

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

3 044 554

②1 N° d'enregistrement national : **17 51378**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 8/97** (2017.01), A 61 K 36/18, A 61 Q 19/02, 7/02, A 61 P 17/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.02.17.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 09.06.17 Bulletin 17/23.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés : Division demandée le 21/02/17 bénéficiant de la date de dépôt du 08/12/15 de la demande initiale n° 15 62006.

○ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE SAS Société par actions simplifiée — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : DANOUX LOUIS, FREIS OLGA et HENRY FLORENCE.

⑦3 Titulaire(s) : *BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE SAS Société par actions simplifiée.*

⑦4 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤4 UTILISATION COSMÉTIQUE ET/OU DERMATOLOGIQUE D'UN EXTRAIT D'HARUNGANA MADAGASCARIENSIS.

⑤7 L'invention concerne l'utilisation cosmétique et/ou dermatologique d'un extrait de la plante Harungana madagascariensis ou une composition cosmétique et/ou dermatologique le comprenant pour inhiber la croissance des follicules pileux et/ou dépigmenter la peau. La présente invention concerne aussi un procédé de soin cosmétique comprenant l'application, préférentiellement par voie topique, de l'extrait d'Harungana madagascariensis selon l'invention ou de la composition cosmétique le comprenant, pour inhiber la croissance des follicules pileux et/ou dépigmenter la peau. L'invention concerne enfin l'extrait d'Harungana madagascariensis selon l'invention ou une composition dermatologique et/ou pharmaceutique le comprenant pour son utilisation pour inhiber la croissance des follicules pileux pour prévenir et/ou traiter l'hirsutisme induit par des dérèglements hormonaux, et/ou dépigmenter la peau pour prévenir et/ou traiter des maladies liées à un excès de pigmentation au niveau de la peau telles que lentigo, mélasma ou masque de grossesse, maladie de Recklinghausen, mélanodermie liée à des maladies telles que maladie d'Addison, syndrome de Cushing ou certaines hypothyroïdies.

FR 3 044 554 - A1



La présente invention concerne l'utilisation cosmétique et/ou dermatologique d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* pour inhiber la croissance des follicules pileux et/ou pour dépigmenter la peau.

5 La peau humaine est un revêtement complexe constituée de plusieurs couches, épiderme, derme et hypoderme, comprenant en outre des annexes, dont l'unité pilo-sébacée. Cette unité comprend le poil ou follicule pileux ainsi que la glande sébacée attachée au canal pileux. En outre, le poil comprend le bulbe pileux et la tige pileuse. Le bulbe pileux est un élargissement de la
10 base du follicule pileux et comprend une matrice formée de cellules épithéliales, des kératinocytes, entourant un amas de fibroblastes du derme appelé papille dermique.

Le développement, la croissance et le renouvellement des cellules papillaires dermales est sous le contrôle de nombreux facteurs produits par ces cellules
15 elles-mêmes ou sécrétés par d'autres cellules comme les cellules du tissu adipeux sous-jacent. Parmi ces facteurs de croissance, on citera par exemple le facteur de croissance épidermique ou EGF (Epidermal Growth Factor).

C'est précisément la croissance du follicule pileux et la prolifération des
20 cellules citées ci-dessus qui font l'objet de la présente invention.

De nos jours dans la plupart de nos sociétés, l'absence de pilosité chez les individus, hommes ou femmes, est recherchée. Différentes méthodes plus ou moins efficaces, ou efficaces mais généralement douloureuses sont utilisées
25 pour réduire la pilosité. Ainsi, il existe un besoin dans le domaine de la cosmétique de méthodes alternatives aux méthodes connues, qui soient des méthodes moins douloureuses et/ou moins coûteuses. L'utilisation d'extraits de plante constitue une de ces méthodes alternatives.

Plusieurs extraits végétaux ont déjà été décrits pour leur utilisation comme
30 actif cosmétique « anti-repousse poil ».

Par exemple, la demande WO2005/067953 décrit un extrait de la plante *Gymnema sylvestre* et son utilisation cosmétique pour inhiber, supprimer ou

retarder la croissance du poil. On citera aussi d'autres extraits végétaux déjà connus pour remplir cette fonction, tels que des extraits de *Curcuma longa* ou d'*Enanthia chloranta* respectivement décrits dans les demandes FR2899109 et FR2890310.

5

De façon surprenante, les inventeurs ont découvert qu'un extrait de la plante *Harungana madagascariensis* présentait des propriétés d'inhibition de la croissance des follicules pileux, propriétés en faisant un ingrédient « anti-repousse poil » d'intérêt en particulier dans le domaine de la cosmétique.

10 D'autre part, l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention présente des propriétés de dépigmentation de la peau et d'éclaircissement de la peau. Ces propriétés font de l'extrait un nouvel ingrédient dépigmentant et éclaircissant.

Un des avantages de l'extrait selon l'invention est que lorsqu'il est appliqué
15 sur certaines zones de la peau en particulier, il présente une double efficacité. Le visage de l'adulte, homme ou femme, sera par exemple une zone de la peau privilégiée pour cette double efficacité de l'extrait selon l'invention.

Un autre avantage de l'extrait selon l'invention est qu'il s'agit d'un extrait
20 naturel de plante, non toxique, oralement et topiquement acceptable. Il est par ailleurs facilement formulable et peut être produit à l'échelle industrielle.

L'extrait selon l'invention est un extrait de plante de la famille des Hypericaceae, espèce *Harungana madagascariensis*, que l'on trouve dans
25 plusieurs pays dont l'île de Madagascar mais aussi en Afrique du Sud, en Namibie, au Congo, en République de Centrafrique, ou encore en Tanzanie.

La plante *Harungana madagascariensis* est connue pour son usage
médicinal en tant qu'agent antidiabétique, pour lutter contre la malaria et
comme anti-inflammatoire. Ses feuilles possèdent un fort pouvoir antioxydant
mais aussi antibactérien.

30 La demande de brevet FR2997016 décrit l'utilisation cosmétique d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* comme agent actif hydratant. L'extrait

stimule l'expression de la fillagrine, et peut être utilisé dans une composition cosmétique hydratante.

La demande de brevet FR2993178 décrit l'utilisation cosmétique d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* ou d'une composition cosmétique le
5 comprenant pour favoriser la synthèse de collagène et pour protéger les protéines cutanées de la glycation, permettant ainsi de retarder ou lutter contre le vieillissement de la peau et/ou l'apparition des signes du vieillissement de la peau, parmi lesquels les rides, ridules, relâchement cutané, perte d'élasticité des fibres cutanées ainsi que peau terne et/ou sans
10 éclat. Toutefois, ce document ne décrit pas l'utilisation d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* pour inhiber la croissance des follicules pileux, ni pour dépigmenter la peau.

Ainsi, aucun document à la connaissance de la demanderesse ne décrit l'utilisation d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* pour inhiber la
15 croissance des follicules pileux. Aucun document ne décrit non plus son utilisation pour dépigmenter la peau.

Ainsi, un premier objet de l'invention concerne l'utilisation cosmétique et/ou dermatologique d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* et/ou d'une
20 composition cosmétique et/ou dermatologique le comprenant, pour inhiber la croissance des follicules pileux et/ou pour dépigmenter la peau et/ou éclaircir la peau. Préférentiellement, l'utilisation selon l'invention est pour inhiber la croissance des follicules pileux, en particulier pour retarder et/ou supprimer la croissance des poils et/ou la repousse des poils, par exemple après une
25 épilation ou un rasage.

L'utilisation de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* est cosmétique et/ou dermatologique. Au sens de la présente invention, on entend par utilisation cosmétique et/ou dermatologique une utilisation non thérapeutique, non
30 pharmaceutique de l'extrait selon l'invention, préférentiellement sur la peau humaine saine, en particulier une utilisation destinée à tout ou partie du corps et/ou du visage et/ou à une zone de peau dite « saine », de façon particulière à une zone de peau « saine ».

Au sens de la présente invention, on entend par partie du corps et/ou du visage et/ou zone de peau et/ou peau dite « saine », une partie du corps et/ou du visage et/ou une zone de peau et/ou une peau qualifiée de non pathologique par un dermatologue, c'est-à-dire qui ne présente pas
5 d'infection, d'inflammation, de cicatrice, de maladie ou d'affection cutanée telle que candidose, impétigo, psoriasis, eczéma, acné, furoncle ou dermatite, ou de plaies ou de blessures. De façon particulière, on entend par partie du corps et/ou du visage et/ou par zone de peau et/ou peau dite
10 « saine » une partie du corps et/ou du visage et/ou une zone de peau et/ou une peau qualifiée de « normale » par un médecin, particulièrement un dermatologue, c'est-à-dire, constituée de cellules « normales », c'est-à-dire non pathologiques, plus particulièrement non cancéreuses.

L'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention est administré par
15 voie topique. Ainsi, l'extrait selon l'invention est un extrait topiquement acceptable. Au sens de la présente invention, on entend par « extrait topiquement acceptable », un extrait non toxique, non irritant pour la peau et/ou les muqueuses, un extrait n'induisant pas de réponse inflammatoire, de façon particulière pas de réponse allergique, et stable chimiquement.

20 L'extrait selon l'invention est appliqué sur tout ou partie du corps et/ou du visage, préférentiellement les jambes, les cuisses, les bras, les mains, les aisselles, le cou, le pubis, le dos, le décolleté, le torse, ainsi que sur tout ou partie du visage et préférentiellement le contour des lèvres, le front, la
25 mâchoire, le menton, les joues, plus particulièrement chez un homme.

En particulier dans le cadre de l'activité d'inhibition de la croissance des follicules pileux, l'extrait selon l'invention est appliqué sur tout ou partie du corps et/ou visage qui en a besoin, c'est-à-dire dont on souhaite retarder et/ou supprimer la croissance et/ou la repousse des poils, c'est-à-dire une
30 zone de peau particulièrement poilue.

C'est en particulier le cas chez l'homme de la mâchoire, du menton, des joues, du contour des lèvres, du dos, du torse et éventuellement des jambes

et des cuisses, plus particulièrement de la mâchoire, du menton, du contour des lèvres et des joues.

C'est en particulier le cas chez la femme des aisselles, du pubis, des jambes, du contour des lèvres et des cuisses, en particulier des aisselles et du pubis.

- 5 Dans le cadre de l'activité dépigmentante, l'extrait selon l'invention est appliqué sur tout ou partie du corps et/ou visage qui en a besoin, c'est-à-dire que l'on souhaite dépigmenter et/ou éclaircir, en particulier qui est souvent brunie par le soleil, tel que par exemple le visage (plus particulièrement le front et le nez), les mains, les jambes, les bras, les épaules et le buste, plus
10 particulièrement chez la femme.

Au sens de la présente invention, on entend par « utilisation topique » l'application locale directe ou la vaporisation de l'extrait selon l'invention ou la composition le comprenant sur la partie du corps et/ou du visage concernée.

15

Au sens de la présente invention, on entend par « follicule pileux » la partie entière du poil, c'est-à-dire le bulbe et la tige pileuse. Ainsi, au sens de la présente invention, le follicule pileux comprend la racine, le bulbe pileux, lequel comprend la papille dermique, ainsi que les cellules épithéliales de la
20 matrice du bulbe, tels que les kératinocytes. La papille dermique est en outre constituée de fibroblastes.

Au sens de la présente invention, le follicule pileux comprend donc les fibroblastes de la papille dermique et les cellules épithéliales de la matrice du bulbe, en particulier les kératinocytes.

- 25 Ainsi, au sens de la présente invention, on entend par « inhiber la croissance des follicules pileux », retarder et/ou supprimer la croissance et/ou la repousse des poils. On entend en outre par « retarder et/ou supprimer la croissance et/ou la repousse des poils » diminuer la prolifération des fibroblastes de la papille dermique et/ ou des cellules épithéliales de la
30 matrice du bulbe.

L'invention a donc pour objet l'utilisation cosmétique et/ou dermatologique d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* pour diminuer la prolifération des

fibroblastes de la papille dermique et/ou des cellules épithéliales de la matrice du bulbe.

L'invention a donc pour objet l'utilisation cosmétique et/ou dermatologique d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* pour retarder et/ou supprimer la
5 croissance et/ou la repousse des poils.

Dans un mode de réalisation de l'invention, on entend par « diminuer la prolifération des fibroblastes de la papille dermique », la diminution de la quantité des fibroblastes de la papille dermique d'au moins 10 %, préférentiellement d'au moins 15 %, encore préférentiellement d'au moins
10 60 %, en présence de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention, par rapport à la quantité de fibroblastes de la papille dermique détectées en l'absence de l'extrait selon l'invention.

On entend par ailleurs par « supprimer la croissance et/ou la repousse des poils » une diminution de 100 % de la prolifération des fibroblastes de la
15 papille dermique en présence de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention, par rapport à la quantité de fibroblastes de la papille dermique détectées en l'absence de l'extrait selon l'invention.

Dans un mode particulièrement préféré de réalisation de l'invention, il s'agit d'une diminution de la prolifération des fibroblastes de la papille dermique
20 cultivées *in vitro* en présence de l'extrait selon l'invention préparé selon l'exemple 1a). Préférentiellement, cette diminution est évaluée par mesure de la viabilité cellulaire à l'aide du bromure de diméthyl-4,5-thiazole-2)-3-diphényl-2,5-2H-tétrazolium (réactif MTT), dans les conditions décrites dans l'exemple 2a).

Dans encore un autre mode de réalisation de l'invention, on entend par
25 diminuer la prolifération des cellules épithéliales de la matrice du bulbe une diminution de la prolifération des cellules épithéliales de la matrice du bulbe, en particulier des kératinocytes, d'au moins 5 %, préférentiellement d'au moins 20 %, encore préférentiellement d'au moins 60 %, d'*Harungana*
30 *madagascariensis* selon l'invention, par rapport à la quantité desdites cellules épithéliales et donc des kératinocytes détectées en l'absence de l'extrait.

On entend par « supprimer la croissance et/ou la repousse des poils » une diminution de 100 % de la prolifération des cellules épithéliales de la matrice du bulbe, en particulier des kératinocytes.

5 Dans un mode préférentiel de réalisation de l'invention, il s'agit d'une diminution de la prolifération de cellules épithéliales cultivées *in vitro* en présence de l'extrait selon l'invention préparé selon l'exemple 1a). Préférentiellement, la mesure de la diminution de la prolifération est effectuée en mesurant la teneur en protéines par la méthode de Bradford, dans les conditions décrites dans l'exemple 2b).

10

Au sens de la présente invention, on entend par « dépigmenter la peau », diminuer la quantité de mélanine. Dans un mode de réalisation de l'invention, il s'agit d'une diminution de mélanine d'au moins 3 %, préférentiellement d'au moins 50 %, encore préférentiellement d'au moins 90 % de la quantité de mélanine en présence de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention par rapport à la quantité de mélanine détectée en l'absence de l'extrait. Dans un mode préférentiel de réalisation de l'invention, il s'agit d'une diminution de la quantité de mélanine en présence de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention préparé selon l'exemple 1a).
15
20 Préférentiellement encore, la quantité de mélanine est mesurée par densité optique à 475 nm à partir de mélanocytes B16 cultivées *in vitro* dans un milieu de culture comprenant du sérum de veau foetal, dans les conditions décrites dans l'exemple 3.

L'extrait selon l'invention possède donc un effet dépigmentant sur tout ou
25 partie du corps et/ou du visage et peut être utilisé comme tel, seul sous forme d'ingrédient actif ou dans une composition cosmétique et/ou dermatologique.

Préférentiellement, l'utilisation de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention n'est pas pour prévenir et/ou traiter les tâches pigmentaires appelées tâches brunes ou « aged spots » qui apparaissent sur certaines
30 parties du corps, en particulier les mains et/ou le visage avec les premiers signes du vieillissement. Ainsi la composition selon la présente invention

peut être appliquée sur des peaux jeunes, en particulier sur des peaux de personnes âgées de moins de 50 ans, en particulier de moins de 40 ans, plus particulièrement de moins de 30 ans.

De même, l'utilisation de l'extrait selon l'invention n'est pas non plus pour améliorer le teint terne de la peau et/ou redonner de l'éclat à la peau. On distingue en effet au sens de la présente invention une peau terne et/ou sans éclat, c'est-à-dire une peau oxydée, présentant un teint jauni, d'une peau que l'on souhaite éclaircir et/ou dépigmenter par diminution de la quantité de mélanine.

10

L'extrait selon l'invention peut être un extrait de tout ou partie de la plante *Harungana madagascariensis* choisi parmi la plante entière, les parties aériennes, la racine, les branches, les petites branches, les fleurs, les pétales, les sépales, les pétioles, les pédoncules floraux, les feuilles, le fruit, la tige et/ou l'une quelconque de leur combinaison.

15

Préférentiellement, l'extrait selon l'invention est un extrait des parties aériennes. Au sens de la présente invention, on entend par « parties aériennes » le mélange de feuilles, branches, tiges, fruits, fleurs, pédoncules floraux ou l'une quelconque de leur combinaison. Préférentiellement encore, il s'agit d'un mélange de feuilles et branches, encore préférentiellement un mélange de feuilles et petites branches.

20

L'extrait selon l'invention est obtenu par tout procédé classique d'extraction de plantes connu de l'Homme du métier. La plante entière ou la partie de la plante concernée peut être ainsi séchée et/ou broyée avant extraction.

25

L'extraction peut être réalisée par macération, par décoction à chaud, par broyage à l'aide d'un broyeur à billes, broyage au mortier, aux ultrasons, par broyage à l'aide d'un mixeur ou sur tamis, par exemple sur tamis de 4mm, ou encore par extraction en conditions supercritiques ou subcritiques (dioxyde de carbone).

30

Dans un mode préférentiel de réalisation de l'invention, l'extraction est réalisée par broyage, préférentiellement encore sur tamis de 4mm.

Dans un mode de réalisation préférentiel de l'invention, l'extrait de *Harungana madagascariensis* est obtenu par broyage d'au moins une partie de la plante, préférentiellement les parties aériennes, dans un solvant ou un mélange de solvants, de préférence un solvant polaire protique, et
5 avantageusement dans l'eau, un alcool, un glycol, un polyol, un mélange eau/alcool, eau/glycol ou eau/polyol (tels que l'eau en mélange avec éthanol, glycérol et/ou butylène glycol et/ou autres glycols, tel que xylitol etc.) en toute proportion, en particulier de 100/0 à 0/100 (p/p) plus particulièrement de 1/99 à 99/1. Plus préférentiellement, le solvant utilisé est constitué par de l'eau
10 comme unique solvant.

En particulier, l'extrait est obtenu par extraction aqueuse. Au sens de la présente invention, on entend par « extrait obtenu par extraction aqueuse » tout extrait obtenu par extraction avec une solution aqueuse contenant plus de 60 % en poids, avantageusement au moins 70 % en poids, en particulier
15 au moins 80 % en poids, plus particulièrement au moins 90 % en poids, de façon particulière au moins 95 % en poids, d'eau par rapport au poids total de la solution aqueuse, encore plus avantageusement ne contenant pas de glycol et de façon particulière ne contenant pas d'alcool, plus particulièrement ne contenant que de l'eau.

20 L'extraction peut être réalisée durant une période allant de 30 minutes à 20 heures, préférentiellement de 30 minutes à 16 heures. Encore préférentiellement, l'extraction est réalisée durant une période de 1 heure.

L'extraction peut être réalisée à une température comprise entre 0°C et 80°C, en particulier entre 30 et 80°C. Préférentiellement, l'extraction est
25 réalisée à 60°C. Dans un mode de réalisation alternatif, l'extraction est réalisée à une température comprise entre 0°C et 25°C, préférentiellement à température ambiante, c'est-à-dire à une température de 20°C.

L'extrait selon l'invention peut être obtenu par extraction d'une quantité de 0,1 à 15 % en poids de matière sèche d'au moins une partie de la plante
30 *Harungana madagascariensis* par rapport au poids total du mélange du solvant et de la partie de plante (p/p). Préférentiellement, l'extrait est obtenu par extraction d'une quantité de 1 % à 10 %, avantageusement encore de

10 %, en poids de matière sèche par rapport au poids total du mélange du solvant et de la partie de plante (p/p).

Dans un mode préférentiel de réalisation de l'invention, l'extrait est obtenu par broyage d'une quantité de 10 % des parties aériennes de la plante en poids de matière sèche par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante et extraction sous agitation dans l'eau comme unique solvant, durant une période de 1 heure à une température de 60 °C, dans les conditions décrites selon l'exemple 1a).

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, l'extrait est obtenu par broyage d'une quantité de 10 % de feuilles de la plante en poids de matière sèche par rapport au poids total du mélange du solvant et des feuilles de la plante et extraction sous agitation dans l'eau comme unique solvant, durant 1 heure à une température de 60°C, dans les conditions décrites selon l'exemple 1b).

Dans encore un autre mode de réalisation de l'invention, l'extrait est obtenu par broyage d'une quantité de 10 % des parties aériennes de la plante en poids de matière sèche par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante et extraction par macération dans l'eau comme unique solvant durant une période de 2 heures à température ambiante, c'est-à-dire à 20°C, selon l'exemple 1c).

L'extrait peut être obtenu dans un autre mode de réalisation par broyage d'une quantité de 5 % des parties aériennes de la plante en poids de matière sèche par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante et extraction sous agitation dans l'eau comme unique solvant, durant une période de 1 heure à une température de 60°C, dans les conditions décrites selon l'exemple 1d).

Dans encore un autre mode de réalisation de l'invention, l'extrait peut être obtenu par broyage d'une quantité de 10 % des parties aériennes de la plante en poids de matière sèche par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante et extraction sous agitation dans un mélange eau/butylène glycol (75, 25 ; p/p) durant une période de 1 heure à une température de 60°C dans les conditions décrites selon l'exemple 1e).

Enfin, dans un autre mode de réalisation de l'invention, l'extrait peut être obtenu par broyage d'une quantité de 10 % des parties aériennes de la plante en poids de matière sèche par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante et extraction sous agitation dans l'eau comme unique solvant, durant une période de 1 heure à une température de 60°C, puis séché sous pression réduite à 40°C, jusqu'à obtention d'un extrait sec à 4,5 %, dans les conditions décrites selon l'exemple 1f).

L'extrait ainsi obtenu est ensuite préférentiellement centrifugé et/ou filtré et/ou distillé pour récupérer la fraction soluble, préférentiellement la fraction hydrosoluble. Préférentiellement, le surnageant obtenu est filtré, avantageusement à un seuil de coupure de 0,45 µm. Des étapes supplémentaires de décoloration et/ou désodorisation peuvent être effectuées sur l'extrait à n'importe quel stade de l'extraction et selon les techniques connues par l'Homme du métier. L'extrait peut être ensuite concentré par évaporation du solvant ou séché par exemple par lyophilisation ou par atomisation, avantageusement par atomisation sur support de maltodextrine (40 %).

Dans un mode avantageux de réalisation de l'invention, l'extrait obtenu est concentré sous pression réduite, jusqu'à obtention d'un extrait sec de 1 % à 15 %, préférentiellement de 3 % à 10 %, encore préférentiellement de 4,5 % à 6 %, en poids d'extrait sec.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, notamment pour son utilisation en dermatologie, l'extrait d'*Harungana madagascariensis* obtenu est stérilisé.

En particulier il s'agit d'un extrait brut qui n'a pas été autrement purifié ou enrichi en l'un de ses principes actifs.

Selon l'invention, l'extrait peut être utilisé seul sous forme d'ingrédient actif et/ou dans une composition dermatologique et/ou cosmétique, préférentiellement destinée à une application par voie topique.

Lorsqu'il est utilisé seul sous forme d'ingrédient actif, l'extrait selon l'invention est préférentiellement soluble et/ou dilué dans un solvant, notamment polaire, tel que l'eau, un alcool, un polyol, un glycol tel que le pentylène glycol et/ou le butylène glycol et/ou l'hexylène glycol et/ou le caprylyl glycol, ou un de leurs mélanges, préférentiellement un mélange hydroglycolique, encore préférentiellement contenant un glycol choisi parmi l'hexylène glycol, le caprylyl glycol et leurs mélanges.

Avantageusement, l'extrait selon l'invention est soluble et/ou solubilisé dans une solution aqueuse contenant du glycérol, avantageusement dans une solution contenant au moins 10 % en poids du glycérol, préférentiellement au moins 15 %, et encore avantageusement 17,5 % en poids de glycérol par rapport au poids total de la solution aqueuse.

Alternativement, l'extrait obtenu est dilué et/ou soluble dans une solution aqueuse contenant du caprylyl glycol, en particulier contenant entre 0,01 et 5 % en poids de caprylyl glycol, préférentiellement entre 0,1 et 1 % en poids de caprylyl glycol, par rapport au poids total la solution aqueuse.

De façon particulière, la solution aqueuse dans laquelle est solubilisée l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention comprend de la gomme xanthane, en particulier entre 0,01 et 5 % en poids de gomme xanthane par rapport au poids total la solution aqueuse, plus particulièrement entre 0,1 et 1 % en poids de gomme xanthane par rapport au poids total de la solution aqueuse. De façon particulièrement avantageuse, la solution dans laquelle est solubilisé l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention comprend de l'hexylène glycol, du caprylyl glycol et de la gomme de xanthane, en particulier dans les proportions indiquées dans l'exemple 4.

Dans un autre mode de réalisation, l'extrait peut être incorporé dans une composition cosmétique et/ou dermatologique comprenant au moins un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable. On entend au sens de la présente invention par excipient « cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable » un composé et/ou solvant topiquement

acceptable, c'est-à-dire n'induisant pas de réponse allergique au contact de la peau humaine, non toxique, non instable, ou leurs équivalents, induite.

On entend au sens de la présente invention par composition cosmétique ou dermatologique une composition non thérapeutique, c'est-à-dire une composition destinée à la prévention et/ou au soin de peaux dites « normales » par un dermatologue, c'est-à-dire non pathologiques. On entend ici par peau « normale » une peau saine telle que définie précédemment.

Dans un mode de réalisation préférentiel de l'invention, l'extrait selon l'invention est présent dans la composition cosmétique et/ou dermatologique à une concentration de 1×10^{-6} % à 10%, préférentiellement de 1×10^{-4} % à 5 %, et encore préférentiellement de 1×10^{-3} % à 3 % en poids, en particulier de 1×10^{-2} % à 1% en poids, plus avantageusement de 0,1 à 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Avantageusement, le ou lesdits excipients sont choisis parmi au moins un des groupes constitués par les conservateurs, les émoullissants, les émulsifiants, les tensioactifs, les hydratants, les épaississants, les agents de texture, les agents filmogènes, les pigments, les stabilisants, les solubilisants, les colorants, les parfums.

Avantageusement encore, le ou les excipients sont choisis parmi le groupe consistant en les acides aminés et leurs dérivés, les polyglycérols, les esters, les polymères et dérivés de cellulose, les dérivés de Lanoline, les phospholipides, les lactoferrines, les lactoperoxydases, les stabilisants à base de sucrose, les vitamines E et ses dérivés, les gommes de xanthane, les cires naturelles et synthétiques, les huiles végétales, les triglycérides, les insaponifiables, les phytostérols, les esters végétaux, les silicones et ses dérivés, les hydrolysats de protéines, l'huile de Jojoba et ses dérivés, les esters lipo/hydrosolubles, les betaines, les aminoxides, les extraits de plantes, les esters de Saccharose, les dioxydes de Titane, les glycines, et les parabens, et encore de préférence parmi le groupe consistant en le stéareth-2, le stéareth-21, le glycol-15 stéaryle éther, le cétéaryl alcool, le

phénoxyéthanol, le méthylparaben, l'éthylparaben, le propylparaben, le butylparaben, le butylène glycol, le caprylyl glycol, les tocophérols naturels, la glycérine, le dihydroxycetyl sodium phosphate, l'isopropyl hydroxycetyl éther, le glycol stéarate, le triisononanoïn, l'octyl cocoate, le polyacrylamide, 5 l'isoparaffine, le laureth-7, un carbomer, le propylène glycol, l'hexylène glycol, le glycérol, le bisabolol, une diméthicone, l'hydroxyde de sodium, le PEG 30-dipolyhydroxystéarate, les caprique/caprylique triglycérides, le cétéaryl octanoate, le dibutyl adipate, l'huile de pépin de raisin, l'huile de jojoba, le sulfate de magnésium, l'EDTA, une cyclométhicone, la gomme de 10 xanthane, l'acide citrique, le lauryl sulfate de sodium, les cires et les huiles minérales, l'isostéaryl isostéarate, le dipélargonate de propylène glycol, l'isostéarate de propylène glycol, le PEG 8, Beeswax, les glycérides d'huile de cœur de palme hydrogénée, l'huile de lanoline, l'huile de sésame, le cetyl lactate, le lanoline alcool, l'huile de ricin, le dioxyde de titane, le lactose, le 15 saccharose, le polyéthylène basse densité, une solution isotonique salée.

La composition cosmétique et/ou dermatologique de l'invention peut être choisie parmi une solution, aqueuse ou huileuse, une crème ou un gel aqueux ou un gel huileux, notamment un gel douche, un baume, un spray, 20 un déodorant, un lait, un lait pour le corps, une émulsion, une microémulsion ou une nanoémulsion, notamment huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple ou siliconée, un masque, un sérum, une lotion, un savon liquide, un pain dermatologique, une pommade, une mousse, un patch, un baume, un après-rasage, un stick, en particulier un stick déodorant. Préférentiellement, 25 la composition cosmétique selon l'invention est une crème. La composition cosmétique selon l'invention peut par exemple être une composition de rasage (gel et/ou mousse par exemple), une crème dépilatoire, un produit après-rasage ou après épilation et peut être directement contenu dans le rasoir (manuel ou électrique) et/ou l'épilateur, ou même dans la cire 30 d'épilation.

De façon avantageuse, la composition cosmétique et/ou dermatologique est destinée à être appliquée sur tout ou partie du corps et/ou du visage, préférentiellement les jambes, les cuisses, les bras, les mains, les aisselles, le cou, le pubis, le dos, le torse, le décolleté, ainsi que sur tout ou partie du visage et préférentiellement le contour des lèvres, le front, la mâchoire, le menton, les joues, plus particulièrement chez un homme.

En particulier dans le cadre de l'activité d'inhibition de la croissance des follicules pileux, la composition selon l'invention est appliquée sur tout ou partie du corps et/ou visage qui en a besoin, c'est-à-dire dont on souhaite inhiber la croissance des follicules pileux, c'est-à-dire retarder et/ou supprimer la croissance et/ou la repousse des poils, c'est-à-dire une zone de peau particulièrement poilue.

C'est en particulier le cas chez l'homme de la mâchoire, du menton, des joues, du contour des lèvres, du dos, du torse et éventuellement des jambes et des cuisses, plus particulièrement de la mâchoire, du menton, du contour des lèvres et des joues.

C'est en particulier le cas chez la femme des aisselles, du pubis, des jambes, du contour des lèvres et des cuisses, en particulier des aisselles et du pubis.

Dans le cadre de l'activité dépigmentante, la composition selon l'invention est appliquée sur tout ou partie du corps et/ou visage qui en a besoin, c'est-à-dire que l'on souhaite dépigmenter et/ou éclaircir, en particulier qui est souvent brunie par le soleil, tel que par exemple le visage (plus particulièrement le front et le nez), les mains, les jambes, les bras, les épaules et le buste, plus particulièrement chez la femme.

25

En outre, la composition cosmétique et/ou dermatologique de la présente invention peut contenir un ou plusieurs autres ingrédients actifs, conduisant à un effet complémentaire et/ou un effet de synergie avec l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention.

30 Ainsi, l'extrait selon l'invention peut être associé à un ou plusieurs actifs dits « anti-repousse poil » tels que l'allantoïne, un extrait de papaye, un extrait de

citron, un extrait de thé vert comprenant des catéchines, des protéines de soja, de l'aniline, de l'aminoguanidine ou de l'agmatine.

Par ailleurs, l'extrait selon l'invention pourra être associé à un ou plusieurs autres ingrédients actifs dépigmentants de la peau, tels que l'arbutine, l'acide azélaïque, l'acide ascorbique ou ses dérivés, un extrait de *Morus alba* ou de *Glycyrrhiza glabra*, mais aussi un extrait d'*Achillea millefolium* commercialisé sous le nom de Neurobiox™ par la demanderesse, des complexes commercialisés sous le nom de Actiwhite™ et Phytolight™ BG, un extrait de fleurs de *Tropaeolum majus*, ou encore un extrait de plante du genre *Scutellaria*, avantageusement un extrait de racines de *Scutellaria baicalensis*, ou l'une quelconque de leur combinaison.

La composition cosmétique et/ou dermatologique pourra en outre contenir un extrait d'huile essentielle de clou de girofle ou de la palmatine ou encore un extrait de racine de la plante *Fibraurea recisa*.

D'autre part, la composition cosmétique et/ou dermatologique de la présente invention peut contenir outre l'extrait selon l'invention un ou plusieurs ingrédients actifs hydratants, notamment un polysaccharide extrait de *Cassia angustifolia* commercialisé par la demanderesse sous le nom de Hyalurosmooth™, un extrait de levure modifié commercialisé sous le nom de Relipidium™, un extrait d'algue rouge commercialisé sous le nom d'Osmogeline™.

Comme autre actif hydratant, la composition cosmétique et/ou dermatologique peut contenir en association avec l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention un extrait de l'algue *Cystoseira canariensis*, un extrait de racines ou de feuilles d'*Alpinia galanga* commercialisé sous le nom de Hyalufix™ par la demanderesse, un extrait de *Bambusa vulgaris*, préférentiellement de tiges, ou encore un extrait de la plante *Hibiscus abelmoschus* commercialisé sous le nom de Linefactor™ par la demanderesse.

En outre, l'extrait d'*Harungana madagascariensis* pourra être associé à un ou plusieurs agents antimicrobiens et/ou anti-inflammatoires. Parmi les agents antimicrobiens pouvant être associés à l'ingrédient actif de l'invention

dans la présente invention, on peut citer le 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy diphenyl éther (ou triclosan), le 3,4,4'-trichlorobanilide, le phénoxyéthanol, le phénoxypropanol, le phénoxyisopropanol, l'hexamidine iséthionate, le métronidazole et ses sels, le miconazole et ses sels, l'itraconazole, le terconazole, l'éconazole, le ketoconazole, le saperconazole, le fluconazole, le clotrimazole, le butoconazole, l'oxiconazole, le sulfaconazole, le sulconazole, le terbinafine, le l'acide undécylenique et ses sels, le peroxyde de benzoyle, l'acide 3-hydroxy benzoïque, l'acide 4-hydroxy benzoïque, l'acide phytique, l'acide N-acétyl-L-cystéine, l'acide lipoïque, l'acide azélaïque et ses sels, l'acide arachidonique, le résorcinol, l'octoxyglycérine, l'octanoylglycine, le caprylyl glycol, l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque, le farnesol, les phytosphingosines et leurs mélanges. Les agents anti-radicalaires peuvent être la vitamine C et ses dérivés dont le glucoside d'ascorbyle, les phénols et polyphénols, en particulier les tannins, l'acide ellagique et l'acide tannique; l'épigallocatechine et les extraits naturels en contenant, en particulier les extraits de thé vert, les anthocyanes, les acides phénols, les stilbènes, des actifs piègeurs de composés aromatiques mono- ou polycycliques les tannins tels que l'acide ellagique et les dérivés indoles et/ou des actifs piègeurs de métaux lourds tels que l'EDTA, des actifs anti-radicalaires tels que la vitamine E et ses dérivés tels que l'acétate de tocophéryle, les bioflavonoïdes, la coenzyme Q10 ou ubiquinone.

L'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention peut aussi être associé à un actif dit déglyquant tel qu'un extrait de la plante *Salvia miltiorrhiza*, préférentiellement un extrait de feuilles, combiné à de la niacine et/ou du niacinamide, commercialisé sous le nom de CollRepair DG™ par la demanderesse.

La composition cosmétique et/ou dermatologique de la présente invention peut aussi contenir un ou plusieurs agents anti-radicalaires et/ou anti-oxydants tel qu'un extrait de racine de *Rhodiola crenulata* commercialisé sous le nom de Rhodiomax™ par la demanderesse.

Comme agents apaisants à visée cosmétique entrant dans la composition de l'invention, on peut utiliser les triterpènes pentacycliques, l'acide ursolique et

ses sels, l'acide oléanolique et ses sels, l'acide bétulinique et ses sels, les sels de l'acide salicylique et en particulier le salicylate de zinc, le bisabolol, l'allantoïne, les huiles insaturées en oméga 3, la cortisone, l'hydrocortisone, l'indométhacine et la beta méthasone, les actifs anti-inflammatoires, et
5 notamment ceux décrits dans la demande FR2847267, en particulier l'extrait de racine de *Pueraria lobata* commercialisé sous le nom Inhipase™ par la demanderesse, les extraits de *Theobroma cacao*. Les ingrédients actifs agissant sur la microcirculation, vasoprotecteurs ou vasodilatateurs, peuvent être choisis parmi les flavonoïdes, les ruscogénines, les nicotines, les
10 huiles essentielles.

Un autre objet de l'invention concerne un procédé de soin cosmétique comprenant l'application, préférentiellement par voie topique, de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention ou de la composition
15 cosmétique le comprenant, pour inhiber la croissance des follicules pileux et/ou dépigmenter la peau et/ou éclaircir la peau. Au sens de la présente invention, on entend par « procédé de soin cosmétique » un procédé de soin non pharmaceutique, c'est-à-dire non thérapeutique. Ainsi, le procédé de soin cosmétique selon l'invention comprend l'application, préférentiellement
20 par voie topique, de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention ou de la composition cosmétique le comprenant, pour inhiber la croissance des follicules pileux et/ou dépigmenter la peau, préférentiellement sur la peau humaine saine, de façon particulière sur tout ou partie du corps et/ou du visage et/ou zone de peau dite « saine ». Le procédé de soin cosmétique
25 selon l'invention comprend donc l'application préférentiellement par voie topique de l'extrait selon l'invention ou de la composition cosmétique le comprenant pour inhiber la prolifération des fibroblastes de la papille dermique et/ou des cellules épithéliales de la matrice du bulbe, en particulier les kératinocytes. Le procédé de soin cosmétique selon l'invention comprend
30 donc l'application préférentiellement par voie topique de l'extrait selon l'invention ou de la composition cosmétique le comprenant pour retarder et/ou supprimer la croissance et/ou la repousse des poils.

Selon un mode de réalisation préférentiel de l'invention, le procédé de soin cosmétique comprend l'application topique de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention ou de la composition cosmétique le comprenant sur tout ou partie du corps et/ou visage, préférentiellement les
5 jambes, les cuisses, les bras, les mains, les aisselles, le cou, le pubis, le dos, le torse, le décolleté, ainsi que sur tout ou partie du visage et préférentiellement le contour des lèvres, le front, la mâchoire, le menton, les joues, plus particulièrement chez un homme.

En particulier dans le cadre de l'activité d'inhibition de la croissance des
10 follicules pileux, l'extrait ou la composition selon l'invention est appliqué sur tout ou partie du corps et/ou visage qui en a besoin, c'est-à-dire dont on souhaite inhiber la croissance des follicules pileux, c'est-à-dire une zone de peau particulièrement poilue.

C'est en particulier le cas chez l'homme de la mâchoire, du menton, des
15 joues, du contour des lèvres, du dos, du torse et éventuellement des jambes et des cuisses, plus particulièrement de la mâchoire, du menton, du contour des lèvres et des joues.

C'est en particulier le cas chez la femme des aisselles, du pubis, des jambes, du contour des lèvres et des cuisses, en particulier des aisselles et du pubis.

20 Dans le cadre de l'activité dépigmentante, l'extrait ou la composition selon l'invention est appliqué sur tout ou partie du corps et/ou visage qui en a besoin, c'est-à-dire que l'on souhaite dépigmenter et/ou éclaircir, en particulier qui est souvent brunie par le soleil, tel que par exemple le visage (plus particulièrement le front et le nez), les mains, les jambes, les bras, les
25 épaules et le buste, plus particulièrement chez la femme.

Un dernier objet de l'invention concerne encore l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention ou une composition dermatologique et/ou pharmaceutique comprenant l'extrait selon l'invention, ladite composition
30 comprenant préférentiellement au moins un excipient dermatologiquement et/ou pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation, préférentiellement par voie topique, pour inhiber la croissance des follicules

pileux, donc pour inhiber la prolifération des fibroblastes de la papille dermique et/ou des cellules épithéliales de la matrice du bulbe, donc des kératinocytes, pour prévenir et/ou traiter l'hirsutisme, notamment induit par des dérèglements hormonaux, et/ou dépigmenter la peau et/ou éclaircir la
5 peau pour prévenir et/ou traiter des maladies liées à un excès de pigmentation au niveau de la peau telles que lentigo, mélasma ou masque de grossesse, maladie de Recklinghausen, mélanodermie liée à des maladies telles que maladie d'Addison, syndrome de Cushing ou hypothyroïdie.

10 Dans un mode de réalisation de l'invention, l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention est présent dans la composition dermatologique et/ou pharmaceutique à une concentration de 1×10^{-6} % à 10 %, préférentiellement de 1×10^{-4} % à 5 %, et encore préférentiellement de 1×10^{-3} % à 3 % en poids, en particulier de 1×10^{-2} % à 1% en poids, plus
15 avantageusement de 0,1 à 1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

De façon avantageuse, la composition dermatologique et/ou pharmaceutique est destinée à être appliquée sur tout ou partie du corps et/ou du visage, préférentiellement les jambes, les cuisses, les bras, les mains, les aisselles,
20 le cou, le pubis, le dos, le torse, le décolleté, ainsi que sur tout ou partie du visage et préférentiellement le contour des lèvres, le front, la mâchoire, le menton, les joues, plus particulièrement chez un homme.

En particulier dans le cadre de l'activité d'inhibition de la croissance des follicules pileux, l'extrait ou la composition selon l'invention est appliqué sur
25 tout ou partie du corps et/ou visage qui en a besoin, c'est-à-dire dont on souhaite inhiber la croissance des follicules pileux, c'est-à-dire une zone de peau particulièrement poilue.

C'est en particulier le cas chez l'homme de la mâchoire, du menton, des joues, du contour des lèvres, du dos, du torse et éventuellement des jambes
30 et des cuisses, plus particulièrement de la mâchoire, du menton, du contour des lèvres et des joues.

C'est en particulier le cas chez la femme des aisselles, du pubis, des jambes, du contour des lèvres et des cuisses, en particulier des aisselles et du pubis. Dans le cadre de l'activité dépigmentante, l'extrait ou la composition selon l'invention est appliqué sur tout ou partie du corps et/ou visage qui en a
5 besoin, c'est-à-dire que l'on souhaite dépigmenter et/ou éclaircir, en particulier qui est souvent brunie par le soleil, tel que par exemple le visage (plus particulièrement le front et le nez), les mains, les jambes, les bras, les épaules et le buste, plus particulièrement chez la femme.

La composition dermatologique et/ou pharmaceutique de l'invention peut être
10 choisie parmi une solution, aqueuse ou huileuse, une crème ou un gel aqueux ou un gel huileux, notamment un gel douche, un baume, un spray, un déodorant, un lait, un lait pour le corps, une émulsion, une microémulsion ou une nanoémulsion, notamment huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple ou siliconée, un masque, un sérum, une lotion, un savon liquide, un
15 pain dermatologique, une pommade, une mousse, un patch, un baume, un stick. Préférentiellement, la composition pharmaceutique selon l'invention est une crème.

Des exemples faisant référence à la description de l'invention sont présentés
20 ci-après. Ces exemples sont donnés à titre d'illustration et ne sauraient limiter en aucun cas la portée de l'invention. Chacun des exemples a une portée générale.

Les exemples font partie intégrante de la présente invention et toute caractéristique apparaissant nouvelle par rapport à un état de la technique
25 antérieure quelconque à partir de la description prise dans son ensemble, incluant les exemples, fait partie intégrante de l'invention.

Exemples

**Exemple 1 : différents modes de réalisation de l'invention pour obtenir
30 un extrait de la plante** Exemple 1a) : dix pour cent en poids de matière sèche (par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante) de parties aériennes d'*Harungana madagascariensis*,

c'est-à-dire un mélange de feuilles et de branches, sont broyées et extraites sous agitation dans l'eau comme unique solvant durant une période de 1 heure à une température de 60°C. Le mélange est ensuite centrifugé durant 15 minutes (4200 tours/min) et filtré (seuil de coupure 0,45 µm) avec récupération du filtrat, qui est hydrosoluble. L'extrait ainsi obtenu (filtrat) a été testé pour ses propriétés d'inhibition de la croissance des follicules pileux (tel que décrit dans l'exemple 2) et de dépigmentation de la peau (tel que décrit dans l'exemple 3).

Exemple 1b) : dix pour cent en poids de matière sèche (par rapport au poids total du mélange du solvant et des feuilles de la plante) de feuilles d'*Harungana madagascariensis*, sont broyées et extraites sous agitation dans l'eau comme unique solvant durant une période de 1 heure à une température de 60°C. Le mélange est ensuite centrifugé durant 15 minutes (4200 tours/min) et filtré (seuil de coupure 0,45 µm) avec récupération du filtrat, qui est hydrosoluble.

Exemple 1c) : dix pour cent en poids de matière sèche (par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante) de parties aériennes d'*Harungana madagascariensis*, c'est-à-dire un mélange de feuilles et de branches sont broyées et extraites par macération dans l'eau comme unique solvant durant une période de 2 heure à température ambiante, c'est à dire à une température de 20°C. Le mélange est ensuite centrifugé durant 15 minutes (4200 tours/min) et filtré (seuil de coupure 0,45 µm) avec récupération du filtrat, qui est hydrosoluble.

Exemple 1d) : cinq pour cent en poids de matière sèche (par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante) de parties aériennes d'*Harungana madagascariensis*, c'est-à-dire un mélange de feuilles et de branches, sont broyées et extraites sous agitation dans l'eau comme unique solvant, durant une période de 1 heure à une température de 60°C, dans les conditions décrites selon l'exemple 1d). Le mélange est ensuite centrifugé durant 15 minutes (4200 tours/min) et filtré (seuil de coupure 0,45 µm) avec récupération du filtrat, qui est hydrosoluble.

Exemple 1e) : dix pour cent en poids de matière sèche (par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante) de parties aériennes d'*Harungana madagascariensis*, c'est-à-dire un mélange de feuilles et de branches, sont broyées et extraites sous agitation dans un mélange eau/butylène glycol (75, 25 ; p/p) durant une période de 1 heure à une température de 60°C. Le mélange est ensuite centrifugé durant 15 minutes (4200 tours/min) et filtré (seuil de coupure 0,45 µm) avec récupération du filtrat, qui est hydrosoluble.

Exemple 1f) : dix pour cent en poids de matière sèche (par rapport au poids total du mélange du solvant et des parties aériennes de la plante) de parties aériennes d'*Harungana madagascariensis*, c'est-à-dire un mélange de feuilles et de branches, sont broyées et extraites sous agitation dans l'eau comme unique solvant durant une période de 1 heure à une température de 60°C. Le mélange est ensuite centrifugé durant 15 minutes (4200 tours/min) et filtré (seuil de coupure 0,45 µm) avec récupération du filtrat, qui est hydrosoluble. L'extrait ainsi obtenu (filtrat) est ensuite séché sous pression réduite à 40°C, jusqu'à obtention d'un extrait sec à 4,5 %.

20 **Exemple 2 : Inhibition de la croissance du follicule pileux par un extrait d'*Harungana madagascariensis*.**

Exemple 2a) Inhibition de la prolifération des fibroblastes de la papille dermique.

Protocole:

25 Des fibroblastes humains de la papille dermique dits « normaux », d'origine commerciale (PromoCell) ont été incubés *in vitro* en milieu nutritif comprenant du sérum de veau fœtal (FCS) et cultivés durant 24 heures à une température de 37°C. Le milieu de culture a ensuite été remplacé par un milieu de culture contenant 3 % de sérum de veau fœtal et l'extrait d'*Harungana madagascariensis* préparé selon l'exemple 1a) et dilué à 30 différentes concentrations finales dans le milieu. Un contrôle a été conduit dans des conditions identiques, avec un milieu contenant du sérum de veau

foetal sans ajout d'extrait selon l'invention.

La viabilité cellulaire des fibroblastes de la papille dermique a été mesurée aux temps t4 jours et t6 jours, par l'intermédiaire du réactif MTT (bromure de diméthyl-4,5-thiazole-2)-3-diphényl-2,5-2H-tétrazolium). La réduction de ce réactif en présence de la succinate déshydrogénase mitochondriale des cellules forme un précipité, proportionnel à la quantité de cellules vivantes, évaluée par mesure spectrophotométrique à 550 nm.

Un dosage de l'ADN a été effectué par ailleurs au temps t6 jours dans les mêmes cellules cultivées *in vitro* en présence de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention, en comparaison du contrôle.

Résultats :

Les résultats obtenus en mesurant la viabilité cellulaire par le réactif MTT sont présentés dans le tableau 1. Les résultats obtenus en mesurant la concentration en ADN figurent dans le tableau 2. Les résultats sont exprimés par la moyenne de 3 essais (pourcentage par rapport au contrôle) (n=3).

Tableau 1

	MTT (4 jours)		MTT (6 jours)	
	Moyenne (%)	Ecart-type	Moyenne (%)	Ecart-type
Contrôle	100	7	100	3
Extrait d' <i>Harungana madagascariensis</i> selon l'invention 6×10^{-4} % (p/p)	67	5	65	3
Extrait d'H. madagascariensis selon l'invention 2×10^{-3} % (p/p)	72	2	60	3
Extrait d'H. madagascariensis selon l'invention 6×10^{-3} % (p/p)	22	1	13	1

Conclusion : l'extrait d'*Harungana madagascariensis* a inhibé la prolifération cellulaire des fibroblastes de la papille dermique cultivés *in vitro* jusqu'à 78 % par rapport au contrôle au temps 4 jours et même 87 % par rapport au contrôle au temps 6 jours.

Tableau 2

	Concentration ADN (6 jours)	
	Moyenne (%)	Ecart-type
Contrôle	100	2
Extrait d'H. madagascariensis selon l'invention 6×10^{-4} % (p/p)	77	7
Extrait d'H. madagascariensis selon l'invention 2×10^{-3} % (p/p)	64	5
Extrait d'H. madagascariensis selon l'invention 6×10^{-3} % (p/p)	12	2

5 *Conclusion* : l'extrait d'*Harungana madagascariensis* a inhibé la prolifération cellulaire des fibroblastes de la papille dermique cultivés *in vitro* jusqu'à 88 % par rapport au contrôle au temps 6 jours.

Exemple 2B : Inhibition de la prolifération des cellules épithéliales de la matrice du bulbe (Kératinocytes)

10 *Protocole* :

Des kératinocytes humains issus de peau ont été incubés *in vitro* en milieu nutritif comprenant du sérum de veau foetal (FCS) et cultivées durant 24 heures à une température de 37°C. Le milieu de culture a ensuite été remplacé par un milieu de culture contenant 3 % de sérum de veau foetal et
15 l'extrait d'*Harungana madagascariensis* préparé selon l'exemple 1a) et dilué à différentes concentrations finales dans le milieu. La culture a été conduite durant 3 jours. Un contrôle a été conduit dans des conditions identiques, avec un milieu contenant 3 % de sérum de veau foetal sans ajout d'extrait selon l'invention.

20 La diminution de la prolifération des cellules épithéliales a été évaluée en mesurant la teneur en protéines (Bradford) après 3 jours de culture. Les résultats sont présentés en triplicats (n=3) (Tableau 3).

Résultats :

Tableau 3

	Moyenne (%)	Ecart-type
Contrôle	100	13
Extrait d'H. madagascariensis selon l'invention 1×10^{-3} % (p/p)	72	10
Extrait d'H. madagascariensis selon l'invention 2×10^{-3} % (p/p)	76	5
Extrait d'H. madagascariensis selon l'invention 4×10^{-3} % (p/p)	11	9

Conclusion : l'extrait d'*Harungana madagascariensis* a inhibé la prolifération cellulaire des cellules épithéliales jusqu'à 89 % par rapport au contrôle au temps 3 jours.

Exemple 3 : Dépigmentation de la peau par un extrait d'*Harungana madagascariensis*

Protocole :

Des cellules B16 de mélanocytes issues d'une lignée cellulaire de souris ont été cultivées dans un milieu de culture standard contenant du sérum de veau fœtal durant 3 jours à une température de 37°C, sous atmosphère CO₂ de 5 %. Le milieu de culture a été remplacé par un milieu de croissance contenant l'extrait d'*Harungana madagascariensis* préparé selon l'exemple 1a) à différentes concentrations finales dans le milieu et les cellules cultivées dans ce milieu durant 3 jours supplémentaires. Le même milieu de culture a été conduit dans des conditions identiques sans ajout de l'extrait selon l'invention (contrôle).

La quantité de mélanine produite dans le milieu a été mesurée par densité optique à 475 nm directement dans le milieu de culture.

Le milieu a ensuite été lavé et homogénéisé dans une solution contenant du DMSO (10% v/v) et de l'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 M). La viabilité cellulaire a été évaluée par dosage protéique (Méthode de Bradford).

Les résultats sont exprimés en pourcentage (%) par rapport au contrôle et sont exprimés par la moyenne de 2 essais effectués chacun en triplicat (n=3) (Tableau 5)

Résultats :

5 **Tableau 5**

	Protéines cellulaires		Mélanine	
	Moyenne (%)	Ecart-type	Moyenne (%)	Ecart-type
Contrôle	100	0	100	0
Extrait selon l'invention 0,003% (p/p)	107	11	81	17
Extrait selon l'invention 0,01%	103	19	22	20
Extrait selon l'invention 0,03%	83	20	1	1

Conclusion : l'extrait d'*Harungana madagascariensis* a diminué la quantité de mélanine *in vitro* jusqu'à 99% par rapport au contrôle sans ajout de l'extrait selon l'invention.

10

Exemple 4 : Préparation d'un ingrédient actif comprenant l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention.

L'extrait d'*Harungana madagascariensis* est celui obtenu dans l'exemple 1a).

Les pourcentages exprimés sont des pourcentages en poids par rapport au poids total de l'ingrédient actif.

15

Extrait d' <i>Harungana madagascariensis</i>	0,1-10 %
Glycérol	17,5 %
Eau	Qsp.100

20 **Exemple 5 : différentes compositions cosmétiques comprenant l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention.**

Les compositions ci-après sont préparées selon des méthodes connues de l'homme du métier, en particulier pour ce qui concerne les différentes phases à mélanger entre elles.

*L'ingrédient cosmétique est préparé selon l'exemple 4 précédent. Les quantités indiquées sont en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

Formulation 5a :

- 5 La composition ci-après est préparée selon des méthodes connues de l'Homme du métier, en particulier s'agissant des différentes phases à mélanger entre elles.

	Ingrédient cosmétique*	0,1-10
	EDTA	0,05
10	Steareth-2	2,00
	Steareth-21	2,50
	Alcool cétéaryl	1,00
	Caprylate de propylheptyl	15,00
	Hydroxyde de sodium (30 % en solution)	0,10
15	Mélange de phénoxyéthanol, chlorphenesin, acide benzoïque, butylène glycol, acide sorbique (Germazide™ PBS)	1,25
	Mélange de polyacrylate-X, d'isohexadecane et de polysorbate 60 (Sepigel™ SMS 60)	4,00
	Eau	Qsp 100

20

Formulation 5b : Utilisation de l'ingrédient cosmétique selon l'invention dans une formulation de type eau dans huile

A	PEG30	3
	Dipolyhydroxystéarate	
	Caprique Triglycérides	3
	Cétéaryl Octanoate	4
	Dibutyle Adipate	3
	Huile de pépins de raisin	1,5
	Huile de jojoba	1,5
	Phénoxyéthanol,	0,5
	Méthylparabène,	
	Propylparabène,	

	Butylparabène, Ethylparabène	
B	Glycérine	3
	Butylène Glycol	3
	Sulfate de magnésium	0,5
	EDTA	0,05
	Eau	qsp 100
C	Cyclométhicone	1
	Diméthicone	1
D	Parfum	0,3
E	Ingrédient cosmétique*	0,001 – 10 %

Formulation 7c : Utilisation des produits de l'invention dans une formulation de gels aqueux (Visage)

A	Eau	qsp 100
	Carbomère	0,5
	Butylène Glycol	15
	Phénoxyéthanol, Méthylparabène,	0,5
	Propylparabène, Butylparabène,	
	Ethylparabène	
B	Ingrédient cosmétique*	0,001 – 10 %

Formulation 5d : Utilisation des produits de l'invention dans une formulation de type gel douche

A	Eau	qsp 100
B	Butylène Glycol,	0,5
	Méthylparabène,	
	Ethylparabène,	
	Propylparabène	
	Phénoxyéthanol,	0,5
	Méthylparabène,	
	Propylparabène,	
	Butylparabène, Ethylparabène	

C	Acide citrique	0,8
D	Sodium Laureth Sulfate	40,0
E	Ingrédient cosmétique*	0,001 – 10 %

Exemple 6 : composition dermatologique ou pharmaceutique comprenant l'extrait d'*Harungana madagascariensis* selon l'invention.

La composition ci-après est préparée selon des méthodes connues de l'Homme du métier, en particulier s'agissant des différentes phases à mélanger entre elles. L'ingrédient dermatologique ou pharmaceutique est tel que présenté à l'exemple 4 ci-dessus.

10	Ingrédient dermatologique*	0,001%-10%
	Excipient (Polyéthylène basse densité)	5,5 %
	Paraffine liquide	Qsp. 100

Revendications

1. Utilisation cosmétique d'un extrait d'*Harungana madagascariensis* pour dépigmenter la peau.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'utilisation de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* est en outre pour inhiber la croissance des follicules pileux.
3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'extrait d'*Harungana madagascariensis* est un
10 extrait des parties aériennes de la plante.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait d'*Harungana madagascariensis* est un extrait obtenu par extraction dans un solvant polaire protique, avantageusement dans l'eau, un alcool, un glycol, un polyol, un
15 mélange eau/alcool, eau/glycol ou eau/polyol de 100/0 à 0/100 (p/p).
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait obtenu par extraction dans l'eau comme unique solvant.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'extrait d'*Harungana madagascariensis* est
20 obtenu par extraction d'une quantité de 0,1 % à 15 %, avantageusement de 1 % à 10 %, d'au moins une partie de la plante, en poids de matière sèche par rapport au poids total du mélange du solvant et de la partie de plante (p/p).
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'utilisation est une utilisation par voie topique.
25
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'extrait d'*Harungana madagascariensis* est solubilisé dans une solution aqueuse contenant du glycérol, avantageusement au moins 10 % en poids par rapport au poids total
30 de la solution aqueuse.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'extrait se trouve sous la forme d'une

composition cosmétique comprenant au moins un excipient cosmétiquement acceptable.

- 5 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'extrait d'*Harungana madagascariensis* est présent dans la composition cosmétique à une concentration de 1×10^{-6} % à 10%, préférentiellement de 1×10^{-4} % à 5 %, et encore préférentiellement de 1×10^{-3} % à 3%, en poids par rapport au poids total de la composition.
- 10 11. Procédé de soin cosmétique caractérisé en ce qu'il comprend l'application, préférentiellement par voie topique, de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou d'une composition cosmétique le comprenant, pour dépigmenter la peau.
- 15 12. Procédé de soin cosmétique selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il comprend l'application topique de l'extrait d'*Harungana madagascariensis* ou de la composition cosmétique le comprenant sur tout ou partie du corps et/ou visage, préférentiellement les jambes, les cuisses, les bras, les mains, les aisselles, le cou, le pubis, le dos, le torse, le décolleté, le front, ainsi que sur tout ou partie du visage et préférentiellement le contour des lèvres, la mâchoire, le menton, les
20 joues.
- 25 13. Extrait d'*Harungana madagascariensis* ou composition dermatologique et/ou pharmaceutique le comprenant, préférentiellement comprenant aussi au moins un excipient dermatologiquement et/ou pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation, préférentiellement par voie topique, pour dépigmenter la peau et/ou pour prévenir et/ou traiter des maladies liées à un excès de pigmentation au niveau de la peau telles que lentigo, mélasma ou masque de grossesse, maladie de Recklinghausen, mélanodermie liée à des maladies telles que maladie d'Addison, syndrome de
30 Cushing ou certaines hypothyroïdies.
14. Extrait ou composition dermatologique et/ou pharmaceutique pour son utilisation selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'extrait

d'*Harungana madagascariensis* est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 8.

- 5 15. Composition dermatologique et/ou pharmaceutique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 13 ou 14, caractérisée en ce que l'extrait d'*Harungana madagascariensis* est présent dans la composition dermatologique et/ou pharmaceutique en une concentration de $1 \times 10^{-6} \%$ à 10%, préférentiellement de $1 \times 10^{-4} \%$ à 5 %, et encore préférentiellement de $1 \times 10^{-3} \%$ à 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition.