équivalent du gène Sir2 de la levure.

10 Ils sont exprimés en autres dans la peau par les kératinocytes et les fibroblastes.

Les sirtuines agissent en désacétylant diverses molécules qui sont alors inactivées et particulièrement la protéine suppresseur de tumeur p 53 ainsi que les facteurs de transcription FOXO (voir par exemple pour p53 : Langley E., Human SIR2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. *The EMBO Journal* **21**, 2383–2396, 2002 et pour FOXO :

15 Brunet A. et al., Stress-Dependent Regulation of FOXO Transcription Factors by the SIRT1 Deacetylase *Science* **303**: 2011-2015,2004).

P53 (ou TP 53 pour tumor protein 53) souvent dénommé « gardien du génome » joue un rôle central dans les réponses cellulaires aux stress génotoxiques. Elle déclenche, en fonction du contexte, l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire.

20 FOXO (pour Forkhead box sub-group O) est une famille de facteurs de transcription comprenant chez l'Homme 4 membres (FOXO1, FOXO3, FOXO4 et FOXO6). Les fonctions cellulaires des FOXO qui sont également l'arrêt des divisions cellulaires et l'apoptose.

Les sirtuines fonctionnent aussi en désacétylant les histones, protéines liées à l'ADN et régulant son fonctionnement. Lorsque les histones sont désacétylées il y a une répression de tout une série de gènes pré-programmés aboutissant à une prolifération cellulaire. Au contraire lorsque les histones sont hyper acétylés il y a une activation de la transcription de cette même série de gènes et la prolifération cellulaire cesse laissant la place soit à l'apoptose soit à la différenciation cellulaire (voir à ce sujet : Gabrielli B. et al., Defining the chemotherapeutic targets of histone deacetylase inhibitors in *Annals N.Y. Academy Sci.* 1030 :627-35,2004)

30 Lorsque p53 et FOXO sont inactivés, la prolifération cellulaire est accélérée (voir par exemple pour FOXO, Hu MC et al. IkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FOXO3a. *Cell* **117**, 225-37, 2004 et voir par exemple pour p53, Larsen CJ. The ARF-p53 pathway: a line of defence against oncogenic signals. *Pathol Biol*;48:308-17, 2000).

35 L'activation ou la stimulation des sirtuines se traduit donc par une diminution d'activité de p53 et de FOXO et par la désacétylation des histones et donc provoque une augmentation des divisions cellulaires.

A l'inverse une inhibition des sirtuines se traduit par une augmentation d'activité de p53 et de FOXO et par une hyperacétylation des histones et donc provoque un ralentissement des divisions cellulaires

40 Ainsi le brevet 20050136537 « Composition for manipulating the lifespan and stress

response of cells and organisms » décrit deux stratégies opposées pour :

- soit stimuler par des agents activateurs de sirtuin (STACs pour Sirtuin activating compounds) afin de réduire l'activité de p53, l'apoptose et augmenter la longévité des cellules et des organismes.
- soit par des agents inhibiteurs de sirtuine d'augmenter l'activité de p53, l'apoptose et le cancer au niveau cellulaire ou des organismes.

Les STACs activateurs de sirtuin sont des molécules de petite taille dont les plus connues dérivent du stilbène.

Les stilbènes sont une classe de molécules ayant un certain nombre de propriétés biologiques et qui sont assez répandus dans les végétaux. Le plus connu et le plus étudié est le resvératrol, qui est le 3,4,5-trihydroxy-stilbène, et que l'on trouve dans un grand nombre de végétaux. Un certain nombre de ces végétaux synthétisent également des oligomères du resvératrol, définis comme oligostilbènes quand ils ont une liaison stilbène, et stilbénoides quand des doubles liaisons stilbène sont impliquées dans une réaction de polymérisation.

Les végétaux peuvent également synthétiser des analogues du resvératrol comme par exemple: epsilon-Viniférine, R-Viniférine, R2-Viniférine, Anigopreissin A, Ampelopsin, Amurensin, Balanocarpol, Betulifol, Canaliculatol, Caraganaphenol, Cassigerol, Copalliferol, Distichol, Flexuosol, Gnetin, Heimiol A, Hemsleyanol, Heyneanol A, Hopéaphénol, Hopéaphénol, Isohopeaphenol, Isohopéaphénol A, Isorhapontigenin, Kobophenol, Miyabenol, Pallidol, Parviflorol, Piceatannol, Piceid, Rhapontigenin, Stemonoporol, Suffruticosol, Vaticaffinol, Vaticanol, Vaticaphenol, alpha-Viniférine, Visitifuran, Vitisin, le 5,4'-dihydroxy-3-méthoxystilbène, et le 3,5-dihydroxy-4'-méthoxystilbène.

Le resvératrol est revendiqué pour de nombreuses activités biologiques:

- Vaso-relaxant, "Endothelium-dépendant vasodilator effects of Resveratrol, a natural phenolic component of red wines, in rat aorta" Orallo et Al, *Cardiovascular pharmacology* PA-56 pp.127.
- Anti-oxydant, Action anti-oxydante du resvératrol sur la lipoperoxydation J.P. Blond et Al, *Sciences des Aliments*, (1995), 347-358.
- Anti-inflammatoire, Molecular and cellular effects of Resveratrol in inflammation J.Schwager et Al, *MIS 2002*, Rennes, France, mai 2002. Il est également revendiqué dans des brevets de produits de soin de la peau comme le brevet FR 2766176 qui revendique certains esters de resvératrol ou d'oligomères pour leur activité anti-radicalaire, anti-oxydante, vasoprotectrice.
- Le brevet FR 2777186 (L'Oréal) revendique de 0,001 à 10% d'hydroxystilbènes et dérivés hydroxyalkylés pour stimuler la synthèse de collagène, stimuler la prolifération des fibroblastes, et inhiber l'expression des protéases et des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire du derme. L'Oréal revendique les mêmes composés dans les mêmes proportions dans le brevet FR 2777184 pour la réduction de l'adhésion des micro-organismes sur la peau et les muqueuses, et dans le brevet FR 2277183, l'augmentation de la desquamation de la peau et enfin dans le brevet FR 2796278 l'inhibition de la glycation des protéines.
- Le brevet FR 2778337 revendique les stilbènes polyhydroxylés, monomères ou polymères comme antagonistes des ligands du récepteur des arylhydrocarbures.
- Le brevet US 6,085,821 revendique le resvératrol et le piceatannol comme inhibiteur de

myéloperoxydase.

Le brevet FR 15098000 décrit le resvératrol et ses oligomères comme inhibiteurs de l'enzyme 5alpha-réductase.

5 Le brevet FR 2867977 décrit le resvératrol et ses dérivés comme inhibiteur des contractions musculaires.

L'epsilon-Viniférine est revendiquée dans des brevets (déjà cités) aux côtés du resvératrol.

10 L'epsilon-Viniférine est également revendiquée dans le brevet FR 2844714 comme hormone-like et dans le brevet FR 2844 714 pour prévenir et/ou lutter contre des affections diverses de la peau et de ses annexes, affections comme la diminution de l'épaisseur, de la souplesse, de l'élasticité, de la fermeté de la peau, ou bien comme des infections microbiennes, comme l'excès de kératine, ou pour lutter contre la pollution ou la glycation.

L'epsilon-Viniférine qui est un dimère (oligomère) du resvératrol, est citée dans la littérature scientifique comme ayant un certain nombre d'activités biologiques :

15 -Protection des hépatocytes contre les agressions de CC14 (Oshima Y. et al, *Experimentia*; vol 51; n 1; pp 63-66; 1995)

-Activité anti-bactérienne (Sultanbawa et al., *Phytochemistry*, 26;3;1987; 799-802)

-Activité anti-tumorale et hépatoprotectrice (Masayaoshi Ohyama et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; 9;1999;3057-3060)

-Anti-fongique (Baia A.E.A et al, *Journal of Physiopathology*; .2000, vol 148, n 1, pp 29-32).

20 L'inconvénient de la première stratégie et de toutes celles qui revendiquent une stimulation des sirtuines avec des composés comme les resvératrol, l'epsilon-viniférine ou autres (STACs) est une déacétylation, par les sirtuines, des histones, de la protéine suppresseur de tumeur p53 et du facteur de transcription FOXO se traduisant par une augmentation néfaste du maintien de cellules problématiques pouvant générer des tumeurs alors que normalement elles auraient dû être éliminées (apoptose) ou stoppées dans leur multiplication (arrêt du cycle cellulaire).

25 Ce risque est d'autant plus important lorsque les cellules ou les organismes sont soumis à un stress important dépassant ou saturant les limites de réparation de la cellule ou de l'organisme comme cela se passe pour la peau pendant le jour.

30 L'inconvénient de la seconde stratégie et de toutes celles qui revendiquent une inhibition des sirtuines est un raccourcissement de la longévité cellulaire et de l'organisme.

35 Des recherches et expérimentations conduites par l'auteur de la présente invention ont permis de constater que la peau se spécialise temporellement dans le nyctémère en donnant la priorité à sa protection durant le jour et à sa réparation durant la nuit (voir par exemple Reinberg AE, Soudant E, et al. Circadian dosing time dependency in the forearm skin penetration of methyl and hexyl nicotinate. *Life Sciences* 57, 1507-1513, 1995).

40 De manière tout à fait surprenante l'inventeur a constaté un meilleur état général de la peau et de l'organisme entier lorsque étaient utilisés conjointement des stimulateurs de sirtuine la nuit et des inhibiteurs de sirtuines le jour. Il a constaté que la peau et l'organisme entier étaient mieux synchronisés, se réparaient mieux mais aussi étaient moins fatigués. Ils récupéraient plus vite un bon état après des maladies ou des fatigues passagères.

Il a également remarqué que lors de décalage horaire (jet lag) la peau et l'organisme entier revenaient plus rapidement à un fonctionnement normal lorsque étaient utilisés à la fois un stimulateur de sirtuine pendant la nuit du pays d'arrivée et un inhibiteur de sirtuine pendant le jour.

5 La présente invention se rapporte à un procédé de traitement binaire cosmétique pharmaceutique et dermo-cosmétique ayant pour effet de resynchroniser les rythmes circadiens de la peau et de l'organisme entier leur permettant d'optimiser leurs activités et d'être moins fatiguée ;  
 Le complexe binaire cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique selon l'invention provoque  
 10 pendant le même nyctémère, d'une part une augmentation des divisions cellulaires de la peau par une stimulation ou l'activation des sirtuines pendant la nuit et d'autre part une inhibition de ces divisions par inhibition de ces sirtuines pendant le jour à la manière dont cela se passe pour un épiderme en bonne santé. La peau et l'organisme entier se retrouvent ainsi mieux synchronisés ou resynchronisés.

Le complexe binaire est constitué de 2 formules conditionnées :

15 -soit dans un seul récipient comprenant 2 compartiments, un dédié à la formule à utiliser le jour et l'autre contenant la formule réservée à la nuit  
 -soit dans 2 récipients distincts commercialisés dans le même packaging  
 -soit encore de tout système permettant la vente et l'utilisation conjointe de deux formules lors du même nyctémère.

20 La composition binaire cosmétique binaire, pharmaceutique et dermo-cosmétique selon l'invention peut se présenter dans des contenant adéquats tels que flacons, bouteilles, pots, boîtes, gélules, capsules, ampoules, lingettes, crayons, porte-sticks, support non tissé imprégné d'une émulsion lyophilisée ou non ;

25 La formule destinée à être utilisée la nuit et stimulant ou activant les sirtuines contient de façon préférentielle quoique nullement limitative une ou plusieurs des molécules du groupe suivant ainsi que tout extrait comprenant une ou plusieurs substances du groupe constitué par des isoflavones, des flavones, des flavanones, des cathéchines et tannins, des chalcones, des stilbènes, des oligostilbènes, des stibénoïdes et des anthocyanidines comme par exemple le resvératrol, l'épsilon viniférine, le picéatannol, la pinosylvine, l'isoliquirigénine, la butéine, la fisétine et la quercétine.  
 Certains extraits de fenugrec, certaines protéines ou peptides de riz, et en général toutes substances  
 30 entrant dans la famille des STACs (Sirtuin activating compounds) comme définie dans l'article (Howitz et al., Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* **425**, 191-196, 11 September 2003) ou en général tout autre composé dérivant des molécules précédentes (comme leurs acétates, glucosides ou oligomères) et ayant un effet de stimulation et/ou d'activation des sirtuines pourront également être préférés.

35 L'effet de stimulation et d'activation des sirtuines pourra être mesuré de la manière connue de l'homme de l'art et comme par exemple par un dosage d'activité histone déacetylase (HDAC) comme décrit dans l'article déjà cité (Howitz et al., Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* **425**, 191-196, 11 September 2003) et adapté aux fibroblastes et/ou aux keratinocytes.

40 Les extraits végétaux contenant les flavonoïdes cités ci-dessus et activant les sirtuines

seront également à préférer lors de la constitution des formules destinées à être appliquées la nuit comme par exemple le concentré de vin rouge produit comme arôme alimentaire ou des extraits de plante comme le brocolis, le thé, les noix, de cacahouète, de myrtille, de sarment de vigne, de feuille et bourgeons de vigne, etc... .

5 Cette formule ne doit cependant pas contenir de substance provenant du groupe des substances et extraits inhibant les sirtuines comme par exemple celles devant être utilisés le jour et citées ci-dessous.

D'autres substances favorisant les divisions cellulaires peuvent également être associées aux actifs précédents utilisés la nuit comme par exemple et sans que cela soit limitatif le rétinol et autres molécules du type rétinoïdes lorsqu'elles stimulent les mitoses.

10 La formule destinée à être utilisée le jour et inhibant les sirtuines contient de façon préférentielle quoique nullement limitative une ou plusieurs molécules pris parmi le nicotinamide, l'acide nicotinique, la niacine, le N-méthyl nicotinamide, les différents nicotines (ethyl, methyl, tocophéryl, etc. ...), les sphingolipides dont la sphingosine, la phytosphingosine et l'ascorbate de phytosphingosine ou de manière générale tout autre composé dérivant des molécules précédentes et ayant un effet d'inhibition des sirtuines.

15 La formule destinée à être utilisée le jour et inhibant les sirtuines contient de façon préférentielle quoique nullement limitative une ou plusieurs extraits possédant une activité vitaminiqve B3 et comme par exemple du lait ou comme des fractions aqueuses (extraits aqueux) de différents végétaux idéalement débarrassés de leurs protéines (déprotéinisés) et de leurs éventuels flavonoïdes :

- des extraits aqueux de levure de boulangerie
- des extraits aqueux de seigle
- des extraits aqueux d'orge
- 25 - des extraits aqueux d'avoine
- des extraits aqueux de blé
- des extraits aqueux de riz déprotéinisés
- des extraits aqueux de son de riz déprotéinisés
- des extraits aqueux de son de blé
- 30 - des extraits aqueux de choux
- des extraits aqueux de carottes
- des extraits aqueux de choux-raves
- des extraits aqueux d'épinards
- des extraits aqueux de haricots
- 35 - des extraits aqueux de pois
- des extraits aqueux de lentilles
- des extraits aqueux de graine de soja
- des extraits aqueux de poires
- des extraits aqueux de pommes
- 40 - des extraits aqueux d'abricots

- des extraits aqueux de citrons
- des extraits aqueux de prunes
- des extraits aqueux de pêches
- des extraits aqueux de figues
- 5 - des extraits aqueux de pruneaux
- des extraits aqueux de dattes

Pour les céréales les farines correspondantes pourront également être utilisés avec intérêt comme charge ou poudre protectrice incluse ou non dans une émulsion ou dans un produit de maquillage.

L'effet d'inhibition des sirtuines pourra être mesuré de la manière connue de l'homme de l'art et comme par exemple par un dosage d'activité histone déacétylase (HDAC) comme décrit dans l'article déjà cité (Howitz et al., Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* **425**, 191-196, 11 September 2003) et adapté aux fibroblastes et/ou aux keratinocytes placés dans une situation où l'expression des sirtuines est stimulés.

D'autres substances inhibant les divisions cellulaires peuvent également être associées aux actifs précédents utilisés le jour comme par exemple des inhibiteurs de prolifération que l'on retrouve dans des extraits de plante et qui sont connus de l'homme de l'art.

La composition binaire cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique selon l'invention peut être réalisée sous différentes formes, en particulier sous la forme d'une émulsion huile dans eau (H/E) ou eau dans huile (E/H), d'émulsion multiple (H/E/H, E/H/E), de microémulsion, d'émulsion à phase gémellaires, d'émulsion PIT, de nano-émulsion, de pseudo-émulsion (dispersion stable de deux phases non miscibles au moyen de gélifiant), de gel aqueux, de gel gras, de gel hydroalcoolique, de phase grasse, de suspension, de savon liquide ou solide, de solution moussante ou non, de gel ou d'émulsion lyophilisée et/ou d'une des formes précédentes contenant de micro-capsules, des nano-capsules, des liposomes, des éthosomes. Des poudres compactes ou non de type maquillage pourront également être réalisées pour la formule correspondant au jour.

Les deux formules constituant la composition binaire peuvent être réalisées sous une même forme ou deux formes différentes.

La composition binaire cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique selon l'invention peut se présenter sous forme de crèmes, de liquides, de pâtes, de lotions, d'émulsions, de lotions, d'huiles, de gels, de solides, de poudres, de masques, de stick, de sprays, d'aérosol. Les deux formules constituant la composition binaire peuvent se présenter sous la même forme ou sous deux formes différentes.

Elles peuvent avoir soit la même couleur soit avoir deux couleurs différentes. De même elles peuvent avoir la même odeur ou être parfumées par des parfums différents.

La composition cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique selon l'invention peut se présenter, afin d'améliorer l'état de la peau de manière plus globale, sous forme de formule utilisable par voie orale comme par exemple gélules, comprimés, sirops.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention la composition binaire est composé de :

Pour la formule nocturne :

	- Acrylate C10-30.....	0,50 g
	- Resvératrol.....	0,001g
	- Ethoxydiglycol.....	5,00 g
5	- Extrait vin rouge.....	0,20 g
	- Alcool.....	2,00 g
	- Quercétine.....	0,01 g
	- Butylène glycol.....	0,24 g
	- Palmitate de rétinol.....	0,5g
10	- Carbomère.....	0,126 g
	- EDTA.....	0,005 g
	- Conservateur.....	0,867 g
	- Huile de macadamia.....	0,5 g
	- Lécithine hydrogénée.....	0,09 g
15	- Cyclométhicone.....	0,20 g
	- TEA 99%.....	0,62 g
	- Extrait de thé noir.....	5,00 g
	- Colorants A.....	0,0002 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g
20	Pour la formule diurne :	
	- Acrylate C10-30.....	0,50 g
	- Nicotinamide.....	0,001g
	- Ethoxydiglycol.....	5,00 g
	- Extrait aqueux de levure de boulangerie.....	0,20 g
25	- Alcool.....	2,00 g
	- Nicotinate de méthyle.....	0,01 g
	- Butylène glycol.....	0,24 g
	- Carbomère.....	0,126 g
	- EDTA.....	0,005 g
30	- Conservateur.....	0,867 g
	- Huile de macadamia.....	0,5 g
	- Lécithine hydrogénée.....	0,09 g
	- Cyclométhicone.....	0,20 g
	- TEA 99%.....	0,62 g
35	- Extrait de soja.....	5,00 g
	- Colorants B.....	0,0002 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g

Ces 2 formules sont présentées dans un même récipient comprenant deux compartiments réservés à chacune de ces formules. Les colorants A et B étant différents.

40 Après 4 semaines d'utilisation plus de 72% des utilisateurs perçoivent une amélioration d'au moins

une marque de fatigue comme les rides, l'éclat du teint, l'hydratation de la peau et de la fermeté. Tout se passe également comme si la fatigue de l'organisme entier était réduite, l'humeur et le sommeil améliorés chez la majorité des sujets ayant utilisé ce traitement topique.

Selon un second mode de réalisation, la composition binaire est composée de :

5	Pour la formule nocturne :	
	- Carboxypolyméthylène ou polymère carboxilique.....	0,40 g
	- Diéthanolamine cétyl phosphate.....	1,50 g
	- Octyl dodécanol.....	5,50 g
	- Alcool cétylique.....	1,00 g
10	- Huile minérale.....	2,00 g
	- Acide stéarique.....	1,00 g
	- Alcool stérylique éthoxylé (20 E).....	0,30 g
	- Alcool céto-stéarylique.....	1,80 g
	- Conservateur.....	0,15 g
15	- Huile de macadamia.....	0,50 g
	- Triéthanolamine.....	0,60 g
	- Cyclométhicone.....	12,00 g
	- Diméthicone copolyol.....	3,00 g
	- Phényl triméticone.....	2,00 g
20	- Extrait de thé noir.....	5,00 g
	- Sépigel 305.....	1,00 g
	- Peptide de riz.....	1,00 g
	- Butylène glycol.....	6,00 g
	- Mica et oxyde de titane.....	1,00 g
25	- Fisétine.....	0,0001 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g
	Pour la formule diurne :	
	- Carboxypolyméthylène ou polymère carboxilique.....	0,40 g
	- Diéthanolamine cétyl phosphate.....	1,50 g
30	- Octyl dodécanol.....	5,50 g
	- Alcool cétylique.....	1,00 g
	- Huile minérale.....	2,00 g
	- Acide stéarique.....	1,00 g
	- Alcool stérylique éthoxylé (20 E).....	0,30 g
35	- Alcool céto-stéarylique.....	1,80 g
	- Conservateur.....	0,15 g
	- Huile de macadamia.....	0,50 g
	- Triéthanolamine.....	0,60 g
	- Cyclométhicone.....	12,00 g
40	- Diméthicone copolyol.....	3,00 g

	- Phényl triméticone .....	2,00 g
	- Extrait de aqueux d'avoine.....	5,00 g
	- Sépigel 305.....	1,00 g
	- Extrait aqueux de pomme sans polyphénol.....	1,00 g
5	- Butylène glycol.....	6,00 g
	- Mica et oxyde de titane.....	1,00 g
	- Acide nicotinique.....	0,0001 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g

Ces 2 formules sont présentées dans deux récipients différents comprenant chacun une de ces deux formules mais vendus dans le même emballage.

Après 4 semaines d'utilisation plus de 70% des utilisateurs perçoivent une amélioration d'au moins une marque de fatigue et de vieillissement comme les rides, l'éclat du teint, l'hydratation de la peau et de la fermeté. L'état général de l'organisme est amélioré après 6 semaines d'utilisation et l'humeur dès la première semaine de traitement chez la majorité des utilisateurs

15 La formule de jour du premier mode de réalisation peut être associée à la formule de nuit du second mode de réalisation.

De la même façon la formule de jour du second mode de réalisation peut être avantageusement associée à la formule de nuit du premier mode de réalisation.

Quatre autres exemples de réalisation sont également exposés ci-après :

20 1.) Emulsion H/E :

Formule à utiliser la nuit.

	- Paraffine liquide.....	6 g
	- Lanoline liquide.....	3 g
	- Arlancel 165 (commercialisé par Atlas).....	6 g
25	- Tween 60 (commercialisé par Atlas).....	2 g
	- Alcool cétylique.....	1.2 g
	- Acide stéarique .....	2.5 g
	- Rétinyl palmitate.....	0.5 g
	- Huile de silicone volatile.....	10 g
30	- Triéthanolamine.....	0.1 g
	- Conservateur .....	0.3 g
	- Antioxydants.....	0.3 g
	- Quercétine.....	0.003 g
	- Extrait de Fenugrec.....	5 g
35	- Extrait de Brocolis.....	1 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g

Formule à utiliser le jour.

	- Paraffine liquide.....	6 g
	- Lanoline liquide.....	3 g
40	- Arlancel 165 (commercialisé par Atlas).....	6 g

	- Tween 60 (commercialisé par Atlas).....	2 g
	- Alcool cétylique.....	1.2 g
	- Acide stéarique .....	2.5 g
	- Phytoshingosine .....	0.05 g
5	- Huile de silicone volatile.....	10 g
	- Triéthanolamine.....	0.1 g
	- Conservateur .....	0.3 g
	- Acide phénylbenzimidazole sulfonique.....	2g
	- Octyl methoxycinnamate.....	3g
10	- Antioxydants.....	0.3 g
	- Nicotinamide.....	0.01 g
	- Extrait aqueux de Lentille déprotéinisé.....	5 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g
	2.) Crème aux liposomes :	
15	Pour la nuit.	
	- Alcool cétylique.....	4 g
	- B-sitostérol.....	4 g
	- Dicétyl phosphate.....	0.5 g
	- Conservateur .....	0.3 g
20	- Carbopol 981 (commercialisé par Goodrich).....	0.2 g
	- Triéthanolamine.....	0.2 g
	- Phospholipide.....	0.05 g
	- Resvératrol .....	0.001g
	- Extrait de Noix.....	0.5 g
25	- Extrait de sarment de vigne.....	1g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g
	Pour le jour	
	- Alcool cétylique.....	4 g
	- B-sitostérol.....	4 g
30	- Dicétyl phosphate.....	0.5 g
	- Conservateur .....	0.3 g
	- Carbopol 981 (commercialisé par Goodrich).....	0.2 g
	- Triéthanolamine.....	0.2 g
	- Sphingosine.....	0.05 g
35	- Nicotinate de tocophérol .....	0.1g
	- Extrait de Narcisse non dormant.....	1g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g
	3.) Emulsion E/H :	
	Pour la nuit.	
40	- Protégin (commercialisé par Goldschmidt).....	19 g

	- Glycérine .....	3 g
	- Huile de vaseline.....	8 g
	- Sulfate de Mg.....	0.5 g
	- Fisétine.....	0.5 g
5	- Extrait de Cacahouète.....	1 g
	- Rétinyl palmitate.....	0.02 g
	- Conservateur .....	0.2 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g
	Pour le jour.	
10	- Protégin (commercialisé par Goldschmidt).....	19 g
	- Glycérine .....	3 g
	- Huile de vaseline.....	8 g
	- Sulfate de Mg.....	0.5 g
	- Nicotinamide .....	0.5 g
15	- Extrait aqueux de Pruneaux.....	3 g
	- Extrait aqueux d'Abricot.....	1 g
	- Nicotinate de méthyle.....	0.01 g
	- Conservateur .....	0.2 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g
20	4.) Emulsion gel H/E	
	Pour la nuit.	
	- Carbopol 981 (commercialisé par Goodrich).....	0.6 g
	- Alcool éthylique.....	15 g
	- Huile de silicone volatile.....	3 g
25	- Huile de purcellin.....	7 g
	- Conservateur .....	0.3 g
	- Concentré de vin en poudre .....	1 g
	- Acide lactique.....	0.05g
	- Parfum .....	0.4 g
30	- Resvératrol.....	0.00 2 g
	- epsilon-viniférine.....	0.01g
	- Triéthanolamine.....	0.25 g
	- Eau déminéralisée qsp.....	100 g
	Pour le jour.	
35	- Carbopol 981 (commercialisé par Goodrich).....	0.6 g
	- Alcool éthylique.....	15 g
	- Huile de silicone volatile.....	3 g
	- Huile de purcellin.....	7 g
	- Conservateur .....	0.3 g
40	- Parfum .....	0.4 g

- Acide nicotinique.....0.01 g
- Triéthanolamine..... 0.2 g
- Extrait aqueux de figue..... 1 g
- Eau déminéralisée qsp.....100 g

5 Chaque formule nuit de chacun de ces 4 exemples peut être avantageusement associée à une formule jour d'un des trois autres exemples pour former de nouvelles compositions binaires.

5.) Poudre de maquillage.

De manière non limitative un exemple de poudre non compactée et ayant la composition pondérale suivante est donné:

- 10 - 20 à 94% de mica,  
 - 5 à 45% de poudre de polymères,  
 - 1,5 à 5% d'huile,  
 - 0 à 4% de savons métalliques,  
 - 0,5 à 1% de faine de blé
- 15 - 0,5 à 1% de farine de son de riz  
 - 0,2 à 1% d'ADN hautement polymérisé  
 - 0 à 30% d'agents nacrants,  
 - 0 à 5% d'autres ingrédients usuels,  
 - et des quantités suffisantes de parfum et de pigments, la somme des pourcentages des ingrédients
- 20 cités étant égale à 100.

Cette poudre de maquillage peut être associée à chacune des formules de nuit pour former une nouvelle composition binaire ou être associée à chaque composition binaire afin d'offrir un renfort d'efficacité à utiliser le jour lorsque la peau est la plus agressée.

REVENDICATIONS
----------------

- 1.) Procédé de traitement binaire cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique destiné à synchroniser ou à resynchroniser la peau et l'organisme entier et caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer d'une part une formule à utiliser la nuit et dotée de propriétés de stimulation et/ou d'activation des sirtuines, et d'autre part à appliquer une formule le jour et dotées de propriétés inhibitrice de ces mêmes sirtuines.
- 2.) Composition cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 1 caractérisée en ce que la formule à appliquer la nuit contient une ou plusieurs substances du groupe constitué par des isoflavones, des flavones, des flavanones, des cathéchines et tannins, des chalcones, des stilbènes, des oligostilbènes, des stilbénoides et des anthocyanidines ayant un effet de stimulation et/ou d'activation des sirtuines.
- 3.) Composition cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 1 ou selon la revendication 2 caractérisée en ce que la formule à appliquer la nuit contient une ou plusieurs substances du groupe constitué du resvératrol, de l'épsilon-viniférine, du picéatannol, de la pinosylvine, de l'isouquirigénine, de la butéine, de la fisétine de la quercétine et/ou tout extrait végétal en contenant ainsi que tout autre composé dérivant de ces substances et ayant un effet de stimulation et/ou d'activation des sirtuines comme leurs acétates, leurs glucosides et /ou leurs oligomères.
- 4.) Composition cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 1 caractérisée en ce que la formule à appliquer la nuit contient un ou plusieurs extrait de plante du groupe des extraits de sarments de vigne, de feuilles ou de bourgeons de vigne, des extraits de brocolis, de fenugrec, de thé, de noix, de cacahouète, de myrtille, le peptide ou polypeptide de riz ou de concentré de vin rouge ainsi que tout extrait ayant un effet de stimulation et/ou d'activation des sirtuines, contenant une ou plusieurs substances selon la revendication 2 ou 3.
- 5.) Composition cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 1 caractérisée en ce que la formule à appliquer le jour contient une ou plusieurs substances du groupe constitué par le nicotinamide, l'acide nicotinique, la niacine, le N-méthyl nicotinamide, les différents nicotines (éthyl, méthyl, tocophéryl), les sphingolipides dont la sphingosine, la phytosphingosine et l'ascorbate de phytosphingosine ou de manière générale tout autre composé et ayant un effet d'inhibition des sirtuines et/ou dérivant des molécules précédentes .
- 6.) Composition cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 1 caractérisée en ce que la formule à appliquer le jour contient une ou plusieurs fractions aqueuses débarrassées de leurs éventuels flavonoïdes et riches en vitamine B3 du groupe constitué par du lait et des extraits aqueux de levure

- de boulangerie, des extraits aqueux de seigle, d'orge, d'avoine, de blé, de riz déprotéinisé, de son de blé, de son de riz déprotéinisé, de choux, de carottes de choux-raves, d'épinard, de haricots, de pois, de lentilles, de soja, de poires, de pommes, d'abricots, de citrons, de prunes, de pêches, de figues, de pruneaux, de dattes et de tout extrait contenant de la
- 5 vitamine B3 et capable d'inhiber l'activité des sirtuines ou de manière générale de tout extrait contenant de la vitamine B3 et capable d'inhiber l'activité des sirtuines.
- 7.) Procédé de traitement binaire cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'on utilise une formule le jour selon les revendications 5 à 6 et une formule différente la nuit selon les revendications 2 à 4.
- 10 8.) Procédé de traitement binaire cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique selon la revendication 1 ou 7 caractérisé en ce que chacune de ses deux formules est soit sous la même forme soit sous deux formes différentes, en particulier sous la forme d'une émulsion huile dans eau (H/E) ou eau dans huile (E/H), d'émulsion multiple (H/E/H, E/H/E), de microémulsion, d'émulsion à phase gémellaires, d'émulsion PIT, de nano-
- 15 émulsion, de pseudo-émulsion (dispersion stable de deux phases non miscibles au moyen de gélifiant), de gel aqueux, de gel gras, de gel hydroalcoolique, de phase grasse, de suspension, de savon liquide ou solide, de solution moussante ou non, de gel ou d'émulsion lyophilisée et/ou d'une des formes précédentes contenant de micro-capsules, des nano-capsules, des liposomes, des éthosomes et pouvant se présenter sans que cela
- 20 soit limitatif en crèmes, liquides, pâtes, lotions, émulsions, huiles, gels, sirops, solides, poudres, masques, stick, comprimés, sprays, aérosol.
- 9.) Procédé de traitement cosmétique, pharmaceutique et dermo-cosmétique binaire selon la revendication 1, 7 ou 8 destiné à améliorer la fatigue cutanée ainsi qu'à optimiser le fonctionnement de la peau et de l'organisme entier et caractérisé en ce que l'on applique
- 25 la composition binaire durant le même nycthémère.