

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :

3 013 593

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

②① N° d'enregistrement national :

13 61582

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 8/97 (2013.01), A 61 K 36/00, A 61 P 17/00,
A 61 Q 19/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 25.11.13.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 29.05.15 Bulletin 15/22.

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

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRES DE BIOLOGIE
VEGETALE YVES ROCHER Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : LAPERDRIX CELINE, LUBRANO
CHRISTIAN, TOUZEAU BETTY et ROBIN JEAN
RENAUD.

⑦③ Titulaire(s) : LABORATOIRES DE BIOLOGIE VEGE-
TALE YVES ROCHER Société anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : NOVAGRAAF TECHNOLOGIES.

⑤④ UTILISATION D'UN EXTRAIT DE CARPOBROTUS EDULIS DANS UNE COMPOSITION COSMETIQUE.

⑤⑦ La présente invention se rapporte à l'utilisation d'un
extrait de *Carpobrotus edulis* en tant qu'agent cosmétique
pour améliorer l'aspect de la peau par stimulation de la syn-
thèse des protéines impliquées dans la différenciation épi-
dermique et/ou stimulation de la transglutaminase et/ou
stimulation de la synthèse de lipides membranaires par les
kératinocytes.

La présente invention se rapporte également à une com-
position cosmétique ou dermatologique comprenant un ex-
trait de *Carpobrotus edulis* et un véhicule cosmétiquement
et/ou dermatologiquement acceptable, ladite composition
comportant 0,0001 à 5 % en poids dudit extrait de *Carpo-*
brotus edulis par rapport au poids total de la composition, la
valeur de 1 % étant exclue.

Enfin, la présente invention se rapporte à un dispositif se
présentant sous une forme choisie parmi un pot, un flacon-
pompe, une lingette, un masque, un dispositif transder-
mique, un patch, un spray, une capsule ou une gélule, ledit
dispositif comprenant une telle composition, ainsi qu'à un
procédé cosmétique pour améliorer l'aspect de la peau,
comportant une application sur la peau d'une telle compo-
sition cosmétique, et également à une utilisation d'une telle
composition dermatologique, pour son utilisation dans un
produit dermatologique destiné à l'amélioration de la peau

d'un sujet.

FR 3 013 593 - A1



UTILISATION D'UN EXTRAIT DE CARPOBROTUS EDULIS DANS UNE COMPOSITION COSMETIQUE

5 **Domaine technique**

La présente invention se rapporte à une utilisation d'un extrait de *Carpobrotus edulis*, ainsi qu'à une composition comprenant un extrait de *Carpobrotus edulis*, et à un procédé et un dispositif impliquant cette composition.

10 La présente invention trouve une application dans le domaine de la cosmétique et de la dermatologie, plus particulièrement de la cosmétique cutanée.

Dans la description ci-dessous, les références entre crochets ([1]) renvoient à la liste des références présentée à la fin du texte.

15

Etat de la technique

La peau est un organe vital à part entière qui se compose de trois tissus distincts, assumant chacun différents rôles grâce à différents types cellulaires et différentes structures.

20 Le tissu le plus en surface et donc le plus exposé est l'épiderme. Cet épithélium pluristratifié (Malpighien) et kératinisant, dont la partie la plus externe est la couche cornée, se compose de différentes cellules associées à de nombreuses fonctions de barrière de protection. Les majoritaires sont les kératinocytes qui, par leurs processus de
25 prolifération/différenciation, aboutissent à la formation de la couche cornée connue pour son aspect et ses propriétés hydrophobes, compactes et étanches. Le rôle majeur de l'épiderme est d'apporter à la peau et donc au corps humain une première ligne de protection contre les agressions extérieures, comme les agressions physiques, chimiques, hydriques et
30 bactériologiques. Le rôle majeur de l'épiderme est donc d'apporter à la peau, via la différenciation et le stratum corneum, une première ligne de

protection contre les agressions, notamment physiques, chimiques, thermiques, hydriques, bactériologiques.

En position intermédiaire, le derme est un tissu conjonctif investi majoritairement de fibroblastes et de protéines matricielles donnant à la
5 peau ses qualités de compressibilité et d'élasticité connues. Au sein de la trame conjonctive, s'intercalent aussi d'autres cellules et structures, tel un important réseau circulatoire et nutritif, constitué des vaisseaux sanguins et des capillaires lymphatiques, ainsi que les annexes épidermiques (poils, ongles, glandes pilosébacées et glandes sudoripares) qui prennent
10 naissance dans le derme profond.

L'hypoderme, situé en profondeur et constitué en majeure partie de lobules graisseux (adipocytes), assure une fonction de support primaire, de protection mécanique et thermique et joue aussi un rôle de stockage des réserves énergétiques rapidement mobilisables pour tous les besoins
15 biologiques, comme par exemple le renouvellement cellulaire, la défense de l'organisme ou la contraction musculaire.

La différenciation kératinocytaire est une maturation orientée des kératinocytes épidermiques en cornéocytes (kératinocytes de la couche cornée) durant laquelle les cellules changent de taille, de morphologie, de
20 composition biochimique, de nature membranaire, d'activité biologique. Les cornéocytes sont des kératinocytes morts anucléés, qui s'empilent à la surface de la peau, avant de desquamer. Ils forment ainsi une couche compacte et très hydrophobe à travers de laquelle la pénétration d'agents exogènes ou les déperditions hydriques ne sont normalement pas
25 possibles. Ce processus de différenciation s'accompagne aussi de modifications des composantes et de structures cellulaires comme les jonctions interkératinocytaires qui sont de plus en plus représentées en fonction de la différenciation.

La différenciation kératinocytaire et tous les mécanismes
30 l'accompagnant sont très fortement calcium-dépendante.

Les jonctions intercellulaires sont des zones caractéristiques des membranes des cellules épithéliales qui permettent une adhérence forte des cellules entre elles. Elles représentent des zones d'interaction de la membrane plasmique avec le cytosquelette et de fait, des zones de communication intercellulaire. On peut les subdiviser en trois catégories : jonctions d'ancrage, jonctions communicantes et jonctions imperméables.

Les jonctions d'ancrage sont des structures qui joignent mécaniquement les cellules entre elles avec des arrangements intracytoplasmiques plus ou moins complexes. Ce sont les jonctions intermédiaires / jonctions adhérentes (*zonula adherens*) directement responsables du maintien de la forme cellulaire et directement impliquée dans la communication puisque à l'origine de nombreux signaux cellulaires; et les desmosomes et hemidesmosomes qui assurent une adhérence solide et durable en agissant comme un "bouton-pression" (jonctions prédominantes dans la peau et les plus solides). Participant directement à la fonction barrière de l'épiderme, les jonctions interkératinocytaires sont impliquées dans la régulation de l'hydratation de la peau et dans la protection de celle-ci.

La différenciation kératinocytaire s'accompagne aussi d'un changement morphologique des cellules et d'une évolution de leurs membranes. Celles-ci adoptent une nature céramidique au cours de la différenciation. Une enzyme, la transglutaminase (présente dans les couches granuleuses de l'épiderme) assure l'initiation de cette transformation fondamentale. Grace à elle, la composante lipidique augmente donc au cours de la différenciation terminale, assurant ainsi une barrière hydrophobe progressive jusqu'à la surface de l'épiderme. Ainsi les échanges in/out (perte en eau) et out/in (pénétration d'agents ou de microorganismes hydrophiles) sont très limités. D'où le rôle de fonction barrière physique générale de l'épiderme et de la peau.

La fonction barrière de l'épiderme est essentielle. Celle-ci a tendance à s'altérer avec l'âge ou dans certaines situations transitoires, provoquant des défauts de desquamation, dartres, aspect sec et inhomogène, altération du teint et de la couleur. La renforcer est donc un processus anti-
5 âge et un processus favorisant l'hydratation et la fonction barrière de la peau ; pour des bénéfices cosmétiques de lissage, d'éclat, de teint et de couleur homogène.

La solution cosmétique la plus courante est physique, il s'agit de renforcer la barrière de surface par un apport lipidique. Mais celle-ci est
10 transitoire et manque d'efficacité car elle n'influence pas directement le processus biologique naturel de différenciation épidermique. Les molécules de la famille des rétinoïdes influencent directement ce processus mais en provoquant aussi une réaction inflammatoire. De plus, ces molécules ne sont pas d'origine naturelle.

15 Il existe donc un réel besoin de fournir des compositions et des procédés de traitements cosmétiques permettant de renforcer la fonction barrière de la peau grâce à des principes actifs d'origine naturelle efficaces durablement.

20 **Description de l'invention**

La présente invention a précisément pour but de répondre à ces besoins et inconvénients de l'art antérieur.

Les inventeurs sont les tout premiers à avoir mis en évidence que l'utilisation d'un extrait de *Carpobrotus edulis* permet précisément de
25 répondre efficacement au besoin précité.

Le genre *Carpobrotus* appartient à la famille des Aizoaceae (ou Mésembryanthémaceae) qui comprend 29 espèces dont 23 de la république sud-africaine. Les autres sont originaires du Chili ou de Californie (Delange Y., 2011, Edition Eugen Ulmer, Plantes succulentes,
30 [1]).

Ce sont des plantes rampantes à feuilles succulentes de section triangulaire. Du grec, karpos signifie fruit et brota signifie comestible. *Carpobrotus edulis* est aussi appelée griffe de sorcière en raison de la forme de ses feuilles ou figue des Hottentots en raison de ses fruits charnus comestibles ([1]). Les feuilles et la pulpe des feuilles de *Carpobrotus* sp. renferment de nombreux tanins, flavonoïdes et acides organiques (Van der Watt E., Pretorius JC., 2001, 76, 87-91, Journal of Ethnopharmacology, Purification and identification of active antibacterial components in *Carpobrotus edulis* L. ([2]); Falleh H., Oueslati S., and all., 2011, 127, 1732-1738, Food Chemistry, LC/ESI-MS/MS characterization of procyanidins and propelargonidins responsible for the strong antioxidant of the edible halophyte *Mesembryanthemum edule* L. ([3]); Falleh H., Ksouri R., and all., 2012, 11, 2, 243-249, Tropical journal of pharmaceutical research, Ultrasound-assisted extraction : Effect of extraction time and solvent power on the levels of polyphenols and antioxidant activity of *Mesembryanthemum edule* L. Aizoaceae shoots ([4]); Van Wyk BE, Van Oudtshoorn B., Gericke N., 2009, 2eme édition, Medicinal Plants of South Africa ([5])).

Traditionnellement, le jus des feuilles est utilisé comme antiseptique pour les infections de la bouche et de la gorge ainsi qu'en traitement contre les sinusites, diarrhées, l'eczéma infantile et la tuberculose. Le jus est également appliqué pour apaiser les démangeaisons, les piqûres, les blessures et les brûlures ([5]). Les tanins confèrent aux feuilles des propriétés astringentes. Quelques études scientifiques ont également démontré, en prise orale des propriétés antiseptiques et *in vitro* des propriétés antimicrobiennes et antioxydantes ([2]); Falleh H., Riadh K., 2009, 47, 2308-2313, Food and chemical toxicology, Interspecific variability of antioxidant activities and phenolic composition in *Mesembryanthemum* genus ([6]) ; Bouftira I., Chedly A., Souad S., 2012, 2, 359-365, Advances in chemical engineering and science, Antioxydant and antibacterial properties of *mesembryanthemum crystallinum* and *carpobrotus edulis*

extracts ([7]) ; Couplan F., 2011, Editions Sang de la Terre, Mangez vos soucis ([8])).

En cosmétique, le document WO2007144723 décrit l'utilisation d'un extrait de *Carpobrotus edulis* en tant qu'agent contre les démangeaisons et/ou anti-inflammatoires sur des peaux ayant subi une agression
5 extérieure, notamment due au soleil, à une piquûre. Toutefois, ce document ne décrit pas d'effet sur la différenciation des kératinocytes épidermiques.

Les inventeurs ont, de manière inattendue, mis en évidence qu'un extrait de *Carpobrotus edulis* possède au moins l'un des effets suivants :
10 renforcer et/ou améliorer la différenciation épidermique, améliorer la différenciation des kératinocytes, améliorer la fonction barrière et l'hydratation de l'épiderme. Avantageusement, l'extrait permet d'apporter notamment un effet sur la surface de la peau, d'éclat, de lissage, de douceur, d'amélioration du teint et d'aspect général de la peau.

Ainsi, un premier objet de l'invention se rapporte à l'utilisation d'un extrait de *Carpobrotus edulis* en tant qu'agent cosmétique pour améliorer l'aspect de la peau par stimulation de la synthèse des protéines impliquées dans la différenciation épidermique et/ou stimulation de la transglutaminase et/ou stimulation de la synthèse de lipides membranaires
15 par les kératinocytes.

On entend par « améliorer l'aspect de la peau », au sens de la présente invention, tout effet permettant d'obtenir un avantage sur l'aspect de la peau par rapport à l'aspect de la peau avant utilisation de l'extrait selon l'invention. A titre d'exemple, l'amélioration de l'aspect de la peau
25 peut être une amélioration d'au moins une caractéristique de la surface de la peau choisie parmi l'éclat, le lissage, la douceur, la couleur et le teint.

On entend par « stimulation de la synthèse des protéines impliquées dans la différenciation épidermique », au sens de la présente invention, la stimulation des cellules épidermiques pour produire des protéines permettant, directement ou indirectement, aux cellules de l'épiderme
30 particulièrement aux kératinocytes, de changer de taille et/ou de

morphologie et/ou de composition biochimique et/ou de nature membranaire et/ou d'activité biologique. Ces protéines impliquées dans la différenciation épidermique peuvent être par exemple la kératine1 (kératine présente dans les kératinocytes différenciés), l'involucrine (protéine présente dans les kératinocytes différenciés de la couche granuleuse), la kalikréine1 (enzyme de desquamation), la Fatty Acid Binding Protein (protéine impliquée dans la synthèse des lipides de surface), la Sulfotransferase (enzyme impliquée dans la synthèse des lipides de surface), cette liste n'étant pas limitative.

10 On entend par « stimulation de la transglutaminase », au sens de la présente invention, une activité de la transglutaminase augmentée qualitativement ou quantitativement par rapport à son activité avant utilisation de l'extrait selon l'invention.

15 On entend par « stimulation de la synthèse de lipides membranaires par les kératinocytes » une production de lipides membranaires par les kératinocytes augmentée qualitativement ou quantitativement par rapport à une production avant utilisation de l'extrait selon l'invention.

L'utilisation de l'extrait selon l'invention peut prévenir et/ou atténuer les effets de l'âge sur la peau.

20 On entend par « effets de l'âge sur la peau », tout signe provoqué par le vieillissement, éventuellement prématuré, d'un individu, comme par exemple les rides, les ridules, la sécheresse cutanée, la perte d'élasticité de la peau, le ternissement de la peau, l'affaissement de la peau, l'apparition de taches pigmentaires, cette liste n'étant pas limitative.

25 L'utilisation de l'extrait selon l'invention peut hydrater la peau.

On entend par « hydrater la peau », au sens de la présente invention, un apport de nutriments, notamment d'eau, qualitatif ou quantitatif, augmenté par rapport à avant utilisation de l'extrait selon l'invention.

30 L'utilisation de l'extrait selon l'invention peut améliorer et/ou accélérer, qualitativement ou quantitativement, la différenciation épidermique.

On entend par « différenciation épidermique », au sens de la présente invention, tout changement de taille et/ou de morphologie et/ou de composition biochimique et/ou de nature membranaire et/ou d'activité biologique des cellules de l'épiderme comme les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

L'utilisation de l'extrait selon l'invention peut renforcer la fonction barrière de l'épiderme.

On entend par « renforcer la fonction barrière de l'épiderme », au sens de la présente invention, la restauration ou le maintien d'un niveau normal des échanges in/out (perte en eau) et out/in (pénétration d'agents ou de microorganismes hydrophiles) de la peau.

L'extrait utilisé dans l'invention peut être un extrait de tout ou partie de la plante. Il peut s'agir d'un extrait issu de la plante entière. Alternativement, il peut s'agir d'un extrait de racine. Alternativement, il peut s'agir d'un extrait d'une partie aérienne de *Carpobrotus edulis*. Dans ce cas, cette partie peut être choisie parmi la fleur, le fruit, la tige et la feuille, ou un de leurs mélanges.

Plus particulièrement, il peut s'agir d'un extrait de plusieurs parties aériennes entières non fleuries, comme un mélange de feuilles et de tiges.

Quelle que soit l'utilisation envisagée, l'extrait de *Carpobrotus edulis* peut être obtenu par tout procédé connu de l'homme du métier.

L'extrait de *Carpobrotus edulis*, peut être un extrait obtenu par pressage seul (sans solvant) ou être un extrait aqueux, alcoolique ou hydroalcoolique. Par exemple, la composition peut comprendre tout ou partie des composés hydrophiles et/ou hydrosolubles qui sont présents dans la plante, en particulier dans les feuilles de la plante, et qui en sont extraits au moyen d'un solvant choisi parmi l'eau, les alcools, et les mélanges de ces solvants. Les alcools employés peuvent être des monoalcools et/ou des polyols, par exemple des diols ou triols, tels que les glycols et le glycérol. L'eau employée peut être l'eau constitutive de la

plante. Par eau constitutive de la plante, on entend l'eau naturellement contenue dans les tissus végétaux.

A titre d'exemple, l'extrait peut être obtenu en employant comme solvant d'extraction de l'eau, ou un alcool, ou un mélange de plusieurs
5 alcools, ou un mélange d'eau et d'au moins un alcool. Par exemple, l'extrait peut être un extrait aqueux des parties aériennes non fleuries, comme la tige ou la feuille, ou leur mélange.

Le solvant d'extraction employé pour préparer l'extrait utilisé dans le cadre de la présente invention peut être choisi parmi l'éthanol, le propylène
10 glycol, le butylène glycol, le dipropylène glycol, le méthylpropanediol, le propane-1,3-diol, la glycérine, l'eau, l'eau constitutive de la plante ou un mélange de ces solvants. Les mélanges de ces solvants peuvent-être réalisés dans toutes les proportions possibles.

L'extrait de *Carpobrotus edulis* peut être obtenu à partir d'une ou
15 plusieurs parties aériennes (feuilles, tiges, fleurs ou fruit) de la plante fraîche, ou de la plante cryobroyée, ou de la plante congelée, ou de la plante ayant subi une ou plusieurs étapes de congélation/décongélation, ou de la plante séchée. La plante peut être non broyée (entière), broyée ou coupée préalablement.

20 Selon un mode d'obtention de l'extrait, la plante ainsi préparée peut être mise en contact avec un solvant du type précité, préférentiellement un mélange eau/alcool. L'extraction peut être conduite en mélangeant le broyat et le solvant et en soumettant ce mélange à une agitation de façon à optimiser les échanges entre le broyat et le solvant d'extraction.
25 L'extraction peut être conduite à une température de 40 à 80°C, et pendant une durée de l'ordre de 1 à 4 heures. Il est à noter que l'extrait employé dans la présente invention peut être purifié préalablement à sa mise en œuvre dans la composition. Cette purification peut par exemple être effectuée par extraction liquide-liquide, par précipitation ou par
30 chromatographie préparative.

Selon un autre mode d'obtention de l'extrait, le procédé de préparation de l'extrait peut ne pas mettre en œuvre de solvant. En effet, l'eau présente dans une ou plusieurs parties aériennes, par exemple le fruit, les feuilles, les tiges, ou les fleurs de *Carpobrotus edulis*, dite constitutive, peut suffire à solubiliser les molécules extractibles. L'extraction de *Carpobrotus edulis* peut être conduite par pressage mécanique ou par centrifugation de la plante par exemple fraîche, cryobroyée, congelée, ou congelée/décongelée, préalablement broyée ou entière, de manière à laisser s'écouler l'eau constitutive et ainsi épuiser le contenu des tissus de la plante. A l'issue de cette étape, une enzyme ou un mélange d'enzymes peut être ajouté pour lyser tout ou partie des éléments solides végétaux présents dans l'extrait brut précédemment obtenu.

L'extrait brut peut être éventuellement filtré préalablement à son emploi dans la composition de l'invention. Il est à noter que l'extrait employé dans la présente invention peut être purifié et/ou concentré préalablement à sa mise en œuvre dans la composition. Cette purification et/ou concentration peut par exemple être effectuée par extraction liquide-liquide, par précipitation, par chromatographie préparative, par ultrafiltration ou par osmose inverse. Le filtrat peut être soit utilisé tel quel, soit stabilisé par rajout de glycérine, soit séché. Il peut par exemple être séché par évaporation sous vide, par atomisation, par lyophilisation ou par tout autre moyen approprié connu de l'homme du métier.

Dans ce mode de réalisation, l'extrait employé peut se présenter préférentiellement sous la forme d'une dispersion ou d'une solution dans un milieu liquide.

Dans un autre mode de réalisation, un procédé de préparation d'un extrait de *Carpobrotus edulis* peut comprendre les étapes suivantes :

- mise en contact de parties aériennes de *Carpobrotus edulis* avec un solvant polaire précité ou pressage ou broyage

- d'une ou des parties aériennes de *Carpobrotus edulis* (extrait aqueux),
- éventuellement centrifugation,
 - éventuellement chauffage,
 - 5 – éventuellement agitation,
 - éventuellement enzymolyse,
 - éventuellement refroidissement,
 - filtration du mélange, le filtrat constituant l'extrait de *Carpobrotus edulis*,
 - 10 – éventuellement stabilisation ou séchage du filtrat obtenu.

Dans le cadre de l'invention, l'agent cosmétique s'entend d'un agent à visée exclusivement esthétique, à l'exclusion de toute utilisation thérapeutique.

15 Un autre objet de l'invention se rapporte à une composition cosmétique ou dermatologique comprenant un extrait de *Carpobrotus edulis*. et un véhicule cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, ladite composition comprenant 0,0001 à 5 % en poids dudit extrait de *Carpobrotus sp.* par rapport au poids total de la composition, la valeur de 1% étant exclue.

20 Toutes les caractéristiques de l'extrait de *Carpobrotus edulis* mentionnées ci-avant pour l'utilisation de l'invention, ainsi que toutes les caractéristiques de l'utilisation de l'extrait décrites ci-avant, s'appliquent mutatis mutandis à la composition de l'invention.

25 On entend par « composition cosmétique », dans la présente invention, toute composition à visée cosmétique, c'est à dire esthétique, une composition pouvant être mise en contact avec les parties superficielles du corps humain, par exemple l'épiderme, les systèmes pileux et capillaires, les organes externes, les dents et les muqueuses externes. Avantageusement, une composition cosmétique permet,

30 exclusivement ou principalement de les protéger, parfumer, maintenir en bon état, modifier leur aspect ou en corriger les défauts superficiels.

Dans la présente, on entend par « composition dermatologique » toute composition à visée dermatologique c'est à dire une composition pouvant être mise en contact avec les parties superficielles du corps humain, pour un traitement de la peau, des muqueuses et des phanères, ongles, cheveux, poils.

Par « véhicule cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable », on entend un véhicule adapté pour une utilisation en contact avec des cellules humaines et animales cutanées, en particulier les cellules de l'épiderme, sans toxicité, irritation, réponse allergique induite et similaire, et proportionné à un rapport avantage/risque raisonnable.

Le véhicule cosmétiquement acceptable peut être choisi parmi l'eau, l'allantoïne, la glycérine, le méthylpropanediol, cette liste n'étant pas limitative.

La composition de l'invention peut être obtenue par tout procédé approprié connu de l'homme du métier pour la fabrication d'une composition cosmétique. Il peut s'agir, par exemple d'un simple mélange. Il peut s'agir également, par exemple, d'un procédé comprenant une étape d'incorporation d'une phase interne dans une phase externe au moyen d'un émulseur, par exemple d'une turbine de type rotor-stator. Il peut s'agir également par exemple d'un procédé utilisant la Température d'Inversion de Phase (TIP), ce procédé étant classiquement utilisé par l'homme de l'art pour obtenir des émulsions huile dans eau dont les gouttelettes dispersées sont particulièrement fines, par exemple avec un diamètre de 0,1 à 1 μm .

Selon l'invention, la composition cosmétique ou dermatologique peut comprendre de 0,0001 à 5 % en poids d'extrait de *Carpobrotus edulis*, par exemple, la composition peut comprendre de 0,0001 à 1%, la valeur de 1% étant exclue, ou entre 0,0001% et 3 %, la valeur de 1% étant exclue, ou de 0,001 à 3 %, la valeur de 1% étant exclue, ou de 0,0005 à 0,5 %, la valeur de 1% étant exclue, ou de 0,001 à 1 %, la valeur de 1% étant exclue, ou de 0,01 à 1 %, la valeur de 1% étant exclue, ou de 0,05 à 5%, la valeur de

1% étant exclue, en poids d'extrait de *Carpobrotus edulis* par rapport au poids total de la composition.

La composition cosmétique ou dermatologique de la présente invention peut se trouver sous toute forme appropriée pour une application cosmétique ou dermatologique. Avantageusement, la composition est une composition à usage topique.

Il peut s'agir par exemple d'une composition sous une forme choisie dans le groupe comprenant une émulsion huile dans eau ou eau dans huile ou un mélange de ces émulsions.

Selon l'invention, la composition cosmétique ou dermatologique peut par exemple se trouver sous une forme choisie dans le groupe comprenant un gel aqueux ou hydroalcoolique, une crème aqueuse ou hydroalcoolique et une lotion aqueuse ou hydroalcoolique. Ces formulations utilisables pour la mise en œuvre de la présente invention sont connues dans l'état de la technique par les formulateurs. Dans ces exemples de composition, il suffit d'ajouter l'extrait de *carpobrotus* de la présente invention pour obtenir une composition conforme à la présente invention.

Selon l'invention, la composition peut être sous une forme choisie parmi un onguent, une crème, une huile, un lait, une pommade, une poudre, un tampon imbibé, une solution, un gel, un sérum, un baume, un beurre, une lotion, une suspension, un savon ou une émulsion.

L'extrait de la présente invention peut être utilisé dans une composition cosmétique ou dermatologique seul ou en combinaison avec d'autres substances ou ingrédients actifs ou inactifs cosmétiquement ou dermatologiquement. Les substances ou ingrédients inactifs sont ceux qui n'agissent pas cosmétiquement ou dermatologiquement. Il s'agit des éléments de la composition permettant notamment d'accompagner l'extrait, de constituer une formulation particulière, de conserver l'extrait actif dans le temps, cette liste n'étant pas limitative. En résumé de tout produit de base pouvant se trouver dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques classiques. Par opposition, les substances ou ingrédients

actifs sont ceux qui dans l'application cosmétique ou dermatologique visée ont une action esthétique et/ou médicale.

Ainsi, l'extrait de *Carpobrotus edulis* de la présente invention, peut être la seule substance ou ingrédient actif d'une composition, ou il peut
5 être associé à d'autres substances ou ingrédients actifs d'une composition cosmétique ou dermatologique.

Un autre objet de l'invention se rapporte à un dispositif pouvant se présenter sous une forme choisie parmi un pot, un flacon-pompe, une lingette, un masque, un dispositif transdermique, un patch, un spray, une
10 capsule ou une gélule, ledit dispositif comprenant un extrait ou une composition selon l'invention.

Un autre objet de l'invention se rapporte à un procédé de soin cosmétique ou dermatologique pour améliorer l'aspect de la peau, par exemple pour un effet anti-âge et/ou hydratant, notamment permettant de
15 stimuler la synthèse des protéines impliquées dans la différenciation épidermique, de stimuler la transglutaminase et/ou de stimuler la synthèse de lipides membranaires par les kératinocytes, comprenant une application sur la peau d'une composition selon l'invention.

Avantageusement, le procédé permet d'améliorer la surface de la
20 peau, l'éclat, le lissage, la douceur, le teint et l'aspect général de la peau, ou toute caractéristique relative à l'utilisation de l'extrait telle que mentionnée ci-avant.

Dans le cadre des procédés cosmétiques selon l'invention, ou de l'utilisation selon l'invention, l'utilisation s'entend d'une utilisation non-
25 thérapeutique, par exemple pour le traitement des peaux normales, c'est-à-dire des peaux ne présentant ou n'étant pas susceptible de présenter un état pathologique. Il peut également s'agir de peaux ne présentant pas de trace visible ou perceptible d'une agression extérieure, comme des démangeaisons, des coups de soleil, des brûlures, des piqûres, des signes
30 d'inflammation, de plaie, cette liste n'étant pas limitative.

De préférence, toute utilisation cosmétique et tout procédé cosmétique selon l'invention sont respectivement des utilisations cosmétiques non-thérapeutiques et procédés cosmétiques non-thérapeutiques.

5 Un autre objet de l'invention se rapporte à une composition dermatologique telle que définie ci-avant, pour son utilisation dans un produit dermatologique destiné à l'amélioration de l'aspect de la peau d'un sujet.

10 D'autres avantages pourront encore apparaître à l'homme du métier à la lecture des exemples ci-dessous, donnés à titre illustratif

EXEMPLES

15 Exemple 1 : Préparation de l'extrait de *Carpobrotus edulis*

Dans les exemples suivants, l'extrait de *Carpobrotus edulis* a été préparé comme suit. Les parties aériennes entières non fleuries (mélange de feuilles et tiges) de *Carpobrotus edulis* ont été congelées puis décongelées, pour être pressées mécaniquement. L'extrait aqueux ainsi
20 obtenu (extrait brut) a ensuite été filtré jusqu'à une filtration stérilisante.

Exemple 2 : Effet de l'extrait de *Carpobrotus edulis* sur les protéines impliquées dans la différenciation des kératinocytes

25 Différentes études ont été réalisées sur des kératinocytes humains normaux, obtenus à partir de plasties abdominales, ensemencés en monocouche (réf. : NHEK341) dans les conditions de culture adéquates, à savoir dans un milieu KSFM (keratinocytes serum free medium, KSFM invitrogen) à une température de 37°C, sous atmosphère à 5% de CO₂ et
30 saturée en humidité. Après 24h, le milieu a été remplacé par du milieu

contenant l'extrait de *Carpobrotus edulis* (0,02%) ou l'élément de référence (CaCl₂ à 1,5mM, induisant la différenciation). 24h après, les cultures ont été arrêtées et l'expression des marqueurs d'intérêt (PCR-array mQPA H-NHEK-64) a été évaluée par RT-PCR sur les ARNm extraits des tapis cellulaires.

Les données du tableau I ci-dessous concernent le pourcentage de viabilité des kératinocytes ayant subi différents traitements.

Tableau I :

	ARN stimulé (>200%)	ARN réprimé (<50%)	Implications
<i>Carpobrotus edulis</i>	K1, Involucrine	-	amélioration de la différenciation
	Desmogléine 1		protéines de structures des desmosomes, fonction barrière
	Kalikréine 7		desquamation
	Fatty Acid BP Sulfotransferase		synthèse des lipides hydratation/nutrition

Les marqueurs listés dans le tableau ont été significativement surexprimés par le traitement et sont impliqués dans la différenciation, dans la desquamation, d'une façon générale dans la fonction barrière de l'épiderme.

Exemple 3 : Effet de l'extrait de *Carpobrotus edulis* sur la transglutaminase

La différenciation des kératinocytes épidermiques humains normaux (KHN) est étudiée par la mesure de l'expression de la transglutaminase.

Les transglutaminases I et III catalysent la formation des enveloppes cornées durant la différenciation des kératinocytes en stabilisant les structures par polymérisation de différentes protéines. La différenciation a été étudiée par la mesure de l'incorporation de l'une d'elles, la cadavérine, couplée à un marqueur fluorescent pour la détection. Le rapport de l'incorporation de la fluorescéine-cadavérine sur la quantité de protéines renseigne sur l'activité de la transglutaminase par unité de cellules en fonction du traitement réalisé.

Le rapport de la viabilité cellulaire sur la quantité de protéines confirme que le résultat d'activité métabolique cellulaire est bien indépendant du nombre de cellules.

Le rapport de l'incorporation de la fluorescéine sur la viabilité cellulaire : il s'exprime en ng de FC (fluorescéine-cadavérine) incorporé / μg de résorufine produite et il donne le taux de différenciation réel des KHN, permettant de comparer les conditions entre elles. Le calcul du pourcentage de différenciation des cellules pour un actif par rapport à son témoin solvant est ensuite réalisé.

Les kératinocytes ont étéensemencés en monocouche selon les conditions définies dans l'exemple précédant. Le traitement est réalisé par l'extrait de *Carpobrotus edulis* (0,1%) ou par la référence négative (le rétinol, 10^{-6}M). Après les 10 et 12 jours de traitement, les analyses sont réalisées.

Les résultats obtenus sont validés par la présence du témoin de prolifération (T prolif), pour lequel est obtenu le plus faible taux d'incorporation de fluorescéine-cadavérine par rapport à la quantité totale de cellules. En opposition, le témoin de différenciation (T diff) présente un taux en moyenne 3 fois plus important à J12 (soit après 12 jours de traitement). Le rétinol, utilisé comme molécule de référence négative,

valide le modèle puisqu'il ralentit l'incorporation de FC ainsi que la mortalité cellulaire par rapport au témoin éthanol (T EtOH).

L'extrait de *Carpobrotus edulis* stimule la différenciation des cellules jusqu'à +152% pour une concentration de 0,1% après 10 jours de traitement, comme le montre le tableau II:

Tableau II :

		Incorporati on de FC (en ng de FC/ μ g de protéines)	Viabilité cellulaire (en μ g de resorufin/ μ g de protéines)	Incorpora tion de FC/ Viabilité cellulaire	(différenciati on/ témoin corresponda nt) Gain en %	
Témoin de prolifération	J10	0,0013	0,0502	0,0262	0,0	
	J12	0,0019	0,0501	0,0379	0,0	
Témoin de différenciation	J10	0,0012	0,0135	0,0911	+247,9	Par rapport Au T prolif
	J12	0,0076	0,0067	1,1371	+2902,3	
Rétinol 10^{-6} M	J10	0,0004	0,0188	0,0207	-86,8	Par rapport au T EtOH
	J12	0,0005	0,0183	0,0270	-98,3	
Ethanol $2 \cdot 10^{-2}$ %	J10	0,0019	0,0120	0,1568	+72,2	Par rapport au T Diff
	J12	0,0078	0,0049	1,5722	+38,3	
Carpobrotus à 0,1%	J10	0,0023	0,0099	0,2297	+152,2	Par rapport au T Diff
	J12	0,0089	0,0054	1,6527	+45,3	

10

Exemple 4 : Effet de l'extrait de *Carpobrotus edulis* sur la synthèse des lipides kératinocytaires

15 Les kératinocytes humains normaux sontensemencés en plaques 24 puits (Costar-Corning Incorporated, réf 3524) comme précédemment en

KSFM complet (Invitrogen), c'est à dire supplémenté des 50 µg/ml de BPE (invitrogen) et des 5 ng/ml d'EGF (invitrogen). Chaque condition est réalisée en quadruplicat, et les traitements sont effectués dans 3 milieux de culture différents :

5 - Milieu de prolifération (KSFM, Keratinocyte Free Medium, Invitrogen)

 - Milieu de "faible" différenciation = milieu de prolifération + 1mM de Butyrate de sodium + 0,9mM de chlorure de calcium (CaCl₂) = diff 1

10 - Milieu de "forte" différenciation = milieu de prolifération + 1mM de Butyrate de sodium + 1,5mM de chlorure de calcium (CaCl₂) = diff 2

Le nombre de plaques est alors doublé afin de pouvoir réaliser 2 temps de lecture.

15 A J6, lorsque les KHN sont à 90-95% de confluence, les actifs sont mis au contact des cellules dans les milieux cités ci-dessus, soit :

 Une partie des plaques reste en milieu de prolifération avec :

 - l'actif dilué à deux concentrations et le témoin milieu seul

 Une partie des plaques est passée en milieu diff 1 :

 - l'actif dilué à deux concentrations et le témoin milieu seul

20 Une partie des plaques est passée en milieu diff 2 :

 - l'actif dilué à deux concentrations et le témoin milieu seul

L'extrait de *Carpobrotus edulis* est testé à 5 et 0,5%.

25 A J9 et J10 de prolifération (soit J3 et J4 de différenciation), une mesure de l'activité mitochondriale est effectuée par la méthode colorimétrique au WST-1 (Roche Diagnostics, réf 1644807) afin d'évaluer la viabilité cellulaire. L'utilisation de ce réactif non cytotoxique permet d'effectuer un second dosage sur les cellules. Une coloration au NileRed (nom commercial : AdipoRed®, Lonza, réf PT-7009) est alors réalisée pour
30 quantifier les lipides et plus particulièrement les triglycérides.

Il est alors possible de corrélér le taux de lipides mesuré à la quantité cellulaire présente, comme le montre les tableaux III, IV et V :

5 Tableau III : expression moyenne des lipides en milieu de prolifération (%)

Jour de différenciation	3	4
Témoin	Fixé à 100	
Extrait de <i>Carpobrotus</i> 5% (v/v)	531	273
Extrait de <i>Carpobrotus</i> 0,5% (v/v)	206	167

10 Tableau 2 : expression moyenne des lipides en milieu de "faible" différenciation (%)

Jour de différenciation	3	4
Témoin	Fixé à 100	
Extrait de <i>Carpobrotus</i> 5% (v/v)	406	256
Extrait de <i>Carpobrotus</i> 0,5% (v/v)	150	122

Tableau 3 : expression moyenne des lipides en milieu de "forte" différenciation (%)

Jour de différenciation	3	4
Témoin	Fixé à 100	
Extrait de <i>Carpobrotus</i> 5% (v/v)	155	154
Extrait de <i>Carpobrotus</i> 0,5% (v/v)	100	118

15

Dans toutes les conditions, l'extrait de *Carpobrotus edulis* stimule la synthèse des lipides kératinocytaires, participant ainsi à la barrière lipidique de surface, à la rétention de l'eau, à la limitation de la PIE (Perte Insensible en Eau) ; à la fonction barrière de l'épiderme d'une façon générale.

20

Exemple 5 : Formulation de l'extrait de *Carpobrotus edulis* dans un soin de type sérum

25

Composants	Pourcentage (% en poids)
Eau	Qsp 100
Glycérine	5,000
Jus de feuilles d' <i>Aloe barbadensis</i>	4,000
Sorbitol	4,000
Huile de noix de coco hydrogénée	3,000
Alcool	2,800
Polymère croisé de Polydimethylsiloxane (PDMS) et Polydimethylsiloxane (PDMS)	2,400
Sel de sodium d'acide carbonique pyrrolidone	2,000
Stéarate de sorbitane	1,700
Extrait d' <i>Acer saccharum</i>	1,400
Beurre de <i>Butyrospermum parkii</i>	1,100
Extrait de feuille d' <i>Agave tequilana</i>	1,000
Ceteth-20	0,700
Alcool stéarylique (Octadécanol)	0,700
Extrait de <i>Carpobrotus edulis</i>	1,000
Parfum	0,400
Acide salicylique	0,300
Gomme de xanthane	0,300
Acide sorbique	0,150
Soude	0,120
Acétate de tocophérol	0,100
Mangiférine	0,004

Exemple 6 : Formulation de l'extrait de *Carpobrotus edulis* dans un soin de jour

Composants	Pourcentage (% en poids)
Eau	Qsp 100
Glycérine	5,000
Cocoate d'ethylhexyle	5,000
Méthylpropanediol	4,000
Alcool cétylique	3,500
Stéarate de glycérol et stéarate de poly éthylène glycol-100	3,500
Huile de Cocotier	3,000
Huile de graines de <i>Helianthus annuus</i>	3,000
Myristate de myristyle	2,000
Huile de graines de sésame	2,000
Acide stéarique	1,500
Eau d' <i>Hamamelis virginiana</i>	1,100

Stéarate de glycérol AE	1,000
2-phénoxyéthanol	0,600
Extrait de <i>carpobrotus edulis</i>	1,000
Parfum	0,500
Eau et glycérine et alcool et extrait de fleur de <i>Calendula officinalis</i>	0,500
Gomme de xanthane	0,150
Polymère croisé d'Acrylates / acrylate d'alkyle C10-30	0,100
Acide sorbique	0,100
Allantoïne	0,100
Acétate de tocophérol	0,100
Soude	0,030
EDTA tétrasodique	0,025
Mangiférine	0,004

Exemple 7 : Formulation de l'extrait de *Carpobrotus edulis* dans un soin de nuit

Composants	Pourcentage (% en poids)
Eau	Qsp 100
Glycérine	6,000
Alcool cétéarylique et Cetareth-33	4,200
Méthylpropanediol	4,000
Cocoate d'ethylhexyle	4,000
Huile de soja	4,000
Myristate de myristyle	3,000
Alcool cétylique	3,000
Huile de noix de coco hydrogénée	3,000
Polydimethylsiloxane (PDMS)	3,000
Mannuronate de méthylsilanol	3,000
Polyacyladipate-2 de bis-diglycyle	2,000
Lactate de sodium méthylsilanol	2,000
Stéarate de sorbitane	1,000
Beurre de <i>Butyrospermum parkii</i>	1,000
2-phénoxyéthanol	0,700
Extrait de <i>carpobrotus edulis</i>	1,000
Copolymère d'ammonium acryloyldiméthyltaurate / VP	0,500
Parfum	0,400
Linoléate d'éthyle	0,300
Gomme de xanthane	0,150
Acide sorbique	0,150
Allantoïne	0,100
EDTA tétrasodique	0,100

Acétate de tocophérol	0,100
Palmitate de rétinol	0,100
Extrait d' <i>Hippophae rhamnoides</i>	0,070
Soude	0,060
Mangiférine	0,004

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Delange Y., 2011, Edition Eugen Ulmer, Plantes succulentes.
- 5 [2] Van der Watt E., Pretorius JC., 2001, 76, 87-91, Journal of Ethnopharmacology, Purification and identification of active antibacterial components in *Carpobrotus edulis* L.
- [3] Falleh H., Oueslati S., and all., 2011, 127, 1732-1738, Food Chemistry,
10 LC/ESI-MS/MS characterization of procyanidins and propelargonidins responsible for the strong antioxidant of the edible halophyte *Mesembryanthemum edule* L.
- [4] Falleh H., Ksouri R., and all., 2012, 11, 2, 243-249, Tropical journal of
15 pharmaceutical research, Ultrasound-assisted extraction : Effect of extraction time and solvent power on the levels of polyphenols and antioxidant activity of *Mesembryanthemum edule* L. Aizoaceae shoots.
- [5] Van Wyk BE, Van Oudtshoorn B., Gericke N., 2009, 2eme édition,
20 Medicinal Plants of South Africa.
- [6] Falleh H., Riadh K., 2009, 47, 2308-2313, Food and chemical
toxicology, Interspecific variability of antioxidant activities and phenolic composition in *Mesembryanthemum* genus
25
- [7] Bouftira I., Chedly A., Souad S., 2012, 2, 359-365, Advances in chemical engineering and science, Antioxydant and antibacterial properties of *mesembryanthemum crystallinum* and *carpobrotus edulis* extracts
- 30 [8] Couplan F., 2011, Editions Sang de la Terre, Mangez vos soucis

REVENDICATIONS

1. Utilisation cosmétique d'un extrait de *Carpobrotus edulis* en tant qu'agent cosmétique pour améliorer l'aspect de la peau par stimulation de la synthèse des protéines impliquées dans la différenciation épidermique et/ou stimulation de la transglutaminase et/ou stimulation de la synthèse de lipides membranaires par les kératinocytes.
2. Utilisation selon la revendication 1, pour prévenir et/ou atténuer les effets de l'âge sur la peau.
3. Utilisation selon la revendication 1, pour hydrater la peau.
4. Utilisation selon la revendication 1, pour améliorer et/ou accélérer la différenciation épidermique.
5. Utilisation selon la revendication 1, pour améliorer au moins une caractéristique de la surface de la peau choisie parmi l'éclat, le lissage, la douceur et le teint.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit extrait est un extrait d'une partie aérienne de *Carpobrotus edulis* choisie parmi la fleur, la tige, le fruit et la feuille, ou un de leurs mélanges.
7. Composition cosmétique ou dermatologique comprenant un extrait de *Carpobrotus edulis* et un véhicule cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, ladite composition comprenant 0,0001 à 5 % en poids dudit extrait de *Carpobrotus edulis* par rapport au poids total de la composition, la valeur de 1% étant exclue.

8. Composition selon la revendication 7, ladite composition étant sous une forme choisie parmi un onguent, une crème, une huile, un lait, une pommade, une poudre, un tampon imbibé, une solution, un gel, un sérum, un baume, un beurre, une lotion, une suspension, un savon ou une émulsion.

9. Dispositif se présentant sous une forme choisie parmi un pot, un flacon-pompe, une lingette, un masque, un dispositif transdermique, un patch, un spray, une capsule ou une gélule, ledit dispositif comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8.

10. Procédé cosmétique pour améliorer l'aspect de la peau, comprenant une application sur la peau d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8.

11. Composition dermatologique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 7 ou 8, pour son utilisation dans un produit dermatologique destiné à l'amélioration de l'aspect de la peau d'un sujet.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 790642
FR 1361582

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 949 682 A1 (ROCHER YVES BIOLOG VEGETALE [FR]) 11 mars 2011 (2011-03-11) * le document en entier *	1-11	A61K8/97 A61K36/00 A61P17/00 A61Q19/00
X	JP 2013 155139 A (TOYO SHINYAKU CO LTD) 15 août 2013 (2013-08-15) * le document en entier *	1-3,5-11	
Y	-----	4	
X	JP 2012 224568 A (TOYO SHINYAKU CO LTD; NOKENDO CO LTD) 15 novembre 2012 (2012-11-15) * le document en entier *	1-3,5-11	
Y	-----	4	
X	ITO M ET AL: "Skin external preparation useful for improving rough skin, comprises Mesembryanthemum crystallinum extract", WPI / THOMSON,, vol. 2009, no. 13, 12 février 2009 (2009-02-12), XP002574225, * le document en entier *	1-3,5-11	
Y	-----	4	
X	JP 2013 213013 A (TOYO SHINYAKU CO LTD; EXSEEDS JAPAN CO LTD) 17 octobre 2013 (2013-10-17) * le document en entier *	1-3,5-11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61Q A61K
Y	-----	4	
X	JP 2009 029734 A (NIPPON MENAAGE KESHOHIN KK) 12 février 2009 (2009-02-12) * le document en entier *	1-3,5,6, 9-11	
Y	-----	4	
	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 mai 2014		Estañol, Inma	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 790642
FR 1361582

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	BOUFTIRA I ET AL: "Characterization of cosmetic cream with Mesembryanthemum crystallinum plant extract: influence of formulation composition on physical stability and anti-oxidant activity", INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, NL, vol. 30, no. 6, 1 janvier 2008 (2008-01-01), pages 443-452, XP009131193, ISSN: 0142-5463 * le document en entier *	1,2,6-8, 10,11	
Y	DETERS A M ET AL: "Time-dependent bioactivity of preparations from cactus pear () and ice plant () on human skin fibroblasts and keratinocytes", JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER IRELAND LTD, IE, vol. 142, no. 2, 5 mai 2012 (2012-05-05), pages 438-444, XP028498443, ISSN: 0378-8741, DOI: 10.1016/J.JEP.2012.05.014 [extrait le 2012-05-14] * le document en entier *	4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 mai 2014		Estañol, Inma	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1361582 FA 790642

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **08-05-2014**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2949682	A1	11-03-2011	AUCUN	

JP 2013155139	A	15-08-2013	AUCUN	

JP 2012224568	A	15-11-2012	AUCUN	

JP 2013213013	A	17-10-2013	AUCUN	

JP 2009029734	A	12-02-2009	AUCUN	
