



No. 11-120638- -00002-0000

Fecha: 2011-11-08 16:24:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 34

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. 11 120.638
Solicitud de Patente a nombre de
EXSYMOL S.A.M.
Código 002 – 001 - 444

En relación con la solicitud contenida en el expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta a su requerimiento contenido en el Oficio No. 16262, dentro del término conferido, por medio del presente escrito me permito manifestarle:

1. Acompaño el documento en que consta la cesión del derecho a la patente del Inventor

– Marie-Christine Seguin

a favor de la sociedad solicitante EXSYMOL S.A.M., debidamente firmado, autenticado ante Notario Público y legalizado con Apostilla.

2. Acompaño la copia de la solicitud en Mónaco No. 002573 de la cual se reivindica prioridad, certificada por la Administración que la recibió, junto con la traducción de sus reivindicaciones.

Le solicito se sirva agregar este escrito y sus anexos al expediente y continuar con el trámite de la solicitud.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2.978 del C.S.J.

2

PATENT OF INVENTION ASSIGNMENT

The undersigned

MARIE-CHRISTINE SEGUIN

domiciled in Monaco, Principality of Monaco

hereby appoint(s) Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or Dr. ADRIANA CASTILLO GIBSON and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON, domiciled in Bogotá, Colombia, with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor, as attorneys with ample and sufficient power, including that of receiving notifications and appointing judicial and extra-judicial attorneys, to apply for and obtain from the Colombian offices and authorities the Patent of Invention for

METHIONINE-DERIVED PEPTIDOMIMETICS AND THEIR USE IN THE PROTECTION OF MITOCHONDRIA OF CUTANEOUS CELLS

to be issued in the name of

EXSYMOL S.A.M.

domiciled in 4, avenue Albert II, 98000 Monaco, Principality of Monaco

to whom assignment has been made of all rights and titles on said invention/creation without any restriction whatsoever.

Given and signed in Monaco

Inventor,

*Vu pour légalisation de la signature de
Maître Nathalie AUREGLIA-CARUSO
Notaire à MONACO
apposée ci-contre*

Monaco, le

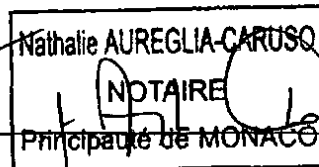
P. le Ministre d'Etat et p.o.

Le Secrétaire Général du Ministère d'Etat,

Robert COLLE



Certifié véritable la signature
de Mme Marie - Christine SEGUIN
apposée ci-contre
Monaco, le 23.09.11



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : PRINCIPAUTÉ DE MONACO

Le présent acte public

2. a été signé par Monsieur Robert COLLE

3. agissant en qualité de Secrétaire Général du Ministère d'Etat

4. est revêtu du sceau/timbre de PRINCIPAUTÉ DE MONACO

- LEGALISATION -

ATTESTE

5. à Monaco

6. le 29 septembre 2011

7. par Martine PROVENCE, Secrétaire Général de la Direction des
Services Judiciaires

8. sous le n° 2315/2011

9. Sceau/Timbre

10. Signature :



3

PRINCIPAUTE DE MONACO

•

MINISTERE D'ETAT

•

DIRECTION DE L'EXPANSION ECONOMIQUE
DIVISION DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE

•

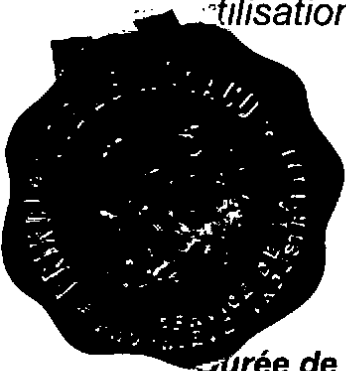
COPIE OFFICIELLE

D'UN BREVET DELIVRE SANS GARANTIE DU GOUVERNEMENT EN DATE DU
21/03/2011 SOUS LE N° 200132

Demande déposée 17/09/2010 (14H 55) sous le PV n° 2573

par : S.A.M. EXSYMOL
4, Avenue Albert II
98000 MONACO (Principauté)

pour : "Peptidomimétiques dérivés de la méthionine et leur
utilisation dans la protection des mitochondries des cellules cutanées"



Durée de la protection : 20 années à compter du dépôt sous réserve
du paiement d'un droit annuel ou annuité
(Art. 4 de la loi n° 606 du 20 juin 1955 modifiée)

200132

17 SEP. 2010

14-55

002573

DUPLICATA

BREVET D'INVENTION

TITRE DE L'INVENTION :

**PEPTIDOMIMÉTIQUES DÉRIVÉS DE LA MÉTHIONINE ET LEUR
UTILISATION DANS LA PROTECTION DES MITOCHONDRIES DES
CELLULES CUTANÉES**

DÉPOSANT :
EXSYMOL S.A.M.

INVENTEUR :
M.C. SEGUIN

3 L'invention concerne une sélection de peptidomimétiques
dérivés de l'acide aminé méthionine, et leur utilisation comme
agent protecteur des mitochondries des cellules cutanées.
L'invention concerne également des compositions destinées à
prévenir ou lutter contre les désordres cutanés associés à un
dysfonctionnement mitochondrial.

JFV

Organite cytoplasmique présent dans les cellules végétales et animales, la mitochondrie joue un rôle primordial pour ces dernières. En effet, les mitochondries sont annoncées être « les centrales énergétiques de nos cellules », avec la production et la mise en réserve d'adénosine triphosphate (ATP), composante énergétique universelle nécessaire au fonctionnement de toute cellule eucaryote.

Le comburant, nécessaire pour une telle production via un ensemble de réactions chimiques d'oxydo-réduction communément appelé "la chaîne respiratoire mitochondriale", est l'oxygène. L'oxygène est donc indispensable au fonctionnement cellulaire, mais paradoxalement, il est aussi la source initiale et parallèle d'espèces réactives appelées "espèces réactives dérivées de l'oxygène" (ERO en français, ROS en anglais), potentiellement toxiques pour les macromolécules biochimiques de la cellule (ADN, protéines, lipides, etc.).

Afin de neutraliser cette formation de ROS, toute cellule développe naturellement des systèmes de défense antioxydants, enzymatiques ou non, requérant pour leur mise en place de l'énergie, en premier lieu justement cet ATP issu de la chaîne respiratoire mitochondriale (Singh K.K., FEMS Yeast Res., 2004, vol.5, pp.127-132). Or, lorsqu'un déséquilibre entre production et élimination des ROS par les systèmes de défense intracellulaires survient au profit de quantités devenues trop intenses, le stress oxydant résultant engendre alors progressivement un déclin des fonctions mitochondriales, exprimé notamment par un dérèglement du flux d'électrons producteur d'énergie et la formation de ROS à l'intérieur même de la mitochondrie, appelés "ROS intra-mitochondriaux" (Jones D.P., Chemico Biological Comm., 2006, vol.163, pp.38-53). Un tel déséquilibre et déficit d'énergie au niveau de la cellule compromettent la capacité de celle-ci à s'adapter aux stress physiologiques auxquels elle est exposée, contribuant *in fine* au phénomène de vieillissement cellulaire (Trifunovic A. et al., J. of Internal Medicine, vol.263, pp.167-178). Il est établi aussi que ces dérégulations d'origine mitochondriale sont clairement impliquées dans la genèse d'un large spectre de pathologies ou désordres tissulaires (Barlow-Stewart K.,

The Australasian Genetics Ressource Book, 2007, pp.1-3 et références citées).

Source de ROS intracellulaire, il reste que la mitochondrie en est surtout la cible principale. En conséquence et afin de préserver au mieux l'intégrité fonctionnelle et/ou structurale de toute mitochondrie, l'une des préoccupations actuelles de nombre de chercheurs est de tenter de réduire le métabolisme oxydatif d'origine mitochondriale et de stimuler ou protéger les fonctions de la mitochondrie.

Dans l'état de la technique affiché ces dernières années avec de mêmes objectifs, les stratégies et systèmes retenus se sont souvent partagés entre :

- la sélection d'antioxydants puissants porteurs de un ou plusieurs motifs thiols ou phénols, et retrouvés à l'état naturel dans les règnes animal ou végétal, tels l'acide thioctique plus connu sous le nom d'acide alpha-lipoïque, aux bénéfices démontrés contre le vieillissement mitochondrial (Palaniappan A.R. et al., Neurochem. Res., 2007, vol.32, pp.1552-8), ou encore l'ergothionéine, dérivé thiourée annoncé protéger les membranes des mitochondries de mammifères (brevet US 6479533)
- l'utilisation de certaines molécules ou protéines antioxydantes conventionnelles, modifiées cependant par l'addition/greffage de groupements ou séquences (cation hydrophobe, etc.) à forte affinité pour la mitochondrie et pour une plus grande accumulation dans celle-ci (Kagan V.E. et al., Adv. Drug Delivery Rev., 2009, vol.61, pp.1375-85),
- le développement de petits peptides annoncés "cell-permeable" alternant des résidus aminoacides aromatiques et basiques, en raison de leur capacité à pénétrer la membrane interne mitochondriale et y exprimer ensuite des propriétés de cyto- et mitoprotection (Szeto H.H., Antioxidants & Redox Signaling, 2008, vol.3, pp.1-15).

La présente invention a été développée dans un même contexte d'identification de nouveaux produits ou nouvelles préparations pour répondre à la demande générale d'« améliorer le fonctionnement des mitochondries » (B. Lacroix, Nutranews,

Avril 2008), à des fins toutefois cosmétiques et/ou dermatologiques avec l'administration de ces produits ou préparations principalement par voie topique cutanée et avec les objectifs concomitants suivants :

- 5 - préserver/restaurer une activité métabolique efficace des mitochondries des cellules de la peau lorsque ces dernières sont affectées physiologiquement ;
- présenter une biodisponibilité acceptable dans les couches profondes de la peau. D'une part, il est admis
10 qu'il s'agit là d'un pré-requis essentiel pour une protection *in vivo* des mitochondries des cellules cutanées. D'autre part, il est utile d'éviter une métabolisation trop précoce dans les couches supérieures de la peau avant même de pouvoir agir sur les cellules
15 épidermiques et dermiques ;
- s'opposer aux effets délétères d'espèces réactives dérivées de l'oxygène vis-à-vis de ces mêmes cellules, tant des ROS de formation intra-mitochondriale que d'origine extracellulaire (rayonnements ultra-violets,
20 pollution, toxines environnementales oxydantes, etc.).

Pour atteindre ces objectifs, la demanderesse s'est intéressée à des composés thioéthers pour lesquels il est attribué une capacité à désactiver ("quenching") divers états
25 excités de l'oxygène, $O_2^{\bullet-}$ et $^1O_2$ par exemple (Cohen S.G. et L., J. Am. Chem. Soc., 1975, vol.97, pp.5633-5634 et références citées).

Elle s'est plus particulièrement intéressée à l'acide alpha-aminé soufré méthionine dans lequel l'atome de soufre
30 participe à une même fonction thioéther ($S-CH_3$), malgré certaines caractéristiques attachées à la méthionine contraires aux finalités recherchées : odeur reconnue aux dérivés thioorganiques peu appropriée avec une utilisation cosmétique/dermatologique, pouvoir de pénétration dans la peau
35 faible, et surtout la mise en évidence de ROS intra-mitochondriaux et dommages oxydatifs de l'ADN mitochondrial générés par une supplémentation alimentaire de méthionine (Caro P. et al., Rev. Esp. Geriatr. Gerontol., 2009, vol.44,

pp.194-199 ; Sanz A. et al., FASEB J., 2006, vol.20, pp.1064-1073). En outre, il est redouté pour les peptides de type oligométhionine (diméthionine, triméthionine, etc.) une sensibilité trop grande vis-à-vis de protéases cutanées.

5 C'est pourquoi en définitive la demanderesse a ensuite orienté ses recherches vers la synthèse de peptidomimétiques dérivés de la méthionine.

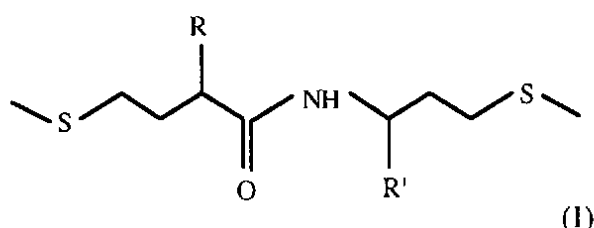
Ainsi, à l'issue d'une recherche structure-activité, le choix de la demanderesse s'est arrêté sur un panel limité de
10 composés originaux dérivés de la méthionine, au regard de leur réponse avantageuse à la combinaison de critères susmentionnés et sans les inconvénients affichés par la méthionine ou les oligométhionines, réponse avantageuse illustrée par :

- une excellente capacité à maintenir l'activité
15 métabolique de cellules cutanées exposées à un stress, reflétée par une préservation de la production des niveaux d'ATP [cf. test 1 ci-après] ;
- une absorption cutanée tout à fait favorable, allant même au-delà du stratum corneum, révélée par l'obtention d'une
20 valeur logarithmique de son coefficient de perméabilité ("Log Kp") comparable à celle obtenue pour des composés perméants tels la caféine [cf. test 2 ci-après] ;
- une capacité à réduire le stress oxydant mitochondrial, ainsi qu'une capacité à moduler la masse mitochondriale (appelée "biogénèse mitochondriale") survenant en réponse
25 à de mêmes conditions de stress [cf. test 3 ci-après] ;
- une cytoprotection élevée, exprimée en particulier sur une lignée cellulaire de fibroblastes "V79" [cf. test 4
30 ci-après] dont la caractéristique est d'être sensible au peroxyde d'hydrogène H_2O_2 à l'origine de désordres dans la chaîne respiratoire mitochondriale (Tatsumi T. et al., Basic Res. Cardiol., 1993, vol.88, pp.199-211) ;
- un fort profil antioxydant traduit par une capacité de piégeage d'espèces oxydantes connues pour altérer les
35 mitochondries (radical hydroxyle $OH^\bullet$, ions peroxydites $ONOO^-$, oxygène singulet $^1O_2$), similaire à celle

d'antioxydants de référence tels l'acide ascorbique ou le Trolox™ [cf. tests 5 et 6 ci-après] ;

- une faible odeur dégagée par ces dérivés de méthionine.

- 5 L'invention a donc pour premier objet une famille de peptidomimétiques dérivés de la méthionine, caractérisée en ce qu'elle est représentée par la formule générale (I) suivante :



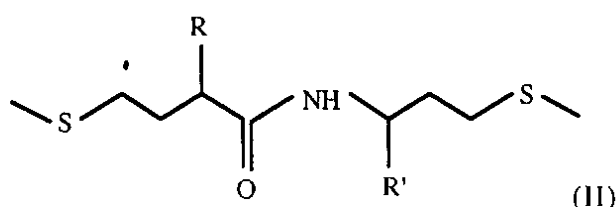
$R = X-C(O)-NH-$ avec $X = \text{alkyl ou alkyloxy } (C_1-C_8)$; $R' = H$

OU

$R' = -C(O)-OX$ avec $X = \text{alkyl } (C_1-C_8)$; $R = H$

10

- Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, la formule (I) est limitée à la formule (II) ci-après où le radical R' est exclusivement un atome d'hydrogène et R est un radical où X est de type alkyl ou alkyloxy avec une longueur de chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée comprenant de un à quatre atomes de carbone (C_1-C_4) :



$R = X-C(O)-NH-$ avec $X = \text{alkyl ou alkyloxy } (C_1-C_4)$; $R' = H$

20

Plus avantageusement, X dans la formule (II) susmentionnée est de type alkyl avec une longueur de chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée comprenant de un à quatre atomes de carbone (C_1-C_4).

- 25 A titre d'exemples non limitatifs de composés de formule (II), on peut citer notamment les composés suivants :

- N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine
- N-propionyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine

- 7 10
- N-pentanoyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine
 - N-t-butyloxy-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine

Suivant un mode de réalisation encore plus avantageux de
5 l'invention, les formules (I) et (II) susmentionnées visent
tout particulièrement le composé N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-
(méthylthio)propylamine ($R = CH_3-C(O)-NH-$ et $R' = H$).

Selon un deuxième aspect, l'invention s'étend également à
10 une composition, de préférence à usage cosmétique ou
dermatologique, destinée à prévenir ou lutter contre les
désordres cutanés associés à un dysfonctionnement
mitochondrial, comprenant, en association avec tout adjuvant
physiologiquement compatible avec la peau, à titre
15 d'ingrédient actif principal, un peptidomimétique dérivé de la
méthionine de formule générale (I) tel que défini ci-avant.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par
"ingrédient actif principal" une substance active capable de
limiter les altérations fonctionnelles ou structurales des
20 mitochondries de cellules cutanées soumises à un stress
physico-chimique ou environnemental, par un processus de
protection renforcée des mitochondries et/ou de stimulation de
certaines de leurs fonctions essentielles, telles le
métabolisme cellulaire énergétique.

25 Tout particulièrement, ladite composition est destinée à
protéger la peau d'un stress induit par les radiations ultra-
violettes (stress UV-induit), et le dérivé de la méthionine
est de formule (II), plus particulièrement encore le composé
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine.

30 Avantageusement, la quantité dudit dérivé de formule
générale (I) dans la composition ci-dessus est comprise entre
0,1 et 10 % en poids par rapport au poids total de la
composition, de préférence entre 0,3 % et 3 % en poids.

Les compositions selon l'invention, de préférence à usage
35 cosmétique ou dermatologique, sont adaptées à une
administration par voie topique cutanée, présentées sous
toutes les formes normalement utilisées pour une telle
administration. De manière avantageuse, elles peuvent se
présenter sous la forme d'une poudre, d'une émulsion, d'une

microémulsion, d'une nanoémulsion, d'une suspension, d'une lotion, d'une crème, d'un gel aqueux ou hydroalcoolique, d'une mousse, d'un sérum, d'une solution ou d'une dispersion pour aérosol, ou d'une dispersion de vésicules lipidiques.

5 Elles peuvent aussi être formulées pour une administration par voie orale (administration per os), sous forme par exemple de comprimés, gélules, capsules, cachets, ampoules, sirop, gouttes.

On peut citer, à titre d'exemple d'adjuvant
10 physiologiquement compatible avec la peau, un composé choisi parmi les huiles, les cires, les élastomères de silicone, les tensioactifs, les co-tensioactifs, les épaississants et/ou gélifiants, les humectants, les émollients, les filtres organiques, les filtres inorganiques, les boosters de filtres
15 et les photostabilisants, les conservateurs, les colorants, les charges, les nacres, les agents matifiants, les agents tenseurs, les séquestrants, les parfums et leurs mélanges.

De tels exemples, qui peuvent être présents dans la composition dans une teneur de l'ordre de 0,01 à 20% par
20 rapport au poids total de la composition, sont notamment cités dans le dictionnaire "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook" (13^{ème} Edition, 2010) publié par le "Personnal Care Product Council (PCPC, ex-CTFA)" de l'Association cosmétique américaine, et peuvent être (sans que
25 cette liste ne soit limitative): des huiles de silicone, des huiles synthétiques ou d'origine naturelle, des hydrocarbures linéaires ou ramifiés, des esters et éthers de synthèse, des cires hydrocarbonées, des tensioactifs émulsionnants, des alcool gras linéaires ou ramifiés, des homo- et copolymères
30 réticulés ou non, des gommes, des dérivés cellulotiques, des alginates, des polyols, sucres, glycosaminoglycanes et autres acides aminés, des charges minérales ou organiques, des protéines végétales, des polysaccharides, et leurs mélanges.

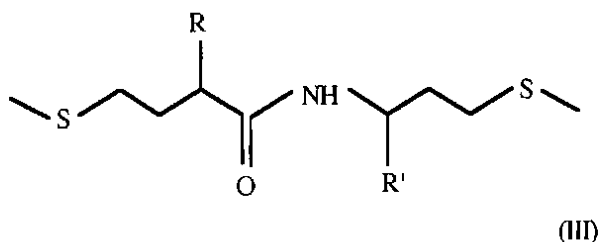
Les compositions selon l'invention peuvent en outre
35 comprendre des actifs additionnels, de manière telle que l'effet intrinsèquement attaché aux compositions selon l'invention ne soit pas altéré par l'addition envisagée, en particulier au moins un actif choisi parmi les agents stimulant la production de facteurs de croissance, les agents

anti-glycation ou déglycants, les agents augmentant la
synthèse de collagène ou prévenant sa dégradation, les agents
augmentant la synthèse d'élastine ou prévenant sa dégradation,
les agents augmentant la synthèse de glycosaminoglycanes ou de
5 protéoglycanes ou prévenant leur dégradation, les agents
augmentant la prolifération ou la différenciation des
kératinocytes, les agents augmentant la prolifération des
fibroblastes, les agents dépigmentants, anti-pigmentants ou
pro-pigmentants, les agents antioxydants ou anti-radicalaires
10 ou anti-pollution, les agents stimulant l'hydratation et/ou
protégeant la fonction barrière de la peau, les agents
augmentant la synthèse de lipides épidermiques, les agents
stimulant la lipolyse, inhibant la lipogenèse et/ou inhibant
la différenciation des adipocytes, les agents drainants ou
15 détoxifiants, les agents anti-inflammatoires, les agents
accélérateurs de pénétration, les agents desquamants, les
agents apaisants et/ou anti-irritants, les agents astringents,
les agents agissant sur la microcirculation, les agents
agissant sur le métabolisme des cellules, et leurs mélanges,
20 et sans que cette liste ne soit limitative.

Des exemples de tels actifs additionnels peuvent être
présents dans la composition dans une teneur de l'ordre de
0,001 à environ 10% par rapport au poids total de la
composition, et peuvent être notamment choisis parmi des
25 extraits de plante, des dérivés de silicium, des extraits de
levure et d'algues, des hydrolysats de protéines végétales,
des oligopeptides acylés ou non, des extraits de café, la
carcinine et ses dérivés, la carnosine et ses dérivés, la N-
acétylcystéine et ses dérivés, des vitamines hydrosolubles
30 telles que les vitamines B1, B2, B3, B6, B12, C, H, des
vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D2, D3, E
et carotène, l'urée et ses dérivés, la taurine et ses dérivés,
des polyphénols, des oligo- et polysaccharides, les acides
lactique, glycolique, citrique et salicylique et leurs esters
35 ou sels, et leurs mélanges.

Un autre objet de l'invention concerne également
l'utilisation d'un peptidomimétique dérivé de la méthionine
comme agent cosmétique destiné à protéger et/ou stimuler les

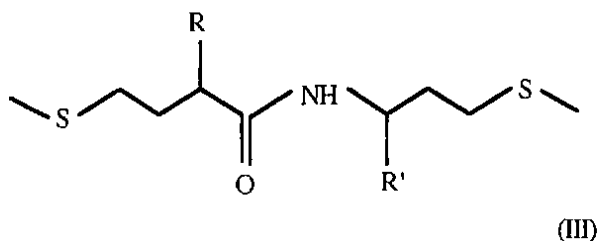
mitochondries des cellules cutanées, ledit dérivé étant de formule générale (III) suivante :



R = X-C(O)-NH- avec X = alkyl ou alkyloxy (C₁-C₈) ; R' = H OU -C(O)R'' avec R'' = Oalkyl (C₁-C₄), NH₂
 OU
 R' = -C(O)-OX avec X = alkyl (C₁-C₈) ; R = H

5 Suivant un mode de réalisation avantageux de l'invention, il est cherché, avec l'utilisation susmentionnée dudit dérivé, à prévenir ou à lutter contre les signes cutanés du vieillissement, préférentiellement contre les signes cutanés du vieillissement photo-induit, en particulier contre les
 10 dommages causés à la peau par les rayonnements ultra-violets.

Un dernier objet de l'invention concerne un peptidomimétique dérivé de la méthionine pour son utilisation dans une composition dermatologique pour le traitement des
 15 signes cutanés du vieillissement, préférentiellement contre les dommages causés à la peau par les radiations ultra-violettes, ledit dérivé étant de formule générale (III) suivante :



R = X-C(O)-NH- avec X = alkyl ou alkyloxy (C₁-C₈) ; R' = H OU -C(O)R'' avec R'' = Oalkyl (C₁-C₄), NH₂
 OU
 R' = -C(O)-OX avec X = alkyl (C₁-C₈) ; R = H

20

A titre d'exemples non limitatifs de composés de formule (III), on peut citer notamment les composés suivants :

- N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine

- N-propionyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine
- N-pentanoyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine
- N-t-butyloxy-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine
- N-4-(méthylthio)-butyryl-L-méthionine méthylester
- 5 - N-acétyl-(DL)-méthionyl-méthionine éthylester

Dans les deux derniers objets de l'invention tels que ci-dessus, il est préférentiellement retenu un dérivé de formule générale (III) tel que R est limité à un radical où X est de
10 type alkyl comprenant de un à quatre atomes de carbone (C1-C4) et R' est exclusivement un atome d'hydrogène.

De préférence encore, il est tout particulièrement sélectionné le composé N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine.

15

Exemple 1 :

A titre d'illustration, il est mentionné ci-après des exemples de formulation de composition selon l'invention,
20 contenant un dérivé de formule générale (I) précitée :

Formule A (crème)

	N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	1 %
25	Polyisobutène hydrogéné	7 %
	Myristate d'isobutyle	3 %
	Palmitate de cétyle	7 %
	Monostéarate d'éthylène glycol	5 %
	Laurate sorbitan	2 %
30	Polysorbate 20	2 %
	Carbomer (copolymère d'acrylate/acrylamide & huile minérale)	0,3 %
	Phénoxyéthanol	0,5 %
	Benzoate de sodium	0,2 %
	Eau	qsp 100 %

35

Formule B (gel)

	N-t-butyloxy-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	3 %
	Carbomer (copolymère d'acrylate/acrylamide & huile minérale)	1,5 %
40	Benzoate de sodium	0,2 %
	Acide sorbique	1 %
	1,3-butanediol	10 %
	Glycérine	5 %
	Soude	0,13 %
45	Phénoxyéthanol	0,9 %
	Eau	qsp 100 %

Formule C (gélule, administration per os)

N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine (200 mg poudre/gélule)

OU

5 N-4-(méthylthio)-butyryl-L-méthionine méthylester (200 mg poudre/gélule)

Excipients qsp 1 gélule en gélatine : cellulose microcristalline,
stéarate de magnésium

Exemple 2 :

10

L'invention est illustrée ci-après, à titre purement
indicatif par les tests suivants évoqués plus haut dans la
description de l'invention (tests 1 à 6). Il est aussi à
signaler que des études *in vivo* menées sur l'Homme sont en
15 cours de réalisation et que les premiers résultats sont
également en mesure d'illustrer l'utilisation de certains
peptidomimétiques dérivés de la méthionine aux fins de la
présente invention.

20

Test 1 : mise en évidence de la capacité de
peptidomimétiques dérivés de la méthionine à restaurer les
niveaux d'ATP cellulaire sur des cellules objets d'un stress
(H₂O₂) :

25

L'étude expérimentale a été réalisée sur une lignée
cellulaire de fibroblastes de type "V79" etensemencée dans
une plaque 96 puits à raison de 5000 cellules par puits dans
100 µl de milieu de culture (contenant 10% de sérum de veau
fœtal). Celui-ci est ensuite remplacé dans chacun des puits
30 par 100 µl de milieu contenant des peptidomimétiques selon
l'invention, à la concentration de 7,5 mM ou 10 mM. Après 2
heures d'incubation, le milieu est retiré sur l'ensemble des
puits, puis les cellules sont soumises à un état de stress
avec l'ajout d'un milieu contenant 50 µl de peroxyde
35 d'hydrogène H₂O₂ (4 ppm). Après 8 nouvelles heures
d'incubation, la concentration moyenne en ATP est mesurée par
luminométrie en présence de luciférine (kit "ATPlite 1step")

16

et à l'aide d'une courbe étalon préparée à partir d'ATP hautement purifié.

Les résultats, rassemblant les valeurs moyennes obtenues à partir de trois expérimentations indépendantes, sont présentés dans le tableau 1 ci-après, en comparaison à un contrôle.

Tableau 1

Composé	ATP (x10 ⁻⁷ M)
contrôle	4,42
contrôle + H ₂ O ₂	0,4
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 7,5 mM	5,91
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 7,5 mM + H ₂ O ₂	4,83
N-propionyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 10 mM	5,28
N-propionyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 10 mM + H ₂ O ₂	4,49

La chute massive de la quantité d'ATP observée pour le contrôle est très largement prévenue en présence des composés selon l'invention, démontrant ainsi sa capacité à restaurer la production d'ATP au sein de cellules soumises à un stress.

Test 2 : étude d'absorption percutanée sur explants de peau humaine de peptidomimétiques dérivés de la méthionine :

Les valeurs de coefficient de perméabilité (Kp) ont été obtenues sur une peau humaine issue d'une plastie abdominale préalablement congelée, conformément au protocole décrit dans la ligne directrice n° 428 de l'OCDE sur la conduite d'études d'absorption cutanée.

Expérimentalement, les explants de peau ont été placés sur cellule de Frantz en diffusion passive, pilotés par le système "MicroettePlus Hanson Research", et les produits testés sont appliqués de façon non occlusive. Suite à cette mise en place de la peau sur les cellules, 500 µl du peptidomimétique selon l'invention (solution à 1%) ont été déposés dans chacune des cellules et pour un temps de contact total de 24 heures. Au terme de celles-ci, le produit restant est prélevé et la surface de la peau rincée pour extraction et mesure de la

JFV

quantité absorbée, puis pour la détermination du coefficient de perméabilité exprimé sous forme logarithmique (Log Kp).
Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2

5

Composé	Kp (cm.h ⁻¹)	Log Kp
caféine	1.10 ⁻⁴ **	- 4,0
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	1,09.10 ⁻⁴	- 3,96
N-propionyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	9,7.10 ⁻⁵	- 4,0
N-pentanoyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	3,7.10 ⁻⁴ ***	- 3,43
N-t-butyloxy-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	4,6.10 ⁻⁴ ***	- 3,34
N-4-(méthylthio)-butyryl-L-méthionine méthylester	2.10 ⁻⁴ ***	- 3,71
N-acétyl-(DL)-méthionyl-méthionine éthylester	1,64.10 ⁻⁴ ***	- 3,78

** : Mitragotri S., J. Controlled Release, (2003), vol.86, pp.69-92
*** : selon logiciel prédictif "ChemDraw ultra version 11.0", fournisseur : CambridgeSoft Ltd

Le coefficient de perméabilité obtenu pour les composés selon l'invention est comparable à celui obtenu pour la caféine, reconnue perméante trans-stratum corneum.

Test 3 : mise en évidence de l'effet protecteur du composé N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine sur le stress oxydant mitochondrial et sur la biogénèse mitochondriale :

Principes : les mesures de stress oxydant intracellulaire mitochondrial et la détection de la biogénèse mitochondriale ont été réalisées par cytométrie de flux à l'aide des marqueurs fluorochromes suivants :

- la sonde fluorescente rouge "MitoSOX™ Red" ci-après désignée "MitoSOX" (détection à λ = 580 nm ; fournisseur : Invitrogen) permet de détecter spécifiquement l'anion superoxyde O₂°⁻ présent dans la mitochondrie (en raison de sa forte affinité pour celle-ci),
- la sonde fluorescente verte "MitoTracker® Green FM" ci-après désignée "Mitogreen" (détection à λ = 516 nm ; fournisseur : Invitrogen) permet de quantifier la masse

mitochondriale (ou nombre relatif de mitochondries par cellule).

Expérimentalement, les essais ont été réalisés sur une lignée fibroblastique adhérente de hamster "V79", maintenue par repiquage dans du milieu de culture complet "EMEM" (avec 10% de sérum de veau fœtal) en atmosphère humide à 37 °C et 5 % de CO₂. Les cellules V79 sont ensemencées puis incubées 24 heures dans des plaques 6 puits à raison de 2,5.10⁵ cellules par puits dans 3 ml du même milieu de culture, puis soumises à un état de stress pendant 1h30 avec l'ajout d'un milieu contenant du peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (15 ppm).

Après trypsination, les cellules sont incubées à 37°C pendant 15 minutes dans 1 ml de milieu de culture complet "EMEM" et contenant les marqueurs susmentionnés "MitoSOX" (à la concentration finale de 5 µM) et "Mitogreen" (à la concentration finale de 200 nM), pour détection respective :

- du stress oxydant mitochondrial (exprimé en % de cellules positives),
- et de la masse mitochondriale par cellule (exprimée en % de MFI ("Mean Fluorescence Intensity") par rapport au contrôle).

Les résultats, rassemblant les valeurs moyennes obtenues à partir de quatre expérimentations indépendantes, sont présentés dans les tableaux 3a et 3b ci-après, en comparaison avec ceux obtenus pour la N-acétyl-cystéine choisie comme agent protecteur de référence à la concentration de 5 mM.

Tableau 3a

	% de cellules positives au MitoSOX
contrôle	18
contrôle + H ₂ O ₂	85,7
N-acétyl-cystéine 5 ppm + H ₂ O ₂	15,2
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 7,5 mM + H ₂ O ₂	40,3

Tableau 3b

	MFI (% contrôle)
contrôle	100
contrôle + H ₂ O ₂	177,3
N-acétyl-cystéine 5 ppm + H ₂ O ₂	74,4
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 7,5 mM + H ₂ O ₂	123,5
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 10 mM + H ₂ O ₂	127,5

5 Dans les deux cas, les résultats soulignent pour le composé N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine une capacité à minorer l'effet du stress intramitochondrial.

10 Test 4 : mise en évidence de l'effet cytoprotecteur des peptidomimétiques N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine et N-t-butyloxy-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine :

15 L'étude expérimentale a été réalisée sur une lignée fibroblastique adhérente de hamster "V79", maintenue en atmosphère humide à 37 °C et 5 % de CO₂, puis ensemencée dans des plaques 96 puits à raison de 0,5.10⁴ cellules par puits dans 0,2 ml du milieu de culture complet "EMEM" (avec 10% de sérum de veau fœtal). Les cellules sont alors soumises 24 heures à un état de stress, toxique, avec le remplacement du milieu de culture par un milieu contenant du peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (4 ppm), milieu auquel est ajouté
20 simultanément le composé selon l'invention. Après élimination du milieu, la viabilité cellulaire des fibroblastes est mesurée via la "méthode au MTT" ou bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltétrazolium (solution à 500 µg/ml) et par spectrophotométrie (absorbance à 540 nm).
25

Les résultats, rassemblant les valeurs moyennes obtenues à partir de trois expérimentations indépendantes, sont présentés dans le tableau 4 ci-après, à nouveau en comparaison avec ceux
30 obtenus pour la N-acétyl-cystéine à 5 mM choisie comme

cytoprotecteur de référence (restauration totale d'une viabilité cellulaire).

Tableau 4

	% viabilité cellulaire
contrôle	100
contrôle + H ₂ O ₂	54,8
N-acétyl-cystéine 5 mM	103,8
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 7,5 mM + H ₂ O ₂	83,5
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 10 mM + H ₂ O ₂	91,9
N-t-butyloxy-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 7,5mM + H ₂ O ₂	70,1
N-t-butyloxy-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine 10 mM + H ₂ O ₂	77,3

5

Les résultats du tableau 4 soulignent, pour les composés selon l'invention, une viabilité cellulaire dose-dépendante et une capacité à protéger les cellules d'un stress cytotoxique.

10

Test 5 : mise en évidence de l'effet antioxydant des peptidomimétiques
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine et N-propionyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine vis-à-vis du radical hydroxyle

15

La méthode, décrite par Rehman A. et coll. (British J. Pharmacol. (1997), vol. 122, pp. 1702-1706), est utilisée pour la détermination de la constante de vitesse de piégeage du radical hydroxyle [Ks(OH°)], le peptidomimétique selon l'invention étant comparé à deux antioxydants de référence, le mannitol et l'acide ascorbique (vitamine C).

20

Expérimentalement, la substance testée est dissoute dans un milieu tamponné à pH 7,4 auquel est ajouté un milieu générateur de OH° (système ascorbate/fer/EDTA) en présence de désoxyribose. Après une heure d'incubation à 37°C, la réaction est arrêtée à l'aide d'acide trichloroacétique. Après
25 révélation colorimétrique par l'acide thiobarbiturique, il est mesuré l'absorbance à 532 nm pour différentes concentrations, puis calculé le Ks(OH°) relatif à chacune des substances.

Les résultats sont reportés dans le tableau 5 ci-après.

21

Tableau 5

Composé	$K_s(OH^\bullet)$ ($10^9.M^{-1}.s^{-1}$)
acide ascorbique	10,1**
mannitol	1,6 / 1,9***
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	6,1
N-propionyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	5,7

** : Cabelli D.E., J. Phys. Chem. (1983), vol.87, pp.1809-1812]

5 *** : Rehman A., British J. Pharmacol. (1997), vol.122, pp.1702-1706}}

Les résultats, rassemblant les valeurs moyennes obtenues à partir de trois expérimentations indépendantes, soulignent pour les peptidomimétiques selon l'invention une capacité à piéger le radical hydroxyle (OH) très largement supérieure à celle du mannitol, intermédiaire en comparaison avec celle de l'acide ascorbique.

15 Test 6 : mise en évidence de l'effet antioxydant du composé N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine vis-à-vis des ions peroxy-nitrites

La méthode dite "test du blanchiment du pyrogallol red (PR)", décrite par Nath V.B. et coll. (BBRC (2001), vol. 285, pp. 262-266), est utilisée pour la détermination de l'inhibition de l'oxydation du rouge de pyrogallol (PR) par des ions peroxy-nitrites (ONOO⁻), le composé N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine selon l'invention étant comparé à un antioxydant de référence, à savoir le "Trolox[™]" ou acide 2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthylchromane) carboxylique, équivalent hydrosoluble de la vitamine E.

Expérimentalement, dans une plaque 96 puits, à la substance testée dissoute dans un milieu tamponné à pH 7,0 auquel sont ajoutés 50 µM de PR et 25 µM d'ions peroxy-nitrites ONOO⁻ (en solution dans NaOH 0,1 M). Après 5 minutes, il est mesuré l'absorbance par spectrophotométrie à 540 nm, puis calculé l'IC50 (concentration inhibitrice de 50%) relatif à chacune des substances. Les résultats sont reportés dans le tableau 6 ci-après.

Tableau 6

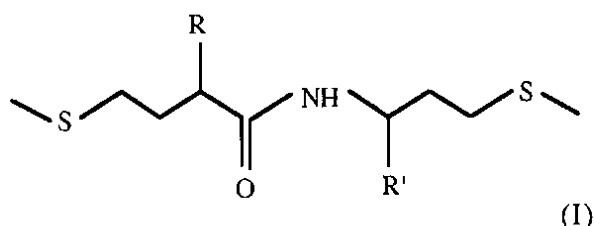
Composé	IC ₅₀ (mM)
Trolox	0,083
N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine	1,012

- 5 Moins actif que l'antioxydant de référence, l'inhibition de l'oxydation du PR par les ions peroxydrites reste toutefois clairement observée pour le composé selon l'invention.

10

REVENDICATIONS

1. Peptidomimétique dérivé de la méthionine, caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule générale (I) suivante :

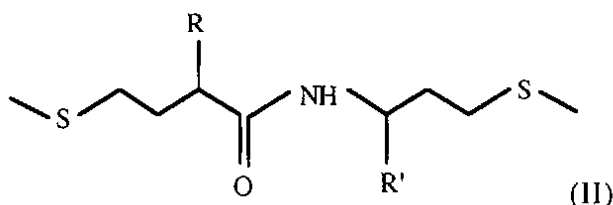


R = X-C(O)-NH- avec X = alkyl ou alkyloxy (C₁-C₈) ; R' = H

OU

R' = -C(O)-OX avec X = alkyl (C₁-C₈) ; R = H

2. Peptidomimétique selon la revendication 1, caractérisé en qu'il est représenté par la formule (II) suivante :



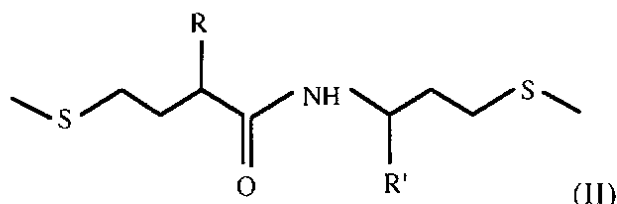
R = X-C(O)-NH- avec X = alkyl ou alkyloxy (C₁-C₄) ; R' = H

3. Peptidomimétique selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine.

4. Composition destinée à prévenir ou lutter contre les désordres cutanés associés à un dysfonctionnement mitochondrial, caractérisée en ce qu'elle comprend un peptidomimétique dérivé de la méthionine tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

24

5. Composition selon la revendication 4, caractérisé en ce que ledit peptidomimétique est tel qu'il est de formule (II) suivante :



R = X-C(O)-NH- avec X = alkyl ou alkyloxy (C₁-C₄) ; R' = H

6. Composition selon les revendications 4 à 5, caractérisé en ce que ledit peptidomimétique est le N-acétyl-(DL)-méthionyl-4-(méthylthio)propylamine.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisée en ce que la quantité dudit peptidomimétique est comprise entre 0,1 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

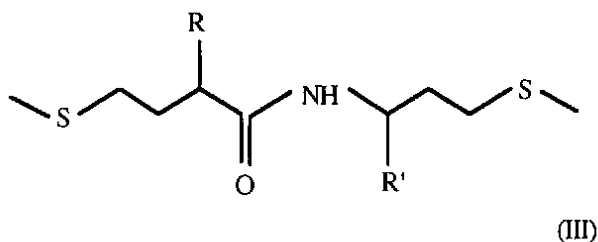
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, caractérisée en ce qu'elle est adaptée à une administration par voie topique cutanée, présentée sous la forme d'une poudre, d'une émulsion, d'une microémulsion, d'une nanoémulsion, d'une suspension, d'une lotion, d'une crème, d'un gel aqueux ou hydroalcoolique, d'une mousse, d'un sérum, d'une solution ou d'une dispersion pour aérosol, ou d'une dispersion de vésicules lipidiques.

9. Compositions selon l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend des actifs additionnels choisis parmi les agents stimulant la production de facteurs de croissance, les agents anti-glycation ou déglycants, les agents augmentant la synthèse de collagène ou prévenant sa dégradation, les agents augmentant la synthèse d'élastine ou prévenant sa dégradation, les agents augmentant la synthèse de glycosaminoglycanes ou de protéoglycanes ou prévenant leur dégradation, les agents augmentant la prolifération ou la différenciation des kératinocytes, les

agents augmentant la prolifération des fibroblastes, les agents dépigmentants, anti-pigmentants ou pro-pigmentants, les agents antioxydants ou anti-radicalaires ou anti-pollution, les agents stimulant l'hydratation et/ou protégeant la fonction barrière de la peau, les agents augmentant la synthèse de lipides épidermiques, les agents stimulant la lipolyse, inhibant la lipogenèse et/ou inhibant la différenciation des adipocytes, les agents drainants ou détoxifiants, les agents anti-inflammatoires, les agents accélérateurs de pénétration, les agents desquamants, les agents apaisants et/ou anti-irritants, les agents astringents, les agents agissant sur la microcirculation, les agents agissant sur le métabolisme des cellules, et leurs mélanges.

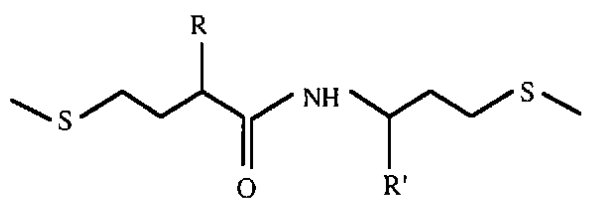
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 9, caractérisé en ce qu'elle est destinée à protéger la peau d'un stress "UV-induit".

11. Utilisation d'un peptidomimétique dérivé de la méthionine comme agent cosmétique destiné à protéger et/ou stimuler les mitochondries des cellules cutanées, ledit peptidomimétique étant de formule générale (III) suivante :



R = X-C(O)-NH- avec X = alkyl ou alkyloxy (C₁-C₈) ; R' = H OU -C(O)R'' avec R'' = Oalkyl (C₁-C₄), NH₂
OU
R' = -C(O)-OX avec X = alkyl (C₁-C₈) ; R = H

12. Peptidomimétique dérivé de la méthionine pour son utilisation dans une composition dermatologique pour le traitement des signes cutanés du vieillissement, ledit dérivé étant de formule générale (III) suivante :



(III)

$R = X-C(O)-NH-$ avec $X = \text{alkyl}$ ou alkyloxy (C_1-C_8) ; $R' = H$ OU $-C(O)R''$ avec $R'' = \text{Oalkyl}$ (C_1-C_4), NH_2
 OU
 $R' = -C(O)-OX$ avec $X = \text{alkyl}$ (C_1-C_8) ; $R = H$

ABRÉGÉ

- 5 L'invention concerne une sélection de peptidomimétiques
dérivés de la méthionine, et leur utilisation comme agent
protecteur des mitochondries des cellules cutanées.
L'invention concerne également des compositions à usage
cosmétique ou dermatologique destinées à prévenir ou lutter
10 contre les désordres cutanés associés à un dysfonctionnement
mitochondrial.

15

Duplicata conforme à l'original,
F. Valdon

La présente copie comporte un mémoire descriptif sur **24 feuillets**

rayé nul : **néant**
ajouté : **néant**
Dessins annexés : **0 feuillet**

Pour expédition certifiée conforme aux pièces primitivement déposées le **17/09/2010 (PV n° 2573)** à l'appui de la demande susvisée.

Corrections de forme ou d'erreurs matérielles après dépôt, sur justifications de l'intéressé :

DATE	PAGE	LIGNE	CORRECTIONS
			NEANT

Monaco, le 5 septembre 2011

P/Le Directeur
Le Chef de Division



Jean-Pierre SANTOS

29

PRINCIPADO DE MONACO

•

MINISTERIO DE ESTADO

•

DIRECCIÓN DE LA EXPANSIÓN ECONÓMICA

DIVISIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

•

COPIA OFICIAL

DE UNA PATENTE EXPEDIDA SIN GARANTÍA DEL GOBIERNO CON FECHA
DEL 21/03/2011 BAJO EL N° 200132

Solicitud presentada el 17/09/2010 (02:55 P.M.) bajo el acta n° 2573

Por: S.A.M. EXSUMOL
4, Avenue Albert II
98000 MONACO (Principado)

Para: "Peptidomiméticos derivados de la metionina y su utilización en la
protección de las mitocondrias de las células cutáneas"

Duración de la protección: 20 años contados a partir de la fecha de
presentación a reserva del pago de un derecho
anual o anualidad (Art. 4 de la ley n° 606 del 20 de
Junio de 1955 modificada)

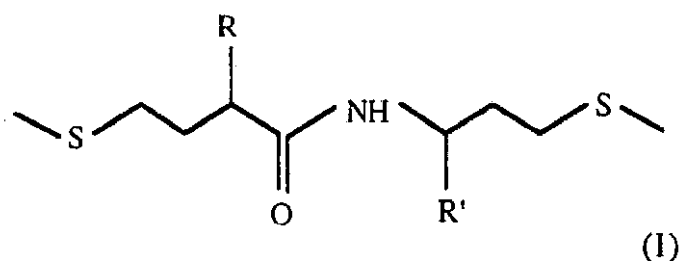
Sello dorado: PRINCIPADO DE MÓNACO – SERVICIO DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

30

REIVINDICACIONES

1. Peptidomimético derivado de la metionina, que se caracteriza en que se representa mediante la siguiente fórmula general (I):

5

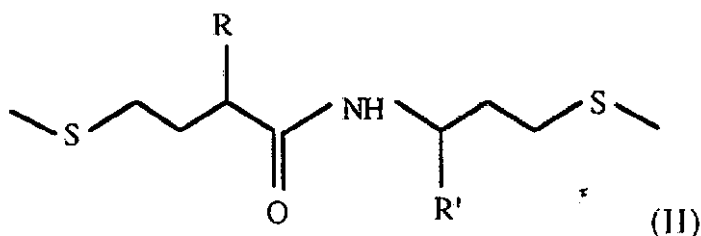


$R = X-C(O)-NH-$ con $X =$ alquilo o alquiloxi (C_1-C_8) ; $R' = H$

$R' = -C(O)-OX$ con $X =$ alquilo (C_1-C_8) ; $R = H$

10

2. Peptidomimético según la reivindicación 1, que se caracteriza en que se representa mediante la siguiente fórmula (II):



15

$R = X-C(O)-NH-$ con $X =$ alquilo o alquiloxi (C_1-C_4) ; $R' = H$

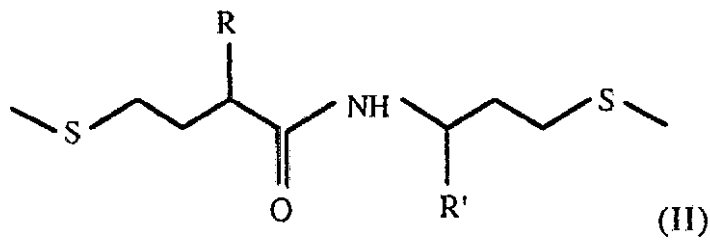
3. Peptidomimético según la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza en que se trata del N-acetilo-(DL)-metionilo-4-(metiltio)propilamina.

20

4. Composición destinada a evitar y luchar contra los desórdenes cutáneos asociados con un disfuncionamiento mitocondrial, la cual se caracteriza en que comprende un peptidomimético derivado de la metionina tal y como definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

71

5. Composición según la reivindicación 4, que se caracteriza en que dicho peptidomimético es tal que tiene la siguiente fórmula (II):



5 R = X-C(O)-NH- con X = alquilo o alquiloxi (C₁-C₄) ; R' = H

6. Composición según las reivindicaciones 4 a 5, que se caracteriza en que dicho peptidomimético es el N-acetilo—(DL)-metionilo-4-(metiltio)propilamina.

10 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que se caracteriza en que la cantidad de dicho peptidomimético está comprendida entre el 0.1 y el 10% en peso con relación al peso total de la composición.

15 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que se caracteriza en que se adapta a una administración por vía tópica cutánea, que se presenta bajo la forma de un polvo, una emulsión, una microemulsión, una nanoemulsión, una suspensión, una loción, una crema, un gel acuoso o hidroalcohólico, una espuma, un suero, una solución o una dispersión por aerosol, o una dispersión de vesículas lipídicas.

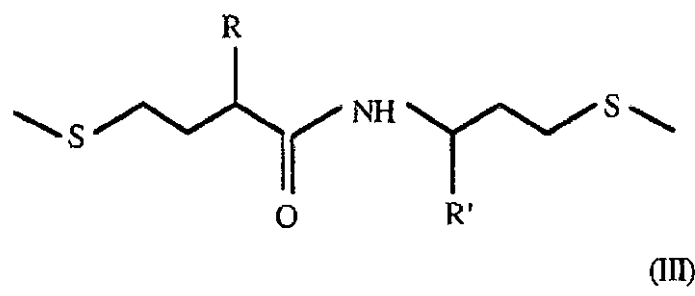
20 9. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, que se caracterizan en que comprenden activos adicionales elegidos entre los agentes que estimulan la producción de factores de crecimiento, los agentes de antiglicación o deglicantes, los agentes que aumentan la síntesis de colágeno o evitan su degradación, los agentes que aumentan la síntesis de glicosaminoglicanos o de proteoglicanos o que evitan su degradación, los agentes que aumentan la proliferación o la diferenciación de los queratinocitos, los agentes que aumentan la

g2

proliferación de los fibroblastos, los agentes de despigmentación, anti pigmentación o propigmentación, los agentes antioxidantes o antiradicalarios o anticontaminación, los agentes estimulantes de la hidratación y/o protectores de la función barrera de la piel, los agentes que aumentan la síntesis de lípidos epidérmicos, los agentes que estimulan la lipólisis, que inhiben la lipogénesis y/o que inhiben la diferenciación de los adipocitos, los agentes de drenaje o desintoxicantes, los agentes anti-inflamatorios, los agentes aceleradores de penetración, los agentes descamantes, los agentes calmantes y/o anti-irritantes, los agentes astringentes, los agentes que actúan sobre la microcirculación, los agentes que actúan sobre el metabolismo de las células, y sus mezclas.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, que se caracteriza en que está destinada a proteger la piel contra el estrés "UV-inducido".

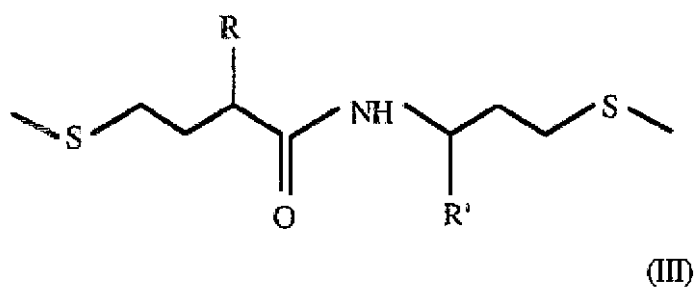
11. Utilización de un peptidomimético derivado de la metionina como agente cosmético destinado a proteger y/o estimular las mitocondrias de las células cutáneas, siendo dicho peptidomimético de la siguiente fórmula general (III):



R = X-C(O)-NH- con X = alquilo o alquiloxi (C₁-C₈) ; R' = H o -C(O)R'' con R'' = Oalquilo (C₁-C₄), NH₂

R' = -C(O)-OX con X = alquilo (C₁-C₈) , R = H

12. Peptidomimético derivado de la metionina para su utilización en una composición dermatológica para el tratamiento de los signos cutáneos del envejecimiento, siendo dicho derivado de la siguiente fórmula general (III):



5

$R = X-C(O)-NH-$ con $X =$ alquilo o alquiloxi (C_1-C_8) ; $R' = H$ o $-C(O)R''$ con $R'' =$ Oalquilo (C_1-C_4), NH_2

o

10

$R' = -C(O)-OX$ con $X =$ alquilo (C_1-C_8) , $R = H$

15

34

La presente copia incluye un memorial descriptivo de **24 folios**

Tachado nulo : **No hay**

Agregado : **No hay**

Dibujos anexos : **0 hoja**

Establecido de conformidad con los documentos originalmente presentados el **17/09/2010 (Acta nº 2573)** en apoyo a la solicitud anterior.

Correcciones de forma o de errores materiales después de la radicación, con justificativo del interesado:

FECHA	PÁGINA	LÍNEA	CORRECCIONES
			NINGUNA

Dado en Mónaco, el 5 de septiembre de 2011. Por el Director, el Jefe de División, firma ilegible de Jean-Pierre SANTOS.

Sello: Principado de Mónaco – Dirección de la Expansión Económica.