

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **2 885 802**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **05 51266**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 8/67 (2006.01), A 61 Q 17/00

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 17.05.05.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 24.11.06 Bulletin 06/47.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

⑦② Inventeur(s) : KAUFFMANN MYRIAM.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ UTILISATION COSMETIQUE DE LA VITAMINE K POUR AMELIORER LA FONCTION BARRIERE DE LA PEAU.

⑤⑦ L'invention concerne l'utilisation d'au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou d'un extrait en contenant, dans une composition, comme agent destiné à améliorer et/ou réparer la fonction barrière de la peau ou des semi-muqueuses.

Elle porte également sur des compositions particulières associant (a) au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant et (b) au moins un agent choisi parmi un agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, un agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes et un agent apaisant (ex: sel de strontium); ainsi que sur un procédé cosmétique visant à améliorer le confort cutané ou lutter contre l'apparition de micro-gerçures ou micro-fissures comprenant l'administration ou l'application topique sur la peau d'une composition comprenant au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant.

FR 2 885 802 - A1



Le domaine de l'invention concerne la fonction barrière de la peau ou des semi-muqueuses, en particulier le confort de la peau, des lèvres et du cuir chevelu.

5 En particulier, l'invention concerne l'utilisation d'au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant dans une composition comme agent destiné à améliorer et/ou réparer la fonction barrière de la peau ou des semi-muqueuses.

10 Elle porte également sur des compositions particulières associant (a) au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant et (b) au moins un agent choisi parmi un agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, un agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes et un agent apaisant (ex : sel de strontium) ; ainsi que sur un procédé cosmétique visant à améliorer le confort cutané ou lutter contre l'apparition de micro-gerçures ou micro-fissures  
15 comprenant l'administration ou l'application topique sur la peau d'une composition comprenant au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant.

20 La peau constitue une barrière contre les agressions extérieures, notamment chimiques, mécaniques ou infectieuses, et à ce titre un certain nombre de réactions de défense contre les facteurs environnementaux (climat, rayons ultraviolets, tabac, ...) et/ou les xénobiotiques, comme par exemple les micro-organismes, se produisent à son niveau.

25 La peau est constituée de deux compartiments, l'un superficiel, l'épiderme, et un plus profond, le derme, qui interagissent. 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, notamment le rôle de protection de l'organisme des agressions extérieures appelé "fonction barrière".

30 L'épiderme est conventionnellement divisé en une couche basale de kératinocytes constituant la couche germinative de l'épiderme, une couche dite épineuse constituée de plusieurs couches de cellules polyédriques disposées sur les couches germinatives, une à trois couches dites granuleuses constituées de cellules aplaties contenant des  
35 inclusions cytoplasmiques distinctes, les grains de kératohyaline et enfin la couche cornée (ou *stratum corneum*), constituée d'un ensemble de couches de kératinocytes au stade terminal de leur différenciation appelés cornéocytes.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes au sein d'une matrice extracellulaire composée majoritairement d'une substance, dite substance fondamentale, contenant également le collagène et l'élastine. Ces composants sont synthétisés par les fibroblastes. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Enfin, le derme est traversé par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses, notamment des fibres sensorielles libres ou reliées à des capteurs.

10 La cohésion entre l'épiderme et le derme est assurée par la jonction dermo-épidermique. L'équilibre de la barrière cutanée et des muqueuses est dépendant de mécanismes biologiques complexes faisant intervenir de nombreux facteurs de croissance, hormones, enzymes et médiateurs.

15 Une altération de la barrière cutanée et/ou une rupture de la continuité de la surface de la peau peut se produire en présence d'agressions externes de type agents irritants (détergents, acides, bases, oxydants, réducteurs, solvants concentrés, gaz ou fumées toxiques), sollicitations mécaniques (frottements, chocs, abrasion, arrachement de la surface, projection de poussières, de particules, rasage ou épilation), déséquilibres thermiques ou climatiques (froid, sécheresse, radiations), xénobiotiques (micro-organismes indésirable, allergènes) ou d'agressions internes de type stress psychologique.

25 Cette altération de la barrière cutanée peut notamment se traduire par un trouble de l'hydratation : la peau perd de son imperméabilité, elle se déshydrate, sa perte insensible en eau augmente, ce qui peut amplifier les phénomènes sensoriels et notamment les phénomènes désagréables. Les terminaisons nerveuses sensorielles de la surface de la peau ou du cuir chevelu, notamment les fibres C des neurones, les récepteurs ou capteurs chimiques, thermiques, mécaniques ou les barorécepteurs sont en effet partiellement "dénudées" lorsque l'épiderme perd de son intégrité et ne peut plus jouer son rôle de barrière naturelle protectrice, étanche et isolante. L'homme peut alors éprouver une sensation d'inconfort cutané qui peut se manifester notamment par des picotements, des tiraillements, des échauffements, des démangeaisons ou même des prurits. Le prurit est généralement amplifié par grattage, ce qui provoque une fragilisation supplémentaire et accentue le phénomène.

De la même façon au niveau des muqueuses ou des semi muqueuses (telles que la zone vermillon des lèvres par exemple), lorsque la continuité cellulaire ou tissulaire de surface est altérée les terminaisons nerveuses deviennent plus exposées aux variations de leur environnement externe (le froid, la sécheresse, le vent, les boissons et aliments chauds, froids, acides, piquants, salés [hypertoniques] pour les muqueuses labiales) ou interne (la salive, les bactéries pour les muqueuses labiales et gingivales) pouvant provoquer des sensations désagréables (allant jusqu'aux algies gingivales et dentaires).

L'altération de la barrière cutanée peut aussi favoriser l'apparition de micro-gerçures ou micro-fissures, en particulier au niveau des mains, des pieds et des lèvres.

Ces sensations d'inconfort cutané ou l'apparition de microgerçures ou de microfissures sont plus fréquentes dans les zones les plus exposées de l'organisme, à savoir les mains, les pieds, les lèvres, le visage, et le cuir chevelu.

Elles surviennent notamment sur des zones soumises à certains gestes d'hygiène quotidienne ou fréquemment renouvelés tels que le rasage, l'épilation, la déterision par des produits de toilette ou des produits ménagers, l'application d'adhésifs (pansements, patchs, fixation de prothèses) ou dans le cas de gestes sportifs, professionnels ou simplement liés au mode de vie et à l'utilisation de vêtements, d'outils ou d'équipements générant des frottements localisés. Elles peuvent également être amplifiées par le stress psychologique.

Ces sensations d'inconfort cutané ou à l'apparition de microgerçures ou microfissures concernent toutes les personnes, et en particulier :

- les personnes à peau dite 'fragile' et vulnérable se déséquilibrant rapidement lors de variations de température et l'humidité relative de grande amplitude ;
- les personnes dont le film hydro lipidique protecteur composé de sueur, de sebum et de facteurs d'hydratation naturelle se raréfie, comme c'est le cas pour les personnes âgées et notamment dans le cadre du grand âge (> 75 ans) ;
- ou celles dont la composition du film hydro-lipidique est modifiée, comme c'est le cas des personnes diabétiques, ou dialysées, ou atteintes de certaines maladies.

On recherche donc à améliorer et/ou réparer la fonction barrière cutanée pour prévenir et/ou diminuer les sensations d'inconfort cutané, de picotements, tiraillements, échauffements et démangeaisons et/ou l'apparition de microgerçures ou de microfissures.

La Demanderesse vient de montrer de façon inattendue que la vitamine K1 améliore et/ou favorise la réparation de la fonction barrière cutanée.

5 Elle a en effet pu mettre en évidence un effet modulateur de la vitamine K1 sur la différenciation de kératinocytes en culture : en présence de calcium, la vitamine K1 favorise l'expression de la transglutaminase K (TGK), qui est un marqueur précoce de différenciation des kératinocytes et une enzyme de la famille des transpeptidases qui catalyse la formation des ponts isopeptidiques  $\epsilon(\gamma\text{-glutamyl})$  lysine entre protéines épidermiques et favorise donc la formation des enveloppes cornées.

10

En absence de calcium, la vitamine K1 exerce des effets inhibiteurs de différenciation sur les marqueurs tardifs de la différenciation (ex : filaggrine, loricrine, CRABP II, cytokératine), dans le même sens que le rétinol.

15 Ainsi, selon les taux de calcium environnant les cellules épidermiques, les vitamines K favorisent ou inhibent la différenciation des kératinocytes. Comme la plupart des tissus, la peau contient des cations bivalents et notamment du calcium, qui peut être d'origine endogène ou exogène. Les taux de la plupart des ions sont répartis dans l'épiderme selon un gradient perpendiculaire à sa surface. Les vitamines K peuvent ainsi produire  
20 des effets différents selon la profondeur atteinte.

La Demanderesse a en outre montré par des tests cliniques sur l'homme que la vitamine K1 favorisait significativement la réparation de la fonction barrière cutanée après stripping.

25

A la connaissance de la Demanderesse, cet effet de la vitamine K1 sur l'amélioration et/ou la réparation de la fonction barrière cutanée n'a jamais été décrit jusqu'ici.

30 On connaissait de l'art antérieur l'utilisation de la vitamine K pour ses propriétés pharmacologiques dans la coagulation et la vascularisation (anti-hémorragique), notamment dans des compositions destinées à traiter les troubles de la circulation (WO9739746), des compositions cicatrisantes (WO 99/63982, US6187822B1), des compositions destinées à traiter les désordres inflammatoires cutanés (WO-200164214A2). En cosmétique, elle est également utilisée dans des compositions  
35 désodorisantes (EP1068863), et des compositions dépigmentantes (US6300369B1).

L'utilisation des propriétés nouvellement mises en évidence par la Demanderesse pour la vitamine K est donc avantageuse pour assurer la bonne qualité de la barrière tégumentaire, notamment de sa région la plus superficielle garante de l'intégrité de corps humain face à son environnement. La bonne qualité de la barrière est d'autant plus importante que l'épaisseur des couches cornées est réduite. C'est le cas des semi muqueuses telles que les lèvres.

L'utilisation de la vitamine K sera particulièrement intéressante dans des compositions destinées aux peaux dites 'fragiles', fragilisées, agressées, vieillissantes, trop "poreuses" perméables ou vulnérables à l'environnement, pour une application notamment sur les mains les lèvres, les pieds ou sur des zones sensibilisées (ex : zones rasées, épilées, délipidées, zones de frottement, zones exposées à des proliférations microbiennes déséquilibrées et agressives, eczéma sébacé, prurit, prurit sénile, zones traitées par un peeling, une abrasion ou une radiothérapie...), ou le cuir chevelu (démangeaisons, pellicules).

Ces nouvelles propriétés de la vitamine K peuvent être mises à profit dans des compositions destinées à une application sur la peau, le cuir chevelu ou les lèvres. Il pourra s'agir par exemple de compositions réparatrices des altérations superficielles de la peau ou des lèvres (ex : gerçures, micro-fissures) ; de compositions réparatrices après frottements mécaniques (rasage, épilation, frottement de la chaussure) ; des compositions de prévention/renfort pour les peaux risquant les escarres (personnes âgées, malades immobilisés, diabétiques), des compositions pour améliorer la récupération de la barrière après un traitement acnéique, ou des actes dermatologiques de dermabrasion/ microabrasion, photothérapie, laser, laser resurfacing, peeling, stripping ou radiothérapie.

L'invention concerne donc l'utilisation cosmétique d'au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant, dans une composition, comme agent destiné à améliorer et/ou réparer la fonction barrière de la peau, du cuir chevelu, des muqueuses, ou semi-muqueuses (ex : lèvres).

En particulier, la vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant utilisés selon l'invention, est destiné à :

- prévenir et/ou lutter contre l'altération de la barrière cutanée et/ou renforcer la résistance de la peau ou des lèvres aux agressions extérieures, en particulier à la

- pollution et aux agents polluants (tels que les particules, l'ozone, les oxydes d'azote, les oxydes de soufre et/ou les métaux lourds comme notamment le cobalt, le cadmium ou le mercure) ou aux radicaux libres, aux variations brusques de température ou d'humidité relative de l'atmosphère, au vent, à l'air conditionné,
- 5 aux contraintes mécaniques, notamment à l'irritation provoquée par certains tissus rugueux ou des soins d'hygiène trop agressifs; cette utilisation peut également viser à renforcer la résistance de la peau aux stress internes, notamment aux modifications induites par des stress psychologiques ou la fatigue qui ont un retentissement sur l'état de surface de la peau ;
- 10 - prévenir et/ou diminuer l'inconfort cutané de la peau, du cuir chevelu, des muqueuses et des semi-muqueuses, en particulier les picotements, les tiraillements, les échauffements, et les démangeaisons ;
- prévenir l'apparition de micro-fissures ou micro-gerçures de la peau, du cuir chevelu, des muqueuses et des semi-muqueuses ou favoriser leur réparation.

15

Par 'vitamine K' selon l'invention, on entend les vitamines de la famille des vitamines K ; on peut notamment citer la vitamine K1 (phylloquinone ou phytoménadione) connue chez les végétaux ; la vitamine K2 (ménaquinones) plutôt connue chez les bactéries (flore intestinale), et la vitamine K5.

20

De préférence, on utilisera la vitamine K1 (phylloquinone), la vitamine K2 (ménaquinones) et leurs dérivés ou précurseurs.

Par "dérivés et précurseurs", on entend les sels organiques ou inorganiques, tels que les bisulfites ; les oximes ; ou les composés hydrogénés, des vitamines précitées, en particulier leurs formes alcool éventuellement estérifiées et en particulier phosphorylées ou acétylées.

La vitamine K utilisée dans les compositions de l'invention peut être issue d'un extrait

30 d'origine naturelle ou obtenu par biotechnologie, ou encore d'origine synthétique.

Par 'origine synthétique', on entend un composé à l'état pur ou en solution à différentes concentrations, obtenu chimiquement.

35 Par 'origine naturelle', on entend un composé à l'état pur ou en solution à différentes concentrations, obtenu par différents procédés d'extraction à partir d'un tissu d'origine naturelle, ou à partir d'extraits d'origine végétale, d'algues ou de micro-organismes, ou

par production dans un organisme après culture et si nécessaire introduction dans cet organisme ou dans le milieu de culture des éléments nécessaires à cette production.

- Comme extraits végétaux, on peut citer notamment les végétaux verts, tels que le persil, les épinards, les choux (vert, fleur, brocolis, rouge, de Bruxelles, choucroute), la tomate, les haricots blancs, les haricots verts, les salades vertes, les graines de soja et l'huile de soja (riche en vitamine K), le thé vert, la pomme de terre, la carotte, le pois, le blé complet, l'avoine, l'asperge, la fraise, les diverses noix et noisettes, les plantes fourragères, la luzerne (alfalfa) ; les algues ou micro-algues ; ou les microorganismes cultivés ou obtenus par biotechnologie industrielle ou traditionnelle telles que des levures ou le natto (aliment traditionnel au Japon fermenté par *B.subtilis* ou *B. natto* qui produit des dérivés solubles de vit K ou menaquinone-7) ou son bouillon de culture, extraits de jaune d'œuf et de levures ou de leurs bouillons de culture.
- 15 De préférence, on utilisera comme extraits végétaux contenant de la vitamine K : la luzerne, le persil, l'épinard, le chou, la tomate, le haricot, et les plantes fourragères.

- Ces extraits naturels constituent une alternative intéressante en ce que les vitamines K qui y sont présentes sont naturellement associées avec des systèmes protecteurs qui les stabilisent vis-à-vis de la lumière, de la chaleur et de l'oxydation.
- 20 Elles peuvent également s'y trouver naturellement associées à des flavonoïdes, des polyphénols, d'autres vitamines (vitamine E), des insaponifiables (tocophérols), des AGE, des immunoprotecteurs (LPS, polysaccharides), des apaisants, des anti-inflammatoires, des anti-enzymes (anti-élastase, anti-collagénase), qui peuvent avoir un effet
- 25 complémentaire ou synergique vis-à-vis des propriétés recherchées sur les tissus cutanés et les muqueuses.

- La vitamine K étant fragile et instable, la préférence est donnée aux extraits obtenus par cryodessiccation, flash distillation, solutions alcooliques, solutions huileuses, techniques utilisant les fluides hypercritiques, le vide, les micro-ondes, l'atomisation, la congélation, la lyophilisation.
- 30

- La quantité de vitamine K, d'un de ses dérivés ou précurseurs ou d'un extrait en contenant, présente dans la composition selon l'invention, sera définie en fonction de l'effet recherché, à savoir un effet sur l'amélioration et/ou la réparation de la barrière cutanée.
- 35

Par exemple, cette quantité pourra aller de 0,001 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence de 0,01 à 1% en poids par rapport au poids total de la composition, encore plus préférentiellement de 0,1 à 0,5% en poids par rapport au poids total de la composition. De préférence, on utilisera des quantités allant de 0.001 à 5  
5 0.5%, de préférence de 0.01 à 0.1% en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode particulier de l'invention, la vitamine K, ou son analogue (précurseur, dérivé, extrait en contenant) pourra être incorporé dans un système permettant sa  
10 libération après application de la composition sur la peau ou les lèvres.

En particulier, ledit agent peut être incorporé dans des structures particulières telles que par exemple des microcapsules, microparticules, dispersions vésiculaires de type ionique (liposomes ou oléosomes) et/ou non ionique (niosomes) et/ou dispersions de  
15 nanosphères.

Des exemples de telles formulations sont décrits notamment dans les brevets EP199636, EP 375520, EP447318, EP557489, WO 97/12602, EP1151741 ou US 5 914126.

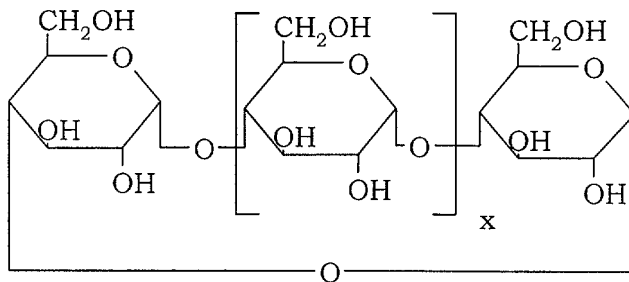
20 A titre d'exemple, les microsphères pourront être préparées selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 0 375 520. Les nanosphères pourront se présenter sous forme de suspension aqueuse et être préparées selon les méthodes décrites dans les demandes de brevet FR 0015686 et FR 0101438.

25 Les oléosomes consistent en une émulsion huile dans eau formée par des globules huileux pourvus d'un enrobage cristal liquide lamellaire dispersé dans une phase aqueuse (voir les demandes de brevet EP 0 641 557 et EP 0 705 593).

L'agent selon l'invention pourra aussi être encapsulé dans des nanocapsules consistant  
30 en un enrobage lamellaire obtenu à partir d'un tensio-actif siliconé tel que décrit dans la demande de brevet EP 0 780 115; les nanocapsules pourront également être préparées à base de polyesters sulfonique hydrodispensibles selon par exemple la technique décrite dans la demande de brevet FR 0113337.

35 On pourra avantageusement incorporer la vitamine K dans des cyclodextrines, afin d'améliorer la solubilité et/ou favoriser la biodisponibilité de la vitamine K après

application de la composition sur la peau ou les lèvres. Les cyclodextrines sont notamment des oligosaccharides de formule :



- 5 dans laquelle x peut être un nombre égal à 4 (ce qui correspond à l' $\alpha$ -cyclodextrine), à 5 ( $\beta$ -cyclodextrine) ou à 6 ( $\gamma$ -cyclodextrine).

On peut notamment utiliser une beta-cyclodextrine vendu par la société WACKER sous la dénomination CAVAMAX W7 et une gamma cyclodextrine vendu par la société WACKER sous la dénomination CAVAMAX W8.

10

Les dérivés de cyclodextrines sont par exemple les méthyl cyclodextrines tels que la méthyl-beta-cyclodextrine commercialisée par la société WACKER sous la dénomination CAVASOL W7).

- 15 Selon l'invention, la ou les cyclodextrines peuvent représenter de 0,2% à 30 % en poids, de préférence de 1 % à 15 % en poids, et encore plus préférentiellement de 1,5 % à 10 % en poids, du poids total de la composition finale.

La composition selon l'invention peut être à usage cosmétique ou dermatologique.

- 20 Préférentiellement, la composition de l'invention est à usage cosmétique destiné à améliorer l'aspect et/ou le confort de la peau, des muqueuses ou semi-muqueuses ou du cuir chevelu.

Elle peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, adaptées à la voie orale ou topique, préférentiellement à la voie topique.

25

Pour une administration par voie orale, en particulier en 'cosmétique orale', elle peut se présenter notamment sous forme de capsules, de gélules, dragées, de granulés, de pâte à mâcher, de gels, de sirops buvables, de comprimés ou de toute autre forme connue de l'homme du métier. En particulier, le(s) actif(s) selon l'invention peuvent être incorporés

30

dans toutes formes de compléments alimentaires ou d'aliments enrichis, par exemple des barres alimentaires, ou des poudres compactées ou non. Les poudres peuvent être diluables à l'eau, dans du soda, des produits laitiers ou dérivés du soja, ou être incorporées dans des barres alimentaires. Les actifs peuvent être formulés avec les excipients et composants usuels pour de tels compositions orales ou compléments alimentaires, à savoir notamment composants gras et/ou aqueux, agents humectants, épaississants, conservateurs, agents de texture, de saveur et/ou d'enrobage, antioxydants, conservateurs et colorants usuels dans le domaine de l'alimentaire. Les agents de formulation et excipients pour composition orale, et notamment pour compléments alimentaires sont connus dans ce domaine et ne font pas ici l'objet d'une description détaillée.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse éventuellement gélifiée, d'émulsion de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H), ou de suspension ou émulsion de consistance molle, semi-solide ou solide de type crème ou gel, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou encore de microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique (liposomes ou oléosomes) et/ou non ionique (niosomes) et/ou d'une dispersion de nanosphères.

On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.

La composition peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, gel, onguent, pommade, poudre, baume, patch, tampon imbibé, savon, pain, mousse.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse de la composition considérée peut aller par exemple de 5 à 80 % en poids, et notamment de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition.

La phase aqueuse peut être constituée essentiellement d'eau ou comprendre un mélange d'eau et de solvant organique miscible à l'eau (miscibilité dans l'eau supérieure à 50 % en poids à 25 °C) comme les monoalcools inférieurs ayant de 1 à 5 atomes de

carbone tels que l'éthanol, l'isopropanol, les glycols ayant de 2 à 8 atomes de carbone tels que le propylène glycol, l'éthylène glycol, le 1,3-butylène glycol, le dipropylène glycol, les cétones en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, et les aldéhydes en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

5 Cette phase aqueuse (eau et éventuellement le solvant organique miscible à l'eau) peut être présente dans la composition de base en une teneur allant de 1 % à 95 % en poids, notamment allant de 3 % à 80 % en poids, et en particulier allant de 5 % à 60 %, en poids par rapport au poids total de la composition de base.

10 La phase grasse de la composition peut contenir des composés gras ou huileux, et éventuellement des cires, des gommes, des corps gras pâteux d'origine végétale, animale, minérale ou de synthèse, siliconé ou non.

Comme huiles, on peut citer par exemple :

- 15 - les huiles hydrocarbonées d'origine animale, telles que le perhydrosqualène ;
- les huiles hydrocarbonées d'origine végétale, telles que les triglycérides liquides d'acides gras comportant de 4 à 10 atomes de carbone et la fraction liquide du beurre de karité ;
- 20 - les esters et les éthers de synthèse, notamment d'acides gras, comme les huiles de formules R<sup>1</sup>COOR<sup>2</sup> et R<sup>1</sup>OR<sup>2</sup> dans laquelle R<sup>1</sup> représente le reste d'un acide gras comportant de 8 à 29 atomes de carbone, et R<sup>2</sup> représente une chaîne hydrocarbonée, ramifiée ou non, contenant de 3 à 30 atomes de carbone, comme par exemple l'huile de Purcellin, l'isononanoate d'isononyle, le myristate d'isopropyle, le palmitate d'éthyl-2-hexyle, le stéarate d'octyl-2-dodécyle, l'érucate d'octyl-2-dodécyle, l'isostéarate
- 25 d'isostéaryle ; les esters hydroxylés comme l'isostéaryl lactate, l'octylhydroxystéarate, l'hydroxystéarate d'octyldodécyle, le diisostéaryl-malate, le citrate de triisocétyle, les heptanoates, octanoates, décanoates d'alcools gras ; les esters de polyol, comme le dioctanoate de propylène glycol, le diheptanoate de néopentylglycol et le diisononanoate de diéthylèneglycol ; et les esters du pentaérythritol comme le tétraisostéarate de
- 30 pentaérythrityle ;
- les hydrocarbures linéaires ou ramifiés, d'origine minérale ou synthétique, tels que les huiles de paraffine, volatiles ou non, et leurs dérivés, la vaseline, les polydécènes, le polyisobutène hydrogéné tel que l'huile de parléam ;

- les alcools gras ayant de 8 à 26 atomes de carbone, comme l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique et leur mélange (alcool cétylstéarylique), l'octyldodécanol, le 2-butyloctanol, le 2-hexyldécanol, le 2-undécylpentadécanol, l'alcool oléique ou l'alcool linoléique ;
- les huiles fluorées partiellement hydrocarbonées et/ou siliconées comme celles décrites  
5 dans le document JP-A-2-295912 ;
- les huiles de silicone comme les polyméthylsiloxanes (PDMS) volatiles ou non à chaîne siliconée linéaire ou cyclique, liquides ou pâteux à température ambiante, notamment les cyclopolydiméthylsiloxanes (cyclométhicones) telles que la cyclohexasiloxane ; les polydiméthylsiloxanes comportant des groupements alkyle, alcoxy ou phényle, pendant  
10 ou en bout de chaîne siliconée, groupements ayant de 2 à 24 atomes de carbone ; les silicones phénylées comme les phényltriméthicones, les phényldiméthicones, les phényltriméthylsiloxydiphényl-siloxanes, les diphényl-diméthicones, les diphénylméthyl-diphényl trisiloxanes, les 2-phényléthyltriméthyl-siloxysilicates, et les polyméthylphénylsiloxanes ; et  
15 - leurs mélanges.

Les cires peuvent être hydrocarbonées, siliconées et/ou fluorées, comportant éventuellement des fonctions ester ou hydroxyle. Elles sont notamment d'origine naturelle.

- 20 La cire peut représenter de 0,01 à 10 % en poids, notamment de 0,1 à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.  
Comme cire utilisable dans la composition de l'invention, on peut citer la cire d'abeilles la cire de Carnauba ou de Candellila, la paraffine, les cires microcristallines, la cérésine ou l'ozokérite ; les cires synthétiques comme les cires de polyéthylène ou de Fischer  
25 Tropisch, les cires de silicones comme les alkyl ou alkoxy-diméthicone ayant de 16 à 45 atomes de carbone.

- Parmi les composés pâteux susceptibles d'être utilisés dans la composition selon l'invention, on peut citer les lanolines et les dérivés de lanoline comme les lanolines acétylées, les lanolines oxypropylénées ou le lanolate d'isopropyle, et leurs mélanges.  
30 On peut également utiliser des esters d'acides ou d'alcools gras, notamment ceux ayant 20 à 65 atomes de carbone comme le citrate de tri-isostéaryle ou de cétyle ; le propionate d'arachidyle ; le polyaurate de vinyle ; les esters du cholestérol comme les triglycérides d'origine végétale tels que les huiles végétales hydrogénées, les polyesters  
35 visqueux et leurs mélanges. Comme triglycéride d'origine végétale, on peut utiliser les dérivés d'huile de ricin hydrogénée, tels que le « THIXINR® » de Rheox.

On peut également citer les polyesters résultant de l'estérification d'un acide carboxylique et d'un ester acide hydroxycarboxylique aliphatique. Par exemple, le RISOCAST® DA-L (ester issu de la réaction d'estérification de l'huile de ricin hydrogéné avec de l'acide dilinoléique dans des proportions de 2 pour 1) et le RISOCAST® DA-H (ester résultant de l'estérification de l'huile de ricin hydrogénée avec de l'acide isostéarique dans des proportions de 4 pour 3) commercialisés par la société japonaise KOKYU ALCOHOL KOGYO.

On peut aussi citer les composés pâteux siliconés tels que les polydiméthylsiloxanes (PDMS) de hauts poids moléculaires et en particulier ceux ayant des chaînes pendantes du type alkyle ou alcoxy ayant de 8 à 24 atomes de carbone, et un point de fusion de 20-55°C, comme les stéaryl diméthicones notamment ceux vendus par la société DOW CORNING sous les noms commerciaux de DC2503® et DC25514® et leurs mélanges.

La composition peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les charges, les matières colorantes, les actifs cosmétiques hydrophiles ou lipophiles, les épaississants, les émulsionnants, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les tensioactifs, les séquestrants, les parfums, les conservateurs, les filtres UV, les bactéricides, les absorbeurs d'odeurs, les ajusteurs de pH et leurs mélanges.

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 ou dans la phase aqueuse.

En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées selon l'invention.

Comme émulsionnants et co-émulsionnants utilisables, on peut citer par exemple les émulsionnants H/E tels que les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol, notamment le stéarate de PEG-100, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle, ainsi que les émulsionnants E/H disponibles par exemple sous les dénominations commerciales ABIL WE09, ABIL EM 90 et ABIL EM97 auprès de la société Degussa Goldschmidt ou le mélange de stéarate d'éthylène glycol acétyle et de tristéarate de glycéryle commercialisé par la société Guardian sous la dénomination commerciale UNITWIX.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommages naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées  
5 comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Comme matières colorantes, on peut citer notamment les pigments monochromes, les nacres, les pigments réfléchissants qui émettent une couleur ou n'en émettent pas, les  
10 pigments interférentiels, les colorants liposolubles, les colorants hydrosolubles, et leurs mélanges.

Les colorants liposolubles sont par exemple le rouge Soudan, le DC Red 17, le DC Green 6, le  $\beta$ -carotène, l'huile de soja, le brun Soudan, le DC Yellow 11, le DC Violet 2, le DC orange 5, le jaune quinoléine.

15 Les pigments peuvent être blancs ou colorés, minéraux et/ou organiques, enrobés ou non. On peut citer, parmi les pigments minéraux, le dioxyde de titane, éventuellement traité en surface, les oxydes de zirconium ou de cérium, ainsi que les oxydes de fer ou de chrome, le violet de manganèse, le bleu outremer, l'hydrate de chrome et le bleu ferrique. Parmi les pigments organiques, on peut citer le noir de carbone, les pigments de type  
20 D&C, et les laques à base de carmin de cochenille, de baryum, strontium, calcium, aluminium.

Les pigments nacrés peuvent être choisis parmi les pigments nacrés blancs tels que le mica recouvert de titane, ou d'oxychlorure de bismuth, les pigments nacrés colorés tels que le mica titane avec des oxydes de fer, le mica titane avec notamment du bleu  
25 ferrique ou de l'oxyde de chrome, le mica titane avec un pigment organique du type précité ainsi que les pigments nacrés à base d'oxychlorure de bismuth.

Les pigments peuvent avoir subi un traitement de surface.

Par charges, il faut comprendre des particules de toute forme, incolores ou blanches,  
30 minérales ou de synthèse, insolubles dans le milieu de la composition quelle que soit la température à laquelle la composition est fabriquée.

Les charges peuvent être notamment choisies parmi les charges minérales ou organiques de toute forme, plaquettaires, sphériques ou oblongues, quelle que soit la forme cristallographique (par exemple feuillet, cubique, hexagonale, orthorombique, etc) .

On peut citer le talc, le mica, la silice, le kaolin, l'amidon réticulé par l'anhydride octénysuccinique commercialisé par la société National Starch sous la dénomination DRY FLO PLUS (28-1160) ; les particules de polyamide et notamment celles vendues sous la dénomination ORGASOL par la société Atochem ; les micro-sphères à base de copolymères acryliques, telles que celles en copolymère diméthacrylate d'éthylène glycol/ methacrylate de lauryle vendues par la société Dow Corning sous la dénomination de POLYTRAP ; les poudres expansées telles que les microsphères creuses et notamment, les microsphères commercialisées sous la dénomination EXPANCEL par la société Kemanord Plast ou sous la dénomination MICROPEARL F 80 ED par la société Matsumoto ; les poudres de types polyméthacrylate (PMMA), les élastomères de silicone et les poudres de silice de type SUNSPHERES, les microbilles de résine de silicone telles que celles commercialisées sous la dénomination TOSPEARL par la société Toshiba Silicone ; et leurs mélanges.

Ces charges peuvent être présentes dans des quantités allant de 0,01 à 20 % en poids et de préférence de 1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition de base.

Comme actifs cosmétiques hydrophiles ou lipophiles adaptés à une utilisation dans les compositions de l'invention, on utilisera notamment des actifs cosmétiques destinés à améliorer l'aspect et/ou le confort de la peau, des muqueuses, semi-muqueuses ou du cuir chevelu.

Cet actif pourra être notamment choisi parmi un autre agent renforçateur et/ou réparateur de la barrière cutanée, un agent apaisant, un agent hydratant, un agent anti-pollution ou anti-radicalaire, un agent dermorelaxant, un agent tenseur et leurs mélanges.

Comme 'autre agent renforçateur et/ou réparateur de la barrière cutanée', on entend notamment un agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, un agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes et leurs mélanges.

Agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation

Les cellules du derme, en particulier les fibroblastes, produisent des molécules de collagène, d'élastine et de glycoprotéines. Avec l'effet de l'âge ou bien encore sous l'effet des rayons UV, il se produit une diminution notable de ces molécules ainsi qu'une

dégradation des fibres de collagène et d'élastine sous l'effet de la collagénase ou de l'élastase.

Parmi les actifs stimulant les macromolécules du derme ou empêchant leur dégradation, on peut citer ceux qui agissent :

5

- soit sur la synthèse du collagène, tels que les extraits de *Centella asiatica* ; les asiaticosides et dérivés ; l'acide ascorbique ou vitamine C et ses dérivés, tels que ses sels ou ses esters, en particulier le 5,6-di-O-diméthylsilylascorbate (vendu par la Sté Exsymol sous la référence PRO-AA), le sel de potassium du dl-alpha-tocopheryl-dl-  
10 ascorbyl-phosphate (vendu par la Sté Senju Pharmaceutical sous la référence SEPIVITAL EPC), l'ascorbyl phosphate de magnésium, l'ascorbyl phosphate de sodium (vendu par la Sté Roche sous la référence Stay-C 50) et l'ascorbyl glucoside (vendu par la société Hayashibara) ; les peptides de synthèse tels que la iamin, le biopeptide CL ou palmitoyl oligopeptide commercialisé par la société SEDERMA ; les peptides extraits de  
15 végétaux, tels que l'hydrolysate de soja commercialisé par la société COLETICA sous la dénomination commerciale Phytokine® ; les hormones végétales telles que les auxines et les lignanes ; le palmitoyl de pentapeptide lysine-thréonine-thréonine-lysine-sérine vendu notamment sous la dénomination « MATRIXYL » par la société SEDERMA : le diméthyl amino éthanol ; les extraits de rizhème de *Bupleurum Chinensis*, tels que ceux  
20 vendus sous les dénominations « PLEURIMINCYL », « LIPOCARE » par la société SEDERMA ; les hydrolysats de protéine de blé acylés notamment par un groupement palmitoyl, tel que celui vendu sous la dénomination « LIPACID PVB » par la société SEPPIC ; la créatine ; le coenzyme Q10 ;

- soit sur la synthèse d'élastine, tels que l'extrait de *Saccharomyces Cerevisiae*  
25 commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin® ; et l'extrait d'algue *Macrocystis pyrifera* commercialisé par la société SECMA sous la dénomination commerciale Kelpadelle® ; le mélibiose ; les protéines de soja ;

- soit sur la synthèse des glycosaminoglycanes, tels que le produit de fermentation du lait par *Lactobacillus vulgaris*, commercialisé par la société BROOKS sous la dénomination  
30 commerciale Biomin yogourth® ; l'extrait d'algue brune *Padina pavonica* commercialisé par la société ALBAN MÜLLER sous la dénomination commerciale HSP3® ; et l'extrait de *Saccharomyces cerevisiae* disponible notamment auprès de la société SILAB sous la dénomination commerciale Fimalift® ou auprès de la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin® ;

35 - soit sur la synthèse de la fibronectine, tels que l'extrait de zooplancton *Salina* commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale GP4G® ;

l'extrait de levure disponible notamment auprès de la société ALBAN MÜLLER sous la dénomination commerciale Drieline® ; et le palmitoyl pentapeptide commercialisé par la société SEDERMA sous la dénomination commerciale Matrixil® ;

- 5 - soit sur l'inhibition des métalloprotéinases (métalloprotéinases matricielles ou MMP) telles que plus particulièrement les MMP 1, 2, 3, 9. On peut citer : les rétinoïdes et dérivés, les oligopeptides et les lipopeptides, les lipoaminoacides, l'extrait de malt commercialisé par la société COLETICA sous la dénomination commerciale Collalift® ; les extraits de myrtille ou de romarin ; le lycopène ; les isoflavones, leurs dérivés ou les
- 10 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 ;
- soit sur l'inhibition des sérine protéases telles que l'élastase leucocytaire ou la cathepsine G. On peut citer : l'extrait peptidique de graines de légumineuse (Pisum
- 15 sativum) commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Parelasty® ; les héparinoïdes ; et les pseudodipeptides tels que l'acide {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butrylamino} acétique.

Parmi les actifs stimulant la fillagrine et les kératines, on peut citer notamment l'extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale

20 Structurine® ; l'extrait de bourgeons de hêtre *Fagus sylvatica* commercialisé par la société GATTEFOSSE sous la dénomination commerciale Gatuline® ; et l'extrait de zooplancton *Salina* commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale GP4G®.

De préférence, les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou

25 épidermiques et/ou empêchant leur dégradation sont choisis parmi les extraits de *Centella asiatica*, l'acide ascorbique et ses dérivés, les peptides extraits de végétaux, tels que l'hydrolysate de soja commercialisé par la société COLETICA sous la dénomination commerciale Phytokine®, l'extrait de *Saccharomyces Cerevisiae* commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin® ; l'extrait d'algue brune *Padina pavonica* commercialisé par la société ALBAN MÜLLER sous la dénomination

30 commerciale HSP3® ; les rétinoïdes et dérivés ; les extraits de romarin ; l'extrait peptidique de graines de légumineuse (*Pisum sativum*) commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Parelasty® ; l'acide {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butrylamino} acétique ; l'extrait de lupin ; et leurs mélanges.

Comme exemples préférés de composés renforçateurs et/ou réparateurs de la fonction barrière, on peut utiliser des céramides, précurseurs ou dérivés, des stimulateurs de la synthèse de céramides, des inhibiteurs de céramidases, des sphingomyélinases, des stimulateurs de sphingomyélinases, des AGE, l'acide gamma linoléique, les acides gras insaturés en omega 3 ou omega 6, insaponifiables (beurre de karité, d'avocat, de maïs..), les galactolipides, phospholipides, le squalane, squalène.

10 Agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes

Les agents stimulant la prolifération des fibroblastes utilisables dans la composition selon l'invention peuvent par exemple être choisis parmi les 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<sup>®</sup> ou commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Raffermin<sup>®</sup>) ; et les hormones végétales telles que les gibberellines et les cytokinines.

20 Les agents stimulant la prolifération des kératinocytes, utilisables dans la composition selon l'invention, comprennent notamment les rétinoïdes tels que le rétinol et ses esters, dont le palmitate de rétinyle ; l'adénosine ; le phloroglucinol ; les extraits de tourteaux de noix commercialisés par la société GATTEFOSSE ; et les extraits de *Solanum tuberosum* commercialisés par la société SEDERMA.

25 Les agents stimulant la différenciation des kératinocytes comprennent par exemple les minéraux tels que le calcium ; un extrait peptidique de lupin tel que celui commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Structurine<sup>®</sup>; le beta-sitosteryl sulfate de sodium tel que celui commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale Phytocohésine<sup>®</sup> ; et un extrait hydrosoluble de maïs tel que celui commercialisé par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl<sup>®</sup> ; un extrait peptidique de *Voandzeia subterranea* tel que celui commercialisé par la société Laboratoires Sérobiologiques sous la dénomination commerciale Filladyn 30 LS 9397<sup>®</sup> ; et les lignanes tels que le sécoisolaricirésinol.

Comme exemples préférés de composés favorisant la prolifération kératinocytaire, on peut citer l'acide capryloil salicylique, le stimoderm<sup>®</sup>, helicrisum, la criste marine, le lycopène, les extraits de tomate, la lanablue<sup>®</sup>, la vitoptine<sup>®</sup>, l'extrait de mamaku, la structurine<sup>®</sup>, la nutelline<sup>®</sup>, la caobromine.

### Agent apaisant

Comme exemples 'd'agents apaisants' utilisables dans les compositions de l'invention, on peut citer notamment l'allantoïne ; l'acide bêta-glycyrrhétinique, les extraits en  
5 contenant comme par exemple l'extrait de Glycyrrhiza Glabra (réglisse) et les complexes en contenant comme le complexe allantoïne/acide glycyrrhétinique ; les planctons, lyophilisés ou non, leurs extraits et leurs complexes ; l'escine et les extraits végétaux en contenant comme l'extrait de marron d'inde ; les dérivés de xanthine comme le chlorhydrate de di-éthylaminoéthyl théophylline ; les eaux et extraits (par exemple  
10 aqueux, hydroalcooliques ou hydroglycoliques) de fleurs et de plantes, comme l'eau de bleuet, l'eau de camomille, l'eau de menthe, l'eau de tilleul, l'eau de rose, les extraits de Rosacées (ex : *Rosa gallica*), les extraits de pivoine, les extraits d'aubépine, les extraits de millefeuille, les extraits de mauve, les extraits de souci, les extraits de melilot, les extraits de sauge, l'eau de sureau, les extraits de ginkgo biloba, les extraits d'arnica, les  
15 extraits d'origan, les extraits de thé vert, les extraits de fleurs de nénuphar, les extraits d'Iris, les extraits d'écorce de bouleau, les extraits d'Aloe vera ; l'acide asiatique et les extraits végétaux en contenant comme la Centella Asiatica ; le bisabolol ; les extraits de fruits, comme l'extrait d'ananas, l'extrait de papaye ; de goyave ; les algues notamment du type *Laminaria* (par exemple rouges ou brunes) ; les pyrrolidone carboxylates et  
20 notamment de zinc (Zn-PCA) ou de cuivre (Cu-PCA) ; les huiles d'origine végétale, comme l'huile de graine de canola et l'huile de karité ; les huiles essentielles, par exemple de coriandre, de mélisse, de lavande, de menthe, de camomille et leurs mélanges ; l'acide acexamique et l'acide transexamique (acide trans-4, aminométhylcyclohexane carboxylique) ; l'acide ursolique et les extraits en contenant  
25 comme l'extrait de feuille de romarin ; les polysaccharides contenant du fucose, comme le FUCOGEL 1000, vendu par Solabia (solution aqueuse comprenant 1% de matière sèche de polysaccharide comprenant du fucose, du galactose et de l'acide galacturonique) ; les électrolytes et en particulier un mélange aqueux comprenant de 30 à 35 % du chlorure de magnésium, de 20 à 28 % de chlorure de potassium, de 3 à 10 %  
30 de chlorure de sodium, de 0,2 à 1 % de chlorure de calcium, de 0,1 à 0,6 % de bromure de magnésium et de 0,1 à 0,5 % d'insolubles, le dit mélange étant ici appelé "mélange des sels de la mer Morte" (« Dead Sea Bath Salts ») car il correspond aux principaux sels contenus dans la mer Morte ; les galactolipides par exemple issus d'avoine, tels que par exemple le digalactosyl diglycérade ou le monogalactosyl diglycérade ; les acides aminés,  
35 leurs dérivés et leurs sels, tels que le sel de sodium d'acides aminés greffés sur des chaînes cocoyles, commercialisé sous forme d'un mélange sous la dénomination SEPICALM S par la société SEPPIC, le capryloylglycine commercialisé sous la

dénomination LIPACIDE C8G par la société SEPPIC et le mélange de capryloylglycine, de cannelle et de sarcosine commercialisé sous la dénomination SEPICONTROL A5 par la société SEPPIC ; les antagonistes de substance P tels que le sendide, le spantide II, et les peptides décrits dans la demande EP-A-680749, les extraits de bactérie filamenteuse  
5 décrits dans la demande EP-A-761204 ; les antagonistes de CGRP, tels que le CGRP 8-37, les anticorps anti-CGRP, ou des extraits végétaux à activité antagoniste du CGRP (ex : *Iris pallida*) ; les sels divalents de strontium, de zinc, de manganèse, de magnésium, de calcium, tels que ceux décrits dans les documents WO-A-96/19184, WO-A-96/19182 et WO-A-96/19228 ; et leurs mélanges.

10

De préférence, on utilisera des sels divalents de strontium, de zinc, de manganèse, de magnésium, de calcium, et encore plus préférentiellement des sels de strontium.

Ces sels peuvent être par exemple des carbonates, des bicarbonates, des sulfates, des glycérophosphates, des borates, des chlorures, des nitrates, des acétates, des  
15 hydroxydes, des persulfates ainsi que des sels d' $\alpha$ -hydroxyacides (citrate, tartrate, lactate, malate) ou d'acides de fruits, ou encore des sels d'acides aminés (aspartate, arginate, glycocholate, fumarate) ou des sels d'acides gras (palmitate, oléate, caséinate, béhénate). De préférence le sel est choisi parmi le nitrate de calcium ou de magnésium, le borate de calcium ou de magnésium, le chlorure de calcium ou de magnésium, le  
20 sulfate de magnésium ou de calcium et l'acétate de calcium ou de magnésium.

Dans les compositions selon l'invention, le sel divalent est utilisé de préférence en une quantité représentant de 0,01 à 20 % du poids total de la composition, et en particulier en une quantité représentant de 0,1 à 15 % du poids total de la composition et mieux de 0,5 à 8 %.

25 Comme alternative aux sels de calcium, on peut également utiliser des dérivés de lait, des extraits d'os ou de coquille d'organismes marins (cytonacres) sous différentes formes cristallisées associées ou non à des peptides, hydroxyapatite, aragonite, chaux, plâtre, ou leurs mélanges.

30 De façon avantageuse, on pourra également intégrer dans les compositions de l'invention un ou plusieurs antagonistes d'un ou plusieurs neuropeptides : antagonistes de substance P tels que le sendide, le spantide II, et les peptides décrits dans la demande EP-A-680749, les extraits de bactérie filamenteuse décrits dans la demande EP-A-761204 ; les antagonistes de CGRP, tels que le CGRP 8-37, les anticorps anti-  
35 CGRP, ou des extraits végétaux à activité antagoniste du CGRP (ex : *Iris pallida*).

### Agent hydratant

Par "agent hydratant", on entend :

- 5 - soit un composé agissant sur la fonction barrière, en vue de maintenir l'hydratation du stratum corneum, ou un composé occlusif. On peut citer les céramides, les composés à base sphingoïde, les lécithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol,  $\beta$ -sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1-2 diacylglycérol, la 4-chromanone, les triterpènes pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline et la lanoline ;
  - 10 - soit un composé augmentant directement la teneur en eau du stratum corneum, tel que le thréhalose et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les oligo- et polysaccharides comme le produit commercialisé sous la référence Pentavitin, le miel, les alginates (notamment le produit Sobalg PH 154 commercialisé par la société Grindsted), les carbonates cycliques, 15 l'acide N-lauroyl pyrrolidone carboxylique ou ses sels, notamment le sel de sodium commercialisé sous la référence Nalidone, et la N- $\alpha$ -benzoyl-L-arginine ;
  - soit un composé activant les glandes sébacées tel que les dérivés stéroïdiens (dont la DHEA, ses dérivés 7-oxydés et/ou 17-alkylés et les sapogénines), le dihydrojasmonate 20 de méthyle, et la vitamine D et ses dérivés.
- Ces composés peuvent représenter de 0,001% à 30%, et de préférence de 0,01 à 20%, du poids total de la composition selon l'invention.

### 25 Agent anti-pollution ou anti-radicalaire

Par l'expression "agent anti-pollution", on entend tout composé capable de piéger l'ozone, les composés aromatiques mono- ou polycycliques tels que le benzopyrène et/ou les métaux lourds tels que le cobalt, le mercure, le cadmium et/ou le nickel. Par "agent anti-radicalaire", on entend tout composé capable de piéger les radicaux libres.

- 30 Comme agents piégeurs d'ozone utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier la vitamine C et ses dérivés dont le glucoside d'ascorbyle ; les phénols et polyphénols, en particulier les tannins, l'acide ellagique et l'acide tannique ; l'épigallocatechine et les extraits naturels en contenant ; les extraits de feuille d'olivier ; les extraits de thé, en particulier de thé vert ; les anthocyanes ; les extraits de romarin ;
- 35 les acides phénols, en particulier l'acide chorogénique ; les stilbènes, en particulier le resvératrol ; les dérivés d'acides aminés soufrés, en particulier la S-

carboxyméthylcystéine ; l'ergothionéine ; la N-acétylcystéine ; des chélatants comme la N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine ou l'un de ses sels, complexes métalliques ou esters ; des caroténoïdes tels que la crocétine ; et des matières premières diverses comme le mélange d'arginine, ribonucléate d'histidine, mannitol, adénosinetriphosphate, pyridoxine, phénylalanine, tyrosine et ARN hydrolysé commercialisé par les Laboratoires Sérobiologiques sous la dénomination commerciale CPP LS 2633-12F<sup>®</sup>, la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl<sup>®</sup>, le mélange d'extrait de fumeterre et d'extrait de citron commercialisé sous la dénomination Unicetrozon C-49<sup>®</sup> par la société Induchem, et le mélange d'extraits de ginseng, de pomme, de pêche, de blé et d'orge vendu par la société PROVITAL sous la dénomination commerciale Pronalen Bioprotect<sup>®</sup>.

Comme agents piègeurs de composés aromatiques mono- ou polycycliques utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier les tannins tels que l'acide ellagique ; les dérivés indoles, en particulier l'indol-3-carbinol ; les extraits de thé en particulier de thé vert, les extraits de Jacinthe d'eau ou eichornia crassipes ; et la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl<sup>®</sup>.

Enfin, comme agents piègeurs de métaux lourds utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier les agents chélatants tels que l'EDTA, le sel pentasodique d'éthylènediamine tétraméthylène phosphonique, et la N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine ou l'un de ses sels, complexes métalliques ou esters ; l'acide phytique ; les dérivés de chitosan ; les extraits de thé, en particulier de thé vert ; les tannins tels que l'acide ellagique ; les acides aminés soufrés tels que la cystéine ; les extraits de Jacinthe d'eau (Eichornia crassipes) ; et la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl<sup>®</sup>.

Les agents anti-radicalaires utilisables dans la composition selon l'invention comprennent, outre certains agents anti-pollution mentionnés précédemment, la vitamine E et ses dérivés tels que l'acétate de tocophéryle ; les bioflavonoïdes ; le co-enzyme Q10 ou ubiquinone ; certaines enzymes comme la catalase, le superoxyde dismutase et les extraits de germes de blé en contenant, la lactoperoxydase, le glutathion peroxydase et les quinones réductases ; le glutathion ; le benzylidène camphre ; les benzylcyclanones ; les naphthalénones substituées ; les pidolates ; le phytantriol ; le gamma-oryzanol ; la guanosine ; les lignanes ; et la mélatonine.

### Agent dermo-relaxant

Les agents dermo-décontractants ou dermo-relaxants utilisables dans la composition selon l'invention comprennent l'alvérine et ses sels, le gluconate de manganèse, le Diazepam, l'hexapeptide Argireline R commercialisé par la société LIPOTEC, certaines  
5 amines secondaires et tertiaires carbonylées, l'adénosine, ainsi que les sapogénines et les extraits naturels, en particulier de Wild Yam, en contenant, ainsi que les extraits de *Boswellia serrata*.

### Agent tenseur

10 Par "agent tenseur", on entend un composé capable d'exercer une traction sur la peau, qui a pour effet d'estomper temporairement les irrégularités de la surface de la peau, telles que les rides et ridules.

Parmi les agents tenseurs utilisables dans la composition selon la présente invention, on peut citer notamment :

15

(1) les polymères synthétiques, tels que les latex de polyuréthane ou les latex acrylique-silicone, en particulier ceux décrits dans la demande de brevet EP-1038519, tels qu'un polydiméthyl siloxane greffé propylthio(polyacrylate de méthyle), propylthio(polyméthacrylate de méthyle) et propylthio(polyacide méthacrylique), ou  
20 encore un polydiméthyl siloxane greffé propylthio(polyméthacrylate d'isobutyle) et propylthio(polyacide méthacrylique). De tels polymères siliconés greffés sont notamment vendus par la Société 3M sous les dénominations commerciales VS 80, VS 70 ou LO21,

(2) les polymères d'origine naturelle, notamment (a) les polyholosides, par exemple (i) sous forme d'amidon issu notamment de riz, de maïs, de pomme de terre, de manioc, de  
25 pois, de froment, d'avoine, etc... ou (ii) sous forme de carraghénanes, alginates, agars, gellanes, polymères celluloseux et pectines, avantageusement en dispersion aqueuse de microparticules de gel, et (b) les latex constitués par la résine shellac, la gomme de sandaraque, les dammars, les élémis, les copals, les dérivés celluloseux, et leurs mélanges,

30 (3) les protéines et hydrolysats de protéines végétales, en particulier de maïs, de seigle, de froment, de sarrasin, de sésame, d'épautre, de pois, de fève, de lentille, de soja et de lupin,

(3) les silicates mixtes, notamment les phyllosilicates et en particulier les Laponites,

(4) les microparticules de cire, choisies par exemple parmi les cires de Carnauba, de  
35 Candelilla ou d'Alfa,

- (5) les particules colloïdales de charge inorganique ayant un diamètre moyen en nombre compris entre 0,1 et 100 nm, de préférence entre 3 et 30 nm, et choisies par exemple parmi : la silice, les composites silice-alumine, l'oxyde de cérium, l'oxyde de zirconium, l'alumine, le carbonate de calcium, le sulfate de baryum, le sulfate de calcium, l'oxyde de zinc et le dioxyde de titane.

De préférence et compte tenu de la photo-instabilité de la vitamine K, les compositions selon l'invention qui sont destinées à être appliquées le jour et en particulier sur des zones de la peau ou des lèvres exposées aux rayonnements solaires, renferment des agents photoprotecteurs ou filtres UVA et/ou UVB, sous forme de composés organiques ou inorganiques, ces derniers étant éventuellement enrobés pour les rendre hydrophobes.

Comme exemples d'agents photoprotecteurs actifs dans l'UV-A et/ou l'UV-B, on peut citer désignés ci-dessus sous leur nom INCI :

- les dérivés de l'acide para-aminobenzoïque, dont les suivants : PABA, Ethyl PABA, Ethyl Dihydroxypropyl PABA, Ethylhexyl Diméthyl PABA vendu notamment sous le nom « ESCALOL 507 » par ISP, Glyceryl PABA, PEG-25 PABA vendu sous le nom « UVINUL P25 » par BASF,
- les dérivés salicyliques, dont les suivants : Homosalate vendu notamment sous le nom « NEO HELIOPAN OS » par Haarmann et REIMER, Dipropyleneglycol Salicylate vendu notamment sous le nom « DIPSAL » par SCHER, TEA Salicylate vendu notamment sous le nom « NEO HELIOPAN TS » par Haarmann et REIMER,
- les dérivés du dibenzoylméthane, dont les suivants : Butyl Methoxydibenzoylmethane vendu notamment sous le nom commercial « PARSOL 1789 » par HOFFMANN LAROCHE, Isopropyl Dibenzoylmethane,
- les dérivés cinnamiques, dont les suivants : Ethylhexyl Methoxycinnamate vendu notamment sous le nom commercial « PARSOL MCX » par HOFFMANN LAROCHE, Isopropyl Methoxy cinnamate, Isoamyl Methoxy cinnamate vendu notamment sous le nom commercial « NEO HELIOPAN E 1000 » par HAARMANN et REIMER, Cinoxate, DEA Methoxycinnamate, Diisopropyl Methylcinnamate, Glyceryl Ethylhexanoate Dimethoxycinnamate,

- les dérivés de  $\beta,\beta'$ -diphénylacrylate, dont les suivants : Octocrylene vendu notamment sous le nom commercial « UVINUL N539 » par BASF, Etocrylene vendu notamment sous le nom commercial « UVINUL N35 » par BASF,
- 5 • les dérivés de la benzophénone, dont les suivants : Benzophenone-1 vendue notamment sous le nom commercial « UVINUL 400 » par BASF, Benzophenone-2 vendue notamment sous le nom commercial « UVINUL D50 » par BASF, Benzophenone-3 ou Oxybenzone vendue notamment sous le nom commercial « UVINUL M40 » par BASF, Benzophenone-4 vendue notamment sous le nom commercial « UVINUL MS40 » par BASF, Benzophenone-5, Benzophenone-6  
10 vendue notamment sous le nom commercial « Helisorb 11 » par Norquay, Benzophenone-8 vendue notamment sous le nom commercial « Spectra-Sorb UV-24 » par American Cyanamid, Benzophenone-9 vendue notamment sous le nom commercial « UVINUL DS-49 » par BASF, Benzophenone-12, et le 2-(4-diéthylamino-2-hydroxybenzoyl)-benzoate de n-hexyle
- 15 • les dérivés du benzylidène camphre, dont les suivants : 3-Benzylidene camphor, 4-Methylbenzylidene camphor vendu notamment sous le nom « EUSOLEX 6300 » par MERCK, Benzylidene Camphor Sulfonic Acid, Camphor Benzalkonium Methosulfate, Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid, Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor,
- 20 • les dérivés de benzimidazole, dont les suivants : Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid vendu notamment sous le nom commercial « EUSOLEX 232 » par MERCK, Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetra-sulfonate vendu notamment sous le nom commercial commercial « NEO HELIOPAN AP » par Haarmann et REIMER,
- 25 • les dérivés de triazine, dont les suivants : Anisotriazine vendu notamment sous le nom commercial « TINOSORB S » par CIBA SPECIALTY CHEMICALS, Ethylhexyl triazone vendu notamment sous le nom commercial « UVINUL T150 » par BASF, Diethylhexyl Butamido Triazone vendu notamment sous le nom commercial « UVASORB HEB » par SIGMA 3V, et la 2,4,6- tris-(4' amino-benzalmonate de diisobutyle)-s-triazine,
- 30 • les dérivés de benzotriazole, dont les suivants : Drometizole Trisiloxane vendu sous le nom « Silatrizole » par RHODIA CHIMIE, Méthylène bis-Benzotriazolyl Tetraméthylbutylphénol, vendu notamment sous forme solide sous le nom commercial « MIXXIM BB/100 » par FAIRMOUNT CHEMICAL ou sous forme micronisée en dispersion aqueuse sous le nom commercial « TINOSORB M » par  
35 CIBA SPECIALTY CHEMICALS,

- les dérivés anthranilique, dont le Menthyl anthranilate vendu sous le nom commercial commercial « NEO HELIOPAN MA » par Haarmann et REIMER,
- les dérivés d'imidazolines, dont l'Ethylhexyl Dimethoxybenzylidene Dioxoimidazoline Propionate,
- 5 • les dérivés de benzalmalonate, dont le polyorganosiloxane à fonctions benzalmalonate vendu sous la dénomination commerciale « PARSOL SLX » par HOFFMANN LAROCHE,
- les dérivés de 4,4-diarylbutadiène, dont le 1,1-dicarboxy (2,2'-diméthyl-propyl)-4,4-diphénylbutadiène,
- 10 • et leurs mélanges.

Les agents photoprotecteurs organiques plus particulièrement préférés sont choisis parmi les composés suivants : Ethylhexyl Salicylate, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Octocrylene, Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid, Benzophenone-3, Benzophenone-4,  
 15 Benzophenone-5, 4-Methylbenzylidene camphor, Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid, Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetra-sulfonate, la 2,4,6-tris-(4'-amino benzalmalonate de diisobutyle)-s-triazine, Anisotriazine, Ethylhexyl triazone, Diethylhexyl Butamido Triazone, Méthylène bis-Benzotriazolyl Tetraméthylbutylphénol, Drometrizole Trisiloxane, 1,1-dicarboxy (2,2'-diméthyl-propyl)-4,4-diphénylbutadiène, et leurs  
 20 mélanges.

Les agents photoprotecteurs inorganiques sont choisis parmi des pigments ou bien encore des nanopigments (taille moyenne des particules primaires: généralement entre 5 nm et 100 nm, de préférence entre 10 nm et 50 nm) d'oxydes métalliques enrobés ou  
 25 non comme par exemple des nanopigments d'oxyde de titane (amorphe ou cristallisé sous forme rutil et/ou anatase), de fer, de zinc, de zirconium ou de cérium qui sont tous des agents photoprotecteurs UV bien connus en soi. Des agents d'enrobage classiques sont par ailleurs l'alumine et/ou le stéarate d'aluminium. De tels nanopigments d'oxydes métalliques, enrobés ou non enrobés, sont en particulier décrits dans les demandes de  
 30 brevets EP518772 et EP518773.

Les agents photoprotecteurs sont généralement présents dans les compositions selon l'invention dans des proportions allant de 0,1 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence allant de 0,2 à 15% en poids par rapport au poids  
 35 total de la composition.

L'invention concerne également une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, (a) au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant et (b) au moins agent choisi parmi un autre agent renforçant la barrière cutanée ou empêchant sa dégradation et un agent apaisant.

La composition peut être une composition cosmétique ou dermatologique, ou encore une composition d'hygiène bucco-dentaire, de préférence une composition cosmétique.

L'agent renforçant la barrière cutanée ou empêchant sa dégradation peut être choisi parmi un agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, un agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes.

Des exemples de tels composés sont décrits précédemment.

De préférence, on utilisera un agent choisi parmi les céramides précurseurs ou dérivés, les stimulateurs de la synthèse de céramides, les inhibiteurs de céramidases, les sphingomyélinases, les stimulateurs de sphingomyélinases, les AGE, l'acide gamma linoléique, les acides gras insaturés en omega 3 ou omega 6, les galactolipides, les phospholipides, le squalane, le squalène.

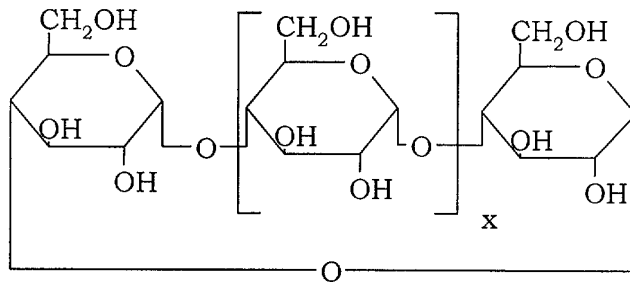
L'agent apaisant sera préférentiellement un sel de calcium ou un sel de strontium, et encore plus préférentiellement un sel de strontium.

Les sels de strontium peuvent être par exemple des carbonates, des bicarbonates, des sulfates, des glycérophosphates, des borates, des chlorures, des nitrates, des acétates, des hydroxydes, des persulfates ainsi que des sels d' $\alpha$ -hydroxyacides (citrate, tartrate, lactate, malate) ou d'acides de fruits, ou encore des sels d'acides aminés (aspartate, arginate, glycocholate, fumarate) ou des sels d'acides gras (palmitate, oléate, caséinate, béhénate).

En particulier, la vitamine K, son dérivé ou son précurseur peut être présent dans la composition en une quantité allant de 0,01 à 1% en poids par rapport au poids total de la

composition, de préférence une quantité allant de 0,1 à 0,5% en poids par rapport au poids total de la composition.

5 Selon un mode particulier de l'invention, la vitamine K est incorporée dans des cyclodextrines, afin d'améliorer la solubilité et/ou favoriser la biodisponibilité de la vitamine K après application de la composition sur la peau ou les lèvres. Les cyclodextrines sont notamment des oligosaccharides de formule :



10 dans laquelle x peut être un nombre égal à 4 (ce qui correspond à l' $\alpha$ -cyclodextrine), à 5 ( $\beta$ -cyclodextrine) ou à 6 ( $\gamma$ -cyclodextrine).

On peut notamment utiliser une beta-cyclodextrine vendu par la société WACKER sous la dénomination CAVAMAX W7 et une gamma cyclodextrine vendu par la société WACKER sous la dénomination CAVAMAX W8.

15 Les dérivés de cyclodextrines sont par exemple les méthyl cyclodextrines tels que la méthyl-beta-cyclodextrine commercialisée par la société WACKER sous la dénomination CAVASOL W7).

Selon l'invention, la ou les cyclodextrines peuvent représenter de 0,2% à 30 % en poids, de préférence de 1 % à 15 % en poids, et encore plus préférentiellement de 1,5 % à 10 % en poids, du poids total de la composition finale.

20

Lorsque la composition est destinée à une application topique sur la peau, et en particulier une application topique de jour, elle comprendra en outre au moins un filtre UV. Des exemples de filtres UV sont décrits précédemment.

25 Les compositions selon l'invention pourront être des compositions réparatrices des altérations superficielles de la peau ou des lèvres (ex : gerçures, micro-fissures) ; de compositions réparatrices après frottements mécaniques (rasage, épilation, frottement de la chaussure) ; des compositions de prévention/renfort pour les peaux risquant les escarres (personnes âgées, malades immobilisés, diabétiques), des compositions pour  
30 améliorer la récupération de la barrière après un traitement acnéique, ou des actes

dermatologiques de dermabrasion/ microabrasion, laser resurfacing, peeling, ou radiothérapie.

Elles pourront être avantageusement sous la forme de crèmes et compositions de nuit,  
 5 de patches, ou de produits corporels destinés à une application sur des zones peu exposées aux UV (ex : zones à l'abri des vêtements ou des cheveux, zone des aisselles) pour une meilleure réparation de la barrière cutanée, à l'abri des UV.

Il pourra encore s'agir de baumes pour les mains, les pieds ; de lotions pour le cuir chevelu, pour les cheveux ; de compositions pour les lèvres de type rouge à lèvres, stick  
 10 de soin pour les lèvres, baumes pour les lèvres ; de compositions de rasage ou après-rasage.

L'invention porte également sur un procédé cosmétique visant à améliorer le confort de la peau, du cuir chevelu, des muqueuses ou des semi-muqueuses ou lutter contre  
 15 l'apparition de micro-fissures ou de microgerçures, caractérisé en ce que l'on administre et/ou que l'on applique sur la peau, le cuir chevelu ou les muqueuses, une composition comprenant au moins de la vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant.

20 Selon un mode particulier de l'invention, on pourra utiliser dans un même traitement l'utilisation d'une composition par voie orale et d'une composition par voie topique, pour obtenir des effets complémentaires et/ou synergiques.

De préférence, la composition est destinée aux :

- 25
- personnes à peau dite 'fragile' et vulnérable se déséquilibrant rapidement lors de variations de température et l'humidité relative de grande amplitude ;
  - les personnes dont le film hydro lipidique protecteur composé de sueur, de sebum et de facteurs d'hydratation naturelle se raréfie, comme c'est le cas pour les personnes âgées et notamment dans le cadre du grand âge (> 75 ans).

30

L'application sera de préférence faite sur les zones sensibilisées, telles que :

- les zones rasées, épilées, délipidées, zones gercées de la peau, du cuir chevelu ou des lèvres, zones de frottement, zones exposées à des proliférations microbiennes déséquilibrées et agressives, eczéma sébacé, prurit, prurit sénile ;
- 35 - les zones traitées par un traitement acnéique, un traitement de type peeling, stripping, dermabrasion/ micro-abrasion, photothérapie, laser, laser-resurfacing, ou un traitement de radioradiothérapie ou sur le cuir chevelu (démangeaisons,

pellicules). Dans ce cas, l'application de la composition selon l'invention pourra être appliquée en pré-traitement ou en post-traitement.

5 Les compositions de l'invention seront notamment destinées à prévenir et/ou traiter les peaux et/ou lèvres gercées, ou les peaux et/ou cuirs chevelus 'fragiles' ou agressés.

10 L'application pourra être faite de façon quotidienne ou pluriquotidienne; elle sera renouvelée tous les jours pendant une période variable selon les effets souhaités, généralement de 3 à 6 semaines, mais pourra être prolongée ou poursuivie en continu.

L'invention va être illustrée par les exemples non limitatifs suivants :

### EXEMPLES

15

#### **Exemple 1 : Effet modulateur de la vitamine K sur la différenciation des kératinocytes**

##### **a) Différenciation précoce en présence de calcium**

20 On a recherché l'effet de la vitamine K1 sur la différenciation de kératinocytes épidermiques humains normaux en culture (NHEK) grâce à un test de screening basé sur l'activité de la transglutaminase 1 kératinocytaire (TGk), qui est un marqueur de différenciation précoce des kératinocytes (induit notamment par le calcium et réprimé par les rétinoïdes). Après traitement dans des milieux supplémentés ou non en calcium, l'activité enzymatique de la transglutaminase a été mesurée par une méthode  
25 radiobiochimique.

30 Les kératinocytes épidermiques humains normaux sont pré-cultivés 24h à 37°C, 5% CO2 dans un milieu SFM + EGF et extrait pituitaire supplémenté ou non par du calcium 1.5mM ; les kératinocytes sont dans des plaques 96 puits en triplicate, à une densité de 10000 NHEK/ puits.

On met en contact ces NHEK en présence de vitamine K1 diluée en milieu stérile à une concentration finale de  $10^{-5}M$ ,  $10^{-6}M$  et  $10^{-7}M$ .

35 Après lavage des tapis de NHEK et sonication sur glace en tampon Tris/EDTA, pH8.0, on extrait la transglutaminase kératinocytaire (TGk) en présence de Triton X-100 (1h30, 4°C, agitation) et on dose l'activité TGk en mesurant l'addition covalente de putrescine traitée à  $2\mu Ci/ml$  finale à la caséine 2mg/ml finale, dans un tampon Tris/ CaCl2/ EDTA/ DTT

pendant 2h à 37°C. On précipite la caséine par l'acide trichloracétique (TCA) 20% contenant 1mM putrescine et on procède à des lavages extensifs en TCA 5% et éthanol.

5 Les filtres secs sont comptés en scintillation liquide : on dose les protéines de chaque échantillon (kit Dc Protein Assay) et on calcule les activités TGk de chaque puits et les activités rapportées aux µg de protéines. Les données brutes de comptage sont traitées sous le logiciel PRISM® et les comparaisons intergroupes sont analysées par analyse de variance (ANOVA) à l'aide du test de comparaison multiple de Dunnett.

10 Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux suivants :

#### Activité TGk- milieu sans calcium

traitement	cpm	Activité TGk (%)	p
Témoin (-Ca <sup>2+</sup> )	586	100	-
Contrôle (+Ca <sup>2+</sup> )	1501	256	P<0,01
Vit K1 10 <sup>-5</sup> M	542	92	p>0,05
10 <sup>-6</sup> M	555	95	p>0,05
10 <sup>-7</sup> M	546	93	p>0,05

15 Ces résultats montrent une activité de l'ordre de 2,5 fois plus forte en milieu calcium qu'en milieu sans calcium. Ce résultat valide l'essai. La vitamine K1 aux concentrations testées n'a pas modifié significativement l'activité TGk présente dans les cultures de NHEK.

#### Activité TGk- milieu avec calcium

traitement	cpm	Activité TGk (%)	p
Témoin (+Ca <sup>2+</sup> )	1422	100	-
Contrôle (-Ca <sup>2+</sup> )	586	41	P<0,01
Rétinol (10 <sup>-6</sup> M)	749	53	P<0,01
Vit K1 10 <sup>-5</sup> M	1757	124	P<0,01
10 <sup>-6</sup> M	1743	123	P<0,01
10 <sup>-7</sup> M	1698	119	P<0,01

20

Ces résultats montrent une activité de l'ordre de 2,5 fois plus forte en milieu calcium qu'en milieu sans calcium.

Comme attendu, le rétinol testé à 10<sup>-6</sup>M a provoqué une réduction de l'activité TGk de 47% par rapport au témoin +Ca. Ces résultats valident l'essai.

5 La vitamine K1 aux concentrations testées a augmenté modérément mais de façon significative l'activité TGk présente dans les cultures de NHEK.

Ces augmentations sont du même ordre lorsque l'activité est rapportée à la quantité de protéines. Il y aurait donc une légère synergie avec le calcium pour ce qui est de l'augmentation de l'activité TGk.

10

La vitamine K1 favorise ainsi la différenciation calcium-dépendante des kératinocytes, et améliore la fonction barrière de la peau.

#### **b) Différenciation tardive**

15 On a évalué l'effet de la Vitamine K1 et de la Vitamine K2 sur l'expression de différents marqueurs impliqués dans la prolifération/différenciation épidermique. L'étude a été réalisée par technique RT-Q-PCR sur des épidermes reconstruits Shinethic. L'effet de ces deux vitamines a été comparé à celui exercé par le rétinol.

20 Les produits ont été préparés dans un mélange de DMSO et d'huile de vaseline avant d'être appliqués en topique sur des épidermes reconstruits Skinethic.

L'étude de RT-Q-PCR a été réalisée sur les marqueurs suivants : Loricrine, Filaggrine, cytokeratine I. Ces marqueurs sont reconnus comme des cibles potentielles des rétinol-like.  
25

Les épidermes ont été pré-cultivés pendant 24 heures en milieu de maintenance SkinEthic. Les épidermes ont ensuite été traités par les différents produits à l'essai ou des références par voie topique, puis cultivés pendant 24h à 37°C et 5 % de CO<sub>2</sub>.

30 Les vitamines K1 et K2 sont testées à 1%. Le rétinol est testé à 0,1%. Chaque traitement a été réalisé en duplicata. Deux épidermes ont été traités en topique par l'huile de vaseline (témoin huile, TH) et deux autres non traités (Témoin, T).

Les milieux ont ensuite été éliminés et les épidermes ont été rincés avec une solution de  
35 PBS, découpés puis placés dans des tubes stériles RNA-free en présence de Tri-Reagent (Sigma T9424) et immédiatement congelés à - 80 °C.

L'expression des marqueurs sélectionnés a été évaluée par RT-Q-PCR sur les ARN messagers poolés, extraits des deux épidermes de chaque traitement.

Les couples de primers qui ont été utilisés dans cette étude permettent l'amplification des fragments spécifiques suivants :

Marqueurs sélectionnés	abréviation	Genbank access n°
Loricrine	LOR	M61120
Epidermal Filaggrin precursor	FIL	AF043380
Cytokeratin 1	K1	M98776

La Réverse Transcription a été réalisée de la façon suivante :

- extraction des ARN totaux de chaque épiderme à l'aide de Tri-reagent selon le protocole préconisé par le fournisseur, puis nouvelle extraction par du chloroforme et précipitation à l'isopropanol.
- élimination des traces d'ADN potentiellement contaminant par traitement avec le système DNA-free (Ambion).
- réalisation de la réaction de Réverse-Transcription de l'ARNm en présence de l'amorce oligo(dT) et de l'enzyme Superscript II (Gibco)
- quantification par fluorescence d l'ADNc synthétisé et ajustement des concentrations à 50 ng/ml.

Les réactions de PCR (polymerase chain reactions) ont été réalisées par PCR quantitative avec le système « Light cycler » (Roche Molecular Systems Inc.) et selon les procédures recommandées par le fournisseur. Les conditions de PCR ont été les suivantes : activation de 10 min à 95 °C, réactions de PCR (10 sec à 95 °C, 5 sec à 64 °C et 35 sec à 72 °C) 40 cycles, fusion de 5 sec à 95 °C puis 5 sec à 60 °C.

L'incorporation de fluorescence dans l'ADN amplifié est mesurée en continu au cours des cycles de PCR. Ce système permet d'obtenir des courbes de mesure de la fluorescence en fonction des cycles de PCR et d'évaluer ainsi une valeur d'expression relative pour chaque marqueur. La valeur de RE (relative expression) est exprimée en unités arbitraires selon la formule suivante :  $(1/2^{\text{nombre de cycles}}) \times 10^6$

Les résultats obtenus montrent que les vitamines K1 et K2 ont des effets inhibiteurs sur l'expression de marqueurs tardifs de différenciation, comme après un traitement par les rétinoïdes :

	Filaggrine	Loricrine	Cytokératine I
Vitamine K1	↓ 50 %	↓ 78 %	↓ 54 %
Vitamine K2	↓ 68 %	↓ 37 %	↓ 31 %
Rétinol	↓ 60 %	↓ 80 %	↓ 25 %

- 5 Ces résultats mettent en évidence un effet modulateur des vitamines K sur la différenciation des kératinocytes en faveur d'une différenciation précoce des kératinocytes, garante de la constitution d'une barrière cutanée de bonne qualité. Celle-ci facilite la circulation des neutomédiateurs et des influx nerveux sensoriels.

#### 10 **Exemple 2 : Formulations**

##### Crème réparatrice

	Vitamine K1	0.1%
	Chlorure de strontium	0.1%
15	Méthylparaben	0,1 %
	Propylparaben	0,1 %
	Lanoline	5 %
	Huile de vaseline	4 %
	Huile de sésame	4 %
20	Alcool cétylique	5 %
	Monostéarate de glycérol	2 %
	Triéthanolamine	1 %
	Propylène glycol	5 %
	Carbomer 940	0,1 %
25	Phenylbenzimidazole sulfonic acid	2%
	Eau	qsp 100 %

##### Stick de soin pour les lèvres

30	Vitamine K2	0.5%
	PPG-5 pentaerythryl ether	6%

	35	
	PEG-5 pentaerythryl ether	6%
	Glycine soja sterol	1%
	Cire microcristalline	20%
	Ozokerite	5%
5	Huile polaire (huile de ricin)	32%
	Huile non polaire (polydécène)	27%
	Palmitate d'ascorbyle	1%
	Vitamine E	1%
	Parfum	1%
10	Octyl methoxycinnamate	1%
	Benzophenone-3	1%

**REVENDICATIONS**

1. Utilisation cosmétique d'au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou d'un extrait en contenant, dans une composition, comme agent destiné à améliorer et/ou réparer la fonction barrière de la peau ou des semi-muqueuses.  
5
2. Utilisation cosmétique d'au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou d'un extrait en contenant, dans une composition, comme agent destiné à renforcer la résistance de la peau ou des semi-muqueuses aux agressions externes.  
10
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la vitamine K, ou son dérivé ou précurseur ou l'extrait en contenant est destiné à prévenir et/ou diminuer l'inconfort cutané de la peau, du cuir chevelu, et/ou des semi-muqueuses, en particulier les picotements, les tiraillements, les échauffements, et les démangeaisons.  
15
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la vitamine K, ou son dérivé ou précurseur ou l'extrait en contenant est destiné à prévenir l'apparition des micro-fissures et/ou des gerçures de la peau, du cuir chevelu, et des semi-muqueuses ou favoriser leur réparation  
20
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la vitamine K est choisie parmi la vitamine K1, la vitamine K2 et leurs dérivés.  
25
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'extrait contenant une vitamine K est choisi parmi la luzerne, le persil, l'épinard, le chou, la tomate, le haricot, et les plantes fourragères.  
30
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la vitamine K, ou son dérivé ou précurseur est présent dans la composition en une quantité allant de 0,001 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.  
35
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la vitamine K, ou son dérivé ou précurseur ou l'extrait en contenant est

associé à au moins un composé choisi parmi un agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, un agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes et un agent apaisant.

5

9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'agent apaisant est choisi parmi les sels de strontium, les sels de calcium, les sels de magnésium, et les sels de manganèse, de préférence les sels de strontium.

10

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition est sous une forme adaptée à une administration par voie orale.

15

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition est sous une forme adaptée à une application topique sur la peau, le cuir chevelu, ou les semi-muqueuses.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que la composition comprend en outre au moins un filtre UV.

20

13. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, (a) au moins une vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant et (b) au moins un agent choisi parmi un agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, un agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes et un agent apaisant.

25

14. Composition selon l'une des revendications 13, caractérisée en ce que l'agent apaisant est un sel de strontium.

30

15. Procédé cosmétique visant à améliorer le confort de la peau, du cuir chevelu, ou des semi-muqueuses ou lutter contre l'apparition de micro-fissures ou de microgerçures, caractérisé en ce que l'on administre et/ou que l'on applique sur la peau, le cuir chevelu ou les muqueuses, une composition comprenant au moins de la vitamine K, un de ses dérivés ou précurseurs ou un extrait en contenant ou une composition telle que définie selon la revendication 13 ou 14.

35

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la composition est appliquée sur les zones rasées, épilées, délipidées, les zones de frottement, les zones gercées de la peau, du cuir chevelu ou des lèvres.
- 5
17. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la composition est appliquée en pré-traitement ou en post-traitement sur des zones de la peau soumises à un traitement acnéique, un traitement de type peeling, dermabrasion/micro-abrasion, laser-resurfacing, ou un traitement radioradiothérapie.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

N° d'enregistrement  
national

FA 665307  
FR 0551266

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes			
X	FR 2 835 430 A (L'ORÉAL) 8 août 2003 (2003-08-08)  * revendications 15-19 * * page 1, ligne 20 - ligne 21 * * page 14, ligne 25 - ligne 33 * * page 15, ligne 15 - ligne 20 *	1-3,8, 11,13, 15-17	A61K7/40	
Y		6,9,10, 12,14		
X,D	WO 99/63982 A (UNIVERSITY OF MEDICINE & DENTISTRY OF NEW JERSEY) 16 décembre 1999 (1999-12-16) * revendications 1,3-5,8-11 * * page 1, ligne 25 - page 2, ligne 2 * * page 11, ligne 26 - page 12, ligne 12 * * page 17, ligne 3 - ligne 5 *	1-5,7, 11,15-17		
X	WO 95/11015 A (ELSON) 27 avril 1995 (1995-04-27) * revendications 1-8,10,11,13 * * page 1, ligne 10 - ligne 32 * * page 2, ligne 9 - ligne 15 * * page 3, ligne 18 - ligne 21 *	1-5,7, 11,15		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	WO 2004/064798 A (AURIGA INTERNATIONAL S.A. ET AL.) 5 août 2004 (2004-08-05) * revendications 1,7-9,15,16 * * alinéas '0001!', '0013!', '1825!', '0028!; exemple 1 *	1-5,7,8, 13,15-17		A61K
X	GB 998 152 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA) 14 juillet 1965 (1965-07-14) * revendications 1,3-5 *	1-4,7, 11,15		
	-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur		
12 janvier 2006		Alvarez Alvarez, C		
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES				
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		



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement  
national

FA 665307  
FR 0551266

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 2004/191330 A1 (KEEFE ET AL.) 30 septembre 2004 (2004-09-30) * revendications 1,2,7 * * alinéas '0002!, '0073! - '0076! *	13,15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	US 2003/170187 A1 (MARCHAL) 11 septembre 2003 (2003-09-11) * revendications 1,5 *	13	
Y	DATABASE WPI Week 199402 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1994-012183 XP002362461 & JP 05 320039 A (VESUVIO KK) 3 décembre 1993 (1993-12-03) * abrégé *	6,9	
Y	DATABASE WPI Week 199835 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1998-406070 XP002362462 & JP 10 165139 A (KUMAMOTO SEIFUN KK) 23 juin 1998 (1998-06-23) * abrégé *	6,9,10	
Y	WO 02/13780 A (SZOLOMICKA-ORFINGER) 21 février 2002 (2002-02-21) * revendication 1 * * page 1, ligne 2 *	12	
Y	EP 1 092 426 A (L'ORÉAL) 18 avril 2001 (2001-04-18) * revendications 21,27,29,31-34 * * alinéas '0001!, '0002!, '0014! *	14	
Y	EP 1 413 291 A (L'ORÉAL) 28 avril 2004 (2004-04-28) * page 5, ligne 20, alinéas 1,41 *	14	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 janvier 2006		Alvarez Alvarez, C	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  A : arrière-plan technologique  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0551266 FA 665307**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 2-01-2006  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2835430	A	08-08-2003	AUCUN	
WO 9963982	A	16-12-1999	AU 4438399 A CA 2329160 A1 EP 1085859 A1 JP 2002517436 T	30-12-1999 16-12-1999 28-03-2001 18-06-2002
WO 9511015	A	27-04-1995	AU 684850 B2 AU 8089494 A CA 2174666 A1 EP 0727985 A1 JP 9502450 T NZ 275313 A US 5510391 A	08-01-1998 08-05-1995 27-04-1995 28-08-1996 11-03-1997 29-06-1999 23-04-1996
WO 2004064798	A	05-08-2004	CA 2513324 A1	05-08-2004
GB 998152	A	14-07-1965	DE 1492438 A1	15-01-1970
US 2004191330	A1	30-09-2004	AUCUN	
US 2003170187	A1	11-09-2003	AUCUN	
JP 5320039	A	03-12-1993	AUCUN	
JP 10165139	A	23-06-1998	AUCUN	
WO 0213780	A	21-02-2002	AU 8031001 A PL 342071 A1	25-02-2002 12-02-2001
EP 1092426	A	18-04-2001	CA 2319849 A1 FR 2798855 A1 JP 2001114625 A US 6521222 B1	28-03-2001 30-03-2001 24-04-2001 18-02-2003
EP 1413291	A	28-04-2004	FR 2846236 A1 JP 2004277406 A	30-04-2004 07-10-2004