

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 18.07.03.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.01.05 Bulletin 05/03.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *INSTITUT EUROPEEN BIOLOGIE
CELLULAIRE — FR.*

⑦② Inventeur(s) : PINEL ANNE MARIE et HOCQUAUX
MICHEL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ UTILISATION DE CONJUGUES PEPTIDIQUES POUR LA PREPARATION DE COMPOSITIONS DESTINEES AU
TRAITEMENT PREVENTIF ET CURATIF DE L'ALOPECIE.

⑤⑦ L'invention se rapporte à l'utilisation de conjugués
peptidiques contenant la séquence Gly-His-Lys pour la pré-
paration de compositions dermatologiques ou cosmétologi-
ques pour stimuler la croissance du cheveux ou freiner sa
chute.



UTILISATION DE CONJUGUES PEPTIDIQUES POUR LA PREPARATION
DE COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT PREVENTIF ET
CURATIF DE L'ALOPECIE

5 L'invention se rapporte à l'utilisation de conjugués
peptidiques contenant la séquence Gly-His-Lys pour la
préparation de compositions dermatologiques ou
cosmétologiques pour stimuler la croissance du cheveux ou
freiner sa chute.

10

Durant toute la vie d'un individu, la croissance des
cheveux et leur renouvellement sont déterminés par
l'activité des follicules pileux. Ils effectuent un cycle
régulier composé de trois phases : anagène, catagène et
15 télogène, qui sont chacune caractérisées par des
mécanismes moléculaires et cellulaires bien précis :

- Durant la phase anagène qui dure environ trois
ans, les cellules de la papille dermique
"envoient" des signaux aux cellules souches
20 présentes dans le bulbe. Les cellules compétentes
qui reçoivent ces signaux migrent alors vers la
matrice du follicule pileux, on parle alors de
cellules matricielles. Dans cette zone, les
cellules de la papille dermique émettent des
25 signaux supplémentaires qui permettent aux
cellules matricielles de proliférer dans un
premier temps puis de se différencier ce qui
permet l'allongement de la tige pileuse. Lors de
cette phase, le follicule pileux migre au travers
30 du derme pour se retrouver en anagène VI ancré
dans l'hypoderme au contact du tissu adipeux.

- La phase qui suit, dite catagène, est une phase courte qui dure environ trois semaines durant lesquelles les cellules de la partie inférieure du follicule pileux rentrent en apoptose permettant ainsi la dégénérescence du follicule pileux.
- La phase restante, dite télogène, est une phase de latence caractérisée par l'inactivité du follicule pileux durant trois mois et la chute du cheveu avant une nouvelle entrée en phase anagène.

L'apparence étant à notre époque un facteur social primordial, la perte de cheveux est un réel problème qui peut être vécu comme un handicap social par certaines personnes. Chez l'homme, il s'agit dans la plupart des cas d'alopécie androgénique. Ce type d'alopécie est donc dû à un défaut de catabolisme des androgènes et plus précisément de la testostérone au niveau du follicule pileux par les cellules de papille dermique. En effet, il y a accumulation d'un métabolite de la testostérone, la DHT (métabolite qui est produit par action de la 5 α -réductase sur la testostérone), au niveau des follicules pileux. Dans un processus normal, ce composé est dégradé puis éliminé dans les urines. A l'heure actuelle, les inhibiteurs de 5 α -réductase sont utilisés dans ce type d'alopécie pour ralentir la chute des cheveux.

L'ensemble des connaissances actuelles concernant la biologie du cheveu et du cuir chevelu, les alopecies et les affections du cuir chevelu, leurs traitements sont

rassemblés dans : "Pathologie du cheveu et du cuir chevelu" P. Bouhanna et P. Reygagne - Editions Masson.

On recherche depuis de nombreuses années, dans
5 l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des substances permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopécie et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.

10 Un certain nombre de composés sont déjà utilisés comme le minoxidil, le finastéride.

Certains peptides sont connus pour leur action stimulante de la pousse du cheveu toutefois aucun document ne divulgue que les conjugués peptidiques
15 décrits ci-après sont utiles dans le traitement préventif et curatif de l'alopécie.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un peptide répondant à la formule
20 générale (I)



ou de son conjugué répondant à la formule générale (II)



25

dans lesquelles

A représente le radical correspondant à

- un acide monocarboxylique de formule générale
(III)



30 dans laquelle

R représente un radical aliphatique en C1-C24, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6,

5 - l'acide lipoïque ou sa forme réduite, l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou encore l'acide rétinoïque,

X représente une chaîne de 1 à 3 résidus Lys, éventuellement méthylés ou lorsqu'il s'agit de la formule (II) une liaison,

Y représente un groupe -OH ou -NH₂,
les acides aminés étant sous forme D, L ou DL,

15 ou bien A-X représente un atome d'hydrogène,

pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique destinée au traitement préventif et curatif des alopecies.

20

Les acides aminés dans le peptide de formule (I) ou le conjugué peptidique de formule (II) peuvent avoir une configuration D, L ou DL.

Autrement dit, les peptides de formule (I) et les
25 conjugués peptidiques de formule (II) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges
30 racémiques font partie de l'invention.

Les conjugués peptidiques de formule (II) sont des dérivés de faible poids moléculaire qui sont obtenus sous forme d'amides du composé de formule (III).

De plus, les peptides de formule (I) et les
5 conjugués peptidiques de formule (II) peuvent être couplés avec du zinc, sous forme de sel, pour former des complexes.

Les peptides et leurs conjugués peptidiques, ainsi que leur synthèse, sont décrits dans le brevet européen
10 EP 869 969. Ils y sont décrits comme étant utiles dans le traitement en application par voie topique de la cicatrisation des plaies chroniques, la cicatrisation esthétique des plaies chirurgicales, le traitement préventif et curatif des vergetures et de leurs
15 complications. Leur utilisation dans le domaine de la cosmétologie, notamment le traitement préventif et curatif des rides du visage, du cou et des mains, y est également divulguée.

20 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- Lys, la lysine, ou un dérivé halogéné de la lysine, tel que la dihydrobromo-méthyl-lysine,
- MeLys, la méthyl-lysine (méthylation en position 6),
- 25 - His, l'histidine,
- Gly, la glycine ou un de ses dérivés alkylés, tel que la méthyl-glycine.

Il est également précisé que les peptides de formule (I) ou les conjugués peptidiques de formule (II) mentionnés ci-dessus et dont l'utilisation est l'objet de la présente invention, peuvent être obtenus sous la forme terminale NH₂ (autrement dit présentant une fonction amide) et sous la forme terminale OH (autrement dit présentant une fonction acide carboxylique).

De préférence, l'acide de formule (III) est un acide gras polyinsaturé, c'est-à-dire comportant de 1 à 6 insaturations. De manière encore plus préférée, il s'agit d'un acide oméga-3.

Parmi ces acides oméga-3 on peut notamment citer l'acide α -linolénique, l'acide cervonique, l'acide timnodonique et l'acide pinolénique. Les acides cervonique, timnodonique et pinolénique sont également connus sous les dénominations respectives d'acide 4,7,10,13,16,19- docosahexaénoïque (DHA), d'acide 5,8,11,14,17- eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide 5,9,12- octodécatriénoïque.

Lorsque A représente un acide monocarboxylique de formule générale (III), il peut être avantageusement choisi parmi l'acide acétique, l'acide myristique, l'acide palmitique, les acides hydroxydécénoïques et décénoïques et notamment, l'acide trans-10-hydroxy- Δ^2 -décénoïque et l'acide trans-oxo-9-decene-2-oïque.

Parmi les conjugués peptidiques de l'invention on peut citer les conjugués peptidiques suivants :

- 1- A-MeLys-Lys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°5),
- 2- A-MeLys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°6),

- 3- A-MeLys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°7),
- 4- A-MeLys-Lys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°8),
- 5- A-MeLys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°9),
- 6- A-MeLys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°10),
- 5 7- A-Lys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°11),
- 8- A-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°12),
- 9- A-Lys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°13),
- 10- A-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°14).

10 Les conjugués peptidiques pour lesquels A est choisi parmi l'acide lipoïque et l'acide acétique sont tout particulièrement adaptés, dans le cadre de la présente invention.

On peut encore citer les conjugués peptidiques suivants :

- 15 peptide R H-Gly-His-Lys-OH,
- peptide S Lipoyl-Lys-Gly-His-Lys-NH₂,
- peptide V Ac-Lys-Gly-His-Lys-NH₂.

Les peptides ou leurs conjugués peptidiques peuvent être
20 administrés pour leur utilisation cosmétique par voie topique.

Ils peuvent aussi être utilisés dans des compléments alimentaires, autrement dit dans le domaine nutraceutique, par voie orale. On peut alors les associer avec les composés améliorant encore l'activité sur la repousse des cheveux tels
25 que décrits ci-après, y compris avec les peptides ou conjugués peptidiques également décrits ci-après. L'invention concerne aussi une méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux comprenant l'administration d'un tel complément alimentaire.

30 Ils sont préférentiellement administrés par voie topique.

Le conjugué peptidique peut être présent, dans une composition cosmétique topique, à une concentration comprise entre 10^{-8} et 10^{-3} M, de préférence entre 10^{-7} et 10^{-5} M.

La composition cosmétique ou dermatologique peut par exemple se présenter sous forme d'une lotion, d'un shampoing traitant, d'un spray, d'un gel ou d'une crème traitante.

5

Un autre objet de la présente invention concerne la méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux comprenant l'application sur le cuir chevelu d'une composition comprenant un conjugué
10 peptidique décrit ci-dessus, éventuellement en association comme décrit ci-après.

Ils peuvent être administrés seuls ou en association avec des composés améliorant encore l'activité sur la
15 repousse et ayant déjà été décrits pour cette activité. Parmi ces composés on peut citer :

- le minoxidil,
- des esters de l'acide nicotinique,
- 20 - des agents anti-inflammatoires, plus particulièrement de peptides à activité anti-inflammatoire,
- l'acide rétinoïque, ses dérivés et le rétinol,
- des inhibiteurs de la 5 α -réductase.

25 D'autres peptides ou conjugués peptidiques peuvent encore être associés aux peptides ou conjugués peptidiques dont l'utilisation est l'objet de la présente invention. Ils répondent aux formules

W-Lys-Asp-Val-Z (I) (SEQ ID N°15-16)
30 ou son conjugué peptidique répondant à la formule (II)
A-W-Lys-Asp-Val-Z (II) (SEQ ID N°17-18)

dans lesquelles A a la même définition que celle donnée ci-dessus,
 et W représente
 Glu-Gln-Arg, Arg-Lys, Arg-Lys-Asp, Arg ou une liaison,
 5 lorsque Z représente
 Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, DOPA-NH₂ ou
 HomoPhe-NH₂,

ou bien W représente
 10 Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln,
 lorsque Z représente
 Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, Val-Tyr-OH,
 Val-Tyr-NH₂, Tyr-NH₂, Tyr-OH, DOPA-NH₂ ou HomoPhe-NH₂,
 sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ainsi
 15 que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques et
 les complexes avec le zinc qui peuvent être formés avec
 ces peptides ou conjugués peptidiques.

On entend par DOPA la dihydroxyphénylalanine et par
 20 HomoPhe l'homophénylalanine.

Enfin, un ou plusieurs filtres UVB peuvent encore
 être associés aux peptides ou aux conjugués peptidiques
 dont l'utilisation est l'objet de la présente invention,
 25 lorsqu'il s'agit d'une administration par voie topique.
 Ils permettent la photoprotection du cuir chevelu. Ainsi,
 parmi les filtres UVB adaptés on peut citer, sous leur
 nom INCI :

30 -L'acide p-aminobenzoïque ou PABA et ses esters :

*EthylhexyldimethylPABA

*PEG-25PABA

-Les cinnamates :

*Ethylhexyl Methoxycinnamate

*Isoamyl p-Methoxycinnamate

5 *Octocrylene

-les Salicylates :

*Homosalate

*Ethylhexyl Salicylate

10

-les benzimidazoles :

*Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid

-les dérivés Benzylidène camphres

15 *4-Methylbenzylidene Camphor

*Benzilidene Camphor

*Camphor Benzalkonium Methosulfate

*Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor

20 -les triazines :

*Ethylhexyl Triazone

*Diethylhexyl Butamido Triazone.

25 Les peptides et conjugués peptidiques dont l'utilisation est l'objet de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de montrer leur activité anti-chute des cheveux.

30 Effets des différents peptides sur la croissance de vibrisses de souris *in vitro*

Afin de montrer l'effet stimulateur des peptides sur la croissance pilaire, des follicules pileux en phase anagène de vibrisses de souris, sont mis en culture selon la technique décrite par Philpott (Philpott et col. 1994.

5 *Human Hair growth in vitro : a model for the study of hair biology*. Journal of dermatological science 7 : S55-S72).

La croissance de la tige pilaire de follicules pileux a été suivie durant plusieurs jours (J0 à J4). Les résultats sont reportés dans le tableau ci-après pour les peptides R, S et V
10 décrits ci-dessus. Ces résultats montrent que ces peptides stimulent la croissance pilaire lorsque les follicules pileux sont maintenus en survie *in vitro*.

	témoin	Peptide R 10 ⁻⁷ M	Peptide S 10 ⁻⁷ M	Peptide V 10 ⁻⁷ M
J0	0,00	0,00	0,00	0,00
J1	0,3	0,8	0,77	0,86
J2	0,4	1,27	1,47	1,34
J3	0,5	1,38	1,72	1,65
J4	0,5	1,38	1,86	1,65

15

Les exemples de formulation suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1 : lotion comprenant le conjugué peptidique

20 Ac-Lys-Gly-His-Lys-NH₂

	(en g)
- Peptide Ac-Lys-Gly-His-Lys-NH ₂	5.10 ⁻⁶
- Ethanol à 95°	60
- Propylène glycol	10

- Eau - conservateurs - parfum qsp 100

Exemple 2 : lotion comprenant le conjugué peptidique

5 Lipoyl-Lys-Gly-His-Lys-NH₂

(en g)

- Peptide Lipoyl-Lys-Gly-His-Lys-NH₂

10⁻⁵

- Eau

81

- Keltrol T

0,5

10 - Techpolymer MB-4C

1

- Sepigel 305

0,5

- Huile de Silicone 0,2 1401

2

- Butylène glycol

5

Revendications

1. Utilisation d'un peptide répondant à la formule générale (I)

5 X-Gly-His-Lys-Y (I) (SEQ ID N°1-2)

ou de son conjugué répondant à la formule générale (II)

A-X-Gly-His-Lys-Y (II) (SEQ ID N°3-4)

10 dans lesquelles

A représente le radical correspondant à

- un acide monocarboxylique de formule générale (III)

HOOC-R (III)

dans laquelle

15 R représente un radical aliphatique en C1-C24, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6 insaturations,

20 - l'acide lipoïque ou sa forme réduite, l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou encore l'acide rétinolique,

X représente une chaîne de 1 à 3 résidus Lys, éventuellement méthylés ou lorsqu'il s'agit de la formule

25 (II) une liaison,

Y représente un groupe -OH ou -NH₂,

les acides aminés étant sous forme D, L ou DL,

ou bien A-X représente un atome d'hydrogène,

30

sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, le

peptide de formule (I) et le conjugué peptidique de formule (II) pouvant se présenter sous forme de complexes avec le zinc,

5 pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique destinée au traitement préventif et curatif des alopecies.

2. Utilisation selon l'une des revendications 1,
10 caractérisée en ce que l'acide de formule générale (III) est un acide oméga-3 choisi parmi l'acide α -linolénique, l'acide cervonique, l'acide timnodonique et l'acide pinolénique ou bien un radical aliphatique en C1-C24 choisi parmi l'acide acétique, l'acide myristique,
15 l'acide palmitique, les acides hydroxydécénoïques et décénoïques et notamment, l'acide trans-10-hydroxy- Δ^2 -décénoïque et l'acide trans-oxo-9-decene-2-oïque ou bien un acide choisi parmi l'acide lipoïque ou sa forme réduite, l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou
20 encore l'acide rétinolique.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que A est choisi parmi l'acide lipoïque et l'acide acétique.

25

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le conjugué est choisi parmi

1- A-MeLys-Lys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°5)

30 2- A-MeLys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°6)

3- A-MeLys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°7)

- 4- A-MeLys-Lys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°8)
- 5- A-MeLys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°9)
- 6- A-MeLys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°10)
- 7- A-Lys-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°11)
- 5 8- A-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID N°12)
- 9- A-Lys-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°13)
- 10- A-Lys-Gly-His-Lys-OH (SEQ ID N°14)

A étant un acide de formule générale (III) telle que
 10 définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications
 1 à 4, caractérisée en ce que le peptide ou conjugué
 peptidique est choisi parmi

- 15 H-Gly-His-Lys-OH
- Lipoyl-Lys-Gly-His-Lys-NH₂
- Ac-Lys-Gly-His-Lys-NH₂

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications
 20 1 à 5, caractérisée en ce que l'on associe au peptide ou
 au conjugué peptidique un composé améliorant la repousse
 des cheveux choisi parmi le minoxidil, des esters de
 l'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires, de
 l'acide rétinoïque ou ses dérivés, du rétinol ou des
 25 inhibiteurs de la 5 α -réductase.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications
 1 à 5, caractérisée en ce que l'on associe au peptide ou
 au conjugué un autre peptide répondant à la formule

30 W-Lys-Asp-Val-Z (I) (SEQ ID N°15-16)

ou son conjugué peptidique répondant à la formule (II)

A-W-Lys-Asp-Val-Z (II) (SEQ ID N°17-18)

dans lesquelles

A a la même définition que celle donnée dans l'une quelconque des revendications 1 à 3,

5 et W représente

Glu-Gln-Arg, Arg-Lys, Arg-Lys-Asp, Arg ou une liaison, lorsque Z représente

Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, DOPA-NH₂ ou HomoPhe-NH₂,

10

ou bien W représente

Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln,

lorsque Z représente

Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, Val-Tyr-OH,

15 Val-Tyr-NH₂, Tyr-NH₂, Tyr-OH, DOPA-NH₂ ou HomoPhe-NH₂,

sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques et les complexes avec le zinc qui peuvent être formés avec

20 ces peptides ou conjugués peptidiques.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition cosmétique ou dermatologique est destinée à l'application topique et

25 en ce que l'on associe en outre un filtre UVB choisi parmi l'acide p-aminobenzoïque ou PABA et ses esters tels que l'EthylhexyldimethylPABA ou le PEG-25PABA ; les cinnamates tels que l'Ethylhexyl Methoxycinnamate, l'Isoamyl p-Methoxycinnamate, l'Octocrylene ; les
30 Salicylates tels que l'Homosalate, l'Ethylhexyl Salicylate ; les benzimidazoles tels que le Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid ; les dérivés

benzylidène camphres tels que le 4-Methylbenzylidene Camphor, le Benzilidene Camphor, le Camphor Benzalkonium Methosulfate et le Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor et les triazines telles que l'Ethylhexyl Triazone
5 et le Diethylhexyl Butamido Triazone.

9. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux comprenant l'application sur le cuir chevelu d'une composition comprenant un peptide ou un
10 conjugué peptidique tel que décrit dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, éventuellement associé à un composé améliorant la repousse des cheveux tel que défini dans les revendications 6 et 7 et à un filtre UVB tel que défini dans la revendication 8.

15

10. Complément alimentaire caractérisé en ce qu'il comprend un peptide ou un conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, éventuellement associé à un composé améliorant la repousse des cheveux
20 tel que défini dans les revendications 6 et 7.

11. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux comprenant l'administration d'un complément alimentaire selon la revendication 10.

25

LISTE DE SEQUENCES

<110> INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE

<120> UTILISATION DE CONJUGUES PEPTIDIQUES POUR LA PREPARATION DE
COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT PREVENTIF ET CURATIF DE
L'ALOPECIE

<130> D21280

<160> 18

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys ou MeLys

<400> 1

Xaa Gly His Lys

1

<210> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys ou MeLys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> AMIDATION

<400> 2

Xaa Gly His Lys

1

<210> 3

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys, MeLys ou une liaison.

<400> 3

Xaa Gly His Lys

1

<210> 4

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys, MeLys ou une liaison.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> AMIDATION

<400> 4

Xaa Gly His Lys

1

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = MeLys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 5

Xaa Lys Lys Gly His Lys

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = MeLys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDATION

<400> 6

Xaa Lys Gly His Lys

1 5

<210> 7

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = MeLys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDATION

<400> 7

Xaa Gly His Lys
 1

<210> 8
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> BLOCKED

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = MeLys

<400> 8

Xaa Lys Lys Gly His Lys
 1 5

<210> 9
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> BLOCKED

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = MeLys

<400> 9

Xaa Lys Gly His Lys

1

5

<210> 10
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = MeLys

<400> 10

Xaa Gly His Lys
 1

<210> 11
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> BLOCKED

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDATION

<400> 11

Lys Lys Gly His Lys
 1 5

<210> 12
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> BLOCKED

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDATION

<400> 12

Lys Gly His Lys
 1

<210> 13
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> BLOCKED

<400> 13

Lys Lys Gly His Lys
 1 5

<210> 14
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> BLOCKED

<400> 14

Lys Gly His Lys
 1

<210> 15
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa peut être les séquences Glu-Gln-Arg, Arg-Lys,
 Arg-Lys-Asp ou l'acide aminé Arg ou une liaison

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
 Leu-DOPA, les acides aminés Dopa amidé ou Homophe amidé

<400> 15

Xaa Lys Asp Val Xaa
 1 5

<210> 16
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa Peut être les séquences Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
 Leu-DOPA, Val-Tyr, Val-Tyr-amidé, ou les acides aminés
 Tyr, Tyr amidé, Dopa amidé ou Homophe amidé

<400> 16

Xaa Lys Asp Val Xaa
 1 5

<210> 17
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> BLOCKED

<220>
 <221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être les séquences Glu-Gln-Arg, Arg-Lys, Arg-Lys-Asp ou l'acide aminé Arg ou une liaison

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée, Leu-DOPA, les acides aminés Dopa amidé ou HomoPhe amidé

<400> 17

Xaa Lys Asp Val Xaa

1 5

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa Peut être les séquences Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée, Leu-DOPA, Val-Tyr, Val-Tyr-amidé, ou les acides aminés Tyr, Tyr amidé, Dopa amidé ou HomoPhe amidé

<400> 18

Xaa Lys Asp Val Xaa

1 5

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 638721
FR 0308801

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 00 58347 A (SEDERMA ; LINTNER KARL (FR)) 5 octobre 2000 (2000-10-05) * revendication 13 *	1-11	A61K38/08 A61K7/075 A61K38/07 A61P17/14 A23L1/29
Y	WO 91 07431 A (PROCYTE CORP) 30 mai 1991 (1991-05-30) * revendication 11 *	1-11	
A,D	WO 97 18235 A (RECH DE PATHOLOGIE APPL SOC D ; DUSSOURD D HINTERLAND LUCIEN (FR);) 22 mai 1997 (1997-05-22) * le document en entier *	1-11	
A	DE 41 27 790 A (WANK ANNA) 25 février 1993 (1993-02-25) * revendication 17 *	1-11	
A	BECK-PIOTRASCHKE K ET AL: "Protease-catalysed synthesis of peptides containing histidine and lysine" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 9, no. 9, 8 mai 1998 (1998-05-08), pages 1505-1518, XP004131205 ISSN: 0957-4166 * page 1505 *	1-11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
A	PICKART L: "THE USE OF GLYCYLHISTIDYLLYSINE IN CULTURE SYSTEMS" IN VITRO, TISSUE CULTURE ASSOCIATION, US, vol. 17, no. 6, juin 1981 (1981-06), pages 459-466, XP009012941 ISSN: 0073-5655 * le document en entier *	1-11	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 février 2004		Deck, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0308801 FA 638721**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **17-02-2004**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0058347	A	05-10-2000	FR	2791684 A1	06-10-2000
			AU	3171000 A	16-10-2000
			WO	0058347 A1	05-10-2000

WO 9107431	A	30-05-1991	US	5120831 A	09-06-1992
			AT	167484 T	15-07-1998
			AU	652136 B2	18-08-1994
			AU	6878191 A	13-06-1991
			CA	2068324 A1	14-05-1991
			DE	69032429 D1	23-07-1998
			DE	69032429 T2	15-10-1998
			EP	0500745 A1	02-09-1992
			ES	2116986 T3	01-08-1998
			FI	922151 A	12-05-1992
			JP	5501567 T	25-03-1993
			JP	3174323 B2	11-06-2001
			KR	195550 B1	15-06-1999
			NO	921875 A	10-07-1992
			WO	9107431 A1	30-05-1991
			US	5550183 A	27-08-1996

WO 9718235	A	22-05-1997	FR	2741075 A1	16-05-1997
			AT	235508 T	15-04-2003
			AU	7683196 A	05-06-1997
			CA	2237993 A1	22-05-1997
			DE	69627019 D1	30-04-2003
			DE	69627019 T2	22-01-2004
			EP	0869969 A1	14-10-1998
			ES	2193272 T3	01-11-2003
			WO	9718235 A1	22-05-1997
			JP	2000512613 T	26-09-2000

DE 4127790	A	25-02-1993	DE	4127790 A1	25-02-1993
