

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

①① N° de publication : **3 060 999**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **16 63253**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 8/64 (2017.01), A 61 Q 19/00**

①②

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ UTILISATION COSMETIQUE DE L'ARTHROFACTINE.

②② Date de dépôt : 22.12.16.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 29.06.18 Bulletin 18/26.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 02.08.19 Bulletin 19/31.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

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

⑦② Inventeur(s) : SANTOS LUIZ, TOURNIER-
COUTURIER LUCIE et SHIBAGAKI NAKAKO.

⑦③ Titulaire(s) : *L'OREAL Société anonyme.*

⑦④ Mandataire(s) : *LAVOIX.*

FR 3 060 999 - B1



Utilisation cosmétique de l'arthrofactine

La présente invention concerne l'utilisation d'un mélange d'arthrofactines dans le domaine du soin des matières kératiniques telles que la peau, et notamment à titre
5 d'agent hydratant des matières kératiniques, de préférence la peau.

L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique des matières kératiniques en particulier de la peau, comprenant l'application sur lesdites
10 matières, d'une composition cosmétique comprenant au moins un mélange d'arthrofactines tel que décrit ci-après.

La présente invention concerne en outre un procédé de traitement cosmétique mettant en œuvre un mélange d'arthrofactines tel que décrit ci-après, en particulier pour hydrater la peau. Barrière de protection et d'échange avec l'environnement, la peau est à
15 la fois résistante et fragile, elle peut perdre sa souplesse et sa capacité à retenir l'eau diminue, provoquant alors une sécheresse cutanée, particulièrement exacerbée après 65 ans.

Il est connu que le *Stratum Corneum* ou couche cornée qui est la zone la plus superficielle de l'épiderme, intervient tout particulièrement au niveau de l'hydratation de la
20 peau. Disposé à l'interface avec l'environnement externe, il a notamment pour fonction de retarder la perte excessive d'eau provenant des couches plus profondes de l'épiderme. Le *Stratum Corneum* protège également contre les agressions mécaniques. Il constitue également la première défense contre les rayonnements UV.

D'une épaisseur de 10 μm , il se compose de cornéocytes empilés verticalement et entourés par une matrice de membranes enrichies en lipides. Ainsi, c'est un système à
25 deux compartiments qui peut être comparé à un mur de briques, composé de cellules anucléées et de membranes lamellaires intercellulaires. Grâce à cette structure stratifiée compacte, le *Stratum Corneum* assure sa fonction barrière en s'opposant à la perte en
30 eau transcutanée. Il contribue ainsi efficacement à l'hydratation de la peau, *via* sa capacité à capter et retenir l'eau, qui se trouve principalement dans les espaces intercellulaires.

Pour des raisons évidentes, il est important de garantir un niveau d'hydratation suffisant à la peau pour préserver sa souplesse, sa douceur, sa tonicité et/ou son aspect.

35 Les acteurs moléculaires impliqués dans l'hydratation de la peau sont notamment :

- Le canal sodium de la membrane apicale des cellules épithéliales , appelé ENaC, pour *Epithelial Na Channel* est responsable du transport par l'épithélium de sodium et implique entre autre les protéines SCNN1A, SCNN1D, NEDD4L et STXBP1.

5 - Les Aquaporines telles que AQP3 et AQP9 qui forment des « pores » perméables aux molécules d'eau dans les membranes biologiques. Les aquaporines permettent le passage de l'eau de part et d'autre de la membrane tout en empêchant les ions de pénétrer dans la cellule.

10 - L'acide hyaluronique, synthétisé à partir l'enzyme Hyaluronate Synthetase ou Hyaluronic Acid Synthetase (HAS) HAS3. Des études in vitro prouvent que l'acide hyaluronique stimule la synthèse des protéines constitutives des jonctions serrées telles que les occludines ou permettant de prévenir les pertes insensibles en eau. De plus, l'acide hyaluronique augmente l'hydratation naturelle de la peau (Clinical trial report: clinical efficacy evaluation of tree moisturizing products in improvement of moisture content of the skin. Ellead skin research center Co., Ltd. November 27, 2006).

15 - Les protéines impliquées dans l'établissement de l'enveloppe cornée telles que TGM5, LCE3D, FLG2, SPRR1A et CNFN ainsi que celles impliquées dans la synthèse de lipides telles que ELOVL3 et FADS2 qui permettent de limiter les pertes en eau en favorisant un renforcement de la fonction barrière.

20 L'ensemble de ces acteurs favorise la capture et la rétention d'eau.

D'une manière générale, une diminution du niveau d'hydratation peut être prévenue ou traitée en agissant au niveau du *Stratum Corneum* via des actifs dits hydratants tels que par exemple l'urée et le glycérol qui sont les actifs de référence dans ce domaine.

25 Toutefois, des effets secondaires indésirables sont constatés avec ces deux types d'actifs.

30 Ainsi, l'urée peut modifier fortement la barrière cutanée en augmentant la Perte Insensible en Eau (PIE), ce qui diminue significativement la fonction barrière du *Stratum Corneum*.

Quant au glycérol, il possède l'inconvénient de rendre les formules collantes lorsqu'il est employé à haute concentration.

Il existe donc un besoin de trouver d'autres actifs dans le domaine de l'hydratation de la peau qui soient dénués des inconvénients précités.

35

De plus, les consommateurs tendant à être méfiants quant aux composés synthétisés chimiquement utilisés dans les compositions cosmétiques, il y a un intérêt supplémentaire à disposer de biomolécules d'origine biotechnologique actives sur le plan cosmétique. Très peu de biomolécules de ce type ont toutefois été proposées jusqu'à présent, en particulier pour le traitement cosmétique des peaux sèches.

La présente invention résulte de la découverte inattendue par les inventeurs que l'arthrofactine, un lipopeptide partiellement cyclique de la famille des biosurfactants décrit dans Lange *et al.* (2012) *ChemBioChem* **13**:2671-2675 et produit par *Pseudomonas sp* MIS 38 (Morikawa *et al.* (1993) *J. Bacteriol.* **175**:6459-6466), et plus particulièrement un mélange d'arthrofactines produit par *Pseudomonas sp* MIS 38, active la synthèse des gènes associés à l'hydratation dans ces cellules, démontrant un effet hydratant sur les matières kératiniques et en particulier la peau.

Le mélange d'arthrofactines produit par *Pseudomonas sp* MIS 38 tel que décrit ci-après permet notamment de disposer, tout en ayant un effet hydratant, de compositions présentant une bonne stabilité et/ou restant agréables pour le consommateur, c'est-à-dire étant peu collantes, agréables au toucher, et/ou ne présentant pas de sensations d'inconfort telles que des tiraillements.

Les inventeurs ont découvert que le mélange d'arthrofactines produit par *Pseudomonas sp* MIS 38 tel que décrit ci-après était un bon agent hydratant, et notamment avait un effet bénéfique en terme d'élasticité du *Stratum corneum* et/ou améliore la fonction barrière.

Le brevet FR2898049 décrit un procédé cosmétique de soin des lèvres comprenant l'application sur les lèvres d'une composition comprenant une émulsion d'huile dans une phase polaire, ladite émulsion comprenant au moins un lipopeptide cyclique susceptible d'être obtenu par fermentation de procaryotes, le lipopeptide cyclique agissant comme émulsionnant pour stabiliser l'émulsion. Aucune propriété hydratante de l'arthrofactine n'est toutefois décrite dans ce document.

La demande internationale WO9962482 décrit quant à elle un surfactant pour une utilisation dans la préparation externe de la peau comprenant un lipopeptide dérivé de procaryotes et ayant un faible pouvoir de pénétration dans la peau et un faible pouvoir irritant pour la peau. Aucune propriété hydratante de l'arthrofactine n'est toutefois décrite dans ce document.

Au sens de la présente invention, on entend par matières kératiniques les matières kératiniques de préférence humaines, et en particulier la peau (de préférence la peau humaine) et ses annexes.

Par « *peau* », on entend la peau du visage et/ou du corps, le cuir chevelu.

5 La zone cutanée peut être en particulier choisie parmi :

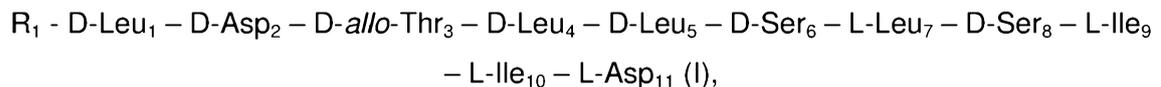
- les mains,
- le visage en particulier le front , les joues ou le contour de l'œil (péri-oculaire), et en particulier la patte d'oie, la zone en dessous de l'œil (poche), ou les paupières,
- 10 - le cou,
- les pieds,
- les jambes,
- les bras et avant-bras et de préférence la peau du visage.

15 Par « *annexes* », on entend les cils, les sourcils, les ongles, et les cheveux, en particulier les cils et les cheveux.

20 Selon un mode particulier de l'invention, la composition cosmétique comprenant au moins l'arthrofactine ou un mélange d'arthrofactines tel que décrit ci-après est destinée à l'administration topique sur les matières kératiniques telles que la peau et plus particulièrement telles que la peau humaine.

La présente invention a donc pour objet une composition cosmétique destinée à une application topique sur les matières kératiniques et notamment la peau, comprenant, comme ingrédient actif, un mélange d'arthrofactines comprenant

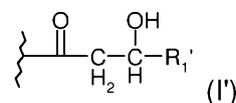
25 (i) de l'arthrofactine A de formule (I) suivante :



dans laquelle

30 - le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé D-*allo*-Thr₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé L-Asp₁₁, et

- R₁ représente le groupement de formule (I') suivante :

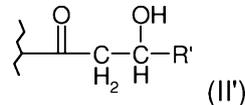


où R₁' est une chaîne alkyle saturée de 5 à 8 atomes de carbone ; et

(ii) au moins un dérivé de l'arthrofactine A, ledit dérivé étant de formule (II) suivante :

R - Xaa₁ - Xaa₂ - Xaa₃ - Xaa₄ - Xaa₅ - Xaa₆ - Xaa₇ - Xaa₈ - Xaa₉ - Xaa₁₀ - Xaa₁₁ (II)
dans laquelle

- 5 - Xaa₁, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₇, Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun de manière indépendante D-Leu, L-Leu, D-Ile ou L-Ile,
- Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Asp, L-Asp, D-Glu ou L-Glu,
- Xaa₃ représente D-Thr, L-Thr, D-*allo*-Thr ou L-*allo*-Thr,
10 - Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Ser, L-Ser, D-Gln ou L-Gln,
- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé Xaa₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé Xaa₁₁, et
15 - R représente le groupement de formule (II') suivante :



où R' est une chaîne hydrocarbonée de 5 à 9 atomes de carbone, comprenant éventuellement au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans;

20 la composition comprenant en outre un milieu physiologiquement acceptable.

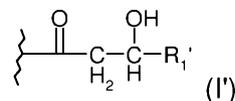
La présente invention a également pour objet une composition cosmétique destinée à une application topique sur les matières kératiniques et notamment la peau, comprenant, comme ingrédient actif, un mélange d'arthrofactines comprenant

25 (i) de l'arthrofactine A de formule (I) suivante :

R₁ - D-Leu₁ - D-Asp₂ - D-*allo*-Thr₃ - D-Leu₄ - D-Leu₅ - D-Ser₆ - L-Leu₇ - D-Ser₈ - L-Ile₉
- L-Ile₁₀ - L-Asp₁₁ (I),

dans laquelle

- 30 - le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé D-*allo*-Thr₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé L-Asp₁₁, et
- R₁ représente le groupement de formule (I') suivante :



où R₁' est une chaîne alkyle saturée de 5 à 8 atomes de carbone ; et
 (ii) au moins un dérivé de l'arthrofactine A, ledit dérivé étant de formule (II)
 suivante :



5 dans laquelle

- Xaa₁, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₇, Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun de manière
 indépendante D-Leu, L-Leu, D-Ile ou L-Ile,

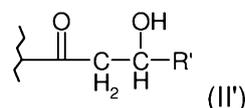
- Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Asp, L-
 Asp, D-Glu ou L-Glu,

10 - Xaa₃ représente D-Thr, L-Thr, D-*allo*-Thr ou L-*allo*-Thr,

- Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Ser, L-Ser,
 D-Gln ou L-Gln,

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé Xaa₃ forme une liaison
 ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé
 15 Xaa₁₁, et

- R représente le groupement de formule (II') suivante :



où R' est une chaîne hydrocarbonée de 5 à 9 atomes de carbone,
 comprenant éventuellement au moins une insaturation éthylénique
 20 de configuration cis ou trans;

20

la composition comprenant en outre un milieu physiologiquement acceptable et au moins
 un composé choisi parmi les épaississants, les conservateurs, les parfums, les
 bactéricides, les pigments, les colorants, les solvants organiques dont notamment les
 alcools en C₁-C₆ et les esters d'acide carboxylique en C₂-C₁₀, les huiles carbonées et/ou
 25 siliconées qu'elles soient d'origine minérale, animale et/ou végétale, les cires, les charges,
 les émulsionnants, les co-émulsionnants, les agents photoprotecteurs actifs dans l'UVA
 et/ou l'UVB encore nommés filtres UV, les polymères, les gélifiants hydrophiles ou
 lipophiles.

30

Selon un mode de réalisation particulier, la présente invention a pour objet une
 composition cosmétique destinée à une application topique sur les matières kératiniques
 et notamment la peau, comprenant, comme ingrédient actif, un mélange d'arthrofactines
 comprenant

(i) de l'arthrofactine A de formule (I) telle que décrite précédemment, et

(ii) au moins un dérivé de l'arthrofactine A, ledit dérivé étant de formule (II) telle que décrite précédemment,

la composition comprenant en outre un milieu physiologiquement acceptable et au moins un composé choisi parmi les épaississants, les conservateurs, les parfums, les bactéricides, les solvants organiques dont notamment les alcools en C₁-C₆ et les esters d'acide carboxylique en C₂-C₁₀, les huiles carbonées et/ou siliconées qu'elles soient d'origine minérale, animale et/ou végétale.

La présente invention concerne également un procédé de traitement cosmétique non thérapeutique comprenant l'application d'un mélange d'arthrofactines tel que défini ci-dessus sur les matières kératiniques, en particulier sur la peau, et plus particulièrement sur la peau sèche.

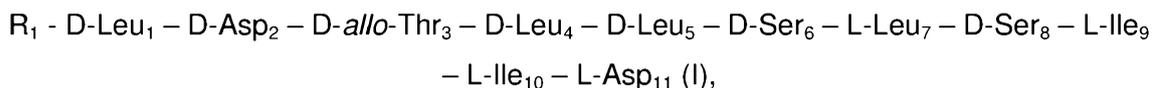
Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation cosmétique non-thérapeutique d'un mélange d'arthrofactines tel que défini ci-dessus, comme agent hydratant des matières kératiniques notamment de la peau, des muqueuses, et notamment pour le traitement des peaux sèches.

Le mélange d'arthrofactines tel que défini ci-après, ou les compositions le comprenant, peut être utilisé de manière unique ou répétée, tel que 1 à 2 fois par jour par exemple, de préférence sur une durée d'au moins une semaine, et plus particulièrement d'au moins 4 semaines.

Description détaillée de l'invention

L'ingrédient actif de la composition selon l'invention, ayant les propriétés notamment hydratantes décrites ici, est un mélange d'arthrofactines comprenant

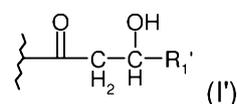
(i) de l'arthrofactine A de formule (I) suivante :



dans laquelle

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé D-*allo*-Thr₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé L-Asp₁₁, et

- R₁ représente le groupement de formule (I') suivante :



35

où R₁' est une chaîne alkyle saturée de 5 à 8 atomes de carbone, en particulier 7 atomes de carbone ; et

(ii) au moins un dérivé de l'arthrofactine A, ledit dérivé étant de formule (II) suivante :

5 R – Xaa₁ – Xaa₂ – Xaa₃ – Xaa₄ – Xaa₅ – Xaa₆ – Xaa₇ – Xaa₈ – Xaa₉ – Xaa₁₀ – Xaa₁₁ (II)
dans laquelle

- Xaa₁, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₇, Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun de manière indépendante D-Leu, L-Leu, D-Ile ou L-Ile,

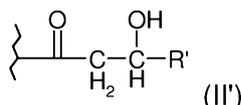
10 - Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Asp, L-Asp, D-Glu ou L-Glu,

- Xaa₃ représente D-Thr, L-Thr, D-*allo*-Thr ou L-*allo*-Thr,

- Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Ser, L-Ser, D-Gln ou L-Gln,

15 - le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé Xaa₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé Xaa₁₁, et

- R représente le groupement de formule (II') suivante :



20 où R' est une chaîne hydrocarbonée de 5 à 9 atomes de carbone, comprenant éventuellement au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

Dans le contexte de l'invention, les acides aminés précédés du symbole "D-" sont des acides aminés de configuration D, tandis que les acides aminés précédés du symbole "L-" sont des acides aminés de configuration L.

25 Le terme "D-*allo*-Thr" désigne le stéréoisomère de thréonine de configuration (2*R*, 3*R*) tandis que le terme "L-*allo*-Thr" désigne le stéréoisomère de thréonine de configuration (2*S*, 3*S*).

Par "chaîne alkyle", on entend ici une chaîne hydrocarbonée saturée.

30 Dans un mode de réalisation particulier, le groupement R₁' tel que défini ci-dessus est une chaîne alkyle de 5, 6, 7, ou 8 atomes de carbone et de manière préférée est une chaîne alkyle de 7 atomes de carbone.

35 Dans un mode de réalisation particulier, le groupement R' tel que défini ci-dessus est une chaîne hydrocarbonée de 5, 6, 7, 8 ou 9 atomes de carbone, comprenant éventuellement au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans. Dans un mode de réalisation particulier, le groupement R' est une chaîne alkyle saturée de 5, 6,

7, 8 ou 9 atomes de carbone. Dans un autre mode de réalisation, le groupement R' est une hydrocarbonée de 5, 6, 7, 8, ou 9 atomes de carbone comprenant au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans, de préférence comprenant exactement une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

5 Dans un mode de réalisation particulier, le groupement R' est une chaîne alkyle de 7 ou 9 atomes de carbone, comprenant éventuellement au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans. Dans un mode de réalisation particulier, le groupement R' est une chaîne alkyle saturée de 7 ou 9 atomes de carbone. Dans un autre mode de réalisation, le groupement R' est une chaîne alkyle de 7 ou 9 atomes de
10 carbone, comprenant au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans, de préférence comprenant exactement une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

Dans un mode de réalisation particulier, le groupement R' est une chaîne alkyle saturée de 7 atomes de carbone. Dans un autre mode de réalisation particulier, le
15 groupement R' est une chaîne hydrocarbonée de 7 atomes de carbone comprenant au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans, de préférence comprenant exactement une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

Dans un autre mode de réalisation particulier, le groupement R' est une chaîne alkyle saturée de 9 atomes de carbone. Dans un autre mode de réalisation particulier, le
20 groupement R' est une chaîne hydrocarbonée de 9 atomes de carbone comprenant au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans, de préférence comprenant exactement une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

Dans un mode de réalisation particulier, les acides aminés Xaa₁, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₇,
25 Xaa₉ et Xaa₁₀ tels que définis ci-dessus représentent chacun de manière indépendante D-Leu ou L-Leu. Dans un autre mode de réalisation particulier, les acides aminés Xaa₁, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₇, Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun de manière indépendante D-Ile ou L-Ile.

Dans un autre mode de réalisation, les acides aminés Xaa₁, Xaa₄ et Xaa₅
30 représentent chacun de manière indépendante D-Leu ou D-Ile. Dans un autre mode de réalisation particulier, les acides aminés Xaa₇, Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun de manière indépendante L-Leu ou L-Ile.

Dans un mode de réalisation préféré, les acides aminés Xaa₁, Xaa₄ et Xaa₅
représentent chacun D-Leu. Dans un autre mode de réalisation préféré, l'acide aminé
35 Xaa₇ représente L-Leu. Dans un autre mode de réalisation préféré, les acides aminés Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun L-Ile.

Dns un mode de réalisation particulièrement préféré, les acides aminés Xaa₁, Xaa₄ et Xaa₅ représentent chacun D-Leu, l'acide aminé Xaa₇ représente L-Leu, et les acides aminés Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun L-Ile.

5 Dans un mode de réalisation particulier, les acides aminés Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Asp ou L-Asp. Dans un autre mode de réalisation particulier, les acides aminés Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Glu ou L-Glu. Dans un autre mode de réalisation particulier, les acides aminés Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Asp ou D-Glu. Dans un mode de réalisation préféré, l'acide aminé Xaa₂ représente D-Asp. Dans un mode de réalisation préféré, l'acide aminé Xaa₁₁ représente L-Asp ou L-Glu. Dans un mode de réalisation encore préféré, l'acide aminé Xaa₂ représente D-Asp et l'acide aminé Xaa₁₁ représente L-Asp ou L-Glu.

10 Dans un mode de réalisation particulier, l'acide aminé Xaa₃ représente D-Thr ou L-Thr. Dans un autre mode de réalisation particulier, l'acide aminé Xaa₃ représente D-*allo*-Thr ou L-*allo*-Thr. Dans un autre mode de réalisation particulier, l'acide aminé Xaa₃ représente D-Thr ou D-*allo*-Thr. Dans un mode de réalisation préféré, l'acide aminé Xaa₃ représente D-*allo*-Thr.

15 Dans un mode de réalisation particulier, les acides aminés Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Ser ou L-Ser. Dans un autre mode de réalisation particulier, les acides aminés Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Gln ou L-Gln. Dans un autre mode de réalisation, les acides aminés Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Ser ou D-Gln. Dans un mode de réalisation préféré, les acides aminés Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun D-Ser.

20 Ainsi, dans un mode de réalisation particulier, le au moins un dérivé de l'arthrofactine A, est de formule (II) suivante :

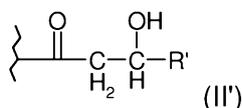


dans laquelle

- 30 - Xaa₁, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₇, Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun de manière indépendante D-Leu, L-Leu, D-Ile ou L-Ile,
- Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Asp, L-Asp, D-Glu ou L-Glu,
- Xaa₃ représente D-Thr, L-Thr, D-*allo*-Thr ou L-*allo*-Thr,
- Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Ser, L-Ser,
- 35 D-Gln ou L-Gln,

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé Xaa₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé Xaa₁₁, et

- R représente le groupement de formule (II') suivante :



où R' est une chaîne alkyle saturée de 7 atomes de carbone, une chaîne hydrocarbonée de 7 atomes de carbone comprenant exactement une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans, une chaîne alkyle saturée de 9 atomes de carbone, ou une chaîne hydrocarbonée de 9 atomes de carbone comprenant exactement une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

Dans un autre mode de réalisation particulier, le au moins un dérivé de l'arthrofactine A, est de formule (II) suivante :



dans laquelle

- Xaa₁, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₇, Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun de manière indépendante D-Leu, L-Leu, D-Ile ou L-Ile,

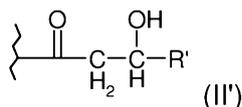
- Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Asp, L-Asp, D-Glu ou L-Glu,

- Xaa₃ représente D-Thr, L-Thr, D-*allo*-Thr ou L-*allo*-Thr,

- Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Ser, L-Ser, D-Gln ou L-Gln,

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé Xaa₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé Xaa₁₁, et

- R représente le groupement de formule (II') suivante :



où R' est une chaîne alkyle saturée de 7 atomes de carbone, une chaîne alkyle saturée de 9 atomes de carbone, ou une chaîne hydrocarbonée de 9 atomes de carbone comprenant exactement une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

Dans un autre mode de réalisation particulier, le au moins un dérivé de l'arthrofactine A, est de formule (II) suivante :

R – Xaa₁ – Xaa₂ – Xaa₃ – Xaa₄ – Xaa₅ – Xaa₆ – Xaa₇ – Xaa₈ – Xaa₉ – Xaa₁₀ – Xaa₁₁ (II)

dans laquelle

- Xaa₁, Xaa₄ et Xaa₅ représentent chacun D-Leu, Xaa₇ représente L-Leu, et Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun L-Ile,

5 - Xaa₂ représente D-Asp et Xaa₁₁ représente L-Asp ou L-Glu,

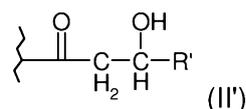
- Xaa₃ représente D-*allo*-Thr,

- Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun D-Ser

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé Xaa₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé Xaa₁₁, et

10

- R représente le groupement de formule (II') suivante :



où R' est une chaîne alkyle de 5 à 9 atomes de carbone, comprenant éventuellement au moins une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

15

Dans un autre mode de réalisation particulier, le au moins un dérivé de l'arthrofactine A, est de formule (II) suivante :

R – Xaa₁ – Xaa₂ – Xaa₃ – Xaa₄ – Xaa₅ – Xaa₆ – Xaa₇ – Xaa₈ – Xaa₉ – Xaa₁₀ – Xaa₁₁ (II)

dans laquelle

- Xaa₁, Xaa₄ et Xaa₅ représentent chacun D-Leu, Xaa₇ représente L-Leu, et Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun L-Ile,

20

- Xaa₂ représente D-Asp et Xaa₁₁ représente L-Asp ou L-Glu,

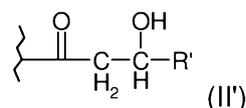
- Xaa₃ représente D-*allo*-Thr,

- Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun D-Ser

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé Xaa₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé Xaa₁₁, et

25

- R représente le groupement de formule (II') suivante :

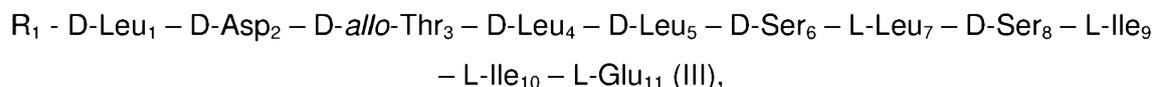


où R' est une chaîne alkyle saturée de 7 atomes de carbone, une chaîne alkyle saturée de 9 atomes de carbone, ou une chaîne hydrocarbonée de 9 atomes de carbone comprenant exactement une insaturation éthylénique de configuration cis ou trans.

30

Dans un mode de réalisation particulier, ledit au moins un dérivé de l'arthrofactine A est choisi dans le groupe consistant en l'arthrofactine B, l'arthrofactine C, l'arthrofactine D et des mélanges de ceux-ci,

- 5 ○ l'arthrofactine B étant de formule (III) suivante :

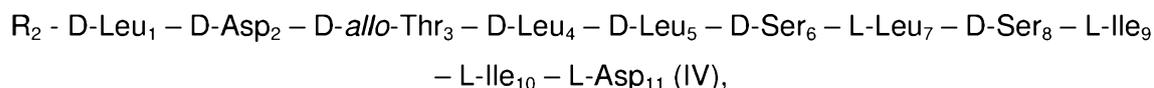


dans laquelle

- 10 - le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé D-*allo*-Thr₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé L-Glu₁₁, et

- R₁ est tel que défini dans la revendication 1 ;

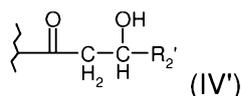
- l'arthrofactine C étant de formule (IV) suivante :



dans laquelle

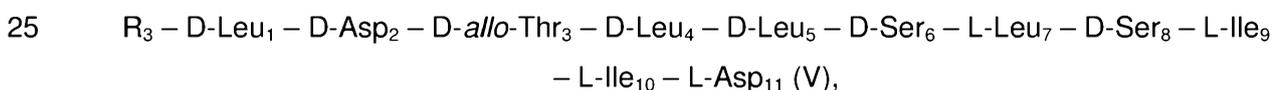
- 20 - le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé D-*allo*-Thr₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé L-Asp₁₁, et

- R₂ représente le groupement de formule (IV') suivante :



où R₂' est une chaîne alkyle de 9 atomes de carbone comprenant exactement une insaturation ;

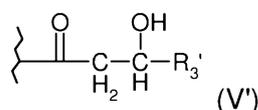
- l'arthrofactine D étant de formule (V) suivante :



dans laquelle

- 30 - le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé D-*allo*-Thr₃ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé L-Asp₁₁, et

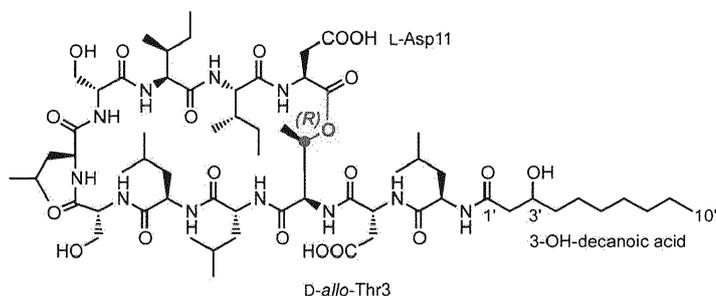
- R₃ représente le groupement de formule (V') suivante :



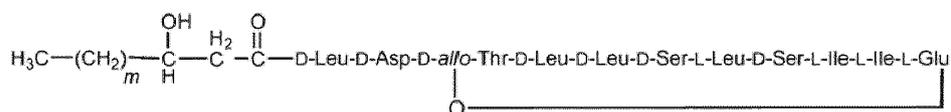
où R₃' est une chaîne alkyle saturée de 9 atomes de carbone.

Selon un mode particulier de l'invention, l'ingrédient actif de la composition selon l'invention, ayant les propriétés notamment hydratantes décrites ici, est un mélange d'arthrofactines comprenant :

- 5 (i) de l'arthrofactine A de formule (IA) suivante :

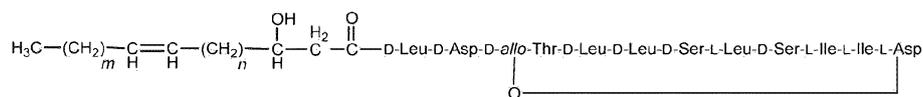


- (ii) au moins un dérivé de l'arthrofactine A, ledit dérivé étant de formule (IIA) et/ou (IIB) et/ou (IIC) suivante(s) :



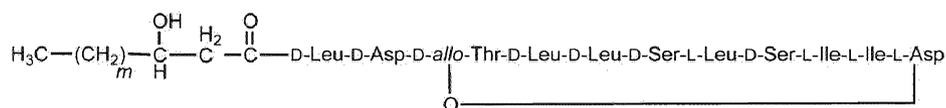
10

(IIA) (m = 6)



(IIB) (m+n = 6)

15



(IIC) (m = 8)

20

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, l'ingrédient actif de la composition selon l'invention, ayant les propriétés notamment hydratantes décrites ici, est un mélange d'arthrofactines comprenant :

- (i) de l'arthrofactine A de formule (IA)
- (ii) un dérivé de l'arthrofactine A de formule (IIA),
- (iii) un dérivé de l'arthrofactine A de formule (IIB)
- (iv) un dérivé de l'arthrofactine A de formule (IIC)

Les groupements R, R₁, R₂ et R₃ tels que définis ci-dessus sont liés à l'extrémité N-terminale du 1^{er} acide aminé (D-Leu₁ ou Xaa₁) de la séquence peptidique définie ci-dessus.

5

Dans un mode particulièrement préféré de l'invention, le mélange d'arthrofactine selon l'invention comprend majoritairement de l'arthrofactine A.

Par "comprendre majoritairement de l'arthrofactine A", on entend ici que l'arthrofactine A représente au moins 50% en masse, de préférence au moins 60%, de préférence au moins 70%, du mélange d'arthrofactines, en particulier de l'ensemble composé de l'arthrofactine A et des dérivés d'arthrofactine A tels que définis ci-dessus.

10

Les inventeurs ont montré que le mélange d'arthrofactines tel que défini ci-dessus était typiquement obtenu par fermentation avec la souche *Pseudomonas* sp. MIS38.

15

Ainsi, dans un mode de réalisation particulier, le mélange d'arthrofactines selon l'invention est susceptible d'être obtenu par fermentation avec la souche *Pseudomonas* sp. MIS38.

La souche *Pseudomonas* sp. MIS38 est bien connue de l'homme du métier et par exemple décrite dans Morikawa *et al.* (1993) *J. Bacteriol.* **175**:6459-6466.

20

Le mélange d'arthrofactines selon l'invention peut être obtenu par fermentation avec la souche *Pseudomonas* sp. MIS38, par toute technique de fermentation bien connue de l'homme du métier, par exemple par la technique de fermentation décrite dans Washio *et al.* (2010) *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **74**:992-999. Typiquement, la souche *Pseudomonas* sp. MIS38 peut être cultivée dans du milieu LB (1% Bactotryptone, 0,5% extrait de levure, 0,5% NaCl, mH 7,2) à 30°C pendant 48h. La culture peut ensuite être centrifugée et le surnageant récupéré et concentré, par exemple par ultrafiltration. Le mélange d'arthrofactines peut ensuite être purifié à partir de ce surnageant par extraction en phase solide ou extraction liquide-liquide.

25

Le mélange d'arthrofactines selon l'invention peut être obtenu en particulier selon la méthode décrite dans ChemBioChem, 2012, 13, 2671-2675 ;

30

Composition

La composition selon l'invention est en particulier une composition cosmétique.

35

Le mélange d'arthrofactines selon l'invention peut être présent dans les compositions cosmétiques selon l'invention en une quantité qui peut être comprise entre 0,01 et 10% en poids, de préférence entre 0,1 et 5% en poids, de préférence entre 0,5 et

3% en poids, de manière encore préférée entre 1 et 2% en poids, par rapport au poids total de la composition.

5 La composition comprend en outre un milieu physiologiquement acceptable, de préférence un milieu cosmétiquement acceptable, c'est-à-dire sans odeur, couleur ou aspect désagréable, et qui ne génère pas d'inconfort tel que picotement ou tiraillement inacceptable pour l'utilisateur. En particulier, la composition est adaptée à une application topique sur la peau.

10 Par "milieu physiologiquement acceptable", on entend ainsi un milieu compatible avec les matières kératiniques d'êtres humains, en particulier avec la peau du corps ou du visage.

La composition selon l'invention peut comprendre tous les adjuvants cosmétiques usuellement employés dans le domaine d'application envisagée.

15 L'invention concerne également une composition comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable un mélange d'arthrofactines tel que défini précédemment et un ou plusieurs actifs hydratants additionnels différents de l'arthrofactine de formule (I) et des dérivés d'arthrofactine de formule (II).

20 De préférence les actifs hydratants additionnels sont choisis parmi le glycérol, l'urée, l'hydroxyéthyl urée, l'acide hyaluronique, le propanediol, le thréhalose, le mannitol, le xylitol, le sorbitol, la glycine, la β -alanine, la taurine, la triméthyl glycine, et les dérivés polyéthylène glycol (PEG).

25 Un autre objet de l'invention porte sur un procédé cosmétique d'hydratation des matières kératiniques, en particulier de la peau, consistant à appliquer sur une matière kératinique, de préférence sur la peau, une des compositions telles que définies précédemment. De préférence, les matières kératiniques, telles que la peau, sont des matières kératiniques humaines.

Formes galéniques

30 Ces compositions dans lesquelles les composés utilisés selon l'invention peuvent être mis en œuvre sont utiles en particulier pour le soin non thérapeutique de la peau. Elles sont en particulier utiles pour hydrater la peau, en particulier pour le traitement de la peau sèche.

35 Elles peuvent montrer leur efficacité à titre de traitement non thérapeutique d'entretien de la peau, à savoir à titre préventif. Elles peuvent également être utilisées à

titre de traitement non thérapeutique de la peau après une manifestation de troubles de l'hydratation de la peau.

Une composition utilisée selon l'invention est avantageusement adaptée à une application par voie topique sur la peau.

5 Cette composition peut être une composition de soin. De préférence, il s'agit d'une composition de soin de la peau.

Pour une application topique sur la peau, une composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques classiquement dédiées à ce type d'application et notamment sous forme de gels aqueux, de solutions aqueuses ou hydroalcooliques. Elles peuvent aussi, par ajout d'une phase grasse ou huileuse, se présenter sous forme de dispersions du type lotion, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore d'émulsions multiples (E/H/E ou H/E/H), de microémulsions, de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique, ou des dispersions cire/phase aqueuse. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Phase aqueuse

20 Les compositions selon l'invention destinées à l'usage cosmétique peuvent comporter au moins une phase aqueuse. Elles sont notamment formulées en lotions aqueuses ou en émulsion eau-dans-huile, huile-dans-eau, ou en émulsion multiple (émulsion triple huile-dans-eau-dans-huile ou eau-dans-huile-dans-eau) (de telles émulsions sont connues et décrites par exemple par C. FOX dans « Cosmetics and Toiletries » - november 1986 - Vol 101 - pages 101-112).

La phase aqueuse des dites compositions contient de l'eau et en général d'autres solvants solubles ou miscibles dans l'eau. Les solvants solubles ou miscibles dans l'eau comprennent les mono alcools à chaîne courte par exemple en C₁-C₄ comme l'éthanol, l'isopropanol ; les diols ou les polyols.

30 Les compositions selon l'invention ont de préférence un pH allant de 3 à 9 selon le support choisi.

Lorsque la ou les composition(s) se présente(nt) sous forme d'émulsion, elle contien(nen)t en général selon la nature de l'émulsion un ou plusieurs agents tensioactifs émulsionnants.

La quantité totale en émulsionnants sera de préférence dans la ou les composition(s) selon l'invention à des teneurs en matière active allant de 1 à 8% en poids et plus particulièrement de 2 à 6% en poids par rapport au poids total de la composition.

5 Phase grasse

Les compositions selon l'invention peuvent contenir au moins une phase liquide organique non-miscible dans l'eau appelée phase grasse. Celle-ci comprend en général un ou plusieurs composés hydrophobes qui rendent ladite phase non-miscible dans l'eau. Ladite phase est liquide (en l'absence d'agent structurant) à température ambiante (20-25°C). De manière préférentielle, la phase liquide organique non-miscible dans l'eau conforme à l'invention comprend généralement au moins une huile volatile et/ou une huile non volatile et éventuellement au moins un agent structurant.

Par « huile », on entend un corps gras liquide à température ambiante (25°C) et pression atmosphérique (760mm de Hg soit 1.05x10⁵ Pa). L'huile peut être volatile ou non volatile.

Par « huile volatile », on entend au sens de l'invention une huile susceptible de s'évaporer au contact de la matière kératinique, telle que la peau en moins d'une heure, à température ambiante et pression atmosphérique. Les huiles volatiles de l'invention sont des huiles cosmétiques volatiles, liquides à température ambiante, ayant une pression de vapeur non nulle, à température ambiante et pression atmosphérique, allant en particulier de 0,13 Pa à 40 000 Pa (10⁻³ à 300 mm de Hg), en particulier allant de 1,3 Pa à 13 000 Pa (0,01 à 100 mm de Hg), et plus particulièrement allant de 1,3 Pa à 1300 Pa (0,01 à 10 mm de Hg).

Par « huile non volatile », on entend une huile restant sur la matière kératinique, telle que la peau à température ambiante et pression atmosphérique au moins plusieurs heures et ayant notamment une pression de vapeur inférieure à 10⁻³ mm de Hg (0,13 Pa).

L'huile peut être choisie parmi toutes les huiles physiologiquement acceptables et en particulier cosmétiquement acceptables, notamment les huiles minérales, animales, végétales, synthétiques ; en particulier les huiles hydrocarbonées et/ou siliconées et/ou fluorées volatiles ou non volatiles et leurs mélanges.

Plus précisément, par « huile hydrocarbonée », on entend une huile comportant principalement des atomes de carbone et d'hydrogène et éventuellement une ou plusieurs fonctions choisies parmi les fonctions hydroxyle, ester, éther, carboxylique. Généralement, l'huile présente une viscosité de 0,5 à 100 000 mPa.s, de préférence de 50 à 50 000 mPa.s et de préférence encore de 100 à 300 000 mPa.s.

A titre d'exemple d'huile volatile utilisable dans l'invention, on peut citer :

- les huiles hydrocarbonées volatiles choisies parmi les huiles hydrocarbonées ayant de 8 à 16 atomes de carbones, et notamment les isoalcanes en C₈-C₁₆ d'origine pétrolière (appelées aussi isoparaffines).

5

A titre d'exemple d'huile non volatile utilisable dans l'invention, on peut citer :

- les huiles hydrocarbonées végétales telles que les triglycérides liquides d'acides gras de 4 à 24 atomes de carbone comme les triglycérides des acides caprylique/caprique comme ceux vendus par la société Stearineries Dubois ou ceux
10 vendus sous les dénominations Miglyol 810, 812 et 818 par la société Dynamit Nobel, l'huile de jojoba,

- les hydrocarbures linéaires ou ramifiés, d'origine minérale ou synthétique tels que les huiles de paraffine et leurs dérivés, la vaseline, les polydécènes, les polybutènes, le polyisobutène hydrogéné tel que le Parleam, le squalane ;

15

- les éthers de synthèse ayant de 10 à 40 atomes de carbone;

- les esters de synthèse comme l'isononanoate d'isononyle, le myristate d'isopropyle, le palmitate d'isopropyle, le benzoate d'alcool en C₁₂ à C₁₅

- les huiles siliconées comme les polydiméthylsiloxanes (PDMS) non volatiles, linéaires (dimethicones) ou cycliques (cyclomethicones).

20

Les compositions selon l'invention peuvent comprendre en outre un ou plusieurs adjuvants cosmétiques choisis parmi les adoucissants, les opacifiants, les stabilisants, les conservateurs, les parfums, un agent structurant de phase grasse en particulier choisi
25 parmi les cires, les composés pâteux, les gélifiants; les charges organiques ou inorganiques ; les agents épaississants ou de mise en suspension ou tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique pour ce type d'application.

Bien entendu, l'homme de métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires de manière telle que les propriétés avantageuses attachées
30 intrinsèquement à la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par la ou les adjonctions envisagées.

Ces éventuels adjuvants peuvent être présents dans la composition à raison de 0,001 à 80% en poids, notamment 0,1 à 40% en poids, par rapport au poids total de la
35 composition.

Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse de la composition, ou dans des vésicules lipidiques. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis par l'homme du métier de manière telle que les propriétés avantageuses du mélange selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Comme gélifiants ou épaississants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques tels que le carbomer, les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides tels que le mélange de polyacrylamide C13-14-isoparaffine et Laureth-7 vendu sous le nom de Sepigel 305^e par la société SEPPIC, les polysaccharides tels que les dérivés cellulosiques (par exemple les hydroxyalkylcelluloses, en particulier les hydroxypropylcellulose et hydroxyéthylcellulose), les gommes naturelles telles que les guar, caroube et xanthane, et les argiles; comme gélifiants ou épaississants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe, l'éthylcellulose et le polyéthylène.

La composition selon l'invention peut en outre comprendre d'autres actifs, tels que des agents desquamants, des agents dépigmentants ou propigmentants, des agents anti-glycation, des agents anti-inflammatoires ou apaisants, des agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, des agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des kératinocytes ou stimulant la différenciation des kératinocytes, des agents dermo-décontractants, des agents tenseurs, des agents, des agents agissant sur la microcirculation, des agents agissant sur le métabolisme énergétique des cellules, des filtres UV, des agents absorbants d'odeur, ou leurs mélanges.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut être de 5 à 80% en poids, de préférence de 8 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsifiant et le co-émulsifiant peuvent être présents en une proportion allant de 0,3 à 30% en poids, de préférence de 0,5 à 20% en poids, par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'un gel ou d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut aussi se présenter sur un support, par exemple sur des lingettes telles que des lingettes de démaquillage.

La composition selon l'invention peut constituer une composition de soin de la peau, notamment une crème de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains ou pour le corps, telles que des crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires; un lait de démaquillage, un lait corporel de protection ou de soin, un lait anti-solaire; une lotion, gel ou mousse pour le soin de la peau, comme une lotion de maquillage.

La composition selon l'invention se présente avantageusement sous forme d'une composition de soin, notamment une composition hydratante

Dans un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention se présente sous la forme d'une composition de soin des peaux sèches.

La composition selon l'invention peut également être une composition de maquillage, notamment un fond de teint.

L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique non thérapeutique comprenant l'application sur les matières kératiniques, en particulier la peau, à titre d'ingrédient actif, d'un mélange d'arthrofactines tel que défini ci-dessus ou d'une composition selon l'invention comprenant ce mélange d'arthrofactines à titre d'ingrédient actif.

En particulier, le procédé de traitement cosmétique selon l'invention est pour le traitement des matières kératiniques, en particulier de la peau, notamment de la peau sèche, et plus particulièrement de la peau humaine sèche.

Ainsi, dans un mode de réalisation particulier, le procédé de traitement cosmétique selon l'invention comprend l'application du mélange d'arthrofactines ou de la composition le contenant sur la peau sèche, en particulier sur la peau du visage, notamment du front et/ou du cou, et/ou sur la peau des mains ou des pieds.

La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique non-thérapeutique d'un mélange d'arthrofactines tel que défini ci-dessus, comme agent hydratant des matières kératiniques, notamment de la peau, des muqueuses et/ou des fibres kératiniques, de préférence de la peau, plus préférentiellement de la peau sèche.

Les présents inventeurs ont montré que le mélange d'arthrofactines selon l'invention activait les gènes associés à l'hydratation dans les kératinocytes et avait donc un pouvoir hydratant important.

Ainsi, dans un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention est utilisée pour prévenir et/ou traiter les états de sécheresse cutanée et/ou les signes associés à la sécheresse de la peau, tels que les peaux d'aspect rugueux ou rêche à la

vue et/ou au toucher, les inconfortes tels que démangeaisons et/ou tiraillements associés aux peaux sèches. En particulier, la composition selon l'invention peut être utilisée pour améliorer l'hydratation de la peau.

5 Dans un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention est utilisée pour traiter les peaux sèches non-pathologiques constitutionnelles ou les peaux sèches non-pathologiques acquises.

10 Les peaux sèches non-pathologiques constitutionnelles sont des peaux sèches dont la sévérité peut dépendre des facteurs extérieurs, tels que l'exposition aux agents chimiques, à des conditions climatiques difficiles ou aux rayons solaires. Rentrent dans cette catégorie de peau, la peau sénile (caractérisée par une diminution générale du métabolisme cutané avec l'âge) et la peau fragile.

Les peaux sèches non-pathologiques acquises sont des peaux dont la sécheresse est induite par les facteurs extérieurs mentionnés ci-dessus.

15

Les expressions « compris entre ... et ... » et « allant de ... à ... », ou « au moins de.. » doivent se comprendre bornes incluses, sauf si le contraire est spécifié.

Dans tout ce qui suit, les pourcentages sont donnés en poids sauf mention contraire.

20

Les exemples qui suivent illustrent l'invention, et sont donnés à titre purement illustratif et non limitatif.

Exemples

25

Exemple 1 :

30 La souche MIS38 a été cultivée dans un milieu King'B à 28°C, 120 rpm et 4vvm. A la fin de la fermentation, le milieu de culture a été clarifié par centrifugation et le surnageant obtenu a été concentré par ultra filtration (MWCO 10 kDa). Le contrôle de la pression transmembranaire dans un intervalle de concentration approprié permet de mesurer une concentration 7 fois supérieur dans le surnageant, celui-ci est ensuite diafiltré deux fois afin d'éliminer les contaminations résiduels du milieu de culture. Cette fraction est ensuite concentrée à sec jusqu'à ce qu'une poudre sèche soit obtenue.

35

Exemple 2 : Le mélange d'arthrofactines selon l'invention a un pouvoir hydratant.

Cet exemple montre que le mélange d'arthrofactines selon l'invention active les gènes associés à l'hydratation, en transcriptomique, dans les kératinocytes.

5 Des kératinocytes épidermiques humains K266 ont étéensemencés dans des plaques 48 puits (50000 cellules/puits) et cultivés dans un milieu Dermalife K (Lifeline LL-007) pendant 3 jours à 37°C et 5 % de CO₂. À la fin de l'incubation, le milieu de culture a été remplacé par un milieu d'essai (K Dermalife supplémenté avec 1,5 CaCl₂ mM) contenant ou non (contrôle) le mélange d'arthrofactine obtenu à l'exemple 1 sous forme
10 de poudre dilué à 0,1% dans l'eau ou des références (acide rétinol à 0,1 µM et 1 µM, ou rétinol à 10 µM). Ensuite, les cellules ont été incubées pendant 24 heures.

En parallèle, des kératinocytes humains normaux (NHK, 01.12) ont étéensemencés dans une plaque 48 puits (50000 cellules/puits) et cultivés dans un milieu KGM COMPLET (KGM BULLETKIT, LONZA, CC-3111) pendant 3 jours à 37°C et 5 % de
15 CO₂. À la fin de l'incubation, le milieu de culture a été remplacé par un milieu d'essai (KGM complétementé avec 1,5 mM CaCl₂) contenant ou non (contrôle) le mélange d'arthrofactines décrit à l'exemple 1 ou les références (acide rétinol 0,1 µM et 1 µM, ou rétinol à 10 µM). Ensuite, les cellules ont été incubées pendant 24 heures.

A la fin du traitement, les milieux de culture ont été éliminés, les cellules ont été
20 rincées 2 fois avec du PBS (w/o CaCl₂, w/o MgCl₂) avant d'être lysées. Les puits de la même condition ont été regroupés 2 par 2, et ensuite, l'ARN a été extrait par des billes magnétiques en utilisant la trousse Ambion, 96 l'ARN total Magmax kit d'isolement, AM1830.

La quantification de l'ARN et le contrôle de la qualité ont été analysés à l'aide du
25 LabChip GX (Perkin Elmer). La transcription inverse (RT) de l'ARN en ADNc a été réalisée en utilisant le Quantitect® inverse kit de transcription (QIAGEN) et suivant les recommandations du fabricant. Pour cette étape, l'ARN a été dilué à 1 µg/ml dans de l'eau libre de RNase sur la base de l'échantillon de chaque concentration d'ARN.

Après élimination de l'ADN génomique, les échantillons ont été mélangés au
30 Master Mix (Quantiscript Reverse Transcriptase, Quantiscript RT Buffer et RT Primer Mix) puis incubés à 42°C pendant 15 minutes et avant d'être ensuite inactivés à 95°C.

L'expression des transcrits sélectionnés a ensuite été analysée par PCR quantitative en utilisant un LightCycler 480 Real-Time PCR System système plaque 384 puits (Roche) suivant la technique d'incorporation de SYBR®Green (Roche).

35

On observe que le mélange d'arthrofactines de l'exemple 1 à 0.002mg/L et 0,01mg/L dans l'eau active fortement les gènes associés à l'hydratation dans des kératinocytes cultivés *in vitro*.

5 Dans ces conditions, l'arthrofactine testée à 0.1 mg/mL a stimulé l'expression de marqueurs impliqués dans l'établissement de la couche cornée (TGM5, LCE3D, FLG2, SPRR1A, CNFN, ELOVL3) et du transport de solutés (AQP9). Ce renforcement de la couche cornée permet de limiter les pertes en eau et donc d'améliorer in fine l'hydratation de l'épiderme. De plus, une stimulation de l'expression de SCNN1A et SCNN1D a aussi été observée. Ces deux marqueurs sont impliqués dans la régulation de l'ENaC, qui est
10 un canal sodique qui joue un rôle dans la régulation des flux hydriques de l'épiderme.

Exemple 3 : Compositions pour application topique

		% en poids
15	- Composé de l'exemple 1	4 %
	- Monostéarate de glycérol	0,8 %
	- Alcool cétylique	2,0 %
	- Alcool stéarylique	5,0 %
20	- Stéarate de polyoxyéthylène (20 OE)	3,0 %
	- Acide acrylique réticulé (CARBOPOL 941)	0,3 %
	- Triglycérides caprylique / caprique	12,0 %
	- Conservateurs qs	
	- Eau qsp	100,0 %

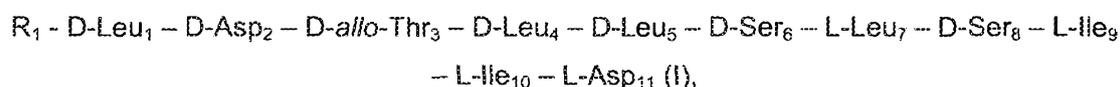
25

La formulation cosmétique exemplifiée appliquée sur la peau montre un bon effet d'hydratation de la peau.

REVENDEICATIONS

1. Composition cosmétique comprenant, comme ingrédient actif, un mélange
5 d'arthrofactine comprenant

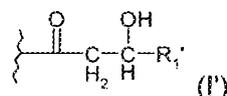
(i) de l'arthrofactine A de formule (I) suivante :



dans laquelle

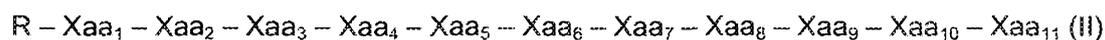
10 - le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé D-*allo*-Thr₃ forme une
liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide
aminé L-Asp₁₁, et

- R₁ représente le groupement de formule (I') suivante :



15 où R₁' est une chaîne alkyle saturée de 5 à 8 atomes de carbone ; et

(ii) au moins un dérivé de l'arthrofactine A, ledit dérivé étant de formule (II)
suivante :



dans laquelle

20 - Xaa₁, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₇, Xaa₉ et Xaa₁₀ représentent chacun de manière
indépendante D-Leu, L-Leu, D-Ile ou L-Ile,

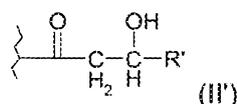
- Xaa₂ et Xaa₁₁ représentent chacun de manière indépendante D-Asp, L-
Asp, D-Glu ou L-Glu,

- Xaa₃ représente D-Thr, L-Thr, D-*allo*-Thr ou L-*allo*-Thr,

25 - Xaa₆ et Xaa₈ représentent chacun de manière indépendante D-Ser, L-Ser,
D-Gln ou L-Gln,

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé Xaa₃ forme une liaison
ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé
Xaa₁₁, et

30 - R représente le groupement de formule (II') suivante :



où R' est une chaîne alkyle de 5 à 9 atomes de carbone,
éventuellement comprenant au moins une insaturation;

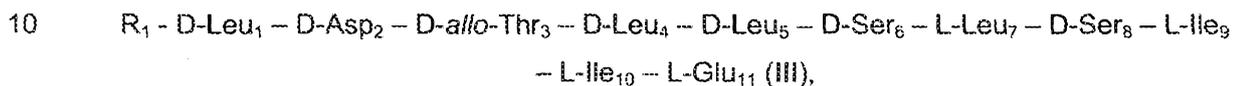
la composition comprenant en outre un milieu physiologiquement acceptable.

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle R_1' est une chaîne alkyle saturée de 7 atomes de carbone.

5

3. Composition selon les revendications 1 ou 2, dans laquelle ledit au moins un dérivé de l'arthrofactine A est choisi dans le groupe consistant en l'arthrofactine B, l'arthrofactine C, l'arthrofactine D et des mélanges de ceux-ci,

o l'arthrofactine B étant de formule (III) suivante :



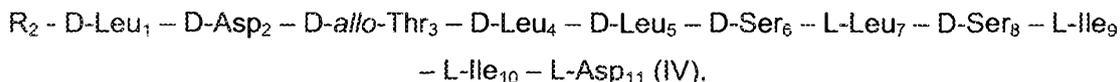
dans laquelle

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé $D\text{-allo-Thr}_3$ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé $L\text{-Glu}_{11}$, et

15

- R_1 est tel que défini dans la revendication 1 ;

o l'arthrofactine C étant de formule (IV) suivante :

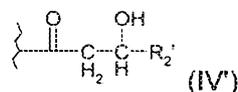


dans laquelle

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé $D\text{-allo-Thr}_3$ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé $L\text{-Asp}_{11}$, et

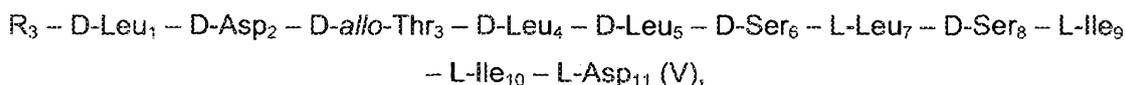
- R_2 représente le groupement de formule (IV') suivante :

25



où R_2' est une chaîne alkyle de 9 atomes de carbone comprenant exactement une insaturation ;

o l'arthrofactine D étant de formule (V) suivante :



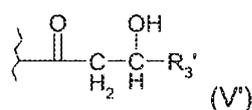
dans laquelle

- le groupement hydroxyle du résidu d'acide aminé $D\text{-allo-Thr}_3$ forme une liaison ester avec le groupement carboxyle C-terminal du résidu d'acide aminé $L\text{-Asp}_{11}$, et

35

- R_3 représente le groupement de formule (V') suivante :

27

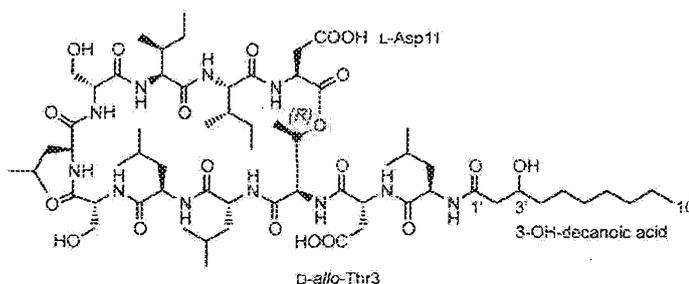


où R_3' est une chaîne alkyle saturée de 9 atomes de carbone.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle ledit mélange d'arthrofactine comprend

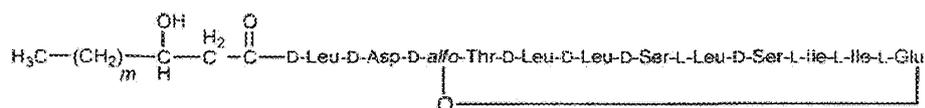
5

(iii) de l'arthrofactine A de formule (IA) suivante :

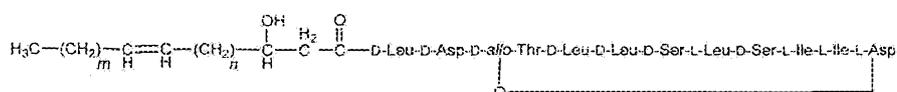


(iv) au moins un dérivé de l'arthrofactine A choisi parmi les composés de formule (IIA), (IIB) et/ou (IIC) de formule suivante(s) :

10

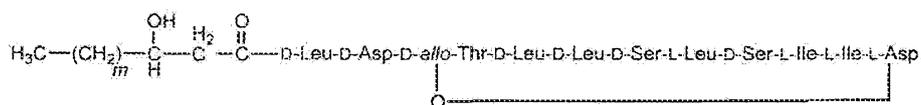


(IIA) ($m = 6$)



(IIB) ($m+n = 6$)

15



(IIC) ($m = 8$)

20

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lequel ledit au moins un dérivé de l'arthrofactine A est un mélange desdits composés de formule (IIA), (IIB) et (IIC).
- 5 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le mélange d'arthrofactine comprend majoritairement de l'arthrofactine A.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle ledit mélange d'arthrofactine est susceptible d'être obtenu par fermentation avec la souche
10 *Pseudomonas* sp. MIS38.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ladite composition se présentant sous forme d'une composition de soin, notamment une composition destinée à améliorer l'hydratation de la peau.
- 15 9. Procédé de traitement cosmétique non thérapeutique comprenant l'application sur la peau d'un mélange d'arthrofactine tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 20 10. Procédé selon la revendication 9 dans lequel le mélange d'arthrofactine est appliqué sur la peau sèche.
11. Utilisation cosmétique non-thérapeutique d'un mélange d'arthrofactine tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, comme agent hydratant des matières
25 kératiniques notamment de la peau, des muqueuses et notamment des peaux sèches.

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

FR 2 898 049 A1 (CHANEL PARFUMS BEAUTE SOC PAR [FR]) 7 septembre 2007 (2007-09-07)

FR 3 016 291 A1 (OREAL [FR]) 17 juillet 2015 (2015-07-17)

ANNA LANGE ET AL: "Predicting the Structure of Cyclic Lipopeptides by Bioinformatics: Structure Revision of Arthrofactin", CHEMBIOCHEM - A EUROPEAN JOURNAL OF CHEMICAL BIOLOGY., vol. 13, no. 18, 21 novembre 2012 (2012-11-21), pages 2671-2675, XP055388669, DE ISSN: 1439-4227, DOI: 10.1002/cbic.201200532

JP H10 59832 A (LION CORP) 3 mars 1998 (1998-03-03)

WO 99/62482 A1 (KANEKA CORP) 9 décembre 1999 (1999-12-09)

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

MORIKAWA M ET AL: "A NEW LIPOPEPTIDE BIOSURFACTANT PRODUCED BY ARHROBACTER SPSTRAIN MIS38", JOURNAL OF BACTERIOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 175, no. 20, 1 janvier 1993 (1993-01-01), pages 6459-6466, XP000886977, ISSN: 0021-9193

CARL J. BALIBAR ET AL: "Generation of D Amino Acid Residues in Assembly of Arthrofactin by Dual Condensation/Epimerization Domains", CHEMISTRY AND BIOLOGY., vol. 12, no. 11, 1 novembre 2005 (2005-11-01), pages 1189-1200, XP055389032, GB ISSN: 1074-5521, DOI: 10.1016/j.chembiol.2005.08.010

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT