

Señora Jefe
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-106866- -00002-0000

Fecha: 2009-10-26 16:12:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

Re.: Expediente No. 09 106.866
Solicitud de Patente a nombre de
EXSYMOL S.A.M.
Código 02 – 01 - 444

En relación con la solicitud contenida en el expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta a su último requerimiento hecho dentro del mismo, 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 otorgado por el Inventor

MARIE-CHRISTINE SEGUIN

a favor de la sociedad solicitante, EXSYMOL S.A.M., debidamente firmado, autenticado por Notario Público, legalizado por Apostilla, oficialmente traducido y refrendado por ante el Ministerio de Relaciones Exteriores.

2. Acompaño copia oficial de la solicitud en Mónaco No. 002554 de 3 de Octubre de 2008, de la cual se reivindica prioridad, certificada por la

2

Administración que la recibió y con la correspondiente traducción de las 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. 2978 del C.S.J.

B

PATENT OF INVENTION ASSIGNMENT

The undersigned (*Inventor(s)*)

Marie-Christine SEGUIN

domiciled in (*Inventor(s) address*)

44, boulevard d'Italie, 98000 Monaco

hereby appoint(s) Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or Dr. ADRIANA

CASTILLO GIBSONE and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE, 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

(*Title*) "Complex associating an organic silicon derivative with
calibrated hyaluronic acid fragments, for preventive and repairing of cutaneous damages"

to be issued in the name of

EXSYMOL S.A.M.

(*Applicant*)

domiciled in

4, avenue Albert II - 98000 Monaco
Principality of Monaco

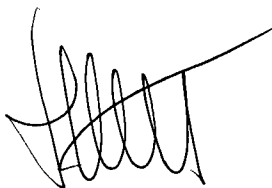
to whom assignment has been made of all rights and titles on said

invention/creation without any restriction whatsoever.

Given and signed in

Monaco

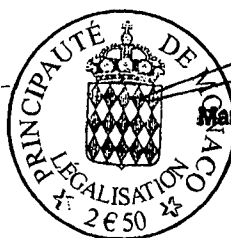
Inventor(s),



Vu pour légalisation de la signature
de Maître Henry REY,
Notaire à MONACO
apposée ci-côté
Monaco le 14 SEP. 2009
P le Ministre d'Etat et p.o.

Vu pour la certification simplement matérielle
de la signature de Madame Marie-Christine SEGUIN
(Carte d'Identité Monégasque N° 18423) apposée ci-
dessus, sans conférer au document un caractère
d'acte authentique.

HENRY REY
NOTAIRE
PRINCIPAUTÉ DE MONACO



P/ Le Secrétaire Général du Ministère d'Etat
L'Adjoint

MAIO VASSALLO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : PRINCIPAUTÉ DE MONACO

Le présent acte public

2. a été signé par Mr Marc VASSALLO, Adjoint au Secrétaire Général
du Ministère d'Etat

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

4. est revêtu du sceau/timbre

- PRINCIPAUTÉ DE MONACO - LEGALISATION -

ATTESTÉ

5. à Monaco

6. le 15 septembre 2009

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

8. sous le n° 2295 - 2009

9. Sceau/Timbre

10. Signature :



4

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 506/09 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DÍA 01 DE OCTUBRE 2009 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E. 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de cesión de patente de invención dado en inglés.

Certificación simplemente material de la firma de la Señora Marie-Christine SEGUIN, titular de la cédula de ciudadanía de Mónaco No. 18423, sin conferir al documento un carácter de acta legalizada. Firma ilegible y sello de Henri Rey, Notario - Principado de Mónaco.

Legalización de la firma del Señor Henry REY, Notario en Mónaco. Dado en Mónaco, el 14 de septiembre de 2009. Por el Ministro de Estado. Por el Secretario General del Ministerio de Estado, el encargado, firma ilegible de Marc VASSALLO.

Sello: Principado de Mónaco – Legalización – 2.50 €.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - País: PRINCIPADO DE MÓNACO

El presente documento público

2. - ha sido firmado por Marc VASSALLO, Vice-Secretario General del Ministerio de Estado

3. - obrando en calidad de Secretario General del Ministerio de Estado

Traducción Oficial No. 506/09
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

4. - con sello del PRINCIPADO DE MÓNACO - LEGALIZACIÓN

CERTIFICADO

5. - En Mónaco

6. - El 15 de septiembre de 2009

7.- Por el Martine PROVENCE, Secretario General de la Dirección de los
Servicios Judiciales

8. - Bajo el número **2295 - 2009**

9. - Sello: Dirección de la Dirección de los Servicios Judiciales - Mónaco

10. - Firma ilegible.

Estampilla: Principado de Mónaco – Estampilla fiscal por valor de 2.50 €.

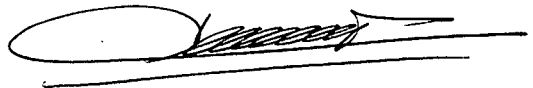
Esta es una traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de
esta oficina para su confrontación, a la cual me remito.

T.O. 506/09

Traductor: Jean-Jacques Turpin

Bogotá, D.C., 01 de octubre de 2009.

Traducción Oficial No. **506/09**
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



PRINCIPALITE 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
15/04/2009 SOUS LE N° 200122

Demande déposée 03/10/2008 (14 H 00) sous le PV n° 2554

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

pour : "Complexe associant un dérivé organique du silicium avec des fragments calibrés d'acide hyaluronique, à action préventive et réparatrice des dégradations 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)



DUPLICATA

00 25 54

03 OCT. 2008
14 - 00

7

BREVET D'INVENTION

TITRE DE L'INVENTION :

**COMPLEXE ASSOCIANT UN DERIVÉ ORGANIQUE DU SILICIUM
AVEC DES FRAGMENTS CALIBRÉS D'ACIDE HYALURONIQUE, À
ACTION PRÉVENTIVE ET RÉPARATRICE DES DÉGRADATIONS
CUTANÉES**

**DÉPOSANT :
EXSYMOL S.A.M.**

**INVENTEUR :
M. C. SEGUIN**

L'invention concerne un complexe associant un dérivé organique du silicium avec un ou plusieurs fragments calibrés d'acide hyaluronique, et son utilisation dans la prévention ou la réparation des dégradations cutanées.

5 Polysaccharide linéaire constitué d'unités répétitives d'acide D-glucuronique et de N-acétyl-D-glucosamine, l'acide hyaluronique est retrouvé dans la matrice extra-cellulaire de nombreux tissus conjonctifs (peau, tendons, muscles, etc), plus exactement sous la forme d'un polyanion appelé "hyaluronane".

AC

8
Dans la peau par exemple, l'acide hyaluronique ("HA" ci-après) est l'un des composants majeurs. Il est en effet retrouvé en quantité importante dans les matrices extra-cellulaires dermiques et épidermiques. Ses propriétés hydrophiles et visco-élastiques en font un acteur essentiel dans le maintien de l'hydratation, du volume et de la cohésion cutanée.

Le HA synthétisé par les fibroblastes et les kératinocytes ("HA natif" ci-après) existe majoritairement sous forme de polymères de très haut poids moléculaire (> à 2.000 kDa), pouvant même atteindre 4.000 kDa avec une chaîne de 10.000 disaccharides (Hascall V.C. et al., GlycoForum/Hyaluronan Today (1997), chapitre 1).

Cependant, le HA natif est soumis dans la peau à un ensemble de réactions de dégradation physiologique, notamment enzymatiques, appelé catabolisme, qui vise à le réduire en de plus petits fragments ("HA fragmenté" ci-après). Depuis plusieurs années, des équipes de recherche ont porté leur attention sur le catabolisme de HA et ses conséquences dans l'organisme. Et la conclusion de tous ces travaux est en général unanime, à savoir que le HA fragmenté possède un comportement différent du HA natif, et que selon la taille des fragments, c'est-à-dire leur poids moléculaire, on observe des effets biologiques différents, voire même opposés (Noble P.W., Matrix Biol. (2002), vol. 21, pp. 25-29 ; Asari A., GlycoForum/Hyaluronan Today (2005), chapitre 29 et références citées).

Il est ainsi rapporté, pour des fragments de HA dits de haut poids moléculaire, un effet sur la régénération et la cicatrisation, un rôle important comme régulateur du processus inflammatoire, mais aussi un effet immunosuppresseur. En revanche, des oligomères dits de faible poids sont présentés comme des entités capables d'activer les cellules immunes et de délivrer des signaux endogènes vis-à-vis de stress, mais aussi d'être de puissants inducteurs de l'inflammation et de l'angiogénèse (Stern R., Clin. Dermatol. (2008), vol. 26, pp. 106-122 ; Krasinski R. et al., Postepy Hig. Med. Dosw (2007), vol. 61, pp. 683-689).

Concernant la peau plus précisément, il est rapporté une stimulation de la prolifération de kératinocytes en culture, pour des fragments annoncés de "taille intermédiaire" avec un poids moléculaire compris entre 50 et 400 kDa (Kaya G. et al., PLoS Medicine (2006), vol. 3, pp. 2291-2303). Ces effets sont aussi observés après application topique d'une préparation à base de fragments de HA de poids moléculaire compris entre 50 et 750 kDa (qualifiés de "bas poids moléculaire" dans la partie descriptive de la demande FR 2 865 651). Cette avantageuse propriété, notamment synonyme d'une meilleure fonction barrière de la peau avec une épaisseur de l'épiderme augmentée, ne serait cependant plus observée avec de petits fragments de HA inférieurs à 50 kDa (Kaya G. et al., PLoS Medicine (2006), vol. 3, pp. 2291-2303).

Bien qu'il ait été longtemps considéré qu'un passage transcutané de HA, pour un bénéfice au-delà de la simple surface de la peau et de la couche cornée, ne pouvait être envisagé que pour des fragments de HA de très faible poids moléculaire (< à 50 kDa, Tammi R. et al., J. Invest. Dermatol. (1991), vol. 97, pp. 126-130), il est désormais fait état d'une capacité de diffusion dans l'épiderme pour des fragments de HA de taille nettement plus élevée, à savoir pour des fragments de 360 à 400 kDa (Brown T.J. et al., J. Invest. Dermatol. (1999), vol. 113, pp. 740-746) ou encore pour les fragments intermédiaires susmentionnés (50-400 kDa). Cette diffusion irait même jusqu'à pouvoir atteindre le derme avec la préparation topique également évoquée plus haut à base de HA (50-750 kDa).

Dans le domaine cosmétique, et notamment celui de la lutte contre le vieillissement cutané, il peut apparaître opportun d'apporter topiquement à la peau de l'acide hyaluronique fragmenté de taille appropriée, et ce, afin de s'opposer aux effets du vieillissement ou de facteurs extrinsèques (radicaux libres, rayonnements ultra-violets, pollution, etc). Il est en effet admis que le vieillissement ou les rayonnements ultra-violets influencent le catabolisme de HA et la libération de

fragments, et peuvent résulter une production intracellulaire plus faible et une distribution plus inégale (Meyer et al., J. Invest. Dermatol. (1994), vol. 3, pp. 385-389). Cependant, une application cosmétique ne saurait s'accommoder d'effets secondaires indésirables, tels l'effet pro-inflammatoire annoncé ci-dessus pour de petits fragments d'acide hyaluronique.

Aussi, compte tenu de ce qui précède conjugué au besoin de produits nouveaux avec le confort d'une application topique, le problème technique que se propose de résoudre l'invention est de développer un nouvel ingrédient actif à base de fragments d'acide hyaluronique, avec le double objectif :

- potentialiser/amplifier les effets biologiques reconnus aux fragments d'acide hyaluronique dits de faible ou moyen poids moléculaire,
- éviter l'effet adverse pro-inflammatoire des petits fragments produits par l'action catabolique des tissus cutanés.

Le choix de la demanderesse s'est arrêté sur une entité moléculaire, sous forme de complexe, associant un dérivé organique du silicium avec des fragments calibrés d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 750 kDa, pour les deux raisons suivantes.

En premier lieu, ledit complexe a constitué une réponse avantageuse aux objectifs énoncés précédemment, illustré par :

- la mise en évidence, sur un modèle d'épiderme humain reconstruit, d'un effet cytot stimulant largement supérieur en comparaison à celui observé pour les mêmes fragments d'acide hyaluronique mais non associés [cf test 1 ci-après], suggérant ainsi un effet de synergie entre les parties siliciées et hyaluronique du complexe
- une véritable tolérance accompagnant ce renouvellement cellulaire puisqu'il n'est pas observé d'induction significative de cytokines pro-inflammatoires par rapport au contrôle utilisé [cf test 2 ci-après]. Cette

induction se trouve même être réduite pour l'une des cytokines testées.

En second lieu, à l'étonnement de la demanderesse, il a été constaté, lors d'une étude *in vitro* sur la dégradation cinétique de fragments de HA à l'aide de hyaluronidases, une moindre sensibilité et accessibilité de ces fragments de HA à ces enzymes dès lors que ces fragments se trouvent être associés sous forme de complexe à un dérivé organique de silicium [cf test 3 ci-après]. En effet, en comparaison à du HA fragmenté de même poids mais non associé, une électrophorèse sur gel d'agarose a mis en évidence la présence d'une plus importante distribution de fragments de HA de poids moléculaire élevé. Un tel comportement est appréciable dans le contexte de l'invention, car il est la preuve d'un catabolisme ralenti, suggérant aussi un rôle protecteur du dérivé organique de silicium sur les fragments de HA sous forme de complexe.

Dans l'état de la technique, il est certes à relever un produit à visée cosmétique de formule $R_nSi(OR')_m(OR'')_p$ combinant un composé organo-silicié avec un composé biologiquement actif (R'), notamment l'acide hyaluronique cité à titre d'exemple non limitatif, et une molécule dermatophile (R'') dont le rôle est d'empêcher le passage du silicium organique dans les tissus sous-jacents de la peau (brevet EP 0 289 366). Les radicaux R et R' sont cependant de portée excessivement large, choisis parmi de simples composés organiques porteurs d'une ou de plusieurs fonctions alcool, phénol, acide, amine ou aminoacide. En outre dans ce document, et même si l'acide hyaluronique est listé, il n'y est pas fait mention de l'utilisation de fragments de HA de taille calibrée, ni d'une efficacité particulière sur le renouvellement cellulaire épidermique tel qu'il est observé avec la présente invention. Les mêmes remarques s'appliquent aux composés organo-siliciés sous forme solide dans la demande européenne EP 0 867 445, ainsi que pour le produit hydratant objet de la demande FR 2 561 915. Dans cette référence française, il est proposé l'association d'un silanol et d'une

substance hydrosoluble clairement à l'état de polymère, telle des protéines, des mucopolysaccharides, notamment l'acide hyaluronique, ou encore des dérivés de la cellulose, et pour son seul effet de conservation d'humidité et d'absence de sensation poisseuse sur la peau.

Ainsi, selon un premier aspect, l'invention a pour objet un complexe à base d'un dérivé organique de silicium caractérisé en ce que ledit dérivé est associé, par des liaisons faibles, à un ou plusieurs fragments calibrés d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 750 kDa.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le poids moléculaire de ces fragments est compris entre 150 et 600 kDa, de manière encore plus préférée entre 250 et 600 kDa.

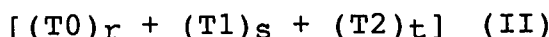
Par "dérivé organique de silicium", il faut comprendre un composé défini par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

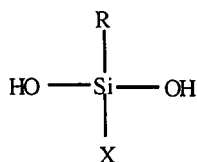
R est un (C₁-C₄)alkyle,
x = 1 et 2.

Les dérivés organiques de silicium selon l'invention se présentent sous la forme de monomères, dimères ou trimères, essentiellement des monomères ou dimères, ou d'un mélange de monomères, dimères et trimères, essentiellement d'un mélange de monomères et dimères, avec un état en solution pouvant être représenté par la formule (II) suivante :

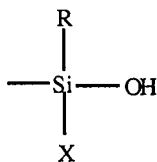


dans laquelle :

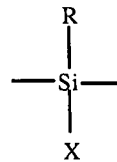
T0, T1 et T2 ont respectivement les formules :



(T0)



(T1)



(T2)

13

où :

R est tel que défini ci-dessus pour les composés (I),
X représente un groupe hydroxyle ou un radical R tel que
défini ci-dessus, et

r, s et t sont tels que $1 \leq r+s+t \leq 3$.

Dans les formules (I) et (II) ci-dessus, on entend par "groupe alkyle en C₁-C₄" une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire, ramifiée, ou bien encore cyclique. Un tel groupe est notamment un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle, 1-méthyléthyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle et cyclopropylméthyle.

Par "fragments d'acide hyaluronique", il faut comprendre des fragments issus de HA natif en tant que tel ou de l'un quelconque de ses sels, particulièrement des fragments de hyaluronate de sodium.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le dérivé organique de silicium de formule (I) est choisi parmi le monométhylsilanetriol ou le diméthylsilanediol. Il est particulièrement choisi le monométhylsilanetriol, et plus particulièrement encore le monométhylsilanetriol associé à un ou plusieurs fragments d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 600 kDa (complexe "MSH" ci-après) ou entre 250 et 600 kDa.

Selon un autre aspect, la présente invention s'étend à une composition cosmétique d'application topique comprenant, en association avec tout excipient physiologiquement compatible avec la peau, à titre d'ingrédient actif principal, le complexe tel que défini précédemment, particulièrement le monométhylsilanetriol, et plus particulièrement encore le monométhylsilanetriol associé à un ou plusieurs fragments d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 600 kDa ou entre 250 et 600 kDa, ladite composition étant destinée à prévenir ou à réparer les dégradations cutanées liées au vieillissement pour lesquelles il est nécessaire de

relancer l'activité cellulaire épidermique tout en limitant l'action catabolique du tissu cutané.

Avantageusement, la quantité du complexe de formule (I) dans la composition ci-dessus est comprise entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 2 et 5 % en poids.

On peut citer, à titre d'exemple d'excipient physiologiquement compatible avec la peau, un tensioactif, un conservateur, un corps gras, un colorant, un émulsionnant, un gélifiant, un émollient, un humectant, un pigment, un antioxydant ou tout autre adjuvant habituellement utilisé en cosmétique.

Les compositions selon l'invention sont adaptées à une administration par voie topique cutanée, présentées sous toutes les formes normalement utilisées pour une telle administration. De manière avantageuse, elles sont formulées sous forme, par exemple, de crème, lait, gel, lotion, émulsion, etc.

Selon un autre aspect, l'invention a également pour objet l'utilisation d'un complexe tel que défini précédemment comme agent cytot stimulant destiné à relancer l'activité cellulaire épidermique (kératinocytes) tout en limitant l'action catabolique du tissu cutané. Il est particulièrement utilisé le monométhylsilanetriol, et plus particulièrement encore le monométhylsilanetriol associé à un ou plusieurs fragments d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 600 kDa ou entre 250 et 600 kDa.

Enfin, selon un dernier aspect, la présente invention concerne un procédé de soin cosmétique destiné à prévenir ou à réparer les dégradations cutanées liées au vieillissement et pour lesquelles il est nécessaire de relancer l'activité cellulaire épidermique, procédé mis en œuvre en appliquant sur la peau une composition telle que définie précédemment, particulièrement à base du monométhylsilanetriol et plus particulièrement encore à base du monométhylsilanetriol

associé à un ou plusieurs fragments d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 600 kDa ou entre 250 et 600 kDa.

A titre d'illustration, il est mentionné ci-après deux exemples de formulation de composition cosmétique selon l'invention, successivement avec le monométhylsilanetriol associé à des fragments d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 600 kDa (formule A), et avec le diméthylsilanediol associé à des fragments d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 250 et 600 kDa (formule B) :

Formule A (crème)

Complexe MSH (monométhylsilanetriol/fragments HA 150-600 kDa)	5 %
Polyisobutène hydrogéné	7 %
Myristate d'isobutyle	3 %
Palmitate de cétyle	7 %
Monostéarate d'éthylène glycol	5 %
Laurate sorbitan	2 %
Polysorbate 20	2 %
Carbomer (copolymère d'acrylate/acrylamide & huile minérale)	0,3 %
Phénoxyéthanol	0,5 %
Eau	qsp 100 %

Formule B (gel)

Complexe (diméthylsilanediol/fragments HA 250-600 kDa)	5 %
Carbomer (copolymère d'acrylate/acrylamide & huile minérale)	1,5 %
Benzoate de sodium	0,2 %
Acide sorbique	1 %
1,3-butanediol	10 %
Glycérine	5 %
Soude	0,13 %
Phénoxyéthanol	0,9 %
Eau	qsp 100 %

L'invention est illustrée ci-après, à titre purement indicatif, par les tests suivants évoqués plus haut dans la description (tests 1 à 3). Dans les tests 1 et 2, les études expérimentales ont été menées sur un modèle d'épiderme humain reconstruit (EHR, fournisseur : SkinEthic®) dont l'intérêt est sa forte homologie avec l'épiderme humain.

Test 1 : mise en évidence de l'effet cytot stimulant du complexe MSH sur des épidermes reconstruits d'origine humaine

La mise en culture des EHR a consisté à les placer dans un milieu de croissance "MCDB 153" (fournisseur : SkinEthic®) contenant 5mg/mL d'insuline, 1,5 mM de CaCl₂ et 25 mg/mL de gentamycine, pendant 24 heures à 37°C et 5% CO₂.

L'observation de la prolifération cellulaire est réalisée par la technique de l'immunomarquage (Gerdes et al., Int. J. Cancer (1983), vol. 31, pp. 13-20) en utilisant le marqueur de prolifération cellulaire "Ki67", pour les trois configurations suivantes (après un dépôt biquotidien de 100 µl sur les EHR) :

- cas 1 : solution tampon de PBS (contrôle)
- cas 2 : fragments de HA 150-600 kDa (conc. 2 et 5 %)
- cas 3 : complexe MSH (conc. 2 et 5 %)

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1 ci-après :

Tableau 1

	Concentration (%)	% cellules exprimant Ki67 / nombre de cellules totales (% par rapport au contrôle)
cas 1 (contrôle)	-	-
cas 2 (HAF 150-600 kDa)	2,5	0
cas 2 (HAF 150-600 kDa)	5	+ 28 ± 0,6
cas 3 (complexe MSH)	2,5	+ 14 ± 1,0
cas 3 (complexe MSH)	5	+ 63 ± 0,5

Les résultats, rassemblant les valeurs obtenues à partir de trois expérimentations indépendantes, soulignent une cytot stimulation potentialisée pour le complexe MSH selon l'invention, car très supérieure à celle observée pour le HA fragmenté non associé.

Test 2 : mise en évidence de l'absence d'induction de réponse pro-inflammatoire pour le complexe MSH

La mise en culture des EHR est identique à celle du test 1 ci-avant. Le dosage des interleukines pro-inflammatoires IL1 α et IL8 est réalisé sur un surnageant issu du milieu de culture après 24 heures de traitement, à l'aide de kits de dosage ELISA (R&D System Quantikine Immunoassay, D800C, DTA00C et DLA50), et pour des configurations identiques à celles du test 1 ci-dessus.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2 ci-après :

Tableau 2

	Concentration (%)	Quantité IL1 α (pg/ml)	Quantité IL8 (pg/ml)
cas 1 (contrôle)	-	1,8 $\pm$ 0,1	38,8 $\pm$ 11,5
cas 2 (HAF 150-600 kDa)	2,5	1,4 $\pm$ 0	40,2 $\pm$ 4,9
cas 2 (HAF 150-600 kDa)	5	0,6 $\pm$ 0,3	31,0 $\pm$ 0,6
cas 3 (complexe MSH)	2,5	3,5 $\pm$ 1,8	20,1 $\pm$ 7,2
cas 3 (complexe MSH)	5	3,4 $\pm$ 0,8	34,8 $\pm$ 13,7

Nulle induction significative de cytokines pro-inflammatoires n'est observée pour le complexe MSH selon l'invention. Il est même observé, tant par rapport au contrôle que celui du HA fragmenté non associé, une réduction du taux des interleukines de type IL8.

Test 3 : mise en évidence d'un catabolisme ralenti sur gel d'agarose pour le complexe MSH

L'étude expérimentale a consisté à déterminer, par électrophorèse sur gel d'agarose, la cinétique de dégradation du complexe MSH selon l'invention soumis *in vitro* à des hyaluronidases d'origine bovine. 10 μ l de hyaluronidases à 1

18

mg/mL sont mélangés à 50µl du complexe dans une solution tampon de PBS pendant 30 minutes à 37°C.

Successivement à 5, 15 et 30 minutes, il est prélevé 10µl de mélange réactionnel qui sont ensuite chauffés à 95°C afin de stopper la réaction enzymatique. Ces 10µl sont alors déposés sur un gel d'agarose et un colorant approprié (Stains all®) est utilisé pour la révélation de l'électrophorèse.

Comme le montre le gel d'agarose représenté à la figure 1 sur la planche ci-après, l'électrophorèse révèle, pour les trois temps de prélèvement et de réaction, une plus importante distribution de HA avec un poids moléculaire élevé pour le complexe MSH selon l'invention, comparé au HA fragmenté non associé.

19

REVENDECATIONS

5 1. Complexe à base d'un dérivé organique de silicium caractérisé en ce que ledit dérivé est associé, par des liaisons faibles, à un ou plusieurs fragments calibrés d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 750 kDa, ledit dérivé étant de formule générale (I) :



dans laquelle :

10 R est un (C₁-C₄)alkyle,
x = 1 et 2.

2. Complexe selon la revendication 1, caractérisé en ce que le poids moléculaire desdits fragments est compris entre 150 et 600 kDa.

15 3. Complexe selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le poids moléculaire desdits fragments est compris entre 250 et 600 kDa.

20 4. Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ledit dérivé organique de silicium de formule (I) est choisi parmi le monométhylsilanetriol ou le diméthylsilanediol.

5. Complexe selon la revendication 4, caractérisé en ce que le dérivé organique de silicium est le monométhylsilanetriol.

25 6. Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il s'agit du monométhylsilanetriol associé à un ou plusieurs fragments d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 600 kDa ou entre 250 et 600 kDa.

30 7. Composition cosmétique d'application topique destinée à prévenir ou à réparer les dégradations cutanées liées au vieillissement caractérisée en ce qu'elle comprend, en

56

association avec tout excipient physiologiquement compatible avec la peau, à titre d'ingrédient actif principal, un complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

5 8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la quantité du complexe de formule (I) est comprise entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 2 et 5 % en poids.

10 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisée en ce qu'elle est formulée sous forme de crème, lait, gel, lotion, émulsion.

10 10. Utilisation d'un complexe tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6 comme agent cytot stimulant destiné à relancer l'activité cellulaire épidermique et à limiter l'action catabolique du tissu cutané.

15 11. Procédé de soin cosmétique destiné à prévenir ou à réparer les dégradations cutanées liées au vieillissement, procédé mis en œuvre en appliquant sur la peau une composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 7 à 9.

21

ABRÉGÉ

L'invention concerne un complexe à base d'un dérivé organique du silicium. L'invention se caractérise en ce que ledit dérivé est associé, par des liaisons faibles, à un ou plusieurs fragments calibrés d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre 150 et 750 kDa, ledit dérivé étant de formule générale (I) :



dans laquelle : R est un (C₁-C₄)alkyle, x = 1 et 2.

L'invention concerne également l'utilisation d'un tel complexe dans la prévention ou la réparation des dégradations cutanées.

Duplicata conforme à l'original,

J. Valder

Brevet n°

002554

200122

Nom du déposant :
EXSYMOL S.A.M.

03 OCT. 2008
14 - 00

planche unique

22
DUPLICATA

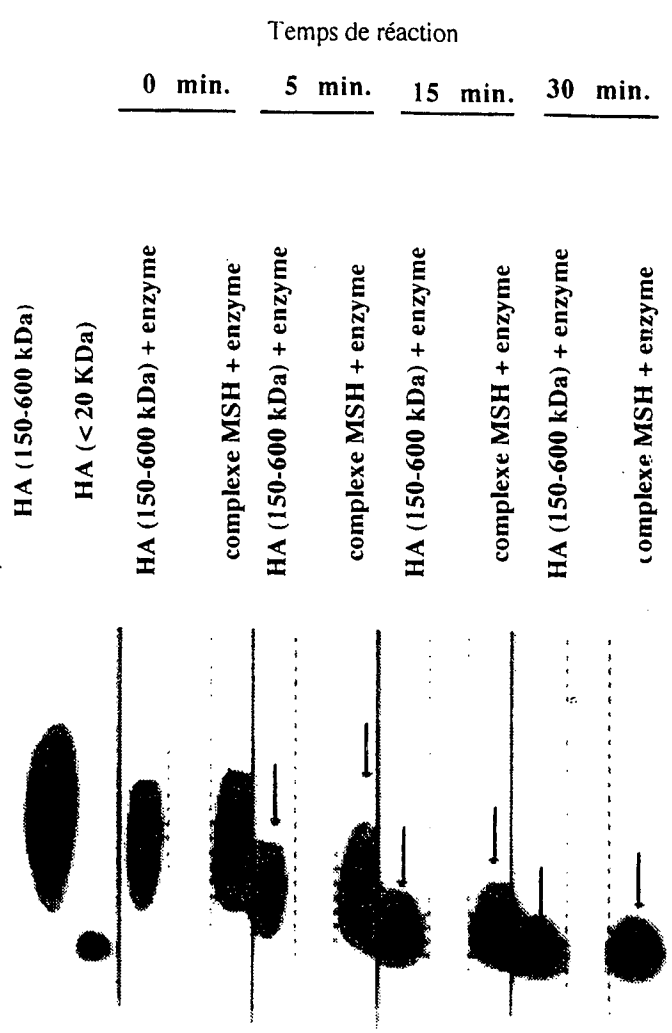


Fig. 1.

73

La présente copie comporte un mémoire descriptif sur **15 feuillets**

rayé nul : **néant**
 ajouté : **néant**
 Dessins annexés : **1 feuillet**

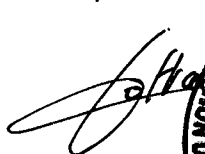
Pour expédition certifiée conforme aux pièces primitivement déposées le **03/10/2008**
 (PV n° 2554) à l'appui de la demande sus-visée.

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

DATE	PAGE	LIGNE	CORRECTIONS
			NEANT

Monaco, le 18 septembre 2009

P/Le Directeur,
 Le Responsable Informatique,


 Laurie COSTA



59

24

PRINCIPADO DE MÓNACO

•

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 15/04/2009 BAJO EL N° 200122

Solicitud presentada el 03/10/2008 (2:00 P.M.) bajo el acta n° 2554

por: S.A.M. EXSYMOL

4, Avenue Albert II

98000 Mónaco (Principado)

para: "Complejo que asocia un derivado orgánico del silicio con fragmentos calibrados de ácido hialurónico, con acción preventiva y reparadora del deterioro de la piel."

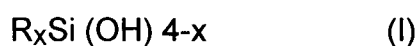
Duración de la protección: 20 años contados a partir de la presentación de la solicitud, a reserva del pago de un derecho anual o anualidad (Art. 4 de la ley n° 606 del 20 de junio de 1955 modificada)

PRINCIPADO DE MÓNACO – SERVICIO DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

60

REIVINDICACIONES

1. Complejo a base de un derivado orgánico de silicio que se caracteriza en que dicho derivado se asocia, mediante uniones débiles, con uno o varios fragmentos calibrados de ácido hialurónico con un peso molecular comprendido entre los 150 y los 750 kDa, teniendo dicho derivado una fórmula general (I):



en la cual:

R es un (C₁-C₄) alquil,

x = 1 y 2.

2. Complejo según la reivindicación 1, que se caracteriza en que el peso molecular de dichos fragmentos está comprendido entre los 150 y los 600 kDa.
3. Complejo según una de las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza en que el peso molecular de dichos fragmentos está comprendido entre los 250 y los 600 kDa.
4. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza en que dicho derivado orgánico de silicio de fórmula (I) se elige entre el monometilsilanetriol o el dimetilsilanediol.
5. Complejo según la reivindicación 4, que se caracteriza en que el derivado orgánico de silicio es el monometilsilanetriol.
6. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza en que se trata del monometilsilanetriol asociado con uno o varios fragmentos de ácido hialurónico con peso molecular comprendido entre los 150 y los 600 kDa o entre los 250 y 600 kDa.

7. Composición cosmética de aplicación tópica destinada a prevenir o reparar el deterioro de la piel relacionado con el envejecimiento, caracterizada en que comprende, en asociación con cualquier excipiente fisiológicamente compatible con la piel, a título de ingrediente activo principal, un complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Composición según la reivindicación 7 que se caracteriza en que la cantidad del complejo de fórmula (I) está comprendida entre el 1 y el 10% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente entre el 2 y el 5% en peso.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8 que se caracteriza en que se formula bajo la forma de crema, leche, gel, loción, emulsión.

10. Utilización de un complejo tal y como definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como agente cistoestimulante destinado a reactivar la actividad celular epidérmica y limitar la acción catabólica del tejido cutáneo.

11. Proceso de cuidado cosmético destinado prevenir o reparar el deterioro de la piel relacionado con el envejecimiento, un proceso que se ejecuta aplicando sobre la piel una composición tal y como definida en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.

27

La presente copia comprende un memorial descriptivo en **15 hojas**

Tachado nulo **ninguno**
Agregado **ninguno**
Dibujos anexos **1 hoja**

Expedido de conformidad con los documentos inicialmente presentados el **03/10/2008 (Acta nº2554)** apoyando la solicitud anterior.

Correcciones de forma o de errores materiales después de la presentación de la solicitud,, con justificaciones del interesado:

FECHA	PÁGINA	REGLÓN	CORRECCIONES
			NINGUNA

Dado en Mónaco, el 18 de septiembre de 2009. Por el Director, firma ilegible del Encargado de Sistemas, Laurie COTTALORDA.

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

3



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN
Apoderado(a) y/o Representante de
EXSYMOL S.A.M.

REFERENCIA	Radicación No. 9 106866
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 11253
	Folios 1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

De acuerdo con lo previsto por el artículo 40 de la Decisión 486/00, la publicación en este caso se hará a partir del día 30 del mes de marzo de 2011.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

23 SET. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand