

⑫ **BREVET D'INVENTION** **B1**

⑤④ Utilisation cosmétique d'un extrait d'immortelle comme agent éclaircissant de la peau.

②② Date de dépôt : 18.11.22.

③③ Priorité :

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *LABORATOIRES M&L société
anonyme* — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 24.05.24 Bulletin 24/21.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 08.11.24 Bulletin 24/45.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦② Inventeur(s) : PORTES Pascal, CENIZO Valérie et
ROUQUET Virginie.

⑦③ Titulaire(s) : *LABORATOIRES M&L société
anonyme.*

⑦④ Mandataire(s) : RENARD IP.



Description

Titre de l'invention : Utilisation cosmétique d'un extrait d'immortelle comme agent éclaircissant de la peau

DOMAINE DE L'INVENTION

[0001] La présente invention concerne l'utilisation cosmétique d'un extrait particulier d'immortelle comme agent éclaircissant de la peau.

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

[0002] Le mécanisme de pigmentation de la peau est un processus complexe de production de mélanine par les mélanocytes, qui sont des cellules spécialisées situées dans la couche basale de l'épiderme. Ce mécanisme fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

[0003] Tyrosine ---> Dopa ---> Dopachrome ---> Mélanine,

[0004] catalysées par la tyrosinase, qui est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions.

[0005] La couleur de la peau est principalement déterminée par la nature et la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Ces derniers peuvent être activés par des stimuli internes ou externes à produire de la mélanine dans des organelles spécialisés apparentés aux lysosomes appelés les mélanosomes. Après maturation, les mélanosomes périnucléaires sont transportés le long des microtubules et du cytosquelette d'actine jusqu'à la périphérie des dendrites des mélanocytes. Les mélanosomes, qui contiennent la mélanine, sont ensuite transférés aux kératinocytes adjacents.

[0006] Toute altération d'une étape de ce processus complexe peut aboutir à des troubles de la pigmentation de la peau. En particulier, une augmentation du nombre de mélanocytes actifs, et/ou une augmentation de la production de mélanine, et/ou une augmentation du transfert de mélanosomes des mélanocytes vers les kératinocytes peuvent conduire à une hyperpigmentation de la peau.

[0007] Ainsi, des facteurs environnementaux, génétiques et/ou hormonaux peuvent moduler la quantité, le type et la distribution de la mélanine dans la peau et/ou les cheveux, avec des conséquences cosmétiques et psychologiques importantes. Des taches plus foncées et/ou plus colorées peuvent ainsi apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains de certaines personnes au soleil. D'autres types d'hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire sont les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative. A l'inverse, une hypopigmentation de la peau peut être observée en cas d'exposition au soleil de cicatrices ou dans le cas de certaines leucodermies telles que le vitiligo. Dans ces situations, à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on

achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

- [0008] L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter tous ces défauts de pigmentation. Une substance est reconnue comme blanchissante ou dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse, et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine, soit en inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse, en particulier la tyrosinase, soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut alors être bloquée et ainsi assurer la dépigmentation, et donc l'éclaircissement de la peau.
- [0009] Pour traiter ces problématiques d'hyperpigmentations, on utilise aujourd'hui divers actifs cosmétiques tels que la vitamine C et ses dérivés, l'arbutine, l'acide azélaïque, l'acide glycolique, le n-butylrésorcinol (ou rucinol), l'hexylrésorcinol, ainsi que le glutathion et ses dérivés. Ces composés présentent différents modes d'action, parmi lesquels l'inhibition de l'activité de la tyrosinase, la réduction de la quantité de mélanine formée ou encore la stimulation de l'élimination de la mélanine au sein des kératinocytes. Certains de ces composés peuvent toutefois entraîner des effets secondaires tels que des brûlures, des érythèmes et une sécheresse de la peau.
- [0010] Il subsiste donc le besoin d'un nouvel agent blanchissant de la peau humaine à action aussi efficace que ceux connus, mais n'ayant pas leurs inconvénients, c'est-à-dire qui soit non irritant, non toxique et/ou non allergisant pour la peau.
- [0011] Dans ce contexte, il a déjà été proposé d'utiliser différents extraits d'immortelle comme agents blanchissants, notamment un extrait obtenu par extraction, à l'aide d'un solvant tel que l'éthanol, des parties aériennes d'*Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert. Cet extrait se caractérise par la présence de dérivés monoterpéniques de chalcone ou dihydrochalcone, en particulier de gymnochalcone (FR2970416). On peut également citer le document WO 2007/015232 qui suggère d'utiliser un extrait (non défini) d'*Helichrysum arenarium* dans un procédé d'élimination des cicatrices et de la pigmentation de la peau, ainsi que le document CN111973544 qui fait état de l'effet dépigmentant d'un extrait hydroglycolique d'*Helichrysum bracteatum*. Il a par ailleurs été suggéré d'utiliser une combinaison de plusieurs extraits différents d'immortelle pour ses propriétés anti-âge, ainsi que sa capacité à atténuer les taches pigmentaires (FR3003167). Enfin, la demande de brevet WO 2019/086602 suggère qu'un extrait à l'eau subcritique des sommités fleuries d'*Helichrysum italicum* pourrait présenter des propriétés dépigmentantes et être utilisé comme actif cosmétique anti-taches.
- [0012] La Demanderesse a maintenant mis en évidence de manière tout-à-fait surprenante qu'un autre extrait d'immortelle, déjà connu pour ses propriétés de protection de la

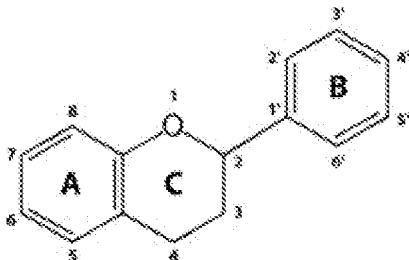
peau contre le stress oxydant et de restauration de la barrière cutanée (FR 3 057 166), présentait une bonne activité dépigmentante, même à faible concentration, tout en étant bien toléré. Cet extrait se différencie nettement de celui décrit dans la demande WO 2019/086602, que ce soit par son procédé d'obtention ou par sa composition chimique, comme démontré dans les Exemples ci-après.

Résumé de l'invention

- [0013] L'invention a précisément pour objet l'utilisation cosmétique d'un extrait d'immortelle de l'espèce *Helichrysum italicum*, renfermant des hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé, appliqué topiquement sur la peau, comme agent blanchissant de la peau et/ou éclaircissant du teint et/ou pour homogénéiser la couleur de la peau et/ou réduire ou prévenir l'apparition des taches pigmentaires,
- [0014] caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle renferme au moins 20% en poids de terpènes, par rapport à la quantité totale de composés volatils présents dans ledit extrait, dont moins de 90% en poids de terpènes oxygénés, par rapport à la quantité totale de terpènes volatils présents dans ledit extrait.
- [0015] Elle a également pour objet un procédé cosmétique pour blanchir la peau et/ou éclaircir le teint et/ou pour homogénéiser la couleur de la peau et/ou réduire ou prévenir l'apparition des taches pigmentaires, comprenant l'application topique sur la peau d'un extrait d'immortelle de l'espèce *Helichrysum italicum* tel que défini ci-dessus.

DESCRIPTION DETAILLEE

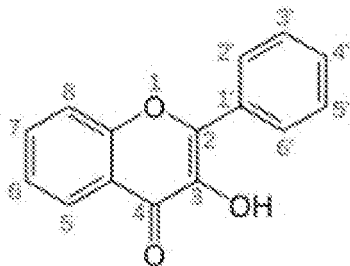
- [0016] La présente invention met en œuvre un extrait d'immortelle de l'espèce *Helichrysum italicum*, préférentiellement d'origine Corse, renfermant des hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé,.
- [0017] Les flavonoïdes constituent une classe de polyphénols renfermant le squelette ci-dessous :
- [0018] [Chem.1]



- [0019] Ils peuvent eux-mêmes être subdivisés en différentes catégories en fonction du carbone du cycle C sur lequel est fixé le cycle B, de la présence ou non d'une ou plusieurs insaturations sur le cycle C et/ou d'un groupement oxo en position 4 et/ou d'un groupement hydroxyle en position 3 du cycle C.
- [0020] Les flavonols constituent une catégorie de flavonoïdes qui comprennent précisément

le squelette de structure suivante :

[0021] [Chem.2]



[0022] Parmi ceux-ci, on compte notamment les flavonols non substitués sur le cycle B, tels que la baicaléine, les flavonols mono-hydroxylés sur le cycle B, tels que le kaempférol, et les flavonols di-hydroxylés sur le cycle B, tels que la quercétine et la quercétagétine.

[0023] L'extrait d'immortelle utilisé selon l'invention renferme des hétérosides de tels flavonols di-hydroxylés sur le cycle B. Il peut être obtenu par extraction des parties aériennes, comprenant notamment les sommités fleuries, d'*Helichrysum italicum* à l'aide d'un mélange de solvants eutectiques profonds (ou NaDES pour "Natural Deep Eutectic Solvent").

[0024] Les solvants de type NaDES sont des mélanges de composés d'origine naturelle présentant la propriété d'avoir une température de fusion unique et définie pour une composition déterminée ; le mélange eutectique présente alors certaines propriétés physiques qui sont celles des corps purs, et notamment la propriété d'avoir la même composition en phase liquide et en phase solide. La température de fusion de l'eutectique est inférieure à la température de fusion du mélange des mêmes corps dans d'autres proportions. Les constituants des solvants eutectiques profonds sont capables de former ensemble des liaisons hydrogène fortes.

[0025] Plus particulièrement, par « NaDES », on entend au sens de l'invention un mélange de composés d'origine naturelle susceptible d'être utilisé comme solvant et possédant une superstructure basée sur des interactions hydrogènes. Brièvement, il est possible de déterminer qu'un mélange donné possède effectivement la superstructure d'un NaDES par spectroscopie RMN à deux dimensions, en particulier par séquence NOESY (pour Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy). La présence de taches de corrélations (pics hors diagonaux) traduit une certaine proximité spatiale entre les spins considérés, et permet de détecter la superstructure du NaDES. Cette superstructure ainsi que les méthodes permettant de la détecter sont bien connues de l'homme de l'art, et ont été précisément décrites dans Dai Y. et al. (*Analytica Chimica Acta*, 766 : 61-68, 2013), auquel l'homme de l'art pourra se référer.

[0026] Dans une forme d'exécution préférée de l'invention, ce mélange de solvants est constitué de : (a) au moins deux solvants respectivement choisis dans au moins deux groupes distincts constitués (i) des acides carboxyliques, (ii) du glucose, (iii) du

fructose, (iv) du sucrose, (v) du lactose, (vi) du tréhalose, (vii) du galactose, (viii) du xylose, (ix) des polyols et (x) des composés azotés constitués de la choline, de ses sels inorganiques et des acides aminés et (b) éventuellement de l'eau.

[0027] Des exemples de solvants de type NaDES sont notamment ceux décrits dans FR3036618, EP3922107, WO2011/155829.

[0028] Parmi les solvants précités, l'acide carboxylique est avantageusement choisi dans le groupe constitué par les oxo-acides, tels que l'acide pyruvique ; les mono- ou polyhydroxyacides, tels que les acides malique, citrique, lactique, tartrique, ascorbique, glucuronique et neuraminique ; et les acides dicarboxyliques, tels que les acides oxalique, adipique, maléique, fumarique, succinique, aconitique, malonique et oxalique.

[0029] De son côté, le polyol est de préférence choisi dans le groupe constitué par les alcools de sucre tels que le mannitol, le sorbitol, l'inositol, le ribitol, le galactitol, l'érythritol et le xylitol ; la glycérine ; le butylène glycol ; le 1,3-propanediol ; et le propylène glycol.

[0030] En outre, des exemples d'acides aminés sont la proline, l'alanine, la glycine, la triméthylglycine (bétaine), l'arginine et la glutamine.

[0031] Dans une forme d'exécution particulièrement préférée de l'invention, le mélange de solvants formant le solvant NaDES est constitué de fructose, de glycérine et d'eau, de préférence dans un rapport massique de 50:25:25.

[0032] Avant sa mise en œuvre dans la préparation de l'extrait selon l'invention, le solvant NaDES peut être lui-même préparé par chauffage du mélange des solvants qui le constituent, jusqu'à faire fondre ses constituants solides, par exemple pendant une durée de 0,5 à 3h à une température de 50 à 80°C, généralement sous agitation, pour obtenir un liquide fondu, puis éventuellement refroidissement à température ambiante. En outre, les parties aériennes d'*Helichrysum italicum* peuvent être préalablement broyées et/ou séchées. L'extraction peut être effectuée par mise en contact de la plante éventuellement séchée et/ou broyée avec le solvant NaDES à une température de 25°C à 95°C, par exemple de 60 à 80°C, pendant une durée allant de 0,5 à 24h, par exemple de 2 à 4 h. Le rapport massique de la plante éventuellement séchée et/ou broyée au solvant NaDES peut aller de 1:99 à 50:50, par exemple de 1:99 à 10:90. A l'issue de cette étape d'extraction, le liquide et le résidu solide obtenus peuvent être séparés par toute technique connue de l'homme de l'art et notamment par centrifugation, décantation ou pressage, de préférence par essorage centrifuge. L'extrait brut ainsi obtenu peut ensuite être clarifié par filtration et éventuellement stérilisé.

[0033] La Demanderesse a caractérisé l'extrait d'immortelle selon l'invention par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Il a ainsi été démontré, comme indiqué précédemment, qu'il renferme des hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé. Ces constituants sont caractéristiques de l'extrait

d'immortelle utilisé selon l'invention. En particulier, n'ont pas été identifiés dans un extrait aqueux d'immortelle (obtenu en utilisant de l'eau à pression et température ambiante comme seul solvant d'extraction). Ces hétérosides de flavonols comprennent généralement au moins un hétéroside de quercétine ou de quercétagénine, notamment un O-hexoside de quercétagénine, au moins un hétéroside de quercétine, en particulier un quercétine-O-hexoside-O-rhamnoside, de la rutine, de l'isoquercétine, de l'isoquercitrine ou leurs mélanges. Typiquement, l'extrait d'immortelle utilisé selon l'invention renferme au moins 50 µg/ml d'hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé.

- [0034] L'extrait d'immortelle utilisé selon l'invention renferme en outre généralement de l'acide chlorogénique et de l'acide léontopodique B, dans un rapport en poids des hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé à l'acide chlorogénique compris entre 0,4:1 et 1,2:1, de préférence de 0,45:1 à 0,9:1 et dans un rapport en poids des hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé à l'acide léontopodique B compris entre 0,3:1 et 1:1, de préférence entre 0,4:1 et 0,8:1. En revanche, il ne renferme pas de chalcones, en particulier de lindératine, de lindérachalcone, de méthyl-lindératine et de gymnochalcone, ou leurs mélanges.
- [0035] Par ailleurs, l'extrait d'immortelle selon l'invention renferme au moins 20% en poids, de préférence au moins 25% en poids, de terpènes par rapport à la quantité totale de composés volatils présents dans cet extrait, tel que mesurée par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse et par chromatographie en phase gazeuse à détection par ionisation de flamme.
- [0036] Enfin, l'extrait d'immortelle utilisé selon l'invention renferme moins de 90% en poids, généralement moins de 80% en poids, plus particulièrement moins de 70% en poids, et même moins de 60% en poids, de terpènes oxygénés, par rapport à la quantité totale de terpènes volatils présents dans cet extrait. Ces terpènes oxygénés comprennent notamment le 1,8-cinéole, les oxydes de linalol, la menthone, l'oxyde de néryle, le linalol, l'acétate de linalyle, les terpinénols, la pulégone, l'alpha-terpinéol, l'acétate de néryle, le géraniol, le nérol, le géraniol, les italidiones, l'eudesm-5-èn-11-alpha ol, l'eugénol, le sesquiterpénol, le gamma-eudesmol, le carvacrol, et l'acide nérique. En particulier, il a été observé que l'extrait utilisé selon l'invention renfermait moins de 0,1% en poids d'italidiones et généralement une quantité indétectable d'italidiones, par rapport à la quantité totale de terpènes présents dans cet extrait.
- [0037] Cet extrait comprend donc plus de 10% en poids, généralement plus de 20% en poids, plus particulièrement plus de 30% en poids et même plus de 40% en poids de terpènes non oxygénés, par rapport à la quantité totale de terpènes volatils présents dans cet extrait. Il a en particulier été observé que ces terpènes non oxygénés comprenaient plus de 20% en poids, et généralement au moins 30% en poids, de squalène,

par rapport à la quantité totale de terpènes volatils présents dans cet extrait.

[0038] L'extrait d'immortelle représente avantageusement de 0,01 à 1% du poids total de la composition selon l'invention.

[0039] L'extrait d'immortelle selon l'invention est inclus dans une composition cosmétique qui renferme un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétiquement acceptable, c'est-à-dire qui ne génère pas de picotements ou de rougeurs incompatibles avec une utilisation cosmétique. Ce milieu renferme de préférence une phase aqueuse et éventuellement une phase grasse. On préfère que la composition se présente sous forme d'émulsion, notamment du type huile-dans-eau ou eau-dans-huile, ou d'une composition aqueuse.

[0040] La phase aqueuse renferme de l'eau et éventuellement au moins un constituant choisi parmi les polyols et les épaississants aqueux. L'eau représente avantageusement de 40 à 80%, par exemple de 50 à 70%, du poids total de la composition. Le polyol peut notamment être choisi parmi la glycérine, le propylène glycol, le butylène glycol, le pentylène glycol et leurs mélanges et il peut représenter de 5 à 30%, de préférence de 15 à 25%, du poids total de la composition.

[0041] Par "épaississant aqueux", on désigne un composé polymérique capable d'augmenter ainsi la viscosité de la phase aqueuse, notamment un gélifiant aqueux. Un tel composé peut être choisi parmi : les polysaccharides, tels que : la cellulose et ses dérivés, les amidons modifiés, le carraghénane, l'agar agar, la gomme de xanthane et les gommes végétales telles que la gomme de guar ou de caroube ; les polymères synthétiques et notamment les homopolymères d'acrylate de sodium éventuellement réticulés, ainsi que les copolymères acryliques, en particulier les copolymères d'acrylate de sodium et/ou de (méth)acrylate d'alkyle et/ou de (méth)acrylate d'hydroxyalkyle et/ou de (méth)acrylate de (polyéthoxy)alkyle, avec éventuellement au moins un autre monomère, avantageusement l'acide 2-acrylamido-2-méthylpropane sulfonique (AMPS), ces copolymères étant éventuellement réticulés ; et leurs mélanges.

[0042] De son côté, lorsqu'elle est présente, la phase grasse peut comprendre une ou plusieurs huiles volatiles et/ou non volatiles. Des exemples d'huiles volatiles sont les alcanes ramifiés, tels que l'isododécane, et les alcanes linéaires en C₁₀-C₁₃. Comme huiles non volatiles, on peut citer notamment :

[0043] - les esters d'acides et de mono-alcool choisis parmi : les mono- et polyesters d'acides linéaires saturés en C₂-C₁₀ (de préférence en C₆-C₁₀) et de mono-alcools linéaires saturés en C₁₀-C₁₈ (de préférence C₁₀-C₁₄), les mono- et polyesters d'acides linéaires saturés en C₁₀-C₂₀ et de mono-alcools ramifiés ou insaturés en C₃-C₂₀ (de préférence C₃-C₁₀) ; les mono- et polyesters d'acides ramifiés ou insaturés en C₅-C₂₀ et de mono-alcools ramifiés ou insaturés en C₅-C₂₀ ; les mono- et polyesters d'acides ramifiés ou insaturés en C₅-C₂₀ et de mono-alcools linéaires en C₂-C₄ ;

- [0044] - les triglycérides d'acides gras en C6-C12, tels que les triglycérides d'acides caprylique et caprique et la triheptanoïne ;
- [0045] - les acides gras ramifiés et/ou insaturés en C10-C20 (tels que les acides oléique et linoléique) ;
- [0046] - les alcools gras ramifiés et/ou insaturés en C10-C20 (tels que l'octyldodécanol et l'alcool oléique) ;
- [0047] - les hydrocarbures tels que le squalane (C30), notamment le squalane végétal extrait de l'huile d'olive, et l'hémisqualane (C15) ;
- [0048] - les carbonates de dialkyle, tels que le dicaprylyl carbonate et le diéthylhexyl carbonate ;
- [0049] - les dialkyléthers tels que le dicaprylyl éther ; et
- [0050] - leurs mélanges.
- [0051] On peut également citer les huiles végétales qui contiennent un ou plusieurs des constituants précités.
- [0052] Comme esters d'acides et de monoalcools, on peut notamment citer les monoesters tels que le mélange de caprate et caprylate de coco, le macadamiate d'éthyle, l'ester éthylique de beurre de karité, l'isostéarate d'isostéaryle, l'isononanoate d'isononyle, l'isononanoate d'éthylhexyle, le néopentanoate d'hexyle, le néopentanoate d'éthylhexyle, le néopentanoate d'isostéaryle, le néopentanoate d'isodécyle, le myristate d'isopropyle, le myristate d'octyldodécyle, le palmitate d'isopropyle, le palmitate d'éthylhexyle, le laurate d'hexyle, le laurate d'isoamyle, le nonanoate de cétostéaryle, le caprylate de propylheptyle et leurs mélanges. D'autres esters utilisables sont les diesters d'acides et de monoalcools tels que l'adipate de disopropyle, l'adipate de diéthylhexyle, le sébaçate de diisopropyle et le sébaçate de diisoamyle.
- [0053] Des exemples d'huiles végétales sont notamment les huiles de germe de blé, de tournesol, d'argan, d'hibiscus, de coriandre, de pépins de raisin, de sésame, de maïs, d'abricot, de ricin, de karité, d'avocat, d'olive, de soja, l'huile d'amande douce, de palme, de colza, de coton, de noisette, de macadamia, de jojoba, de luzerne, de pavot, de potimarron, de courge, de cassis, d'onagre, de lavande, de bourrache, de millet, d'orge, de quinoa, de seigle, de carthame, de bancoulier, de passiflore, de rosier muscat, d'Echium, de cameline ou de camélia.
- [0054] La phase grasse peut en outre comprendre au moins un structurant de phase grasse. Par "structurant de phase grasse", on entend un composé capable d'épaissir les huiles contenues dans la composition, choisi notamment parmi les cires, les gélifiants de phase grasse et les corps gras pâteux, ainsi que leurs mélanges.
- [0055] Selon une forme d'exécution préférée, cette composition renferme en outre au moins un actif dépigmentant autre que l'extrait d'immortelle selon l'invention, qui peut notamment être choisi parmi : des extraits de plantes, en particulier un extrait de

réglisse ; la vitamine C et ses dérivés, en particulier l'acide ascorbique, le glucoside d'ascorbyle, l'éther éthylique d'acide ascorbique, le tétraisopalmitate d'ascorbyle et l'ascorbyl phosphate de magnésium ; l'arbutine ; l'acide férulique ; l'acide kojique ; le résorcinol et ses dérivés tels que l'hexylrésorcinol et le

4-(1-phényléthyl)-1,3-benzenediol commercialisé notamment sous la dénomination commerciale Symwhite 377® par la société Symrise ; l'acide salicylique, ses sels et ses esters ; des extraits de reine des prés et d'*Iris florentina*, le glycyrrhizinate dipotassique ; l'acide tranexamique ; l'acide ellagique ; les dérivés d'acide nicotinique tels que la niacinamide ; un extrait de kiwi (*Actinidia chinensis*) commercialisé notamment par Gattefossé ; un extrait de racine de pivoine (*Paeonia suffruticosa*) commercialisé notamment par Ichimaru Pharcos sous la dénomination commerciale Botanpi® Liquid ; un lipoaminoacide de type phénylalanine modifiée par l'acide undécylénoïque commercialisé en particulier sous la dénomination commerciale Sepiwhite® par Seppic ; une huile essentielle d'*Helichrysum italicum* ; et leurs mélanges.

[0056] En variante ou en plus, cette composition cosmétique peut comprendre au moins un actif choisi parmi : les agents anti-radicalaires, les agents hydratants, les agents stimulant la différenciation et/ou la prolifération des kératinocytes et/ou des fibroblastes ; les agents stimulant la synthèse de glycosaminoglycanes et/ou de collagène et/ou de fibrilles d'ancrage dermo-épidermique et/ou de fibres élastiques ; les agents prévenant la dégradation du collagène et/ou des glycosaminoglycanes et/ou des fibrilles d'ancrage dermo-épidermique et/ou des fibres élastiques ; les agents anti-glycation ; et leurs mélanges.

[0057] Des exemples de tels actifs anti-âge sont notamment : l'acide ascorbique, ses sels, ses éthers et ses esters, notamment le glucoside d'ascorbyle ; l'adénosine ; le ribose ; les extraits de miel ; les protéines et glycoprotéines, extraites notamment d'amande douce ; les protéines végétales hydrolysées, notamment issues du riz, des graines d'hibiscus ou du lupin ; les polypeptides et les pseudodipeptides, tels que le chlorhydrate de carbinine, le palmitoyl pentapeptide-4 (Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser) et le palmitoyl tripeptide-38 commercialisés notamment par SEDERMA sous les dénominations commerciales Matrixyl® 3000 et Matrixyl® Synthe'6, respectivement, le palmitoyl tripeptide-8 commercialisé par la société LUCAS MEYER sous la référence commerciale Nutrazen®, le pentapeptide-18 commercialisé par la société LIPOTEC sous la dénomination commerciale Leuphasyl® Solution, le sh-decapeptide-9 commercialisé par la société SANDREAM sous la dénomination commerciale Neoendorphin® et le palmitoyl hexapeptide-52 commercialisé par la société INFINITEC sous la référence commerciale X50 Myocept® Powder ; les silanes tels que le mannuronate de méthylsilanol ; les arabinoxylanes, extraits en particulier de farine de seigle et les galactoarabinanes, issus notamment du mélèze ; l'acide hyaluronique et ses sels ; les po-

lyphénols, extraits en particulier de mimosa ; les alpha-hydroxyacides, dont ceux extraits de citron et ceux extraits d'hibiscus commercialisés sous la dénomination commerciale Hibiscus acids® par Naturex ; les extraits (généralement aqueux) de plantes telles que le trèfle d'eau, la pensée sauvage, la prêle des champs, la Mafane (*Acmella oleracea*), le chardon aux ânes (*Onopordum acanthium*), le millefeuille (*Achillea millefolium*, contenu notamment dans le produit Neurobiox® de la société BASF), l'embelia (*Embelia concinna*, telle que commercialisée par la société SEPPIC), le figuier de Barbarie (*Opuntia ficus indica*, commercialisé notamment par MIBELLE AG BIOCHEMISTRY sous la dénomination commerciale AquaCacteen®), la sauge (*Salvia officinalis*, vendue notamment par PROVITAL GROUP), *Vitex negundo* (commercialisé notamment par les LABORATOIRES EXPANSCIENCE sous la référence commerciale Neurovity®), la châtaigne, la papaye, l'arganier, l'avoine, le tournesol, la pâquerette, la pivoine ou l'aneth ; les extraits aqueux d'algues et notamment de coralline, de janie rouge, d'*Ungaria pinnatifada*, d'*Alaria esculenta* ou de *Nannochlorosis oculata* ; les huiles essentielles, notamment de myrte ; les gluconates de zinc et/ou de cuivre ; et leurs mélanges.

- [0058] La composition selon l'invention peut en outre contenir différents constituants qui peuvent être dispersés dans la phase grasse et/ou dans la phase aqueuse, pour autant que ceux-ci soient compatibles avec une application topique sur la peau.
- [0059] Elle peut ainsi renfermer au moins un émulsionnant huile-dans-eau ou eau-dans-huile, généralement non ionique, tel que des esters de polyoxyéthylène, des esters de sorbitane éventuellement polyéthoxylés, des esters d'acides gras et de glycérol éventuellement polyéthoxylés, des éthers d'alcools gras et de sucre tels que les alkyl glucosides, des esters d'acides gras et de sucres, notamment de sucrose, et leurs mélanges. Les émulsionnants peuvent représenter de 2 à 10% et de préférence de 4 à 6% du poids total de la composition.
- [0060] La composition selon l'invention peut également comprendre une ou plusieurs charges pulvérulentes, qui se présentent avantageusement sous forme de microparticules poreuses ou creuses, de préférence poreuses. Ces microparticules sont en principe sensiblement sphériques. Ces charges peuvent notamment être choisies parmi :
- [0061] - les charges organiques telles que : les poudres de polysaccharides et en particulier d'amidon natif, d'amidon modifié ou de cellulose ; les poudres de polymères acryliques tels que le poly(méthacrylate de méthyle), de polyamides ou de polyoléfinés ; les poudres d'algues séchées telles que *Corallina officinalis* ;
- [0062] - les charges inorganiques telles que la silice, les argiles, la perlite et le talc ;
- [0063] - et leurs mélanges.
- [0064] Comme charge inorganique, on préfère utiliser la silice.

- [0065] Ces charges peuvent représenter de 1 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0066] La composition selon l'invention peut en outre comprendre des additifs choisis notamment parmi des agents photoprotecteurs organiques et/ou inorganiques, actifs dans la lumière bleue et/ou l'UVA et/ou l'UVB ; des polymères filmogènes à base de polysaccharides, capables de former un film protecteur anti-pollution, tels que les produits commercialisés par SOLABIA sous les dénominations commerciales Pollustop® et Solashield® ; des parfums ; des agents anti-oxydants ; des agents séquestrants ; des ajusteurs de pH ; des conservateurs ; des pigments ; des colorants ; et leurs mélanges.
- [0067] Cette composition peut se présenter sous toute forme adaptée à une application topique sur la peau et notamment sous forme de lait, de crème, de fluide, de lotion, de gel, de pâte, ou de film. Il s'agit généralement d'une composition non rincée et en particulier d'une composition de soin de la peau.
- [0068] En variante, la composition selon l'invention peut être une composition rincée utilisée pour le soin de la peau, en particulier du visage et éventuellement du corps. Dans ce cas, elle peut par exemple être utilisée comme masque ou comme pâte de gommage.
- [0069] La composition selon l'invention peut être appliquée sur la peau de personnes présentant une inhomogénéité de la couleur de la peau due aux facteurs environnementaux, notamment des taches pigmentaires, un chloasma et/ou des défauts de pigmentation dus à des cicatrices ou des marques d'acné. Elle est généralement appliquée sur au moins une zone du corps concernée et plus particulièrement sur la peau du visage, du décolleté, du cou, des bras, des mains et/ou des jambes, en vue d'éclaircir ces zones et/ou d'uniformiser la couleur de la peau. Cette composition peut être appliquée une ou plusieurs fois par jour, par exemple matin et/ou soir.
- [0070] En tout état de cause, l'extrait d'immortelle utilisé selon l'invention est appliqué sur la peau en quantité suffisante pour inhiber la mélanogénèse. Par exemple, on peut appliquer chaque jour sur la zone de peau concernée une quantité de 0,5 à 5 mg /cm², de composition cosmétique renfermant de 0,01 à 1% en poids d'extrait d'immortelle selon l'invention.

FIGURES

- [0071] [Fig.1] illustre l'effet de l'extrait selon l'invention sur l'inhibition de la production de mélanine par les mélanocytes B16 de souris, par comparaison avec deux contrôles positifs.

EXEMPLES

- [0072] L'invention sera mieux comprise à la lumière des exemples suivants, qui sont donnés à titre purement illustratif et n'ont pas pour but de limiter la portée de l'invention,

définie par les revendications annexées.

[0073] **Exemple 1 : Préparation et caractérisation de l'extrait – Comparaison avec un extrait aqueux**

1.1 - Préparation des extraits

[0074] On a préparé un extrait selon l'invention suivant le procédé décrit ci-dessous.

[0075] Les parties aériennes fleuries sèches d'*Helichrysum italicum* ont été broyées à l'aide d'un broyeur à couteaux équipé d'une grille de maille 12 mm. Le solvant d'extraction a séparément été préparé par mélange pendant 1 à 2h à 70°C de fructose, de glycérine et d'eau dans un rapport massique de 50:25:25, conduisant à un liquide limpide et incolore. Le solvant a été introduit dans un réacteur auquel la plante broyée a été ajoutée dans un rapport massique plante sèche broyée / solvant de 5/95. L'extraction a été effectuée pendant 3h à 70°C sous agitation continue. On a ensuite procédé à une séparation liquide / solide au moyen d'une essoreuse centrifuge, puis l'extrait brut a été clarifié par filtration frontale sur différents grades de plaques de filtration en profondeur. L'extrait clarifié a alors été filtré sur une cartouche contenant une membrane ayant un seuil de coupure de 0,22 µm. On a ainsi obtenu un extrait sous forme de liquide ambré.

1.2 – Caractérisation des polyphénols

[0076] On a comparé la composition en polyphénols de l'extrait préparé au 1.1 avec celle d'un extrait aqueux d'*Helichrysum italicum* obtenu par macération dans l'eau à 50°C des sommités fleuries d'immortelle de l'espèce *Helichrysum italicum*, dans un ratio plante / eau de 10% en poids.

Matériel

[0077] - Chromatographie liquide ultra haute performance (Agilent Technologies, USA)

[0078] - Injecteur automatique 1290 series

[0079] - Détecteur à barrette de diodes (DAD) 1260 series

[0080] - Spectromètre de Masse : Esquire 6000 (Bruker Daltonics, Bremen) équipé d'une source d'ionisation Electrospray (ESI).

Préparation des échantillons

[0081] – L'extrait aqueux a été dilué au 10^{ème} dans un mélange MeOH/H₂O (50/50).

– L'extrait selon l'invention été dilué au 5^{ème} dans un mélange MeOH/H₂O (50/50).

Méthode d'analyse

[0082] Les solutions obtenues après dilution/extraction ont été filtrées sur filtre PTFE (0,45 µm) puis injectées (1µL) sur une colonne Agilent C18 (2,1 mm x 100 mm ; 1,8 µm) à une température maintenue à 25°C et à un débit de 0,4 mL/min. On a utilisé comme solvants : A = H₂O/HCOOH (0,1%) et B = ACN/HCOOH (0,1%). Le gradient

d'élution des polyphénols était le suivant :

[0083] [Tableaux1]

Temps (min.)	% Solvant B
0	5
2	18,3
6	29
6,5	31,7
9,5	38,3
11,5	71
15	95
16	100
17	100
17,2	5
20,2	5

[0084] A la sortie du détecteur à barrette de diode, l'éluant a été injecté dans le spectromètre de masse. Les analyses ont été réalisées en mode négatif ou positif.

[0085] Les spectres de LC-MS ont été acquis sur l'ensemble de la gamme des masses (m/z) allant de 100 à 1400. L'ensemble des données a ensuite été collecté et traité par le logiciel Hystar version 3.0.

Résultats

[0086] [Tableaux2]

Composé	Invention ($\mu\text{g/ml}$)	Extrait aqueux ($\mu\text{g/ml}$)
Isomère d'acide chlorogénique	$22,8 \pm 0,7$	$17,7 \pm 0,5$
Acide chlorogénique	$68,9 \pm 1,5$	$9,6 \pm 0,3$
Isomère d'acide chlorogénique	$17,2 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,5$
Acide dicaféoyl glucarique	$31,0 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,1$
Acide caféique	$18,8 \pm 0,9$	$38,1 \pm 0,3$
Acide dicaféoyl glucarique	n.d	n.d
Quercetagétine-O-hexoside	$49,4 \pm 1,9$	n.d
Flavonoïde-O-hexoside	$28,4 \pm 1,3$	n.d
Acide dicaféoyl quinique	$75,0 \pm 2,6$	n.d
Acide dicaféoyl quinique	$32,4 \pm 1,3$	<LQ
Acide dicaféoyl quinique	$417,2 \pm 12,8$	<LQ
Acide dicaféoyl quinique	$163,0 \pm 4,9$	n.d
Acide dicaféoyl quinique	<LQ	n.d
Quercétine-O-hexoside-O-rhamnoside	$8,3 \pm 0,3$	n.d
Arzanol	$56,3 \pm 1,7$	n.d
Méthylarzanol	$5,6 \pm 0,9$	n.d
Diméthylarzanol	<LQ	n.d
Hydroxytrémétone	Présence	Présence

[0087] n.d : non détecté ; <LQ : détecté mais inférieur à la limite de quantification

[0088] Comme il ressort de ce tableau, l'extrait selon l'invention se caractérise par une teneur élevée en hétérosides de flavonoïdes, en particulier en O-hexosides de flavonols dihydroxylés sur le cycle B. Ils sont également plus riches en acide chlorogénique et en acide dicaféoyl quinique que les extraits aqueux. Il a par ailleurs été confirmé par chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse que le "flavonoïde O-hexoside" ne correspondait à aucun autre des composés cités ci-dessus.

1.3 – Caractérisation des chalcones

[0089] On a évalué la présence de quatre chalcones (lindératine, linderachalcone, méthyl-lindératine, gymnochalcone) dans l'extrait de d'immortelle décrit ci-dessus, selon une

méthode de RMN 2D à spectre HSQC ^1H / ^{13}C .

- [0090] **Matériel et méthode :** Un aliquot de l'extrait d'immortelle selon l'invention (100,7g) a été évaporé sous vide à 50°C pendant environ 1h afin d'enlever un maximum d'eau. Une masse finale de 74,6g a été obtenue, correspondant à une perte de 26% en eau (m/m).
- [0091] Un aliquot de cette préparation (15mg) a été dissous dans 700 μL de DMSO- d_6 afin d'être analysé en RMN 2D à 298 Kelvin.
- [0092] L'analyse RMN 2D a été réalisée à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance AVIII-600 équipé de la sonde RMN Cryoprobe®. Les valeurs obtenues par RMN ont été comparées avec celles calculées à l'aide du logiciel ACD Labs.
- [0093] **Résultats :** il n'a pas été détecté de chalcones dans l'échantillon.

1.4 – Caractérisation des volatils

- [0094] On a comparé la composition en composés volatils de l'extrait préparé au 1.1 avec celle de l'extrait à l'eau subcritique de sommités fleuries d'immortelle, tel que décrit à l'Exemple 1 de WO2019/086602.

Matériel et méthode :

Préparation des échantillons :

- [0095] La phase aqueuse inférieure de l'extrait selon l'invention ou de l'extrait obtenu comme décrit dans WO2019/086602 a été séparée par décantation pour obtenir un hydrolat, auquel a été ajouté la même masse d'hexane. L'ensemble a été porté à ébullition sous reflux d'hexane pendant 2h. La phase hexane a été séparée et concentrée par distillation et un échantillon de 0,772g de cette phase a été injecté dans le chromatographe en phase gazeuse décrit ci-après.

Analyses :

- [0096] L'identification et la quantification des composés sont réalisées par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS), en utilisant une colonne VF WAX (polaire) et une chromatographie en phase gazeuse à détection par ionisation de flamme (GC-FID) en utilisant la même colonne, avec le programme de températures suivants : 10 min à 60°C, 2°C/min jusqu'à 250°C puis 15 min à 250°C. De l'hélium (est utilisé comme gaz vecteur. L'extrait analysé est injecté à raison de 1 μL .
- [0097] Les composés sont identifiés par une recherche combinée des temps de rétention et des spectres de masse (bibliothèque interne couplée à une bibliothèque commerciale). Les pourcentages de chaque composé sont calculés à partir des surfaces de pics données par le GC-FID sans utiliser de facteur de correction. La limite d'identification des pics est fixée à 0,15 % et leur limite d'intégration à 0,01 %.
- [0098] Plus de 150 composés ont ainsi été quantifiés.

Résultats:

[0099] Les résultats de cette analyse sont rassemblés dans le Tableau 3 ci-dessous.

[0100] [Tableaux3]

	Extrait selon Ex 1.1	Extrait préparé selon Ex. 1 de WO 2019/086602
Composés volatils totaux	37 ppm	59 ppm
dont terpènes	30,1%	22,8%
dont terpènes oxygénés ⁽¹⁾	56,7%	95,3%
dont terpènes non oxygénés ⁽¹⁾	43,3%	4,7%
dont italdiones ⁽¹⁾	< 0,01%	9,2%
dont squalène ⁽¹⁾	33,9%	3,9%
dont nérol ⁽¹⁾	28%	35%
dont linalol ⁽¹⁾	2,6%	7,3%
dont limonène ⁽¹⁾	3,3%	<0,01%

[0101] ⁽¹⁾Pourcentage rapporté à la somme des terpènes

[0102] Comme il ressort de ce Tableau, l'extrait selon l'invention renferme moins de 60% en poids de terpènes oxygénés, par rapport à la quantité totale de terpènes volatils présents dans cet extrait, tandis que l'extrait selon l'Exemple 1 de la demande de brevet WO2019/086602 en renferme plus de 90% en poids.

[0103] **Exemple 2 : Effet de l'extrait d'immortelle selon l'invention sur la mélanogénèse**

[0104] L'extrait d'immortelle et l'extrait aqueux décrits à l'Exemple 1 ont été testés pour évaluer leur capacité à inhiber la production de mélanine.

2.1 - Matériels & Méthode

[0105] Des mélanocytes (lignée B16 de souris) sontensemencés en plaque 96 puits à raison de 2000 cellules par puits en milieu DMEM sans rouge de phénol contenant 10% de sérum de veau fœtal, 2mM de glutamine, 1 mM de pyruvate de sodium et 100 µg/ml de Normocine. Le lendemain, les cellules sont traitées par addition de 0,1 µM de NDP-MSH pour induire la pigmentation. Dans les conditions de test, en présence de NDP-MSH, l'acide kojique à 3mM et la vitamine C (ascorbyl glucoside) à 0,5% sont utilisés comme témoins positifs d'inhibition de la pigmentation. Toutes les conditions sont testées en triplicat. Les cellules sont incubées à 37°C 5% de CO2 durant 72h en présence des extraits et témoins positifs. Puis la viabilité cellulaire est évaluée par la méthode du XTT et seules les conditions non-cytotoxiques (dont la viabilité est supérieure à 85% de celle du contrôle non traité) sont analysées pour la quantité de

mélanine.

[0106] Pour le dosage de mélanine, le milieu de chaque puits est aspiré et les cellules lysées par ajout de 50 µl de NaOH 1M sur le tapis cellulaire. Les plaques sont agitées 30 minutes à température ambiante puis le lysat est transféré en flacons de verre et incubé 1 nuit à 95°C. Après incubation, les lysats sont centrifugés à 2000 tours/min pour éliminer les débris cellulaires. L'absorbance du surnageant est lue à 405 nm et reflète la quantité de mélanine de chaque puits et la moyenne des 3 réplicats est réalisée pour chaque condition. Un puits de cellules non traitées à la NDP-MSH est utilisé comme témoin et sa valeur de DO soustraite à toutes les valeurs de DO des autres puits. Puis le pourcentage d'inhibition de la mélanine est calculé selon la formule :

[0107] $100 - [(\text{quantité de mélanine de la condition test} / \text{quantité de mélanine du témoin non traité}) \times 100]$.

[0108] La significativité des résultats est évaluée au moyen du test Anova à un facteur (pour l'extrait d'immortelle selon l'invention et l'extrait aqueux d'immortelle) ou du test de Student (pour l'acide kojique et la vitamine C).

2.2 - Résultats

[0109] Comme illustré par la [Fig.1], le test est validé par mise en évidence de l'efficacité de l'acide kojique et de la vitamine C (****p<0,0001).

[0110] En outre, la [Fig.1] montre que l'extrait d'immortelle selon l'invention inhibe la pigmentation des mélanocytes de manière significative (*p<0,05). Son efficacité est comparable à celle de la vitamine C, qui constitue l'actif blanchissant classiquement utilisé en cosmétique.

[0111] Cet exemple démontre ainsi que l'extrait d'immortelle selon l'invention constitue un actif cosmétique de choix pour éclaircir la peau.

[0112] Par comparaison, l'effet sur la pigmentation de l'extrait aqueux d'immortelle n'était pas significativement différent du témoin, aux différentes concentrations testées (de 0,01 à 1%).

Exemple 3 : Compositions cosmétiques

[0113] Les compositions suivantes sont préparées de manière classique pour l'homme de l'art, en mélangeant les ingrédients ci-dessous dans les proportions pondérales indiquées.

Crème Mains

[0114] Huiles 10-15%

[0115] Polyols 20%

[0116] Beurre de karité 5 %

[0117] Tensioactifs non ioniques 3-5%

[0118] Co-émulsionnant 1-5-2%

[0119]	Charges pulvérulentes 2-5%
[0120]	Gélifiants aqueux 1-2%
[0121]	Hexylrésorcinol 0,5 %
[0122]	Extrait selon l'invention 0,1%
[0123]	Huile essentielle d'immortelle 0,001%
[0124]	Adénosine 0,04%
[0125]	Anti-oxydant qs
[0126]	Parfum qs
[0127]	Eau qsp 100%

Lotion éclaircissante visage

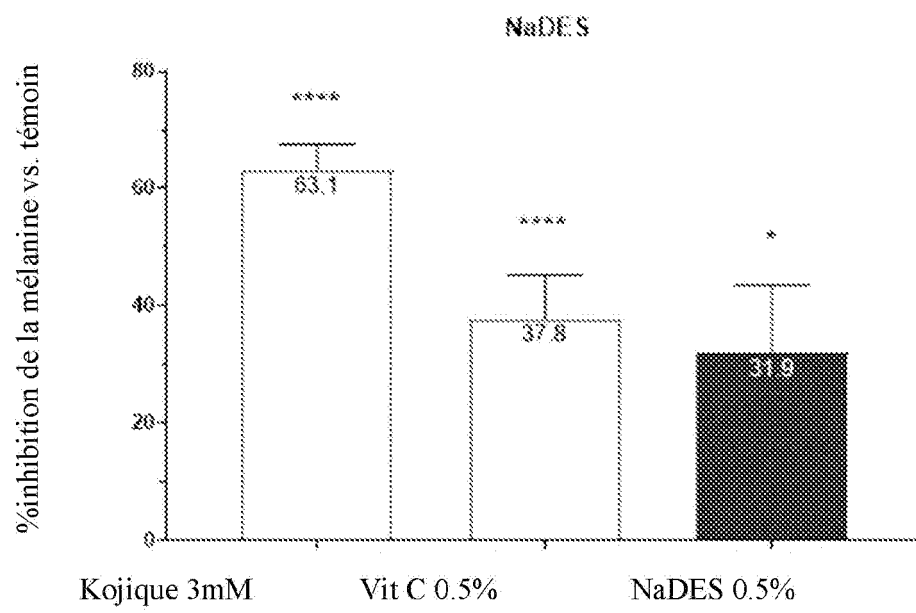
[0128]	Gélifiants aqueux 0,5 %
[0129]	Humectants 3 %
[0130]	Actifs anti-radicalaires 2 %
[0131]	Extrait selon l'invention 0,1%
[0132]	Actifs anti-âge 1 %
[0133]	Ajusteur de pH qs
[0134]	Parfum qs
[0135]	Eau qsp 100%

Revendications

- [Revendication 1] Utilisation cosmétique d'un extrait d'immortelle de l'espèce *Helichrysum italicum*, renfermant des hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé, appliqué topiquement sur la peau, comme agent blanchissant de la peau et/ou éclaircissant du teint et/ou pour homogénéiser la couleur de la peau et/ou réduire ou prévenir l'apparition des taches pigmentaires, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle renferme au moins 20% en poids de terpènes, par rapport à la quantité totale de composés volatils présents dans ledit extrait, dont moins de 90% en poids de terpènes oxygénés, par rapport à la quantité totale de terpènes volatils présents dans ledit extrait.
- [Revendication 2] Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle renferme moins de 80% en poids, préférentiellement moins de 70% en poids, plus préférentiellement moins de 60% en poids, de terpènes oxygénés, par rapport à la quantité totale de terpènes volatils présents dans ledit extrait.
- [Revendication 3] Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle renferme au moins 25% en poids de terpènes, par rapport à la quantité totale de composés volatils présents dans ledit extrait.
- [Revendication 4] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle renferme au moins 50 µg/ml d'hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé.
- [Revendication 5] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle renferme de l'acide chlorogénique et de l'acide léontopodique B, dans un rapport en poids des hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé à l'acide chlorogénique compris entre 0,45:1 et 0,9:1 et dans un rapport en poids des hétérosides de flavonols dont le cycle B est dihydroxylé à l'acide léontopodique B compris entre 0,4:1 et 0,8:1.
- [Revendication 6] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle est susceptible d'être obtenu par extraction des parties aériennes d'*Helichrysum italicum* à l'aide d'un mélange de solvants eutectiques profonds.
- [Revendication 7] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle est appliqué sur la peau du visage, du décolleté, du cou, des bras, des mains et/ou des jambes.

- [Revendication 8] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle est appliqué sur la peau en quantité suffisante pour inhiber la mélanogénèse.
- [Revendication 9] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'extrait d'immortelle est appliqué sur la peau de personnes présentant une inhomogénéité de la couleur de la peau due aux facteurs environnementaux, notamment des taches pigmentaires, un chloasma et/ou des défauts de pigmentation dus à des cicatrices ou des marques d'acné.
- [Revendication 10] Procédé cosmétique pour blanchir la peau et/ou éclaircir le teint et/ou pour homogénéiser la couleur de la peau et/ou réduire ou prévenir l'apparition des taches pigmentaires, comprenant l'application topique sur la peau d'un extrait d'immortelle de l'espèce *Helichrysum italicum* tel que défini dans l'une des revendications 1 à 6.

[Fig. 1]



RAPPORT DE RECHERCHE

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

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

☒ Le demandeur a maintenu les revendications.

☐ Le demandeur a modifié les revendications.

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

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

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

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

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

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

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

NEANT

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

FR 3 057 166 A1 (LABORATOIRES M&L [FR])
13 avril 2018 (2018-04-13)

WO 2019/086602 A1 (LABORATOIRE PHENOBIO
[FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR] ET AL.)
9 mai 2019 (2019-05-09)

US 2009/317342 A1 (RUDOLPH THOMAS [DE] ET
AL) 24 décembre 2009 (2009-12-24)

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

NEANT