

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **3 013 984**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **13 62013**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 36/28 (2013.01), A 61 K 38/16, 8/97, 8/64,
A 61 Q 19/00, A 61 P 17/02**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 03.12.13.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 05.06.15 Bulletin 15/23.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : GALEPHAR M/F — BE.

⑦② Inventeur(s) : BAUDIER PHILIPPE.

⑦③ Titulaire(s) : GALEPHAR M/F.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET HIRSCH & PARTNERS.

⑤④ **COMPOSITION A USAGE TOPIQUE COMPRENANT AU MOINS UN EXTRAIT DE MATRICARIA RECUTITA
AVEC AU MOINS UN ADN HAUTEMENT POLYMERISE, ET LEURS UTILISATIONS.**

⑤⑦ La présente invention concerne une composition à
usage topique comprenant une association d'au moins un
extrait de Matricaria recutita avec au moins un acide dé-
soxyribonucléique hautement polymérisé. Elle concerne
également l'utilisation de ladite composition dans le traite-
ment de plaies engendrant des cicatrices et dans le traite-
ment des troubles de la cicatrisation. La présente invention
concerne encore une méthode de traitement cosmétique
non-thérapeutique de la peau du corps ou du visage, dans
lequel on applique sur la peau la composition de l'invention.

FR 3 013 984 - A1



COMPOSITION A USAGE TOPIQUE COMPRENANT AU MOINS UN EXTRAIT
DE *MATRICARIA RECUTITA* AVEC AU MOINS UN ADN HAUTEMENT
POLYMERISE, ET LEURS UTILISATIONS

La présente invention concerne une composition comprenant au moins un extrait de
5 *Matricaria recutita* avec au moins un acide désoxyribonucléique (ADN) hautement
polymérisé. Ladite composition est appliquée par voie topique sur la zone du corps à
traiter et peut se présenter sous une forme adaptée comme par exemple sous forme de
crème, émulsion, gel, pommade, vaporisateur. La composition de l'invention peut être
notamment destinée à un usage dermatologique, cosmétique ou pharmaceutique, plus
10 particulièrement pour le traitement de plaies engendrant des cicatrices, le traitement de
cicatrices et pour le traitement de troubles de la cicatrisation cutanée.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

Matricaria recutita est une plante connue pour ses propriétés cicatrisantes et anti-
inflammatoires. La crème connue sous la dénomination Kamillosan® 2% fabriquée par
15 les laboratoires MEDA Pharma est une crème contenant 20 mg d'extrait éthanolique
de fleurs de camomille pour 1 g de crème. La crème Kamillosan® 2% est utilisée pour
ses effets cicatrisant, émollient, apaisant et anti-inflammatoire. Toutefois, le temps de
cicatrisation d'une plaie soignée par application de la crème Kamillosan® 2% est
long, en particulier dû à une longue phase de réépithélialisation d'environ 8 à 10 jours.
20 En outre, la cicatrice observée suite au traitement par la crème Kamillosan® 2% n'est
pas toujours parfaite, en particulier en raison d'une phase de remodelage imparfaite.
Elle est souvent qualifiée de cicatrice chéloïdienne ou chéloïde, et se présente sous
forme de lésions fermes, caoutchouteuses ou des nodules brillants, fibreux. Sa couleur
varie du rose au chair ou du rouge au brun foncé. Une cicatrice chéloïde est bénigne,
25 non contagieuse et généralement accompagnée de fortes démangeaisons, voire de
douleurs vives. Dans les cas les plus graves, elle peut affecter le mouvement de la
peau.

L'acide désoxyribonucléique (ADN) hautement polymérisé est connu pour son
utilisation en dermatologie et en cosmétologie. Les principales caractéristiques
30 biologiques de l'ADN hautement polymérisé utiles dans le traitement de la
cicatrisation cutanée sont les suivantes.

L'ADN hautement polymérisé présente une action cicatrisante. Il a ainsi été montré
chez la souris, après la réalisation de plaies expérimentales, que l'administration
d'ADN hautement polymérisé accélère la cicatrisation en augmentant l'activité
35 proliférative et le nombre de cellules polyoïdes épidermiques du bourgeon cicatriciel.

L'ADN hautement polymérisé est également connu pour son action inhibitrice de l'élastase et son activité anti-oxydante par piégeage des radicaux $\cdot\text{OH}$ à l'intérieur de sa double hélice. Outre son activité anti-radicalaire, l'ADN hautement polymérisé présente l'avantage de ne pas générer, après captage des radicaux libres, un dérivé radicalaire susceptible d'altérer d'autres constituants de proximité (le radical $\cdot\text{OH}$ est fixé sur les bases de la molécule, en particulier sur la guanine, en donnant un composé d'addition stable : la 8 hydroxy guanoside).

Comme tout polymère naturel comportant des fonctions chimiques à caractère hydrophile, l'ADN hautement polymérisé est avide d'eau. De plus, cette molécule comporte entre ses deux chaînes enroulées de liaisons hydrogènes dont la caractéristique est d'utiliser pour le maintien de la structure native des ions H^+ provenant de l'eau de constitution. Ainsi, au niveau cellulaire, lors de sa diffusion, l'ADN hautement polymérisé lie un volume de solution aqueuse supérieur à 10 000 fois son propre volume.

Aux effets biologiques de l'ADN hautement polymérisé vient s'ajouter une caractéristique physique importante venant renforcer son rôle protecteur des structures cutanées. Sous faible épaisseur (1 mm), une solution à 1 % d'ADN hautement polymérisé absorbe la totalité des rayonnements ultraviolets de faible intensité compris entre 200 et 300 nm qui sont connus pour leurs actions néfastes sur l'ADN cellulaire.

La cicatrisation cutanée d'une plaie est un phénomène biologique naturel, les tissus humains et animaux étant capables de réparer des lésions localisées par des processus de réparation et de régénération qui leur sont propres. La rapidité et la qualité de la cicatrisation cutanée dépendent de l'état général de l'organisme atteint, de l'étiologie de la plaie, de la survenue ou non d'une infection, ainsi que de facteurs génétiques prédisposant ou non à des troubles de la cicatrisation.

La cicatrisation naturelle d'une plaie se déroule principalement selon trois phases successives possédant chacune une activité cellulaire et moléculaire propre. Ainsi, il est retrouvé successivement : la phase inflammatoire (0 à 3 jours), la phase de granulation ou phase proliférative (3 à 12 jours) et la phase de formation de la cicatrice (1 à 2 ans).

La phase inflammatoire débute dès la rupture des vaisseaux sanguins, ce qui déclenche la formation d'un caillot. Ce dernier est composé entre autre de plaquettes incluses dans un réseau formé en majorité de fibrine et de fibronectine. Ce caillot permet de rétablir l'étanchéité de la peau et de fournir une matrice provisoire. Cette

matrice comble en partie la lésion et va permettre la migration au sein de la zone lésée des cellules inflammatoires. Les plaquettes présentes au sein du caillot vont également libérer des facteurs de croissance comme par exemple des cytokines, lesquels permettent le recrutement au niveau du site de la lésion des cellules de la cicatrisation
5 telles que les cellules immunitaires inflammatoires (les polynucléaires neutrophiles et les macrophages), les fibroblastes et les cellules endothéliales.

La phase de granulation se caractérise par une rétraction du caillot fibrino-plaquettaire laissant apparaître un tissu conjonctif sous-jacent appelé tissu de granulation du fait de la présence des granulations roses qui apparaissent à la surface
10 du nouveau derme et qui correspondent aux nombreux capillaires qui l'envahissent. On observe d'abord une colonisation de la plaie par prolifération des fibroblastes. Puis, la migration des cellules endothéliales à partir des vaisseaux sains va permettre la néovascularisation du tissu lésé. Dans le tissu de granulation, les fibroblastes sont
15 activés et vont se différencier en myofibroblastes présentant des propriétés contractiles importantes, générées par des microfilaments d'actine, permettant la contraction de la plaie.

La réépithélialisation consiste en la régénération par les kératinocytes d'un épiderme ; c'est donc un épithélium organisé, pavimenteux, stratifié, kératinisé, qui recouvre la
20 plaie et qui reforme une barrière protectrice contre l'environnement extérieur afin de réduire la morbidité et la mortalité à la suite d'une blessure. Les kératinocytes sains près de la plaie migrent, prolifèrent et se différencient afin de recouvrir et protéger cette dernière le plus rapidement possible. Ce faisant, ils limitent les pertes
25 liquidiennes, en plus de recréer le milieu interne et des conditions plus physiologiques afin de favoriser l'ensemble du processus de guérison. Les kératinocytes s'activent, adaptent leur morphologie à la migration, migrent et prolifèrent pour réépithélialiser la
plaie. Avec l'avancement du recouvrement de la plaie, le néoépiderme débute sa maturation afin de reformer une couche cornée protectrice.

Depuis longtemps, de nombreux éléments ont été rapportés sur les changements qui se produisent dans l'épiderme en régénération. Ces changements débutent quelques
30 heures après la blessure et se poursuivent jusqu'à ce que l'épiderme ait retrouvé une fonction barrière efficace, c'est-à-dire au-delà du simple recouvrement de la plaie. La troisième phase du processus est la formation de la cicatrice ou maturation, elle s'accompagne d'un remodelage du tissu de granulation, en particulier d'une réorganisation de la matrice extracellulaire. Une partie de la matrice extracellulaire est
35 digérée par des protéases (essentiellement des métallo-protéases matricielles MMP et des élastases). Progressivement, le collagène de type III, majoritaire dans le tissu de

granulation est remplacé par le collagène de type I, principal composant matriciel du derme. A la fin de la phase de maturation, les fibroblastes, myofibroblastes et les cellules vasculaires voient leur prolifération et/ou leur activité réduites, puis les cellules excédentaires meurent par apoptose. Parallèlement au remodelage de la matrice extracellulaire et à l'apoptose des cellules excédentaires, l'état inflammatoire diminue progressivement. Cette phase est la plus longue. Dans le cadre d'un processus cicatriciel normal de la plaie, cette phase permet d'aboutir à terme (au bout d'un an environ) à une cicatrice remodelée qui n'est plus rouge, ni rigide, qui ne provoque plus de douleur et s'aplanie.

10 Cependant, dans certain cas, les mécanismes de la cicatrisation se déroulent de manière anormale et des cicatrices pathologiques peuvent se former dues à une mauvaise réalisation des étapes terminales de la cicatrisation. On parle alors de troubles de la cicatrisation.

15 Ces troubles de la cicatrisation sont classiquement définis comme des dérèglements du processus de cicatrisation et se présentent sous différentes formes :

- Les ulcères chroniques, qui sont des plaies dont la cicatrisation s'étend dans le temps (retard dans le processus de cicatrisation), voire des plaies qui ne cicatrisent pas. Par exemple, les ulcères veineux peuvent rester atones pendant plusieurs mois sans que le tissu de granulation ne se forme ni que la cicatrisation ne démarre ;

- Les cicatrices atrophiques, présentent une perte de substances, provenant notamment de traumatismes externes ou de pathologies cutanées telles que l'acné sévère ou la varicelle. Ces cicatrices présentent des rétractions plus ou moins profondes de la surface de la peau, lui donnant ainsi un aspect grêlé ;

- Les cicatrices hypertrophiques dans lesquelles le tissu de granulation hyperprolifère de façon anormale ;

- Les cicatrices rétractiles sont, quant à elles, dues à un rétrécissement de la zone cicatricielle, provoquant une traction sur les tissus voisins. Elles sont souvent consécutives à des brûlures.

30 Des méthodes de traitement des cicatrices pathologiques, une fois celles-ci formées, sont largement décrites dans la littérature. Il peut, par exemple, s'agir de "pressothérapie", réalisée avec des vêtements compressifs élastiques, ou de "corticothérapie" par injection à l'intérieur de la cicatrice de produits à base de

cortisone. Pour les cicatrices atrophiques, des traitements par laser ou peeling sont souvent utilisés.

Cependant ces traitements sont parfois invasifs, et nécessitent le plus souvent d'être suivis pendant plusieurs mois, voire des années, ce qui est contraignant pour le patient.

- 5 Il serait donc souhaitable de traiter en amont, de manière préventive, les plaies générant des cicatrices pathologiques, de manière à limiter l'hyperprolifération ou la fibrose anormale du tissu de granulation lors de la cicatrisation, et ainsi réduire le risque de formation de cicatrices pathologiques.

- 10 Le traitement médical des cicatrices repose également sur des traitements classiques comme le traitement occlusif utilisant les pansements de silicone.

Le traitement occlusif de base est l'utilisation de silicone sous forme de gel ou de film. Bien que le mécanisme d'action demeure inconnu, le traitement par la silicone entraîne une amélioration du contour, de la couleur et de la texture des cicatrices. Les pansements de silicone sont largement utilisés depuis les années 1980.

- 15 Des études ont montré que les gels et les films de silicone compressifs portés 24 heures sur 24 pendant une période pouvant atteindre 12 mois s'avéraient efficaces dans le traitement des chéloïdes et/ou des cicatrices hypertrophiques.

Plusieurs problématiques générales liées au processus cicatriciel, ou à la cicatrice ont déjà fait l'objet d'études.

- 20 Un des premiers problèmes rencontrés est le temps nécessaire à la réépithélialisation d'une plaie. La réépithélialisation d'une plaie se déroule en une dizaine de jours. Ceci a pour conséquence que le risque infectieux au niveau de la plaie en cours de cicatrisation augmente au cours de cette période. Ainsi, il a été recherché depuis longtemps à accélérer et à stimuler le processus de réépithélialisation.

- 25 Un autre problème que l'on a recherché à résoudre depuis de nombreuses années est associé à un remodelage imparfait de la cicatrice qui peut être observé lors de troubles de la cicatrisation et qui aboutit à l'apparition d'une cicatrice rouge, rigide, douloureuse, non plate souvent qualifiée de cicatrices chéloïdienne ou chéloïde.

- 30 Les produits à base de silicone améliorent la phase de remodelage, mais ont peu d'effet au niveau de la réépithélialisation.

Ainsi, la Demanderesse a-t-elle cherché à améliorer le processus de cicatrisation d'une plaie, en particulier à stimuler le processus de réépithélialisation et à améliorer la

phase de remodelage. La Demanderesse a trouvé que, de façon surprenante, l'association d'au moins un extrait de *Matricaria recutita* avec au moins un acide désoxyribonucléique (ADN) hautement polymérisé potentialisent l'effet de ces deux substances sur la cicatrisation tissulaire d'une plaie. Ainsi, une action synergique sur le processus de cicatrisation est observée lorsque ces deux substances sont associées dans une composition.

RESUME DE L'INVENTION

Un premier objet de l'invention consiste en une composition comprenant au moins un extrait de *Matricaria recutita* avec au moins un acide désoxyribonucléique (ADN) hautement polymérisé.

Selon un mode de réalisation, l'extrait de *Matricaria recutita* est un extrait de la fleur de *Matricaria recutita*.

Selon un mode de réalisation, la composition de l'invention comprend en outre un excipient siliconé, de préférence le cyclométhicone.

Selon un mode de réalisation, l'extrait de *Matricaria recutita* est utilisé sous forme d'un extrait aqueux, hydro-alcoolique ou alcoolique. De préférence, l'extrait de *Matricaria recutita* est un extrait obtenu par la mise en œuvre d'un procédé d'extraction au CO₂ supercritique.

Selon un mode de réalisation, l'ADN hautement polymérisé est sous forme de son sel de sodium.

Selon un mode de réalisation, l'extrait de *Matricaria recutita* est compris entre 1 et 5 % en poids de la composition, de préférence entre 0,5 et 3 %, plus préférentiellement entre 0,2 et 2 %, et de manière préférée entre 0,1 et 1 % en poids.

Selon un mode de réalisation, l'ADN hautement polymérisé est un ADN hautement polymérisé dont le poids moléculaire est compris entre 1000 et 5000 kDa, de préférence entre 1500 et 4000 kDa, de préférence entre 1750 et 3000 kDa, et de manière préférée de 2000 kDa.

Selon un mode de réalisation, le cyclométhicone est compris entre 5 et 25 % en poids de la composition, de préférence entre 3 et 20 %, plus préférentiellement entre 2 et 15 %, et de manière préférée entre 1 et 10 %.

La composition de l'invention est également utile pour une utilisation dermatologique, cosmétique ou pharmaceutique.

La présente invention concerne également la composition de l'invention pour une utilisation dans le traitement des plaies engendrant des cicatrices.

La présente invention concerne aussi la composition de l'invention pour une utilisation dans le traitement des troubles de la cicatrisation, de préférence dans le traitement des troubles de la cicatrisation choisis dans le groupe consistant en des cicatrices hypertrophiques, des cicatrices rétractiles et des cicatrices atrophiques.

La présente invention concerne encore une méthode de traitement cosmétique non-thérapeutique de la peau du corps ou du visage, dans lequel on applique sur la peau la composition de l'invention.

10 DESCRIPTION DETAILLEE

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à la lecture de la description qui suit et du mode de réalisation préféré de l'invention, donnée à titre d'exemple.

L'invention consiste en une composition comprenant au moins un extrait de *Matricaria recutita* avec au moins un acide désoxyribonucléique (ADN) hautement polymérisé.

Par « *Matricaria recutita* » également connue sous les noms scientifiques de *Matricaria chamomilla auct.non L .Chamomilla vulgaris Koch, Chamomilla recutita L Rauschert*, on entend une plante herbacée de la famille des Astéracées et du genre *Matricaria*. Cette plante est parfois appelée Matricaire camomille, Camomille allemande, matricaire, camomille vraie ou petite camomille.

Par « extrait », on entend aussi bien un mélange brut de parties du végétal grossièrement réduites en morceaux et du solvant d'extraction que des fractions ou préparations élaborées des principes actifs solubilisés lors de l'extraction. On peut utiliser un extrait total, c'est-à-dire un extrait comprenant l'ensemble des fractions présentes dans les parties de *Matricaria recutita*, éventuellement dépourvue des parties cellulosiques. Selon un autre mode de mise en œuvre de l'invention, on utilisera au moins un extrait enrichi en certaines fractions, en particulier un extrait de la fleur de *Matricaria recutita*. On obtient ainsi des extraits sans traces d'ADN végétal.

L'extrait peut être obtenu par toute méthode de préparation d'un extrait végétal connue de l'homme du métier. En particulier, l'extrait peut être obtenu par la macération de la partie du végétal dans l'eau, ou dans un solvant composé d'un mélange d'eau et d'un

solvant organique par exemple eau-alcool, ou encore eau-acétone, ou encore eau propylène glycol, ou encore eau-butylène glycol. Le rapport plante/solvant peut varier par exemple et sans limitation de 1/4 à 1/20. Avantageusement, la préparation de l'extrait débute par le broyage des parties du végétal suivi d'une macération dans le solvant d'extraction pendant plusieurs heures. L'extraction peut être réalisée sous agitation pour en améliorer la performance. L'extraction peut être réalisée à température ambiante ou en augmentant la température par exemple à 50°C ou encore à 60°C. Une fois l'extraction réalisée, la solution obtenue est filtrée. La solution ainsi obtenue peut être concentrée par tout procédé connu de l'homme de l'art. De même la solution obtenue peut être lyophilisée par toute méthode classique de lyophilisation, on obtient ainsi une poudre.

Selon un mode de réalisation préféré, l'extrait de *Matricaria recutita* utilisé dans la composition de l'invention est un extrait aqueux, hydro-alcoolique, alcoolique ou un extrait obtenu par la mise en œuvre d'un procédé d'extraction au CO₂ supercritique. De tels extraits sont obtenus selon des procédés bien connus de l'homme du métier.

De manière préférée, l'extrait de *Matricaria recutita* est un extrait obtenu par la mise en œuvre d'un procédé d'extraction au CO₂ supercritique (Manninen P, Häivälä E, Sarimo S, Kallio H, Z. Lebens Unters Forsch A (1997) 204: 202-205). Le procédé d'extraction au CO₂ supercritique permet d'obtenir des extraits sous leur forme la plus naturelle qui soit car seul le CO₂ est mis en contact sous haute pression avec le végétal, le tout à faible température, garantissant ainsi la préservation de tous les actifs. Ainsi, un extrait au CO₂ supercritique est dépourvu de solvants chimiques, de métaux lourds ou d'autres impuretés.

Selon un mode de réalisation préféré, l'extrait de *Matricaria recutita* est avantageusement compris dans la composition de l'invention entre 1 et 5 % en poids de la composition, de préférence entre 0,5 et 3 %, plus préférentiellement entre 0,2 et 2 %, et de manière préférée entre 0,1 et 1 % en poids.

Selon un mode de réalisation préféré, l'ADN hautement polymérisé est avantageusement compris dans la composition de l'invention entre 1 et 5 % en poids de la composition, de préférence entre 0,5 et 3 %, plus préférentiellement entre 0,2 et 2 %, et de manière préférée entre 0,1 et 1 % en poids.

Par « ADN », on entend un acide désoxyribonucléique et ses sels et plus particulièrement son sel de sodium. De manière préférée, l'ADN utilisé dans la composition de l'invention est d'origine marine, plus préférentiellement est un ADN provenant d'espèces de poissons de la famille des salmonidés (dont le nom commun

est saumon). Selon un mode réalisation, l'ADN utilisé dans le cadre de l'invention est sous forme solide, de préférence sous forme de fibre.

Par « ADN hautement polymérisé », on entend un ADN présentant une masse moléculaire comprise entre 1000 et 5000 kDa, de préférence entre 1500 et 4000 kDa, de préférence entre 1750 et 3000 kDa, et de manière préférée de 2000 kDa. L'ADN hautement polymérisé est obtenu selon des procédés connus de l'homme du métier (Le Verge R, David M, STP Pharma Pratiques, 3(2), 99-107, 1993). L'extraction de l'ADN hautement polymérisé par des techniques non dénaturantes permet d'assurer une parfaite protection de la structure moléculaire de l'ADN (en particulier préserve l'ADN sous sa forme double brins), et préserve ainsi son activité physiologique.

Selon un mode de réalisation préféré, l'ADN hautement polymérisé utilisé dans la composition de l'invention se présente sous forme acide, de préférence sous forme de son sel de sodium.

De préférence, l'ADN hautement polymérisé de la composition de l'invention est obtenu par la mise en œuvre de procédés non dénaturants.

De manière préférée, l'ADN hautement polymérisé de la composition de l'invention est l'ADN hautement polymérisé produit par la société JAVENECH commercialement disponible sous la dénomination HPDR® ou INTEGRAL DNA®. L'ADN hautement polymérisé produit par la société JAVENECH se présente sous forme de sel de sodium, est d'origine marine (laitance de saumon) et a un poids moléculaire d'environ 2000 kDa.

Selon un mode de réalisation préféré, la composition de l'invention comprend en outre au moins un excipient siliconé.

De préférence, l'excipient siliconé est choisi parmi le groupe consistant en le cyclométhicone, le diméthicone, le cyclodiméthicone, l'ABIL WE 09® Goldsmidt (à savoir un mélange de polyglycérol-4 iso stéarate, cétyl diméthicone copolyol et de laurate d'hexyle), le décamthylcyclosiloxane.

De manière préférée, l'excipient siliconé est le cyclométhicone.

Selon un mode de réalisation préférée, l'excipient siliconé est compris dans la composition de l'invention entre 5 et 25 % en poids de la composition, de préférence entre 3 et 20 %, plus préférentiellement entre 2 et 15 %, et de manière préférée entre 1 et 10 % en poids de la composition.

De préférence, le cyclométhicone est compris dans la composition de l'invention entre 5 et 25 % en poids de la composition, de préférence entre 3 et 20 %, plus préférentiellement entre 2 et 15 %, et de manière préférée entre 1 et 10 %.

5 Selon un mode de réalisation, la composition de l'invention comprend en outre des excipients autres que des excipients siliconés.

Selon un mode de réalisation, la composition de l'invention comprend en outre des excipients autres que des excipients siliconés tels que du perhydrosqualène, de la glycérine, du PEG 1500, du PEG 12, du méthylgluceth 20, de l'huile de ricin hydrogénée éthoxylée (40 M), de l'huile d'amande douce, du polymère
10 carboxyvinyle, du triéthanolamine, de l'acide dehydroacétique ou son sel de sodium, des conservateurs certifiés ECOCERT (à savoir de l'alcool benzylique, de l'acide sorbique et son sel de potassium, de l'acide benzoïque et son sel de sodium) ainsi que les autres conservateurs utilisés en cosmétologie ou dans les médicaments et plus particulièrement la méthylisothiazolinone, des triglycérides d'acide caprylique,
15 de l'huile de carthame, du glycéryl stéarate, de l'alcool stéarique, du ceteth 20, du steareth 25, du beurre de karité, du sodium carbomer, de l'huile de paraffine, du sucrose stéarate, du sucrose distéarate, du cakilé, du carbomer, du sépigel 305, de la gomme xanthane, de la vaseline, du palmitate d'isopropyle, de la lanoline hydrogénée, de l'ozokerite, de la paraffine liquide, du squalane, de la cire d'abeille, des silicates
20 d'aluminium et de magnésium, du quaternium 18 hectorite, de l'oxyde de zinc, du mélange propulseur tel que le propane.

Selon un mode de réalisation, la composition de l'invention comprend en outre du parfum hypoallergénique.

25 Selon un autre mode de réalisation, certaines compositions de l'invention sont dépourvues de parfum hypoallergénique afin d'éviter tout risque allergique.

Selon un mode de réalisation, la composition de l'invention comprend en outre de l'eau déminéralisée stérile QSP.

Pour une application topique, la composition de l'invention peut être notamment sous la forme de solutions ou de suspensions aqueuse, alcoolique, hydroalcoolique ou
30 huileuse, ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide ou pâteuses, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H) ou multiples, d'une poudre libre ou compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions

vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Elle peut ainsi se présenter sous forme de laits, de lotion, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, de lotion, de gels aqueux ou anhydres, de spray, de suspension, de shampooing, d'aérosol ou de mousse.

- 5 L'invention concerne également la composition de l'invention pour utilisation comme médicament.

L'invention concerne encore la composition de l'invention pour une utilisation dans le traitement de plaies engendrant des cicatrices, de leur cicatrisation.

- 10 L'invention concerne en outre la composition de l'invention pour une utilisation dans le traitement des troubles de la cicatrisation, de préférence dans le traitement des troubles de la cicatrisation choisis dans le groupe consistant en des cicatrices hypertrophiques, des cicatrices rétractiles et des cicatrices atrophiques.

- 15 Par « cicatrices hypertrophiques », on entend des cicatrices ayant pour origine commune une phase hyperplasique initiale de forte intensité et/ou de longue durée, phase induisant un excès de tissu fibreux dense dans le derme non remanié. Dans le cas de cicatrices hypertrophiques, le tissu de granulation hyperprolifère de façon anormale. Ces cicatrices pathologiques sont boursoufflées et volumineuses, rouges, dures et entraînent des démangeaisons. Elles sont caractérisées par un dépôt accru de collagène dermique, de protéoglycanes, de fibronectine et eau tissulaire.

- 20 Par « cicatrices rétractiles », on entend des cicatrices dues à un rétrécissement de la zone cicatricielle provoquant une traction sur les tissus voisins. Elles sont le plus souvent consécutives à des brûlures dans certaines zones anatomiques spécifiques. Les cicatrices rétractiles sont des cicatrices non fonctionnelles en ce sens qu'elles limitent la fonctionnalité de la zone sur laquelle elles se trouvent. Elles génèrent une perte de
25 mobilité de la zone cicatricielle et des zones adjacentes, ce qui peut complètement limiter les mouvements (par exemple du coude et la mobilité du bras).

- 30 Par « cicatrices atrophiques », on entend des cicatrices présentant des rétractions plus ou moins profondes de la surface de la peau, lui donnant ainsi un aspect grêlé. Les cicatrices atrophiques sont situées sous le niveau de la peau environnante. Elles forment de petits creux et apparaissent lorsque trop peu de nouvelles fibres de tissus conjonctifs sont produites durant le processus de cicatrisation. Les cicatrices d'acné ou de varicelle sont des exemples typiques de cicatrices atrophiques.

- 35 La présente invention a également pour objet une méthode de traitement cosmétique non-thérapeutique de la peau du corps ou du visage, dans lequel on applique sur la peau une composition cosmétique ou dermatologique comprenant au moins un extrait

de *Matricaria recutita* avec au moins un ADN hautement polymérisé, et plus particulièrement une composition telle que définie ci-dessus, on laisse celle-ci en contact avec la peau, puis éventuellement on rince la peau.

5 La méthode de traitement cosmétique non-thérapeutique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant les compositions cosmétiques ou dermatologiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de la composition comme par exemple par application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits.

10 Bien entendu, la présente invention n'est pas limitée aux exemples et au mode de réalisation décrits et représentés, mais elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art.

EXEMPLES

15 Les compositions topiques de la nouvelle association d'au moins un extrait de *Matricaria recutita* avec au moins un ADN hautement polymérisé selon la présente invention sont illustrées par les exemples non limitatifs suivants :

Exemple 1 : Crème huile dans eau (H/E)

Principes actifs	Extrait de la fleur de <i>Matricaria recutita</i> , sans trace d'ADN végétal, obtenu selon le procédé d'extraction au CO ₂ supercritique	300 mg
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	300 mg
Excipient siliconé	Cyclométhicone	8 g
Autres excipients	Perhydrosqualène	4 à 5 g
	Glycérine	4 à 5 g
	PEG 1500	4 à 5 g
	Méthylgluceth 20	2 à 3 g
	Huile de ricin hydrogénée éthoxylée (40 M)	1 à 2 g

	Huile d'amande douce	1 à 2 g
	Polymère carboxyvinyle	0,4 à 0,5 g
	Triéthanolamine	0,4 à 0,5 g
	Méthylisothiazolinone	0,01%
	Eau déminéralisée stérile QSP	100 g

Exemple 2 : Crème huile dans eau (H/E)

Principes actifs	Extrait de la fleur de <i>Matricaria recutita</i> , sans trace d'ADN végétal, obtenu selon le procédé d'extraction au CO ₂ supercritique	0,1 à 1 %
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	0,1 à 1 %
Excipient siliconé	Cyclométhicone	1 à 10 %
Autres excipients	Perhydrosqualène	4 à 5 g
	Glycérine	4 à 5 g
	PEG 1500	4 à 5 g
	Méthylgluceth 20	2 à 3 g
	Huile de ricin hydrogénée éthoxylée (40 M)	1 à 2 g
	Huile d'amande douce	1 à 2 g
	Polymère carboxyvinyle	0,4 à 0,5 g
	Triéthanolamine	0,4 à 0,5 g
	Acide déhydroacétique	0,2 à 1 g
	Parfum hypoallergénique	0,1 à 1 g

	Eau déminéralisée stérile QSP	100 g
--	-------------------------------	-------

Exemple 3 : Emulsion A (Huile dans Eau)

Principes actifs	Extrait de la fleur de <i>Matricaria recutita</i> , sans trace d'ADN végétal, obtenu selon le procédé d'extraction au CO ₂ supercritique	100 mg
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	200 mg
Excipient siliconé	Diméthicone	2 g
Autres excipients	Triglycérides caprylique capric	6 à 8 g
	Huile de carthame	6 à 8 g
	Glycéryl stéarate + alcool stéarilique + ceteth 20 + steareth 25	6 à 8 g
	Beurre de Karité	3 à 4 g
	Sodium carbomer	0,3 à 0,4 g
	Conservateur certifié ECOCERT : Benzoate de sodium	0,2 à 1 g
	Eau déminéralisée stérile QSP	100 g

Exemple 4 : Emulsion B (H/E)

Principes actifs	Extrait hydroalcoolique de la fleur de <i>Matricaria recutita</i>	100 mg
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	300 mg
Excipient silicone	Cyclométhicone	3 g

Autres excipients	Huile de paraffine	9 à 11g
	Triglyceride caprylique caprique	6 à 8 g
	Sucrose stéarate	2 à 3 g
	Sucrose distéarate	2 à 3 g
	Cakilé	2 à 3 g
	Carbomer	0,4 à 0,5 g
	Triéthanolamine qsp	pH 7
	Conservateur certifié ECOCERT : Sorbate de potassium	0,2 à 1 g
	Parfum hypoallergénique	0,1 à 0,4g
	Eau déminéralisée stérile QSP	100 g

Exemple 5 : Emulsion C (H/E)

Principes actifs	Extrait de la fleur de <i>Matricaria recutita</i> sans trace d'ADN végétal, obtenu selon le procédé d'extraction au CO ₂ supercritique	500 mg
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	100 mg
Excipients siliconés	Cyclométhicone	10 g
	ABIL WE 09® Goldsmidt (mélange de cétyldiméthiconocopolyol, ptyglycérol 4 iso stéarate et de laurate d'hexyle)	3 g
Autres excipients	Glycérine	9 à 11 g
	PEG 12	9 à 11 g
	Huile de carthame	4 à 5 g

	Conservateur certifié ECOCERT : Sorbate de potassium	0,2 à 1g
	Parfum hypoallergénique	0,2 à 1 g
	Eau déminéralisée stérile QSP	100 g

Exemple 6 : Emulsion D (H/E)

Principes actifs	Extrait de la fleur de <i>Matricaria recutita</i> , sans trace d'ADN végétal, obtenu selon le procédé d'extraction au CO ₂ supercritique	500 mg
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	200 mg
Excipient siliconé	Cyclométhicone	6 g
Autres excipients	Propylène glycol	4 à 6 g
	Sépigel 305	3 à 4 g
	Gomme xanthane	0,2 à 0,3g
	Triéthanolamine qsp	pH 6,5
	Acide déhydroacétique	0,2 à 0,8 g
	Eau déminéralisée stérile QSP	100 g

Exemple 7 : Pommade

Principes actifs	Extrait de la fleur de <i>Matricaria recutita</i> , sans trace d'ADN végétal, obtenu selon le procédé d'extraction au CO ₂ supercritique	100 mg
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	100 mg

Autres excipients	Vaseline	9 à 11 g
	Palmitate d'isopropyle	9 à 11 g
	Lanoline hydrogénée	9 à 10 g
	Ozokerite	8 à 10 g
	Paraffine liquide	7 à 9 g
	Squalane	4 à 6 g
	Cire d'abeille	4 à 5 g
	Beurre de Karité	2 à 3 g
	Acide déhydroacétique	0,2 à 1 g
	Parfum hypoallergénique	0,2 à 0,4 g
	Huile de ricin qsp	100 g

Exemple 8 : Vaporisateur à pompe

Principes actifs	Extrait de la fleur de <i>Matricaria recutita</i> , sans trace d'ADN végétal, obtenu selon le procédé d'extraction au CO ₂ supercritique	150 mg
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	150 mg
Excipients	Silicates d'aluminium et de magnésium	4 à 6 g
	Acide déhydroacétique	0,2 à 0,6 g
	Parfum hypoallergénique	0,2 à 0,4 g
	Eau déminéralisée stérile QSP	100 g

Exemple 9 : Spray poudre aérosol

Principes actifs	Extrait de la fleur de <i>Matricaria recutita</i> ,	200 mg
------------------	---	--------

	sans trace d'ADN végétal, obtenu selon le procédé d'extraction au CO ₂ supercritique	
	ADN Hautement Polymérisé HPDR® produit par la société JAVENECH	100 mg
Excipient siliconé	Décaméthylcyclsiloxane	10 g
Autres excipients	Quaternium 18 hectorite	1 à 2 g
	Oxyde de zinc	0,2 à 0,5 g
	Mélange propulseur QSP : Propane	100 ml

Exemple 10 : Association de *Matricaria recutita* et d'ADN Hautement Polymérisé

L'activité synergique de l'association de *Matricaria recutita* et de l'ADN hautement polymérisé selon l'invention a été démontrée par l'étude suivante.

- 5 Le but de cette étude est d'évaluer les propriétés cicatrisantes de la crème de l'exemple 1.

Modèle expérimental : Désépidermisation par technique des bulles de succion

- 10 La technique de référence adoptée pour l'induction de lésions épidermiques est celle de la bulle de succion. Le principe est d'appliquer une dépression constante sur la peau afin de séparer mécaniquement l'épiderme du derme (Kiistala, U. et al, In-Vivo Separation of Epidermis by Production of Suction Blisters, Lancet, 1964. 41: p. 1444-5 ; Levy, J.J. et al, Validation of an in vivo wound healing model for the quantification of pharmacological effects on epidermal regeneration, Dermatology., 1995. 190(2): p. 136-41).

- 15 L'appareil utilisé est composé d'une pompe à vide réglable, reliée aux chambres d'aspirations par des tuyaux. Ces chambres faites en plexiglas, ont un diamètre de 10 mm. La dépression appliquée contre la peau conduit à la formation d'une bulle de succion. Les chambres ont été maintenues et fixées par une rondelle de ruban adhésif double face. Après formation des bulles, les toits ont été découpés et enlevés.

- 20 Méthodologie :

L'étude a été réalisée sur 8 volontaires sains. La zone expérimentale choisie est la face interne de l'avant-bras, laquelle présente l'avantage d'être une zone peu exposée aux rayonnements solaires ou à d'éventuelles agressions mécaniques externes. Sur chaque volontaire, 8 bulles de succion à contours parfaitement délimités ont été réalisées.

5 Après retrait de l'épiderme décollé (c'est-à-dire du toit de la bulle de succion) :

- Deux bulles ont reçu la crème de l'exemple 1 ;
- Deux bulles ont reçu la crème de l'exemple 1 dépourvue de *Matricaria recutita* ;
- Deux bulles ont reçu la crème de l'exemple 1 dépourvue d'ADN hautement polymérisé et dépourvue également d'ADN végétal ; et,
- 10 - Deux bulles ont été traitées uniquement avec les excipients de la crème de l'exemple 1, à l'exception de l'excipient siliconé cyclométhicone. Ces bulles ont donc été traitées avec les excipients suivants : perhydrosqualène, glycérine, PEG 1500, méthylgluceth 20, huile de ricin hydrogénée éthoxylée (40 M),
- 15 huile d'amande douce, polymère carboxyvinyle, triéthanolamine, et le méthylisothiazolinone.

Chaque produit a été appliqué à l'aide d'une seringue (sans aiguille) stérile à usage unique sur toute la surface de la bulle de succion afin de former une couche uniforme d'environ 1 mm d'épaisseur. L'application a été réalisée quotidiennement pendant 4

20 jours consécutifs.

Des prélèvements par biopsie ont été réalisés sur chaque volontaire immédiatement après induction des lésions de bulles de succion (temps T = 0) ainsi qu'après 4 jours d'application (temps T = 4 jours). Les prélèvements ont été réalisés après anesthésie locale de la zone cible. Ces prélèvements ont permis d'évaluer la vitesse de

25 régénération de l'épiderme et la qualité de la ré-épidermisation.

La propriété régénérante a été évaluée par une méthode permettant de mesurer la vitesse de l'épidermisation après 4 jours d'application. Pour cela, des photographies calibrées des lésions de bulles de succion ont été prises au temps T = 0 et T = 4 jours. Ces photographies ont permis de suivre l'évolution de la taille de chaque lésion.

30 La vitesse d'épidermisation a été calculée (après mesure des surfaces lésées par analyse d'images) selon la formule suivante :

ST-SO/T, avec

ST = surface lésée au temps T ;

SO = surface lésée au temps T = 0 ;

T étant le temps où une première épidermisation totale (100 %) est obtenue chez un volontaire.

Résultats :

- 5 Les résultats de l'étude sont mentionnés dans le tableau 1 suivant :

Tableau 1 :

	Augmentation de l'épidermisation (%)
Crème de l'exemple 1	100
Crème de l'exemple 1 dépourvue d'extrait de <i>Matricaria recutita</i>	22
Crème de l'exemple 1 dépourvue d'ADN hautement polymérisé	18
Excipients de la crème de l'exemple 1, à l'exception de l'excipient siliconé cyclométhicone	7

Ces résultats confirment la très forte potentialisation de l'action cicatrisante de l'association de *Matricaria recutita* avec de l'ADN hautement polymérisé.

- 10 Compte-tenu de ces résultats, la Demanderesse propose des nouvelles compositions dermo-cosmétiques utiles dans le traitement des cicatrisations cutanées, éventuellement en association avec un dérivé à base de silicone.

REVENDEICATIONS

1. Composition comprenant au moins un extrait de *Matricaria recutita* avec au moins un acide désoxyribonucléique (ADN) hautement polymérisé.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle l'extrait de *Matricaria recutita* est un extrait de la fleur de *Matricaria recutita*.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, comprenant en outre un excipient siliconé, de préférence le cyclométhicone.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'extrait de *Matricaria recutita* est utilisé sous forme d'un extrait aqueux, hydro-
10 alcoolique, alcoolique, de préférence est un extrait obtenu par la mise en œuvre d'un procédé d'extraction au CO₂ supercritique.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle l'ADN hautement polymérisé se présente sous forme de son sel de sodium.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle
15 l'ADN hautement polymérisé est un ADN hautement polymérisé dont le poids moléculaire est compris entre 1000 et 5000 kDa, de préférence entre 1500 et 4000 kDa, de préférence entre 1750 et 3000 kDa, et de manière préférée de 2000 kDa.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle l'extrait de *Matricaria recutita* est compris entre 1 et 5 % en poids de la
20 composition, de préférence entre 0,5 et 3 %, plus préférentiellement entre 0,2 et 2 %, et de manière préférée entre 0,1 et 1 % en poids.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle l'ADN hautement polymérisé est compris entre 1 et 5 % en poids de la
25 composition, de préférence entre 0,5 et 3 %, plus préférentiellement entre 0,2 et 2 %, et de manière préférée entre 0,1 et 1 % en poids.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle le cyclométhicone est compris entre 5 et 25 % en poids de la composition, de préférence entre 3 et 20 %, plus préférentiellement entre 2 et 15 %, et de manière préférée entre 1 et 10 %.
- 30 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation dans le traitement des plaies engendrant des cicatrices.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation dans le traitement des troubles de la cicatrisation, de préférence dans le traitement des troubles de la cicatrisation choisis dans le groupe consistant en des cicatrices hypertrophiques, des cicatrices rétractiles et des cicatrices atrophiques.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

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

FA 790177
FR 1362013

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		
A	EP 1 228 784 A2 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 7 août 2002 (2002-08-07) * revendications 3,10 * -----	1-11	A61K36/28 A61K38/16 A61K8/97 A61K8/64
A	Todd Kenworth: "A natural active from the sea", Personal Care, 1 avril 2012 (2012-04-01), pages 58-61, XP002726783, Extrait de l'Internet: URL:http://www.javenech.com/docs/A_natural_active_from_the_sea_Personal%20Care_April%202012_Bis.pdf [extrait le 2014-07-07] * le document en entier * -----	1-11	A61Q19/00 A61P17/02
A	US 3 314 937 A (ROGER VENDRELY ET AL) 18 avril 1967 (1967-04-18) * le document en entier * -----	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 juillet 2014		Bochelen, Damien	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		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.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1362013 FA 790177**

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 **08-07-2014**

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
EP 1228784	A2	07-08-2002	AT 352351 T	15-02-2007
			CA 2370323 A1	06-08-2002
			DE 60126240 T2	12-07-2007
			EP 1228784 A2	07-08-2002
			ES 2171147 A1	16-08-2002
			ES 2278712 T3	16-08-2007
			US 2003068294 A1	10-04-2003

US 3314937	A	18-04-1967	FR 1371944 A	11-09-1964
			US 3314937 A	18-04-1967
