

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

11 N° de publication : **3 090 375**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : **18 73817**

51 Int Cl⁸ : **A 61 K 8/97 (2019.01), A 61 Q 19/08, 19/10**

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 21.12.18.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 26.06.20 Bulletin 20/26.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

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

72 Inventeur(s) : **BARDEY Vincent, DANOUX Louis,
HENRY Florence, MINE Solène, PAIN Sabine et PEL-
LETIER Nicolas.**

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

74 Mandataire(s) : **CABINET BEAU DE LOMENIE.**

54 **Nouvelles utilisations cosmétiques et dermatologiques d'un extrait de Cistus monspeliensis.**

57 **Nouvelles utilisations cosmétiques et derma-
tologiques d'un extrait de Cistus monspe-
liensis**

L'invention est relative à l'utilisation cosmétique non thé-
rapeutique d'un extrait de Cistus monspeliensis pour aug-
menter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire au niveau
de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cuta-
nées, en augmentant et / ou maintenant la fonction barrière
et / ou la différenciation cellulaire au niveau de la peau et /
ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées. Un autre
objet concerne un procédé de soin cosmétique non théra-
peutique comprenant notamment l'application topique de
l'extrait de C. monspeliensis ou d'une composition cosmé-
tique le comprenant. Un autre objet concerne encore l'ex-
trait de C. monspeliensis pour son utilisation pour la
prévention et / ou le traitement de maladies induites par une
diminution de l'expression génique et / ou protéique
d'ECM1, avantageusement le lichen sclerosus ou la lipoido-
protéinose, et / ou pour la prévention et / ou le traitement
des cicatrices.

FR 3 090 375 - A1



Description

Titre de l'invention : Nouvelles utilisations cosmétiques et dermatologiques d'un extrait de *Cistus monspeliensis*

Domaine technique

- [0001] La présente invention est relative à l'utilisation cosmétique non thérapeutique ou dermatologique d'un extrait de la plante *Cistus monspeliensis* pour augmenter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [0002] La peau est un organe de protection contre les agressions extérieures telles que le stress, la pollution, le rayonnement UV, les changements de température. Elle joue un rôle de barrière.
- [0003] Le bon fonctionnement homéostatique de la peau et sa capacité de régénération sont des processus clés dans la défense et la capacité de résilience de la peau face aux agressions environnementales extérieures. Des défauts de fonctionnement ou la perte d'équilibre cutanée et de sa capacité de renouvellement impliquent une perte de santé cutanée.
- [0004] L'involucrine est une protéine soluble synthétisée au niveau des kératinocytes qui permet le maintien de la couche cornée de la peau en participant à la différenciation de l'épiderme et par voie de conséquence, facilitant la cohésion de la couche cornée. On parle d'effet barrière.
- [0005] La protéine ECM1 (Extracellular Matrix Protein 1) est une glycoprotéine sécrétée de 85 kDa jouant un rôle clé dans la structure et l'homéostasie de la peau. Elle participe à la formation et la reconstitution de la membrane basale, la différenciation des tissus épidermiques et dermiques au cours du développement et durant la vie post-natale. Ses fonctions chez l'homme ont été mises en évidence par l'étude de pathologies cutanées associées à des mutations de perte de fonction du gène codant pour ECM1. Elle est exprimée dans la peau, et au niveau des kératinocytes de l'épiderme.
- [0006] ECM1 est localisée au niveau de la couche basale de l'épiderme, dans les vaisseaux dermiques et la gaine externe du follicule pileux (ORS : outer root sheath), mais aussi dans les couches supra basales de l'épiderme.
- [0007] La protéine ECM1 est aussi exprimée dans le derme, où elle se lie à une multitude de protéines de structure parmi lesquelles le perlecan, participant ainsi à l'organisation des membranes basales et l'assemblage des fibres de collagène.
- [0008] L'expression d'ECM1 est régulée négativement dans les peaux âgées et à l'inverse est surexprimée dans la peau irradiée aux UVs. Les patients déficients en ECM1 et exposés au soleil présentent une peau avec des cicatrices et une apparence photo-âgée

plus sévère comparée à la peau non exposée. La présence de cicatrices épaisses et persistantes dans les pathologies déficientes en ECM1 suggère un rôle important de cette protéine dans la réparation, le remodelage ou les phases de régénération tissulaire.

- [0009] La protéine ECM1 constitue par conséquent une cible de choix dans les domaines de la cosmétique et de la dermatologie, en demande constante d'ingrédients alternatifs actifs notamment sur les composants de la matrice extracellulaire (MEC), actifs dans la formation du réseau matriciel, de l'adhésion des cellules, de la régulation de la différenciation tissulaire.
- [0010] L'implication centrale de cette protéine dans l'homéostasie tissulaire en fait une cible privilégiée pour le développement d'ingrédients actifs pour la peau, le cuir chevelu et ses annexes (cheveux, poils, ongles).
- [0011] La plante *C. monspeliensis*, aussi nommée Ciste de Montpellier, est une plante que l'on trouve communément en France, en Afrique du Nord, et plus généralement autour du bassin méditerranéen. C'est un arbrisseau odorant connu pour coloniser rapidement les terrains arides et dégradés, en particulier après un incendie. Son huile essentielle est connue pour ses propriétés anti-hémorragiques et anti-infectieuses.
- [0012] La demanderesse a découvert de façon surprenante qu'un extrait de *C. monspeliensis* avait la capacité à la fois d'augmenter l'expression de la protéine ECM1 et la protéine involucrine. Cet extrait a donc un effet sur l'homéostasie tissulaire et sur la fonction barrière de la peau et des annexes cutanées.
- [0013] Un avantage de l'extrait selon l'invention est qu'il s'agit d'un ingrédient actif topiquement acceptable, qui ne génère pas de rougeur ou d'allergies par application sur la peau et / ou les muqueuses.
- [0014] Un autre avantage de l'extrait selon l'invention est qu'il est facile de le produire à l'échelle industrielle.

Technique antérieure

- [0015] L'utilisation de la plante *C. monspeliensis* dans des compositions cosmétiques est déjà connue. Ainsi, la demande GB2443388 décrit des compositions cosmétiques comprenant une combinaison d'alginate et d'un extrait de plante choisi parmi *Lavandula stoechas*, *Helichrysum italicum* et *C. monspeliensis* pour leur utilisation pour lutter contre l'acné. Toutefois ce document ne précise pas quelle partie de la plante permet d'obtenir l'extrait. En outre l'extrait est obtenu par un procédé particulier : l'hydrodistillation sous vide par microonde. Enfin l'extrait n'est jamais utilisé seul mais toujours en association avec un alginate.
- [0016] La demande FR2856299 décrit plusieurs espèces du genre *Cistus* comprenant des composés labdaniques et leurs effets sur la promotion de la synthèse de collagène. Les extraits peuvent ainsi être utilisés pour lutter contre les rides et le relâchement cutané.

- [0017] La demande FR2819718 décrit plusieurs extraits lipidiques de plante dont celui de *C. monspeliensis* et leur utilisation dans des produits cosmétiques pour combattre les effets du vieillissement. Toutefois, cette demande ne décrit pas un extrait des parties aériennes de *C. monspeliensis* et les extraits lipidiques sont obtenus par extraction au CO₂ supercritique.
- [0018] La demande JP2011162504 décrit un extrait de *C. monspeliensis* stimulant la synthèse d'ATP pour favoriser la croissance cellulaire et la division cellulaire. Mais nulle part dans ce document n'est divulgué l'utilisation d'un extrait des parties aériennes de *C. monspeliensis* pour augmenter la différenciation cellulaire, et encore moins un extrait des parties aériennes de la plante utilisant l'eau comme seul solvant.
- [0019] La demande JP2003267865 divulgue des molécules labdaniques présentes dans la plante *C. monspeliensis* et leur utilisation en tant qu'activateur cellulaire. Toutefois, la présente invention se distingue de cet art antérieur en ce que le but de la présente invention n'est pas l'utilisation d'un extrait de *C. monspeliensis* pour augmenter la croissance cellulaire mais pour augmenter la différenciation cellulaire, permettant d'augmenter l'homéostasie tissulaire.
- [0020] Ainsi à la connaissance de la demanderesse, aucun document de l'art antérieur ne divulgue un extrait de *C. monspeliensis*, à fortiori pas un extrait des parties aériennes de la plante, pour maintenir et / ou augmenter la fonction barrière de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou la différenciation cellulaire de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées. Aucun art antérieur ne divulgue non plus l'utilisation cosmétique dudit extrait pour maintenir et / ou augmenter l'homéostasie tissulaire ni le renouvellement tissulaire.

Exposé de l'invention

- [0021] Un premier objet de l'invention concerne ainsi l'utilisation cosmétique non thérapeutique d'un extrait de *C. monspeliensis* pour maintenir et / ou augmenter l'homéostasie tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [0022] On entend au sens de l'invention par « utilisation cosmétique » une utilisation non thérapeutique, c'est-à-dire une utilisation qui ne nécessite pas de traitement thérapeutique et destinée à des peaux et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées saines, c'est à dire qui ne présentent pas de pathologie selon un dermatologue, qui ne présentent pas d'infection, d'inflammation, de cicatrice, de maladie ou d'affection cutanée telle que candidose, impétigo, psoriasis, eczéma, acné ou dermatite, ou couperose, ou de plaies ou de blessures ou ne souffre pas de le lichen sclerosus ou de lipoido-protéinose.
- [0023] L'extrait selon l'invention est un extrait actif topiquement acceptable. On entend ici

par « topiquement acceptable » un extrait adapté à une application par voie topique, non toxique, qui n'est pas irritant pour la peau et / ou les muqueuses et/ou les annexes cutanées, qui n'induit pas de réponse allergique, qui n'est pas instable sur le plan chimique.

- [0024] L'utilisation de l'extrait selon l'invention peut être par administration par voie orale ou topique. Avantageusement, l'extrait est appliqué par voie topique. On entend par « voie topique », l'application locale directe et / ou la vaporisation de l'extrait sur la surface de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [0025] On entend par « muqueuse », la muqueuse vaginale, la muqueuse uro-génitale, la muqueuse anale, la muqueuse nasale, la muqueuse buccale, la muqueuse oculaire, la muqueuse labiale et / ou gingivale, préférentiellement, la muqueuse labiale.
- [0026] Au sens de l'invention, la peau inclut le cuir chevelu. On entend par « annexes cutanées » les cheveux, les poils, les ongles, préférentiellement il s'agit des cheveux.
- [0027] L'extrait selon l'invention pourra être appliqué par voie topique sur tout ou partie du visage et / ou du corps et / ou du cuir chevelu et / ou des annexes cutanées et / ou des muqueuses choisi parmi les jambes, les mains, les cuisses, le ventre, le décolleté, le cou, les bras, le torse, le dos, les cheveux, le visage notamment le contour des yeux, avantageusement le décolleté et / ou le visage et notamment le contour des yeux, encore avantageusement le contour des yeux.
- [0028] On entend au sens de l'invention par « homéostasie tissulaire » le maintien de l'équilibre entre les fonctions d'échanges et de synthèse des différents composants au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées, avantageusement au niveau de l'épiderme, permettant de maintenir constants les paramètres biologiques de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées face aux modifications du milieu extérieur.
- [0029] L'homéostasie tissulaire sera augmentée et / ou maintenue au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées dès lors que la différenciation cellulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées, et / ou que la fonction barrière de la peau et / ou des annexes cutanées est augmentée et / ou maintenue.
- [0030] Ainsi, dans un mode de réalisation de l'invention, l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention maintient et / ou augmente la différenciation cellulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées. On entend par « augmenter et / ou maintenir la différenciation cellulaire » augmenter l'expression génique et / ou protéique d'ECM1 au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [0031] Ainsi, l'extrait de *C. monspeliensis* est en quantité efficace pour augmenter la différenciation cellulaire lorsque l'augmentation de l'expression génique et / ou protéique

d'ECM1 est d'au moins 30 %, préférentiellement d'au moins 40 % en présence de l'extrait de *C. monspeliensis*, en comparaison du niveau d'expression génique et / ou protéique détectée en l'absence de l'extrait. Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'augmentation de l'expression d'ECM1 est mesurée dans des kératinocytes humains qualifiés de « normaux » c'est-à-dire non pathologiques, avantageusement encore en présence de l'extrait de *C. monspeliensis* préparé tel que décrit dans l'exemple 1a). Très avantageusement, il s'agira d'une augmentation de l'expression génique d'ECM1 mesurée par PCR quantitative (Q-PCR), dans les conditions telles que décrites dans l'exemple 2a). Alternativement, il pourra s'agir d'une augmentation de l'expression protéique d'ECM1 mesurée par Western blot, dans les conditions décrites dans l'exemple 2b).

- [0032] On distingue au sens de l'invention la différenciation cellulaire de la croissance cellulaire ou prolifération cellulaire. Ainsi dans un mode très avantageux de réalisation, l'utilisation cosmétique non thérapeutique de l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention n'est pas pour maintenir et / ou augmenter la croissance cellulaire, ni la prolifération cellulaire. L'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention n'est pas non plus pour augmenter la division cellulaire.
- [0033] Dans un mode particulier de réalisation, l'extrait n'est pas non plus pour augmenter et / ou maintenir la synthèse d'ATP.
- [0034] On entend par « augmenter la fonction barrière » de la peau et / ou des annexes cutanées, augmenter l'épaisseur de l'épiderme et / ou favoriser la cohésion de la couche cornée au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées. L'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention est donc utile pour diminuer les pertes en eau au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou pour en prévenir la déshydratation.
- [0035] Avantageusement on entend « augmenter la fonction barrière » augmenter l'expression génique et / ou protéique d'involucrine. Ainsi, l'extrait de *C. monspeliensis* est en quantité efficace pour augmenter la fonction barrière lorsque l'augmentation de l'expression génique et / ou protéique d'involucrine sera d'au moins 50%, avantageusement d'au moins 100%, très avantageusement d'au moins 150%, en présence de l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention, en comparaison du niveau d'expression d'involucrine détecté sans extrait. Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, il s'agira d'une augmentation de l'expression protéique d'involucrine et encore avantageusement, cette augmentation sera mesurée dans des kératinocytes humains qualifiés de « normaux » c'est-à-dire non pathologiques, préférentiellement encore en présence de l'extrait de *C. monspeliensis* préparé tel que décrit dans l'exemple 1a). De façon particulièrement avantageuse, cette mesure de l'augmentation de l'expression protéique d'involucrine sera effectuée par technique ELISA, dans les conditions décrites dans l'exemple 3.

- [0036] On entend par « augmenter l'expression génique » augmenter l'expression des ARNm codants ECM1 et / ou l'involucrine. On entend par « augmenter l'expression protéique » augmenter la synthèse protéique.
- [0037] De façon particulière, l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention augmente et / ou maintient le renouvellement tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [0038] Dans un mode de réalisation de l'invention, le renouvellement tissulaire peut être évalué *in vivo*. Ainsi, l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention est considéré comme en quantité efficace pour « augmenter le renouvellement tissulaire » lorsqu'une diminution d'au moins 2, préférentiellement d'au moins 3, du nombre de jours nécessaire au renouvellement total de l'épiderme sera observée en présence de l'extrait selon l'invention, en comparaison du nombre de jours requis pour renouveler l'épiderme sans extrait. Avantageusement, ce nombre de jours est déterminé après application deux fois par jour durant une période totale de 28 jours d'une crème comprenant l'extrait de *C. monspeliensis* sur les avant-bras d'une population de femmes âgées de 45 à 65 ans, en comparaison d'une crème placebo sans extrait. Avantageusement encore, le nombre de jours nécessaire au renouvellement épidermique est mesuré par la méthode DHA (Dihydroacétone), consistant à colorer la surface cutanée d'intérêt par ladite DHA, laquelle réagit avec les protéines de l'épiderme pour former des pigments mélanoides bruns. Le temps de décoloration nécessaire des pigments bruns correspond au temps de renouvellement considéré comme total. Très avantageusement, la crème utilisée comprend une concentration finale en extrait de *C. monspeliensis* préparé selon l'exemple 1a) de 0,1% en poids par rapport au poids total de ladite crème, tel que décrit dans l'exemple 4 de la présente demande.
- [0039] Ainsi, l'extrait de *C. monspeliensis* pourra être utilisé dans le cadre de l'invention pour améliorer l'apparence de surface de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou des muqueuses. On entend par « améliorer l'apparence de surface » améliorer la texture de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées. L'extrait de *C. monspeliensis* pourra par ailleurs être utilisé pour augmenter l'éclat du teint de la peau. On entend par « augmenter l'éclat du teint » augmenter la luminosité de la peau et/ou améliorer la radiance et/ou diminuer le teint terne et/ou terreux de la peau.
- [0040] Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, l'utilisation de l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention est pour augmenter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire au niveau du cuir chevelu, avantageusement au niveau du follicule pileux, augmentant ainsi l'ancrage des cheveux au niveau du cuir chevelu. Avantageusement, l'extrait de *C. monspeliensis* maintient et / ou augmente la différenciation cellulaire au niveau du cuir chevelu, avantageusement encore au niveau du follicule pileux, en maintenant et / ou augmentant l'expression génique et / ou protéique d'ECM1 au

niveau du follicule pileux.

- [0041] Ainsi dans un mode particulièrement avantageux, l'extrait de *C. monspeliensis* peut être utilisé pour diminuer la chute des cheveux.
- [0042] L'extrait selon l'invention peut être tout ou partie de la plante *C. monspeliensis* choisie parmi la plante entière, les parties aériennes, la tige, les feuilles, les trichomes, les branches, les fleurs, les graines. Avantageusement, il s'agit d'un extrait des parties aériennes. On entend ici par « parties aériennes » les feuilles, les tiges, les branches et les fleurs. Encore avantageusement, l'extrait de *C. monspeliensis* est un extrait de feuilles.
- [0043] L'extrait pourra être obtenu par toute méthode d'extraction connue de l'homme du métier choisie parmi la décoction à chaud, le broyage dont le broyage aux ultrasons, à l'aide d'un mixeur, macération, extraction à l'eau en conditions subcritiques ou l'extraction à l'aide d'un solvant. Avantageusement, l'extrait sera obtenu par macération.
- [0044] Encore avantageusement, l'extraction ne sera pas effectuée au CO₂ supercritique ou par hydrodistillation sous vide par microonde.
- [0045] On entend par extraction en « conditions subcritiques » une extraction en présence d'eau, dans des conditions de température supérieures à 100°C et de pression inférieure ou égale à 22,1 MPa (221 bars), telle que l'eau reste à l'état liquide mais possède une viscosité et une tension de surface inférieures à celle de l'eau à température ambiante, augmentant sa constante diélectrique.
- [0046] Ainsi, la pression d'extraction sera comprise entre 10 MPa (100 bars) et 25 MPa (250 bars).
- [0047] L'extraction pourra être conduite à partir de matière végétale sèche ou fraîche, avantageusement sèche, en quantité de 0,1 % à 30 % en poids, avantageusement de 1 % à 20 %, très avantageusement de 5 % à 15 %, et encore plus avantageusement de 10 %, en poids de matière végétale par rapport au poids total de la matière végétale et du solvant d'extraction.
- [0048] L'extraction pourra être réalisée à une température allant de 4°C à 300°C, y inclus la température ambiante, c'est-à-dire une température de 20°C. Dans un mode préférentiel de réalisation de l'invention, l'extraction sera réalisée à une température de 60°C à 90°C, préférentiellement de 70°C à 85°C, encore préférentiellement à une température de 80°C.
- [0049] L'extraction peut être conduite durant une période de quelques secondes à 24 heures, préférentiellement de 1 minute à 12 heures, encore préférentiellement durant une période de 5 minutes à 5 heures, et encore avantageusement durant une période de 15 minutes à 2 heures.
- [0050] Le solvant pourra être choisi parmi l'eau, ou un mélange de solvant, de préférence un

solvant polaire protique, et 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 et / ou propanediol, etc.) de 99/1 à 1/99 (p/p), avantageusement dans l'eau comme unique solvant.

- [0051] De façon particulière, 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 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 / ou de polyol et de façon particulière ne contenant pas d'alcool, plus particulièrement ne contenant que de l'eau.
- [0052] En particulier l'extrait de *Cistus monspeliensis* selon l'invention est un extrait aqueux obtenu dans de l'eau ou un mélange d'eau avec un solvant choisi dans le groupe constitué par un alcool, un glycol, un polyol et leur mélange, avantageusement dans l'eau comme unique solvant.
- [0053] De façon particulièrement avantageuse, l'extrait de *Cistus monspeliensis* selon l'invention est un extrait hydrosoluble. Il ne s'agit donc pas d'un extrait lipidique. En particulier il ne contient pas d'huiles essentielles ou de fraction lipidique.
- [0054] Dans un mode de réalisation alternatif, l'extrait est obtenu par extraction dans un mélange de propanediol et d'eau en proportion respective (80: 20 ; v/v). Dans encore un autre mode de réalisation alternatif, l'extrait est obtenu par extraction dans un mélange d'éthanol et d'eau en proportion respective (80: 20 ; v/v).
- [0055] Dans un autre mode alternatif de réalisation de l'invention, l'extraction pourra être réalisée en présence d'un surfactant non ionique, préférentiellement choisi parmi du lauryl glucoside commercialisé sous le nom de Plantacare® 1200UP par BASF ou encore du caprylyl/capryl glucoside (Plantacare® 810 UP), préférentiellement du caprylyl/capryl glucoside (Plantacare® 810 UP). La concentration en poids du surfactant non ionique pourra être comprise entre 0,5% et 5%, avantageusement entre 0,5 et 1%, encore avantageusement elle sera de 1% en poids par rapport au poids total de l'extrait.
- [0056] Dans encore un autre mode alternatif de réalisation de l'invention, l'extraction sera réalisée dans l'eau en conditions subcritiques, à une température allant de 100°C à 300°C, avantageusement de 120°C à 250°C. L'extraction peut être réalisée à une température donnée unique ou à des températures successives croissantes. Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'extraction sera réalisée à une température unique de 120°C. Dans un mode alternatif, elle sera conduite selon un gradient de trois

températures croissantes comprises entre 100°C et 200°C, tel que 120°C, 140°C puis 160°C ou 110°C, 130°C puis 150°C, ou encore 120°C, 145°C puis 170°C.

- [0057] Très avantageusement, l'extrait de *C. monspeliensis* sera obtenu par macération dans l'eau comme unique solvant.
- [0058] Ainsi dans un premier mode de réalisation avantageux de l'invention, l'extrait sera obtenu à partir d'une quantité de 10 % en poids des parties aériennes séchées de *C. monspeliensis* par rapport au poids total de la plante et du solvant, macérée dans l'eau comme unique solvant, à une température de 80°C durant une période de 1 heure. L'extrait obtenu est séparé par centrifugation et le surnageant filtré (0,20µm), dans les conditions décrites dans l'exemple 1a).
- [0059] Dans un second mode de réalisation avantageux de réalisation de l'invention, l'extrait sera obtenu à partir d'une quantité de 20 % en poids des parties aériennes séchées de *C. monspeliensis* par rapport au poids total de la plante et du solvant, macérée dans l'eau comme unique solvant, à une température de 80°C durant une période de 1 heure. L'extrait obtenu est séparé par centrifugation et le surnageant filtré (0,20µm), dans les conditions décrites dans l'exemple 1b).
- [0060] Dans un troisième mode de réalisation, l'extrait sera obtenu à partir d'une quantité en poids de 10% de parties aériennes séchées de *C. monspeliensis* par rapport au poids total de la plante et du solvant, macérée dans un mélange eau/propanediol (20 : 80 ; v/v), à une température de 4°C durant une période de 2 heures. L'extrait obtenu est séparé par centrifugation et le surnageant filtré (0,20µm), dans les conditions décrites dans l'exemple 1c).
- [0061] Dans un 4^{ème} mode de réalisation de l'invention, l'extrait sera obtenu à partir d'une quantité en poids de 10% de feuilles séchées de *C. monspeliensis* par rapport au poids total de la plante et du solvant, macérée dans l'eau comme unique solvant, à une température de 4°C durant une période de 24 heures. L'extrait obtenu est séparé par centrifugation et le surnageant filtré (0,20µm), dans les conditions décrites dans l'exemple 1d).
- [0062] Dans un 5^{ème} mode de réalisation de l'invention, l'extrait sera obtenu à partir d'une quantité en poids de 10% des parties aériennes séchées de *C. monspeliensis* par rapport au poids total de la partie de plante et du solvant, extraite dans l'eau en conditions sub-critiques à une température de 120°C sous pression de 250 bars (25MPa). L'extrait brut est décanté, centrifugé puis filtré (0,20µm), dans les conditions de l'exemple 1e).
- [0063] Dans un mode avantageux de réalisation de l'invention, l'extrait obtenu est séché et atomisé en présence de maltodextrine. La maltodextrine est présente en concentration comprise entre 70 et 90%, avantageusement, entre 70 et 80%, encore avantageusement entre 75% et 80%, très avantageusement la concentration en maltodextrine est de 80% en poids par rapport au poids total de la maltodextrine et de l'extrait selon l'invention.

L'extrait obtenu après atomisation se présente sous forme de poudre.

- [0064] Dans un mode très avantageux de réalisation de l'invention, l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention ne contient pas de labdane ($C_{20}H_{38}$; masse molaire 278,524 g / mol; cas n°561-90-0) ni l'un quelconque de ses dérivés labdaniques et /ou acide labdéniques et / ou de ses sels, en particuliers les sels de métaux alcalins tels que les sels de sodium et de potassium, les sels alcalinoterreux tels que les sels de calcium et les sels de magnésium, les sels d'ammonium, les sels de monométhylammonium, de diméthylammonium, de triméthylammonium et de dicyclohexylammonium.
- [0065] De façon particulière, l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention ne contient pas de dérivés labdaniques et /ou acide labdéniques choisis parmi :
- l'acide labdanolique autrement nommé acide labdanique ($C_{20}H_{36}O_3$; masse molaire 324,505 g / mol; cas n°10267-24-0) ou un de ses sels;
 - le labdane-8- α ,15-diol ($C_{20}H_{38}O_2$; masse molaire 310,522 g / mol; cas n°10267-22-8) ou un de ses sels;
 - l'acide labd-15-énoïque ($C_{20}H_{36}O_2$; masse molaire 308,27 g / mol; cas n°24460-80-8) ou un de ses sels;
 - l'acide 1-Naphthalenepentanoïque, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro- β ,2,5,5,8a-pentaméthyle, (4aS,8aS), autrement nommé acide labd-8-en-15-oïque (cas n°248581-33-1, masse molaire 306,26 g / mol, $C_{20}H_{34}O_2$) ou un de ses sels ;
 - l'acide 1-Naphthalenepentanoïque, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro- β ,2,5,5,8a-pentaméthyle, méthyle ester, (4aS,8aS) (cas n°248581-34-2, $C_{21}H_{36}O_2$, masse molaire : 320,27 g / mol) ou un de ses sels ;
 - l'acide 1-Naphthalenepentanoïque, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro- β ,2,5,5,8a-pentaméthyle, ethyle ester, (4aS,8aS) (cas n°248581-35-3, $C_{22}H_{38}O_2$, masse molaire: 334,29 g / mol) ou un de ses sels ;
 - l'acide 1-naphthalenepentanoïque, 1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro- β ,2,5,5,8a-pentaméthyle, (1S,4aS,8aS) autrement nommé acide labd-7-en-15-oïque (cas n°248581-36-4, $C_{20}H_{34}O_2$, masse molaire : 306,26 g / mol) ou un de ses sels ;
 - l'acide 1-Naphthalenepentanoïque, 1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro- β ,2,5,5,8a-pentaméthyle, méthyl ester, (1S,4aS,8aS)- (cas n°248581-37-5), $C_{21}H_{36}O_2$, masse molaire : 320,27 g / mol) ou un de ses sels ;
 - l'acide 1-Naphthalenepentanoïque, 1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro- β ,2,5,5,8a-pentaméthyl-, ethyl ester, (1S,4aS,8aS) (cas n°248581-38-6, $C_{22}H_{38}O_2$, masse molaire : 334,29 g / mol) ou un de ses sels ;
 - l'acide 1-Naphthalenepentanoïque, decahydro- β ,5,5,8a-tetraméthyl-2-méthylène-, ethyl ester, (1S,4aS,8aS) (cas n°248581-39-7, $C_{22}H_{38}O_2$, masse molaire: 334,29 g /

mol) ou un de ses sels ;

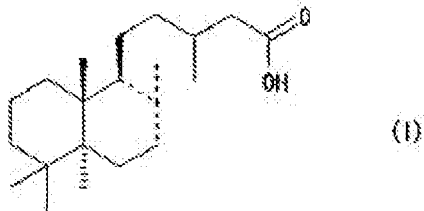
- l'acide 1-Naphthalenepentanoïque, decahydro- β ,2,5,5,8a-pentaméthyle, éthylester, (1S,2S,4aS,8aR) (cas n°248581-40-0, $C_{22}H_{40}O_2$, masse molaire : 336,30 g / mol) ou un de ses sels ;

- l'acide 1-Naphthalenepentanoïque, decahydro- β ,5,5,8a-tétraméthyl-2-méthylène-, (1S,4aS,8aS) (cas n°248606-63-5), $C_{20}H_{34}O_2$, masse molaire : 306,26 g / mol) ou un de ses sels ou son isomère l'acide épéruïque autrement nommé

1-Naphthalenepentanoïque, décahydro- β ,5,5,8a-tétraméthyl-2-méthylène-, β ,1R,4aR,8aR) ou un de ses sels ($C_{20}H_{34}O_2$; masse molaire 306,49 g / mol; cas n° 20784-69-4).

[0066] En particulier, il ne comprend pas de dérivés labdaniques de formule générale I suivante :

[0067] [Chem.1]

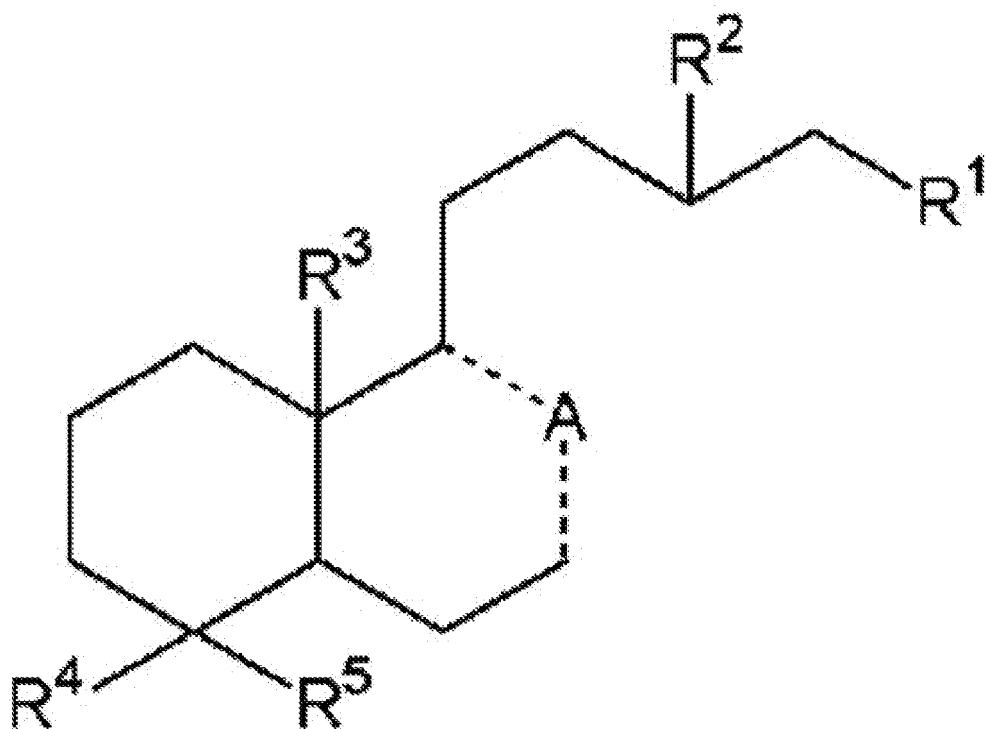


[0068] dans laquelle deux des trois traits en pointillés correspondent à une simple liaison, le troisième trait en pointillés correspondant à une double liaison et les sels de ces dérivés.

[0069] En particulier, il ne comprend pas non plus de dérivés labdaniques de formule générale 1 suivante et les sels de ces dérivés :

[0070]

[Chem.2]



(1)

[0071] dans laquelle R¹ représente un groupe -CH₂OH, -COOR⁶, or -COOX, X représentant la base qui peut former un sel, R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone, R² à R⁵ représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et --A-- représente un groupe =C(CH₃)-, -C(CH₃)=, -C(=CH₂)-, -CH(CH₃)-, -C(OH) ou (CH₃)-

[0072] De manière encore avantageuse, l'extrait de *C. monspeliensis* obtenu dans l'eau comme unique solvant, encore avantageusement l'extrait des parties aériennes préparé dans les conditions de l'exemple 1a), ne contient pas de labdane ni l'un quelconque de ses dérivés labdaniques et / ou de ses sels, avantageusement choisis parmi ceux cités ci-dessus.

[0073] De façon particulière, la composition cosmétique comprenant l'extrait de *C. monspeliensis*, avantageusement obtenu dans l'eau comme unique solvant, encore avantageusement l'extrait des parties aériennes préparé dans les conditions de l'exemple 1a), ne contient pas de labdane ni l'un quelconque de ses dérivés labdaniques et / ou de ses sels, avantageusement choisis parmi ceux cités ci-dessus.

[0074] L'extrait selon l'invention pourra être utilisé seul ou compris dans une composition cosmétique. Si l'extrait est utilisé seul en tant qu'ingrédient actif cosmétique, il est avantageusement solubilisé dans une solution aqueuse comprenant de la glycérine, avantageusement présente à une concentration de 60% à 90%, encore avantageusement de 70% à 85%, très avantageusement à une concentration de 80% en poids par rapport

au poids total de la solution hydroglycérine comprenant l'extrait.

- [0075] Dans un mode de réalisation alternatif de réalisation de l'invention, l'extrait sera solubilisé 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 obtenu est dilué et / ou soluble dans une solution aqueuse contenant de l'hexylène glycol, en particulier contenant entre 0,1 et 10 % en poids de l'hexylène glycol, préférentiellement entre 0,5 et 5 % en poids d'hexylène glycol, par rapport au poids total de l'ingrédient cosmétique. Avantageusement 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 de la solution aqueuse comprenant l'extrait.
- [0076] Alternativement, l'extrait de *C. monspeliensis* pourra être compris dans une composition cosmétique comprenant au moins un excipient cosmétiquement acceptable. On entend par « excipient cosmétiquement acceptable » un excipient cosmétique ou non irritant pour la peau, n'induisant pas de réponse allergique, et stable sur le plan chimique.
- [0077] Le ou les excipients pourront être choisis parmi des agents tensioactifs et / ou émulsifiants, des conservateurs, des agents tampons, des agents chélatants, des dénaturants, des agents opacifiants, des ajusteurs de pH, des agents réducteurs, des agents stabilisants, des épaississants, des gélifiants, des polymères filmogènes, des charges, des agents matifiants, des agents de brillance, des pigments, des colorants, des parfums, et leurs mélanges. Le CTFA (Cosmetic Ingredient Handbook, Second Edition (1992)) décrit différents excipients cosmétiques adaptés à une utilisation dans la présente invention.
- [0078] Avantageusement, le ou les excipients sont choisis dans le groupe comprenant 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, la vitamine E et ses dérivés, les gommes de xanthane, les cires naturelles et synthétiques, les huiles végétales, les triglycérides, les insaponifiables, les phytostérols, les silicones, les hydrolysats de protéines, les bétaines, 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 méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, le butylparabène, le butylène glycol, le caprylyl

glycol, les tocophérols naturels, la glycérine, le dihydroxycetyl sodium phosphate, l'isopropyl hydroxycetyl éther, le glycol stéarate, la triisononanoine, l'octyl cocoate, le polyacrylamide, 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-dipolyhydroxystérate, les triglycérides caprique/caprylique, le cétéaryl octanoate, le dibutyl adipate, l'huile de pépins de raisin, l'huile de jojoba, le sulfate de magnésium, l'EDTA, une cyclométhicone, la gomme de xanthane, l'acide citrique, le lauryl sulfate de sodium, les cires et les huiles minérales, l'isostéaryl isostéarate, le dipérlargonate de propylène glycol, l'isostéarate de propylène glycol, le PEG 8, la cire d'abeille, les glycérides d'huile de coeur de palme hydrogénée, l'huile de lanoline, l'huile de sésame, le cétyl lactate, le lanoline alcool, l'huile de ricin, le dioxyde de titane, le lactose, le saccharose, le polyéthylène basse densité, une solution isotonique salée, et leurs mélanges.

[0079] La composition cosmétique pourra être choisie parmi une solution, aqueuse ou huileuse, une crème ou un gel aqueux ou un gel huileux, notamment un gel douche, un lait, 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 shampoing, une pommade, une mousse, un patch, un produit anhydre, de préférence liquide, pâteux ou solide, par exemple sous forme de poudres de maquillage, de bâtonnet ou de stick, notamment sous forme de rouge à lèvres. De façon avantageuse, il s'agira d'une crème ou d'un sérum.

[0080] La composition cosmétique pourra en outre comprendre des ingrédients actifs pour renforcer la fonction barrière de la peau et / ou des annexes cutanées, induisant un effet complémentaire ou de synergie avec l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention, choisis parmi ceux qui renforcent la fonction barrière et diminuent les pertes insensibles en eau et / ou ceux qui augmentent la teneur en eau de la peau et / ou des muqueuses et / ou stimulent la synthèse d'aquaporine pour améliorer la circulation de l'eau dans les cellules. On citera la sérine, l'urée et ses dérivés, les produits tels que des microsphères de collagène marin et de sulfate de chondroïtine en tant que glycosaminoglycane, une formulation comprenant un sel d'acide hyaluronique, de l'urée, du tréhalose, du triacétate de glycérol et du polyquaternium 51 respectivement commercialisés sous les noms de Marine Filling sphères™ et Advanced moisturizing complex™; des microsphères d'acide hyaluronique commercialisées sous le nom de Hyaluronic Filling Spheres™; un extrait d'algue rouge ou un mélange de polysaccharide d'acacia, d'alginate et de sérine respectivement commercialisés sous les noms de Osmogelline™ et Micropatch™ Serine; ou encore une combinaison de pullulan, d'acide hyaluronique ou un de sels ou un de ses dérivés et de l'acide alginique, un de sels ou un de ses dérivés, commercialisée sous le nom de PatchH20™.

D'autres composés pourront être utilisés tels que les alkylcelluloses, les lécithines, les composés à base de sphingoïdes, les céramides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les glycosphingolipides, les phytostérols (stigmastérol et bêta-sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1-2 diacylglycérol, la 4 - chromanone, les triterpènes pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline, la lanoline, les sucres en particulier le tréhalose et ses dérivés, le rhamnose, fructose, maltose, lactose, érythritol, le mannitol, le D-xylose et le glucose, l'adénosine et ses dérivés, le sorbitol, les alcools polyhydriques, avantageusement en C2-C6, et de façon encore avantageuse en C3-C6, tels que la glycérine, le propylène glycol, le 1,3-butylène glycol, le di-propylène glycol, la diglycérine, la polyglycérine et leur mélange, le glycérol et ses dérivés, le polyacrylate de glycérol, le lactate de sodium, le pentanediol, la serine, les acides lactiques, les AHA, les BHA, le pidolate de sodium, le xylitol, le lactate de sodium, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane et ses dérivés, le collagène, le plancton, les dérivés stéroïdiens (dont la DHEA, ses dérivés 7-oxydés et / ou 17-alkylés et les sapogénines), le dihydrojasmonate de méthyle, la vitamine D et ses dérivés, un extrait de *Malva sylvestres* ou un extrait de *Centella asiatica*, des homopolymères d'acide acrylique, le bêta-glucane et en particulier le sodium carboxyméthyl bêta-glucane, un dérivé C-glycoside tel que ceux décrits dans la demande WO2002051828, une huile de rosier muscat, un extrait de micro-algue *Prophyridium cruentum* enrichi en zinc commercialisé par Vincience sous la dénomination Algualane Zinc™, l'arginine, l'acétyl hexapeptide commercialisé par Lipotech sous le nom Diffuporine™, l'hydrolysate de *Viola tricolor* commercialisé par Silab sous le nom Aquaphyline™, ou un polysaccharide extrait de graines de *Cassia angustifolia* commercialisée sous le nom de Hyalurosmooth™ par la demanderesse, un hydrolysate fermenté de *Saccharomyces cerevisiae* commercialisé sous le nom de Relipidium™, ou encore un ou plusieurs des composés du facteur naturel d'hydratation (Natural Moisturizing Factor) ou un extrait naturel de miel commercialisé par la demanderesse sous le nom de Melhydran™.

[0081] D'autres types d'actifs pourront être présents dans la composition, tels que des actifs anti-âges et / ou des actifs blanchissants, et / ou des actifs anti-pollution et / ou favorisant l'éclat du teint.

[0082] Il pourra s'agir par exemple d'un extrait de feuilles de *Cassia alata* commercialisé sous le nom de DN-Age™ et / ou d'un extrait de litchi commercialisé sous le nom de Litchiderm™ en tant qu'actifs anti-oxydants, d'une combinaison d'un extrait de *Salvia miltiorhiza* et de niacinamide commercialisé sous le nom de CollRepair™ en tant qu'agent déglyquant, d'un extrait anti-rides de *Cichorium intybus* commercialisé sous le nom de LOX-Age™, d'un extrait d'*Achillea millefolium* commercialisé sous le nom de Neurobiox™, d'un extrait de *Polygonum bistorta* commercialisé sous le nom de Perlaura™, d'un extrait d'*Alpinia galanga* commercialisé sous le nom de Hyalufix™,

d'un extrait de maïs commercialisé sous le nom de Deliner™ ou d'un extrait de *Voandzeia subterranea* commercialisé sous le nom d'Epigenist™ par la demanderesse ou encore d'actifs favorisant la fermeté de la peau tels qu'un tétrapeptide synthétique commercialisé sous le nom de Dermican™, un extrait d'*Hibiscus abelmoschus* commercialisé sous le nom de Linefactor™, un extrait purifié de pois commercialisé sous le nom de Proteasyl™, d'un extrait de *Manilkara multinervis* commercialisé sous le nom d'Elestan™ ou d'un extrait de pulpe d'*Argania spinosa* commercialisé sous le nom d'Argassential™ par la demanderesse. Un extrait de la plante *Origanum majorana* commercialisé sous le nom de Dermagenist™ et / ou un extrait de *Khaya senegalensis* commercialisé sous le nom de Collalift®18 pourront aussi être ajoutés dans la composition cosmétique.

[0083] Dans un mode de réalisation préférentiel de l'invention, l'extrait de *C. monspeliensis* sera présent dans la composition cosmétique dans une concentration de 0,0001% à 20% en poids, préférentiellement de 0,001% à 5% en poids, encore préférentiellement de 0,01% à 3% en poids par rapport au poids total de la composition cosmétique.

[0084] La composition cosmétique comprenant l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention pourra donc être utilisée pour augmenter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées. Ladite composition est ainsi utilisée pour maintenir et / ou augmenter l'expression génique et / ou protéique d'ECM1 et / ou d'involucrine afin d'augmenter et / ou maintenir la fonction barrière au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou la différenciation cellulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées. Elle peut aussi être utilisée pour augmenter et / ou maintenir le renouvellement tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées et / ou pour améliorer l'apparence de surface de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées et / ou pour diminuer la chute des cheveux, et / ou pour augmenter l'éclat du teint de la peau et / ou pour diminuer les pertes en eau au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou pour en prévenir la déshydratation.

[0085] Dans un mode de réalisation avantageux, ladite composition cosmétique n'est pas pour augmenter et / ou maintenir la croissance ou prolifération cellulaire, ni la division cellulaire. Dans un mode de réalisation particulier, la composition cosmétique n'est pas pour augmenter et / ou maintenir la synthèse d'ATP.

[0086] Dans un autre mode de réalisation avantageux, ladite composition cosmétique ne comprend pas d'alginate, ni d'algine, ni d'algine hydrolysée, ni d'extrait de plante choisi parmi *Lavandula stoechas*, *Helichrysum italicum* et leurs mélanges.

[0087] Un second objet de l'invention concerne un procédé de soin cosmétique non thérapeutique comprenant l'administration par voie topique ou orale, préférentiellement l'application par voie topique, d'un extrait de *C. monspeliensis* ou d'une composition

cosmétique le comprenant pour augmenter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.

- [0088] Le procédé de soin cosmétique permet avantageusement d'augmenter et / ou maintenir la fonction barrière au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou d'augmenter la différenciation cellulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées, en maintenant et / ou augmentant l'expression génique et / ou protéique d'involucrine et / ou de ECM1.
- [0089] Il permet également avantageusement d'augmenter et / ou maintenir le renouvellement tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [0090] Il permet en outre avantageusement d'améliorer l'apparence de surface de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées et / ou diminuer la chute des cheveux et / ou augmenter l'éclat du teint de la peau et / ou diminuer les pertes en eau au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou en prévenir la déshydratation.
- [0091] Dans un mode de réalisation de l'invention, le procédé de soin cosmétique comprend l'application par voie topique de l'extrait de *C. monspeliensis* ou de la composition cosmétique le comprenant sur tout ou partie du visage et / ou du corps et / ou du cuir chevelu et / ou des annexes cutanées et / ou des muqueuses choisi parmi les jambes, les mains, les cuisses, le ventre, le décolleté, le cou, les bras, le torse, le dos, les cheveux, le visage notamment le contour des yeux, avantageusement le décolleté et / ou le visage et notamment le contour des yeux, encore avantageusement le contour des yeux.
- [0092] De manière avantageuse, l'invention a également pour objet une méthode de traitement cosmétique pour augmenter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées d'un individu qui en a besoin / qui le souhaite, en particulier pour augmenter et / ou maintenir l'expression génique et / ou protéique d'involucrine et / ou de ECM1, pour augmenter et / ou maintenir la fonction barrière au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou la différenciation cellulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées, d'un individu qui en a besoin / qui le souhaite, plus particulièrement pour augmenter et / ou maintenir le renouvellement tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées, d'un individu qui en a besoin / qui le souhaite, encore plus particulièrement pour améliorer l'apparence de surface de la peau et / ou pour diminuer la chute des cheveux et / ou pour augmenter l'éclat du teint de la peau et / ou pour diminuer les pertes en eau au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou pour en prévenir la déshydratation, d'un individu qui en a besoin / qui le souhaite, comprenant les étapes :
- l'identification sur l'individu d'une zone de peau et / ou des muqueuses et / ou d'annexes cutanées dont on souhaite augmenter et / ou maintenir l'homéostasie

tissulaire, et / ou augmenter et / ou maintenir l'expression génique et / ou protéique d'involucrine et / ou de ECM1, et / ou augmenter et / ou maintenir la fonction barrière et / ou la différenciation cellulaire, et / ou augmenter et / ou maintenir le renouvellement tissulaire et / ou améliorer l'apparence de surface et / ou diminuer la chute des cheveux, et / ou augmenter l'éclat du teint de la peau et / ou diminuer les pertes en eau et / ou en prévenir la déshydratation et

- l'application topique sur cette zone de peau et / ou de muqueuse et / ou d'annexes cutanée d'une composition cosmétique contenant l'extrait de *Cistus monspeliensis* selon l'invention en une quantité efficace pour augmenter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire, et / ou augmenter et / ou maintenir l'expression génique et / ou protéique d'involucrine et / ou de ECM1, et / ou augmenter et / ou maintenir la fonction barrière et / ou la différenciation cellulaire, et / ou augmenter et / ou maintenir le renouvellement tissulaire et / ou améliorer l'apparence de surface et / ou diminuer la chute des cheveux, et / ou augmenter l'éclat du teint et / ou diminuer les pertes en eau et / ou prévenir la déshydratation de cette zone de peau et / ou de muqueuse et / ou d'annexes cutanée.

- [0093] Un troisième objet de l'invention est relatif à l'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention ou une composition dermatologique ou pharmaceutique le comprenant pour son utilisation pour la prévention et / ou le traitement de maladies induites par une diminution de l'expression génique et / ou protéique d'ECM1, avantageusement le lichen sclerosus ou la lipoido-protéinose, et / ou pour la prévention et / ou le traitement des cicatrices.
- [0094] Dans un mode de réalisation, l'extrait est compris dans la composition dermatologique ou pharmaceutique dans une concentration de 0,0001% à 20% en poids, préférentiellement de 0,001% à 5% en poids, encore préférentiellement de 0,01% à 3% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0095] La composition dermatologique ou la composition pharmaceutique comprendra au moins un excipient dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable.
- [0096] Dans un mode de réalisation de l'invention, l'extrait de *C. monspeliensis* ou la composition dermatologique ou pharmaceutique le comprenant est appliqué(e) par voie topique sur tout ou partie du visage et / ou du corps et / ou du cuir chevelu et / ou des annexes cutanées et / ou des muqueuses choisi parmi les jambes, les mains, les cuisses, le ventre, le décolleté, le cou, les bras, le torse, le dos, les cheveux, le visage notamment le contour des yeux, avantageusement le décolleté et / ou le visage et notamment le contour des yeux, encore avantageusement le contour des yeux.
- [0097] Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'extrait de *C. monspeliensis* est un extrait des parties aériennes de *C. monspeliensis*, encore avantageusement un extrait de feuilles. Encore avantageusement, l'extrait est un extrait aqueux obtenu dans

l'eau comme unique solvant.

[0098] Des exemples faisant référence à la description de l'invention sont présentés ci-après. Ces exemples sont donnés à titre d'illustration et ne sauraient limiter en aucun cas la portée de l'invention. Chaque exemple 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 antérieure à partir de la description prise dans son ensemble, y compris les exemples, fait partie intégrante de l'invention.

[0099] A défaut d'indication contraire, les pourcentages sont exprimés en poids/poids.

EXEMPLES

Exemple 1 : préparation d'extraits de *C. monspeliensis*

[0100] *Exemple 1a)* Une quantité de 10 % en poids de parties aériennes séchées de la plante *C. monspeliensis*, par rapport au poids total de la partie de plante et du solvant, a été macérée dans l'eau comme unique solvant à une température de 80 °C durant une période de 1 heure. L'extrait obtenu a été séparé par centrifugation et le surnageant a été filtré (0,20µm). L'extrait se présente sous forme liquide.

[0101] *Exemple 1b)* Une quantité de 20% en poids de parties aériennes séchées de la plante *C. monspeliensis*, par rapport au poids total de la partie de plante et du solvant, a été macérée dans l'eau comme unique solvant à une température de 80 °C durant une période de 1 heure. L'extrait obtenu a été séparé par centrifugation et le surnageant a été filtré (0,20µm). L'extrait se présente sous forme liquide.

[0102] *Exemple 1c)* Une quantité de 10% en poids de parties aériennes séchées de la plante *C. monspeliensis*, par rapport au poids total de la partie de plante et du solvant, a été macérée dans un mélange eau/propanediol (20 : 80 ; v/v) comme unique solvant à une température de 4 °C durant une période de 2 heures. L'extrait obtenu a été séparé par centrifugation et le surnageant a été filtré (0,20µm). L'extrait se présente sous forme liquide.

[0103] *Exemple 1d)* Une quantité de 10% en poids de feuilles par rapport au poids total de la partie de plante et du solvant, a été macérée dans l'eau comme unique solvant à une température de 4 °C durant une période de 24 heures. L'extrait obtenu a été séparé par centrifugation et le surnageant a été filtré (0,20µm). L'extrait se présente sous forme liquide.

[0104] *Exemple 1e)* Une quantité de 10% en poids des parties aériennes séchées de la plante *C. monspeliensis* par rapport au poids total de la partie de plante et du solvant a été extraite dans l'eau en conditions subcritiques, à une température de 120°C sous pression de 250 bars. L'extrait brut est décanté, centrifugé puis filtré. L'extrait se présente sous forme liquide.

[0105] Chacun de ces extraits décrits ci-dessus pourra être ensuite séché et atomisé en présence de maltodextrine (de 70% à 90% en poids, avantageusement 80% en poids,

par rapport au poids total de la maltodextrine et de l'extrait). L'extrait obtenu après atomisation se présentera sous forme de poudre.

Exemple 2 : Augmentation de l'expression génique et protéique du marqueur ECM1 en présence d'un extrait de *C. monspeliensis*

Exemple 2a) Augmentation de l'expression génique de ECM1

[0106] *Protocole* : Des kératinocytes humains issus de donneurs sains de sexe féminin (âgés de 39 à 60 ans), ont été cultivés jusqu'à confluence (5-10 jours de culture) dans un milieu de croissance défini (Dulbecco's Modified Eagle Medium : DMEM) supplémenté avec 10 % de sérum de veau fœtal et des antibiotiques, dans un environnement contrôlé (37°C, 5% CO₂, humidité relative > 95%). Les cellules ont été ensuite traitées avec l'extrait de *C. monspeliensis* préparé dans les conditions décrites dans l'exemple 1a) à une concentration finale dans le milieu de 0,001% en poids par rapport au volume final du milieu, durant une période de 48 heures ou n'ont pas été traitées avec l'extrait (Contrôle non traité). Les cellules ont été récupérées et congelées à -80°C jusqu'à utilisation.

[0107] Les ARN totaux ont été extraits avec le kit NucleoSpin 96 RNA (Machery-Nagel GmbH & Co KG). La quantification et la qualité des ARN totaux ont été contrôlées en mesurant les densités optiques à 260 et 280 nm.

[0108] L'expression du gène ECM1 a été quantifiée par qRT-PCR. Les ARNm messagers ont été transcrit en ADNc avec des oligonucleotides spécifiques (SYBR Green) à l'aide d'un thermocycleur (LightCycler®480 I Master system (Roche Molecular Diagnostics). Les gènes ACTB (Actin B) and EEF1A1 (Eukaryotic Translation Elongation Factor 1 Alpha 1) ont été utilisés comme gènes de références pour la normalisation des résultats. La fluorescence a été mesurée à chaque cycle d'amplification. La quantification relative a été réalisée avec la méthode $\Delta\Delta C_t$ après élaboration de la courbe de calibration.

[0109] Les résultats sont exprimés en moyenne + / - écart standard à la moyenne sur 5 différentes cultures de kératinocytes et sont indiqués dans le tableau 1 suivant. L'étude statistique des différences a été réalisée en utilisant le test t de Student versus le control non traité (Contrôle (sans extrait)).

[0110] [Tableaux1]

	MOY	ET
Contrôle (sans extrait)	100	0
Extrait de <i>C. monspeliensis</i> préparé selon l'Ex. 1a) (1 x 10 ⁻³ % p/v)	152 *	9

[0111] * $P < 0,001$

[0112] *Conclusion* : L'extrait de *C. monspeliensis* a augmenté l'expression génique d'ECM1

d'au moins 43% par rapport au contrôle, montrant sa capacité à augmenter la différenciation cellulaire, participant ainsi à l'homéostasie tissulaire.

Exemple 2b) Augmentation de l'expression protéique de ECM1

- [0113] *Protocole* : Des kératinocytes humains, issus d'un donneur sain de sexe féminin (âgés de 39 à 60 ans), ont été cultivés dans un milieu défini (DMEM) pour arriver à confluence (4 jours de culture) puis mis en présence ou non de l'extrait de *C. monspeliensis* préparé selon l'exemple 1a) (concentration finale de $1 \times 10^{-3}\%$ en poids par rapport au volume final du milieu) durant une période de 48 heures. Le même milieu de culture sans ajout d'extrait a été utilisé comme témoin (Contrôle non traité).
- [0114] Les cellules ont ensuite été récoltées puis lysées avec un tampon de lyse spécifique afin de procéder à l'immuno-localisation (Western Blot). La concentration protéique totale a été déterminée par la méthode BCA, et chaque condition est déposée à la même concentration. Les protéines ont été identifiées par électrophorèse capillaire (ProteinSimple, USA) à l'aide d'un anticorps primaire anti-ECM1 et immunolocalisées à l'aide d'un anticorps secondaire conjugué couplé à la peroxidase. Les résultats ont été quantifiés à l'aide du logiciel Compass Software (version 2.7.1 (ProteinSimple)), et rapportés au contrôle non traité (Contrôle (sans extrait)).
- [0115] Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart standard à la moyenne sur 2 différentes cultures de kératinocytes (n=4) et sont indiqués dans le tableau 2 suivant. L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Sigmaplot™.
- [0116] [Tableaux2]

	MOY	ET
Contrôle (sans extrait)	100	2
Extrait de <i>C. monspeliensis</i> préparé selon l'Ex. 1a) ($1 \times 10^{-3}\%$ p/v)	139*	6

- [0117] * $p < 0,001$
- [0118] *Conclusion* : L'extrait de *C. monspeliensis* a augmenté d'au moins 31 % l'expression d'ECM1 dans les kératinocytes en culture, confirmant la capacité de l'extrait à augmenter la différenciation cellulaire et par voie de conséquence l'homéostasie tissulaire.

Exemple 3 : Augmentation de la synthèse protéique d'involucrine en présence d'un extrait de *C. monspeliensis*

- [0119] *Protocole* : Des kératinocytes humains issus de donneurs sains adultes de sexe féminin (45 et 46 ans) ont été mis en culture dans un milieu de croissance défini (standard médium MCDB153) complété avec 2% de sérum de veau fœtal dans un environnement contrôlé (37°C, 5% CO₂, humidité relative > 95%) durant une période de 3 à 4 jours. Le milieu de culture a été remplacé par du milieu sans sérum et traité ou

non avec l'extrait de *C. monspeliensis* préparé selon l'exemple 1a) (concentration finale de $1 \times 10^{-3} \%$ en poids par rapport au volume final du milieu) durant une période de 3 jours.

[0120] Le niveau de production d'involucrine a été quantifié par la méthode ELISA sur les homogénats de cellules.

[0121] Les résultats sont exprimés par la moyenne en pourcentage \pm écart type par rapport au contrôle non traité (Contrôle (sans extrait)) ($n=3$) et sont indiqués dans le tableau 3 suivant. L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Sigmaplot™.

[0122] [Tableaux3]

	MOY	ET
Contrôle (sans extrait)	100	15
Extrait de <i>C. monspeliensis</i> préparé selon l'ex. 1a) ($1 \times 10^{-3} \%$ p/v)	390*	107

[0123] * $p < 0,01$

[0124] **Conclusion :** L'extrait de *C. monspeliensis* a augmenté la synthèse d'involucrine d'au moins 168% dans les kératinocytes cultivés. L'extrait de *C. monspeliensis* selon l'invention est efficace pour augmenter la fonction barrière de la peau et / ou des annexes cutanées.

Exemple 4 : Evaluation *in vivo* du renouvellement tissulaire en présence d'un extrait de *C. monspeliensis*

[0125] **Protocole :** L'effet d'un traitement clinique avec une formulation comprenant l'extrait de *C. monspeliensis* sur le renouvellement tissulaire a été étudié en utilisant la méthode DHA (dihydroxyacétone). Le principe est de colorer la surface cutanée (épiderme) par l'utilisation de cette molécule utilisée en tant que molécule auto-bronzante. La réaction chimique entre la DHA et les acides aminés des protéines de l'épiderme forme des pigments mélanoidines de couleur brune. La couleur a été évaluée à l'aide d'un chromamètre (Chromamètre CR-400). Le temps de décoloration a été utilisé pour estimer le temps nécessaire à l'épiderme pour se renouveler.

[0126] Les femmes âgées de 45 à 65 ans de phototype clair (Type I et II selon Fitzpatrick) ont été incluses dans l'analyse. Les volontaires ont appliqué sur chaque avant-bras durant une période de 28 jours, deux fois par jours une formulation comprenant l'extrait de *C. monspeliensis* préparé dans les conditions de l'exemple 1a) (0,1% en poids par rapport au poids total de la formulation de l'exemple 5a) ou la même formulation ne contenant pas l'extrait selon l'invention (Contrôle).

[0127] Le paramètre ΔE a été calculé pour mesurer la différence de couleur entre une mesure au temps x (D_x) et la mesure au temps 0 (D_0 : niveau de base de référence). Le temps nécessaire pour atteindre une valeur $\Delta E=0$ correspond au temps de renou-

vement de l'épiderme. L'angle ITA a été calculé pour mesurer la différence de couleur brune avant et après application du produit.

[0128] Les résultats correspondent au nombre de jours nécessaires à un renouvellement total de l'épiderme ($\Delta E = 0$), après 28 jours d'application de la formulation comprenant l'extrait de *C. monspeliensis* ou sans extrait (Contrôle) et sont indiqués dans le tableau 4 suivant.

[0129] [Tableaux4]

	MOY
Contrôle	20,3
Extrait de <i>C. monspeliensis</i> Exemple 1a) 0,1% (p/p)	16,9 *

[0130] * $p < 0,1$

[0131] *Conclusion* : Après 28 jours d'application de la formulation comprenant l'extrait de *C. monspeliensis*, le temps de renouvellement de l'épiderme a été réduit de 3,4 jours en comparaison du contrôle. L'extrait est donc efficace pour augmenter le renouvellement tissulaire.

Exemple 5 : Exemples de compositions cosmétiques ou dermatologiques comprenant un extrait de *Cistus monspeliensis*

Exemple 5a) Formulation cosmétique

[0132] Les pourcentages sont exprimés en poids par rapport au poids total de la formulation cosmétique dans le tableau 5.

[0133] [Tableaux5]

Eau	QSP100
Huile végétale	4,00
Coco-caprylate/ Caprate	4,00
Dicaprylyl ether	4,00
Propylène glycol, phénoxyéthanol, chlorphénésine, méthylparabène	2,50
Polyacrylate de sodium	1,00
Glycérides végétaux hydrogénés	1,00
Sodium stearyl glutamate	0,05
Extrait de <i>C. monspeliensis</i> Ex. 1a)	0,10

Exemple 5b) Crème à visée anti-âge.

[0134] Les pourcentages sont exprimés en poids par rapport au poids total de la crème (% p/p) dans le tableau 6.

[0135]

[Tableaux6]

Phase A	
Polystearate de sucrose, cétyl palmitate	2,50
Sodium stearate glutamate	0,50
Alcool cétéaryl	1,00
Pentaerythryl distearate	1,5
Ether de dicapryl	3,00
Dibutyl adipate	5,00
Caprylate de propylheptyle	5,00
Phénoxyéthanol, ethylhexylglycérine	1,00
Bis-ethylhexyloxyphénolméthoxyphényl triazine	1,50
Phase B	
Eau	64,40
Glycérine	3,00
Gomme de xanthane	0,30
EDTA disodique	0,20
Phase C	
Méthylène bis-benzotriazolyltétraméthylbutyl phénol (nano), eau, decylglucoside, propylène glycol, gomme de xanthane	6,00
Phase D	
Undecane, tridecane	2,00
Fluorophlogopite, lauroyl lysine	1,00
Phase E	
Eau	2,00
Extrait de <i>C. monspeliensis Ex. 1a</i>), maltodextrine	0,10

[0136] La crème est préparée par les méthodes usuelles dans le domaine bien connues de l'homme du métier, en mélangeant les 5 phases.

Revendications

- [Revendication 1] Utilisation cosmétique non thérapeutique d'un extrait de *Cistus monspeliensis* pour augmenter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [Revendication 2] Utilisation cosmétique non thérapeutique d'un extrait de *Cistus monspeliensis* selon la revendication 1 pour augmenter et / ou maintenir l'expression génique et / ou protéique d'involucrine et / ou de ECM1, pour augmenter et / ou maintenir la fonction barrière au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou la différenciation cellulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [Revendication 3] Utilisation cosmétique non thérapeutique d'un extrait de *Cistus monspeliensis* selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'extrait augmente et / ou maintient le renouvellement tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [Revendication 4] Utilisation cosmétique non thérapeutique d'un extrait de *Cistus monspeliensis* selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour améliorer l'apparence de surface de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [Revendication 5] Utilisation cosmétique non thérapeutique d'un extrait de *Cistus monspeliensis* selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour diminuer la chute des cheveux, et / ou pour augmenter l'éclat du teint de la peau.
- [Revendication 6] Utilisation cosmétique non thérapeutique d'un extrait de *Cistus monspeliensis* selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour diminuer les pertes en eau au niveau de la peau et / ou des annexes cutanées et / ou pour en prévenir la déshydratation.
- [Revendication 7] Utilisation cosmétique non thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'extrait de *Cistus monspeliensis* est un extrait des parties aériennes, avantageusement des feuilles.
- [Revendication 8] Utilisation cosmétique non thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'extrait de *Cistus monspeliensis* est un extrait aqueux obtenu dans de l'eau ou un mélange d'eau avec un solvant choisi dans le groupe constitué par un alcool, un glycol, un polyol et leur mélange, avantageusement dans l'eau comme unique solvant.
- [Revendication 9] Utilisation cosmétique non thérapeutique selon l'une quelconque des re-

- vendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'extrait de *Cistus monspeliensis* est compris dans une composition cosmétique comprenant en outre au moins un excipient cosmétiquement acceptable, l'extrait étant présent dans une concentration de 0,0001% à 20% en poids, préférentiellement de 0,001% à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.
- [Revendication 10] Utilisation cosmétique non thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une utilisation par voie topique.
- [Revendication 11] Procédé de soin cosmétique non thérapeutique comprenant l'administration par voie topique ou orale, préférentiellement l'application par voie topique, d'un extrait de *Cistus monspeliensis* ou d'une composition cosmétique le comprenant pour augmenter et / ou maintenir l'homéostasie tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [Revendication 12] Procédé de soin cosmétique non thérapeutique selon la revendication 11 pour augmenter et / ou maintenir l'expression génique et / ou protéique d'ECM1 et / ou d'involucrine, pour augmenter et / ou maintenir la différenciation cellulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées, et / ou la fonction barrière de la peau et / ou des annexes cutanées.
- [Revendication 13] Procédé de soin cosmétique non thérapeutique selon l'un quelconque des revendications 11 ou 12 pour augmenter et / ou maintenir le renouvellement tissulaire au niveau de la peau et / ou des muqueuses et / ou des annexes cutanées.
- [Revendication 14] Procédé de soin cosmétique non thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 11 à 13 comprenant l'application par voie topique de l'extrait de *Cistus monspeliensis* ou d'une composition cosmétique le comprenant sur tout ou partie du visage et / ou du corps et / ou du cuir chevelu et / ou des annexes cutanées et / ou des muqueuses choisi parmi les jambes, les mains, les cuisses, le ventre, le décolleté, le cou, les bras, le torse, le dos, les cheveux, le visage notamment le contour des yeux, avantageusement le décolleté et / ou le visage et notamment le contour des yeux, encore avantageusement le contour des yeux.
- [Revendication 15] Extrait de *Cistus monspeliensis* ou composition dermatologique ou pharmaceutique le comprenant pour son utilisation pour la prévention et / ou le traitement de maladies induites par une diminution de l'expression génique et / ou protéique d'ECM1, avantageusement le lichen sclerosus

ou la lipoido-protéinose, et / ou pour la prévention et / ou le traitement des cicatrices.

[Revendication 16] Extrait de *Cistus monspeliensis* pour son utilisation selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il est présent dans une composition dermatologique ou pharmaceutique dans une concentration de 0,0001% à 20% en poids, préférentiellement de 0,001% à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

[Revendication 17] Extrait de *Cistus monspeliensis* pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 ou 16, caractérisé en ce qu'il est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 7 ou 8.

**RAPPORT DE RECHERCHE
 PRÉLIMINAIRE**

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

 N° d'enregistrement
 national

 FA 862497
 FR 1873817

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	ATTAGUILE G ET AL: "Antioxidant activity and protective effect on DNA cleavage of extracts from Cistus incanus L. and Cistus monspeliensis", CELL BIOLOGY AND TOXICOLOGY, SPRINGER NETHERLANDS, NL , vol. 16 1 janvier 2000 (2000-01-01), pages 83-90, XP002542214, ISSN: 0742-2091, DOI: 10.1023/A:1007633824948 Extrait de l'Internet: URL:http://www.springerlink.com/content/q4 4j6w036008867m/fulltext.pdf [extrait le 2009-08-20] * alinéa "plant material"; page 84 * * alinéa "discussion"; pages 87-88 *	1-17	A61K8/97 A61Q19/08 A61Q19/10
X	----- ES 2 340 352 A1 (ALONSO HERNANDEZ PEDRO ENRIQUE [ES]) 1 juin 2010 (2010-06-01) * revendication 1 *	1-17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61Q A61K
X	----- WO 02/056856 A1 (CODIF INTERNAT S A [FR]; GEDOUIN ANTOINE [FR] ET AL.) 25 juillet 2002 (2002-07-25) * revendications 1-2 *	1-17	
X	----- FR 2 868 307 A1 (COURTAGE ET DE DIFFUSION CODIF [FR]) 7 octobre 2005 (2005-10-07) * revendications 1, 7 * -----	1-17	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 juillet 2019		Briand, Benoit	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1873817 FA 862497**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **16-07-2019**

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

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
ES 2340352	A1	01-06-2010	AUCUN	

WO 02056856	A1	25-07-2002	FR 2819718 A1	26-07-2002
			JP 2004520357 A	08-07-2004
			US 2004115163 A1	17-06-2004
			WO 02056856 A1	25-07-2002

FR 2868307	A1	07-10-2005	AUCUN	
