

⑤④ COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ET/OU COSMETIQUE COMPRENANT UN EXTRAIT
AQUEUX DE PANCRATIUM MARITIMUM ET UTILISATIONS ASSOCIEES.

②② Date de dépôt : 12.09.17.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE DE COURTAGE ET DE
DIFFUSION - CODIF INTERNATIONAL Société par
actions simplifiée — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 15.03.19 Bulletin 19/11.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 13.11.20 Bulletin 20/46.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦② Inventeur(s) : GEDOUIN ANTOINE, VALLEE
ROMUALD et MORVAN PIERRE-YVES.

⑦③ Titulaire(s) : SOCIETE DE COURTAGE ET DE
DIFFUSION - CODIF INTERNATIONAL Société par
actions simplifiée.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PATRICE VIDON.



COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ET/OU COSMETIQUE COMPRENANT UN EXTRAIT AQUEUX DE *PANCRATIUM MARITIMUM* ET UTILISATIONS ASSOCIEES

RESUME DE L'INVENTION

5

La présente invention concerne une composition pharmaceutique et/ou cosmétique comprenant un extrait aqueux de *Pancratium maritimum*, laquelle composition est destinée à être utilisée pour prévenir ou réduire les désordres liés aux effets aigus et/ou chroniques de l'inflammation ; pour prévenir ou réduire la libération de la prostaglandine de type 2 (PGE2),
10 par les cellules fibroblastes du derme de la peau ; pour inhiber la lipogénèse ; et/ou pour préserver et augmenter l'hydratation de la peau.

ART ANTERIEUR

15 *Pancratium maritimum*, communément dénommée lys de mer ou lys des sables, est une plante à bulbe, poussant dans le sable. Elle appartient à la famille des *Amaryllidaceae*. Cette plante vivace présente de longues feuilles rubanées, et de spectaculaires fleurs blanches, dont la floraison est estivale. En particulier, l'inflorescence de cette plante, composée d'une petite dizaine de fleurs, est portée par une tige d'une trentaine de centimètres émergeant d'un bulbe
20 enterré dans le sable. Cette plante se trouve notamment sur le pourtour méditerranéen, mais également dans certaines régions littorales atlantiques, notamment la Bretagne.

Du fait de ses propriétés physicochimiques et biologiques, des extraits de *Pancratium maritimum* sont utilisés dans le domaine de la cosmétologie et/ou de la dermatologie, notamment par incorporation dans des compositions topiques.

25 Par exemple, la demande de brevet français FR2926220 divulgue l'activité antioxydante et inhibitrice de la mélanogénèse d'un extrait de *Pancratium maritimum*, notamment via l'inhibition de la liaison de l'endothéline à son récepteur. Lorsqu'incorporé dans une composition cosmétique ou dermatologique, un tel extrait confère une protection efficace contre les dommages cellulaires causés par des facteurs toxiques extrinsèques
30 comme les radiations ultraviolettes, le vent et les facteurs toxiques intrinsèques comme le vieillissement et les modifications biochimiques de la peau, incluant les espèces réactives de l'oxygène. Ainsi, selon FR2926220, les compositions comprenant un extrait de *Pancratium maritimum* peuvent être destinées à : (1) prévenir et/ou lutter contre les signes de vieillissement cutané ; (2) améliorer la texture de la peau et raviver l'éclat de la peau ; (3)

améliorer l'uniformité et la clarté de la peau ; (4) blanchir la peau ; (5) dépigmenter la peau et/ou les poils et/ou les cheveux ; et/ou (5) prévenir et/ou réduire et/ou supprimer les taches de pigmentation.

5 Divers procédés d'extraction sont connus. Notamment, l'extrait de *Pancreatium maritimum* peut être obtenu par au moins une étape d'extraction choisie dans le groupe consistant en l'extraction aux solvants, l'extraction phase-solide, l'extraction au CO₂ supercritique ou leurs combinaisons. Il est possible de procéder à plusieurs extractions successives jusqu'à l'épuisement de la matière à extraire par le solvant considéré. La durée d'extraction varie en fonction du solvant considéré, la température et éventuellement la
10 pression utilisée, pour aboutir à l'épuisement total d'extraction de la matière. A titre d'exemple, les solvants utilisables dans une étape d'extraction aux solvants peuvent être notamment l'eau, la glycérine, les glycols, le méthanol, l'acétonitrile, l'acétone, l'acétate d'éthyle ; préférentiellement l'eau. A titre d'exemple, les phases-solides utilisables peuvent être l'amberlite et la polyvinylpyrrolidone.

15 Les extraits de *Pancreatium maritimum* sont donc d'un grand attrait dans les domaines de la cosmétologie et de la dermatologie. Afin d'informer toujours davantage les utilisateurs et les consommateurs, il est utile d'identifier les propriétés additionnelles de tels extraits. En effet, les utilisateurs et les consommateurs sont très attentifs aux vertus des compositions cosmétiques et dermatologiques utilisées, afin de pouvoir en potentialiser l'utilisation. Ainsi,
20 les formulateurs sont toujours à la recherche des effets et propriétés additionnelles de tels extraits.

OBJECTIFS DE L'INVENTION

25 La présente invention a pour objectif l'identification de propriétés additionnelles des extraits aqueux de *Pancreatium maritimum*, et des compositions cosmétiques et dermatologiques les contenant.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

30 Selon un premier aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique et/ou cosmétique comprenant un extrait aqueux de *Pancreatium maritimum* destinée à être utilisée pour prévenir ou réduire les désordres liés aux effets aigus et/ou chroniques de l'inflammation.

Dans un mode particulier de réalisation, ladite composition pharmaceutique et/ou cosmétique est destinée à être utilisée pour prévenir ou réduire les rougeurs, désordres aigus de l'inflammation.

5 Dans un autre mode particulier de réalisation, ladite composition pharmaceutique et/ou cosmétique est destinée à être utilisée pour prévenir ou réduire le vieillissement cellulaire, désordre chronique de l'inflammation.

10 Selon un deuxième aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique et/ou cosmétique destinée à prévenir ou réduire la libération de la prostaglandine de type 2 (PGE2), médiateur de l'inflammation, par les cellules fibroblastes du derme de la peau.

15 Selon un troisième aspect, ladite composition pharmaceutique et/ou cosmétique comprenant un extrait aqueux de *Pancratium maritimum* est destinée à être utilisée pour inhiber la lipogénèse. L'inhibition de la lipogénèse confère des propriétés amincissantes à l'extrait aqueux de *Pancratium maritimum*, et les compositions le contenant.

Dans un mode particulier de réalisation, ladite composition pharmaceutique et/ou cosmétique est destinée à diminuer la production de triglycérides par les cellules adipocytes.

20 Selon un quatrième aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique et/ou cosmétique comprenant un extrait aqueux de *Pancratium maritimum*, est destinée à préserver et à augmenter l'hydratation de la peau.

25 Lesdites compositions, selon l'un des aspects ci-contre, comprennent un extrait aqueux de *Pancratium maritimum*.

30 Ledit extrait aqueux de *Pancratium maritimum* est préférentiellement obtenu à partir des seules parties aériennes de *Pancratium maritimum*. On entend par « partie aérienne », toute partie de la plante qui n'est pas souterraine. Les parties aériennes de *Pancratium maritimum* sont notamment les tiges, les feuilles, les fleurs, les fruits et/ou les graines ; préférentiellement les feuilles et les fleurs. Les parties aériennes ne comprennent donc pas les bulbes et autres parties souterraines. L'extraction des seules parties aériennes permet notamment de ne pas extraire certains alcaloïdes toxiques qui peuvent être contenus dans les bulbes.

Ledit extrait peut être obtenu par un procédé d'extraction comprenant les étapes suivantes : (1) la collecte des parties aériennes de la plante ; (2) optionnellement le traitement des parties aériennes collectées ; (2) la lyophilisation et/ou le séchage des parties collectées et/ou traitées ; (3) l'extraction aqueuse des parties collectées et/ou traitées ; et (4) la filtration ou clarification de l'extrait aqueux.

L'étape de traitement peut être mise en œuvre par broyage, découpe et/ou cassage des parties aériennes collectées.

L'étape d'extraction peut être mise en œuvre pour obtenir un extrait aqueux comprenant de 0,01% à 10%, préférentiellement de 0,1% à 5%, très préférentiellement de 0,5% à 2%, de matière sèche (parties filtrées). L'étape d'extraction peut se dérouler pendant 1 à 8 heures sous agitation avec 3 à 7 kg de plantes sèches ou lyophilisées pour 50 à 150 litres, notamment 100 litres d'eau. Il est possible de procéder à plusieurs extractions successives jusqu'à l'épuisement de la matière à extraire par l'eau.

L'étape de filtration ou clarification peut être mise en œuvre l'extrait par filtration frontale de 10 à 20 μm et/ou par filtration sur une membrane tangentielle avec des filtres ayant une porosité comprise entre 0,1 et 0,5 μm , préférentiellement entre 0,2 et 0,4 μm , très préférentiellement entre 0,2 et 0,3 μm . Par exemple, l'étape de filtration ou clarification peut être mise en œuvre par filtration sur une membrane de filtration tangentielle de porosité 0,22 μm . A noter que cette étape de filtration peut permettre concomitamment la stérilisation de l'extrait obtenu.

Ledit extrait comprend préférentiellement de 0,01 à 10 g/L (équivalent épicatechine), très préférentiellement de 0,1 à 1 g/L (équivalent épicatechine), plus préférentiellement de 0,2 à 0,5 g/L (équivalent épicatechine), de composés polyphénols. Les quantités en polyphénols sont mesurées selon la méthode conventionnelle de Folin-Ciocalteu. Cette méthode consiste à mesurer l'oxydation des phénols par la réduction de l'acide phosphomolybdique et de l'acide phosphotungstique, pour obtenir le bleu de molybdène et le bleu de tungstène, absorbant à 725-730 nm. Par « polyphénols », on entend tout composé phénolique hydrosoluble, de poids moléculaire compris entre 500 et 40 000 Daltons. A titre d'exemple, les polyphénols comprennent notamment les acides phénoliques et leurs dérivés, les flavonoïdes, les stilbènes, et/ou les lignines.

Lesdites compositions, selon l'un des aspects ci-contre, comprennent de 0,001% à 1%, préférentiellement de 0,01% à 0,1%, très préférentiellement de 0,02% à 0,05%, dudit extrait aqueux de *Pancreaticum maritimum* par poids total de la composition.

Lesdites compositions, selon l'un des aspects ci-contre, peuvent comprendre en outre un support cosmétologiquement ou pharmaceutiquement acceptable. Par « support cosmétologiquement ou pharmaceutiquement acceptable », on entend toute matière qui est appropriée à une utilisation dans une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique. À titre d'exemples, les supports cosmétologiquement acceptables peuvent être choisis parmi le groupe consistant en la glycérine, la gomme xanthane, les polymères issus d'algues (agar, carraghénane, alginate), les silicones, le caprylic / capric triglyceride et les huiles de plantes (plantes du genre Macadamia), et leurs mélanges. À titre d'exemples, les supports pharmaceutiquement acceptables peuvent être choisis parmi le groupe consistant en le lactose, l'amidon éventuellement modifié, la cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, l'hydroxypropylmethyl cellulose, le sorbitol, le xylitol, le dextrose, le sulfate de calcium, le phosphate de calcium, le lactate de calcium, les dextranses, l'inositol, le carbonate de calcium, la glycine, la bentonite, la polyvinylpyrrolidone et leurs mélanges

Lesdites compositions, selon l'un des aspects ci-contre, peuvent comprendre en outre un adjuvant cosmétique ou pharmaceutique.

Lesdites compositions, selon l'un des aspects ci-contre, peuvent comprendre en outre tout composé additionnel, communément incorporé aux compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques. A titre d'exemples, les composés additionnels peuvent être choisis parmi le groupe consistant en les agents oxydants, les agents alcalins, les agents anti-radicalaires, les agents tampons et/ou ajusteurs de pH, les épaississants, les agents modifiant la rhéologie, les tensioactifs, les polymères, les parfums, les enzymes, les agents solubilisants, les ingrédients et extraits naturels, les agents hydratants, les conservateurs, les colorants, et les pigments.

Lesdites compositions, selon l'un des aspects ci-contre, sont préférentiellement des compositions topiques. Lesdites compositions peuvent se présenter sous différentes formes, notamment sous une forme choisie dans le groupe consistant en les solutions, les émulsions, les crèmes, les pommades, les laits, les lotions et les gels. Ces différentes formes peuvent être obtenues par des techniques bien connues de l'Homme du Métier.

Selon une terminologie alternative, les aspects de la présente invention, pour ce qui concerne les compositions cosmétiques, correspondent à l'utilisation cosmétique d'un extrait

aqueux de *Pancreaticum maritimum*, ou de la composition le comprenant, pour prévenir ou réduire les désordres liés aux effets aigus et/ou chroniques de l'inflammation, notamment pour prévenir ou réduire les rougeurs et/ou le vieillissement cellulaire ; son utilisation cosmétique pour prévenir ou réduire la libération de la prostaglandine de type 2 (PGE2), médiateur de l'inflammation, par les cellules fibroblastes du derme de la peau ; son utilisation cosmétique pour inhiber la lipogénèse ; son utilisation cosmétique pour diminuer la production de triglycérides par les cellules adipocytes ; et/ou son utilisation cosmétique pour préserver et à augmenter l'hydratation de la peau.

DESCRIPTIF DES FIGURES

La figure 1 est une représentation graphique de la concentration en PEG2 (pg/ml) des compositions testées.

La figure 2 une représentation graphique de la fluorescence (en RFU) des compositions testées.

Les figures 3 et 4 sont les représentations graphiques du taux d'hydratation (en %) des compositions testées.

EXEMPLES

Exemple 1 – Effet apaisant de l'extrait de *Pancreaticum maritimum*

L'effet apaisant de l'extrait de *Pancreaticum maritimum* selon la présente invention a été évalué par la capacité à diminuer la libération d'un médiateur de l'inflammation, la prostaglandine de type 2 (PGE2), par des fibroblastes de derme humain dans le milieu de culture.

Les fibroblastes de derme humain d'un donneur de 38 ans, utilisés au 4^{ème} repiquage, ont étéensemencés dans des plaques de 24 puits avec un milieu de culture additionné de glutamine et de 10% de sérum de veau fœtal (SVF). Les cultures ont été réalisées dans une atmosphère à 37°C, 5% CO₂ et saturée en humidité. Les cellules ont été incubées avec le produit pendant 16 heures avant ajout d'un ester de phorbol (PMA). Le PMA (SIGMA) a été ajouté à 0,1µg/mL dans les cultures de cellules, et les cellules ont été incubées à 37°C pendant 24 heures supplémentaires. Après l'incubation, les milieux de culture ont été prélevés et congelés à -20°C.

Le dosage de PGE2 a été réalisé à l'aide d'un kit de dosage. Les résultats des dosages sont exprimés en picogrammes de PGE2 par millilitre de milieu de culture (pg/ml) d'après une courbe étalon PGE2. L'effet anti-inflammatoire est exprimé en pourcentage d'inhibition de la production de PGE2 par les fibroblastes stimulés par PMA. Les résultats sont illustrés dans la figure 1.

L'extrait de *Pancreaticum maritimum*, testé à 0,01% et 0,1%, inhibe significativement la production de PGE2 par les fibroblastes de respectivement -25% et -36% (voir Figure 1 en annexe). Le produit présente donc un effet apaisant mais également un potentiel effet anti-âge. En effet il a été démontré un effet de l'inflammation sur le vieillissement cutané via un phénomène appelé « *inflamm'aging* ».

Exemple 2 - L'effet de l'extrait de *Pancreaticum maritimum* sur la lipogenèse

L'effet de l'extrait de *Pancreaticum maritimum* selon l'invention sur la lipogenèse a été évalué en mesurant la production de triglycérides par fluorescence au spectrofluorimètre.

Les cellules utilisées étaient des adipocytes humains différenciés à partir de cellules souches mésenchymateuses humaines (Lonza) utilisées au 5^{ème} repiquage. Les cellules souches mésenchymateuses humaines ont été cultivées à hyper confluence dans un milieu adéquat pendant 10 jours, puis les cellules ont été différenciées selon la procédure du fournisseur, pendant 17 jours (3 cycles de milieu induction/maintenance). Le produit était ajouté ou non à chaque changement de milieu.

Les triglycérides produits pendant les 14 jours de culture ont été marqués dans les adipocytes avec l'Adipored (marqueur fluorescent spécifique des lipides) puis une lecture au spectrofluorimètre (marque BMG) a été réalisée afin de les quantifier par fluorescence (unité RFU). Les résultats sont rapportés en figure 2.

L'induction de la différenciation augmente la production de triglycérides. La synthèse lipidique est en effet plus élevée dans le témoin induit que dans le témoin non induit. Comparativement au témoin différencié, l'extrait de Lys de mer, testé à 0,01% et 0,1%, inhibe significativement la production de triglycérides de respectivement -25% et -34%.

Exemple 3 – Effet de l'extrait de *Pancreaticum maritimum* sur l'hydratation cutanée

L'effet de l'extrait de *Pancreaticum maritimum* selon l'invention sur l'hydratation cutanée a été étudié en utilisant des explants de peau humaine de 12 mm de diamètre obtenus à partir d'une plastie abdominale effectuée sur une femme de type caucasien de 50 ans.

Un mélange de produits déshydratants a été appliqué directement sur l'épiderme des explants à l'aide d'un petit pinceau (20µg ou 20µl) avec une pipette à piston type microman. Le jour de la réception, les explants ont été mis en culture à l'interface air-milieu dans une plaque de 6 puits avec 1000µl de milieu long Terme ou Hepes pendant 2 heures (période de « conditionnement » des explants, n=4 explants par condition).

Deux types de protocoles ont ensuite été testés. Un premier protocole a permis d'évaluer l'effet protecteur de l'extrait contre la déshydratation. Les explants ont été prétraités pendant une demi-heure avec le produit avant d'être déshydratés par le mélange de poudres déshydratantes pendant deux heures. Le second protocole permet d'évaluer son effet réhydratant sur des explants préalablement déshydratés avec le mélange de poudres. La mesure du taux hydratation a été réalisée à l'aide d'un cornéomètre CM820 (Courage et Khazaka) : 3 mesures ont été effectuées à chaque temps sur chaque explant en respectant un délai de 5 secondes entre chacune d'entre elles.

Le traitement des explants de peau par l'extrait de *Pancreatium maritimum* à 1,5% pendant 30min avant leur déshydratation par le mélange de poudres desséchantes, permet de protéger les explants d'une chute trop importante du taux d'hydratation par rapport aux explants non traités. Il augmente le taux d'hydratation de +20,0% 30 minutes après déshydratation et de +16,2% 18h30 après déshydratation (augmentation significative). Les résultats sont rapportés dans la figure 3.

Le traitement par l'extrait de *Pancreatium maritimum* à 1,5% pendant 30min sur des explants de peau préalablement déshydratés, permet d'augmenter le taux d'hydratation par rapport aux explants non traités : +5,3% (limite significatif p=0,0785) dès la fin du traitement et +11,5% 18h après le traitement. Les résultats sont rapportés dans la figure 4.

Revendications

- 5 1. Composition comprenant un extrait aqueux de *Pancreatium maritimum* obtenu à partir des seules parties aériennes de *Pancreatium maritimum* pour prévenir ou réduire les désordres liés aux effets aigus de l'inflammation.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, pour prévenir ou réduire les rougeurs, désordres aigus de l'inflammation.
3. Composition selon la revendication 1, pour prévenir ou réduire la libération de la prostaglandine de type 2 (PGE2), médiateur de l'inflammation, par les cellules fibroblastes du derme de la peau.
- 15 4. Composition pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit extrait comprend de 0,01 à 10 g/L (équivalent épicatechine) de composés polyphénols.
- 20 5. Composition pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition comprend de 0,001% à 1% dudit extrait aqueux de *Pancreatium maritimum* par poids total de la composition.
- 25 6. Composition pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition comprend en outre un support pharmaceutiquement acceptable.
- 30 7. Composition pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition comprend en outre un adjuvant pharmaceutique.
8. Composition pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition est une composition topique.

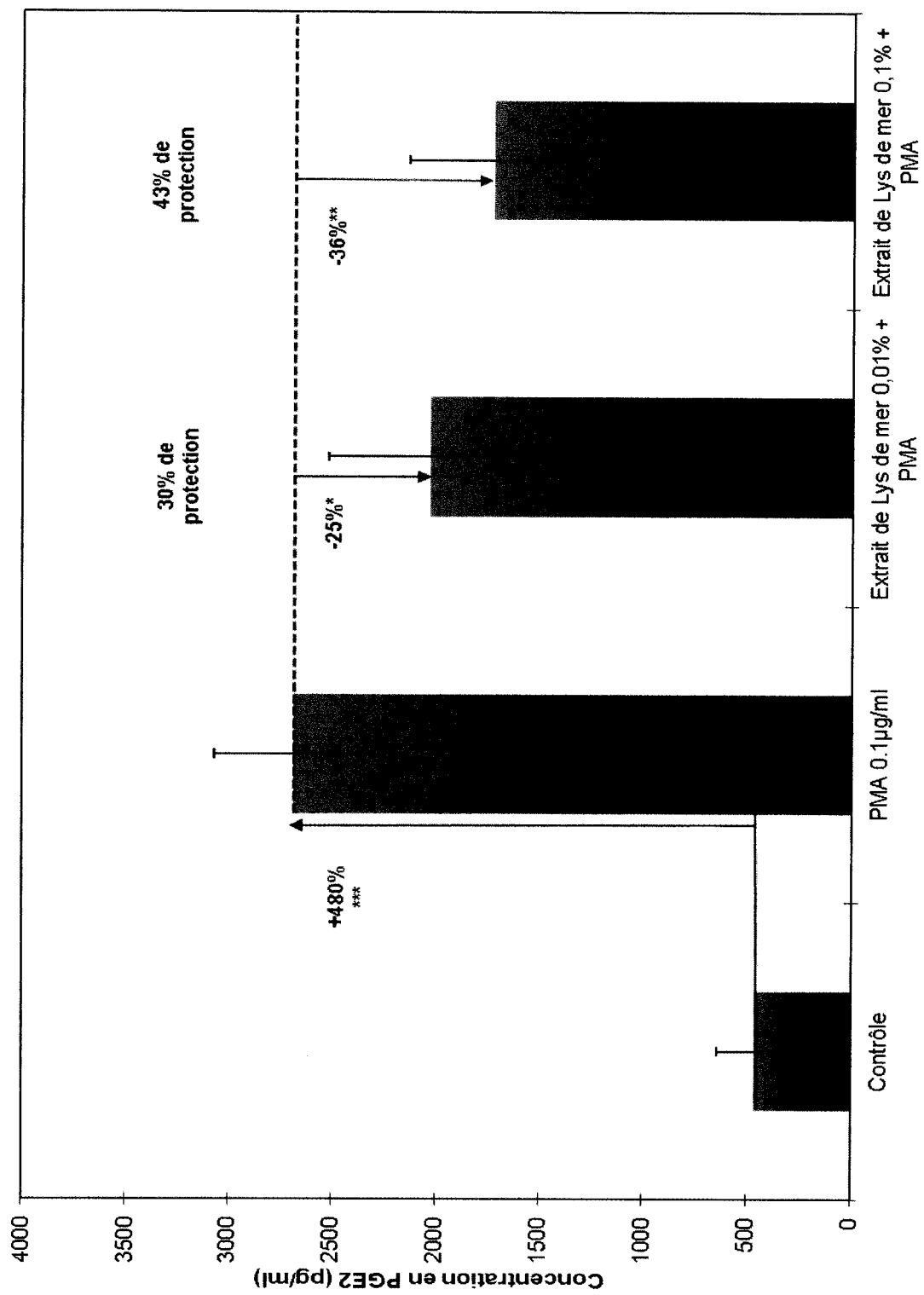


Fig.1

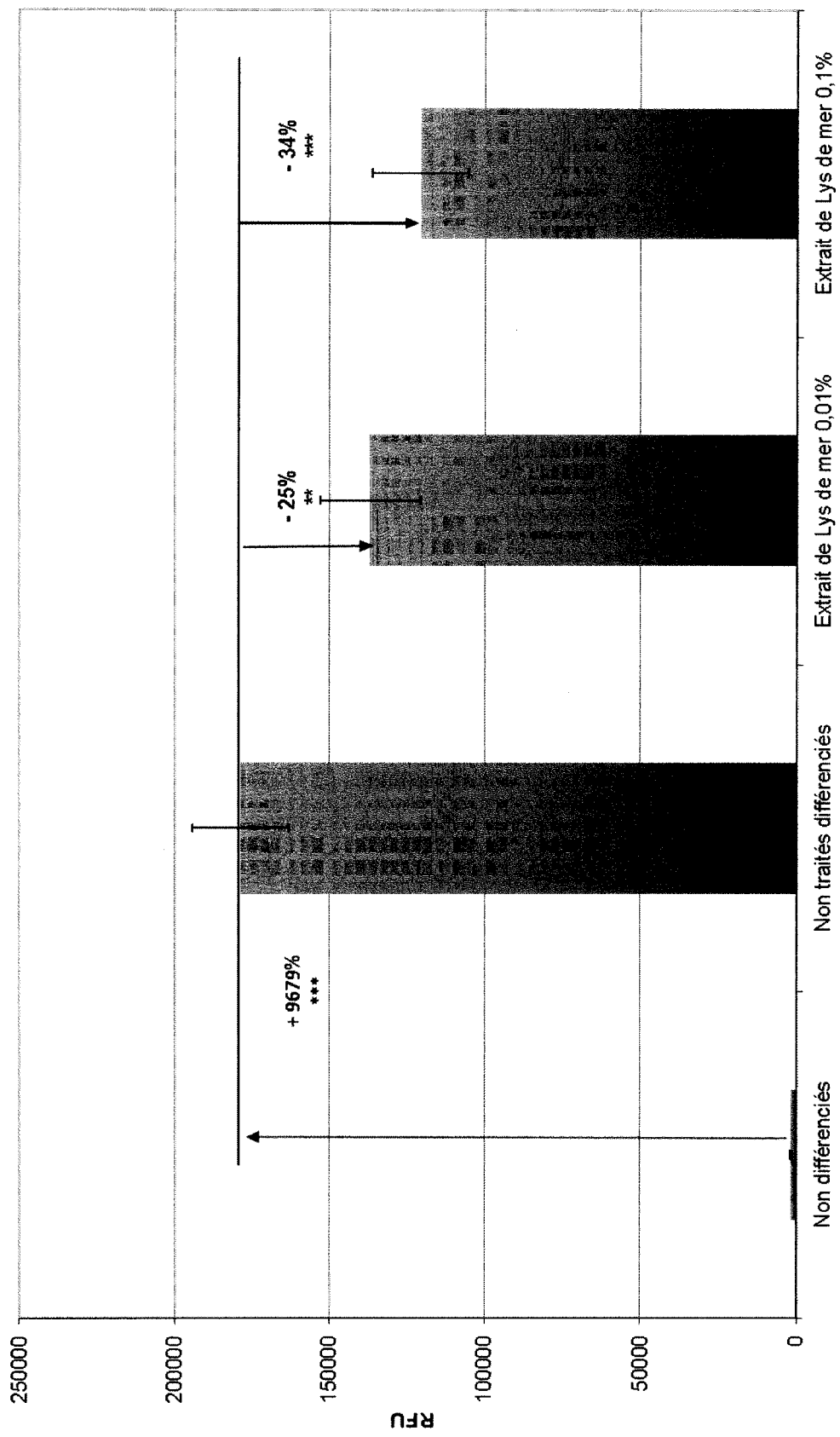


Fig.2

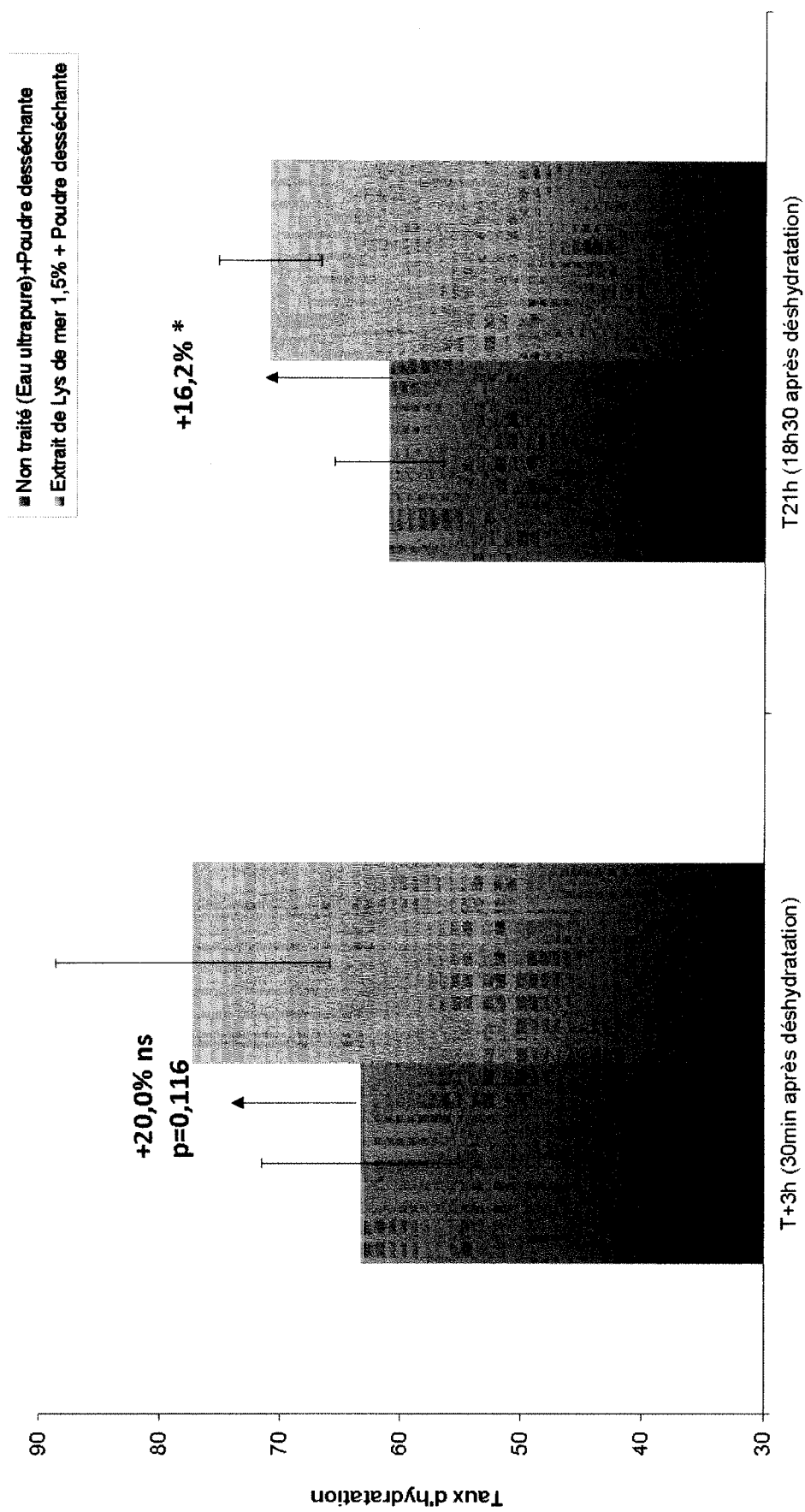


Fig.3

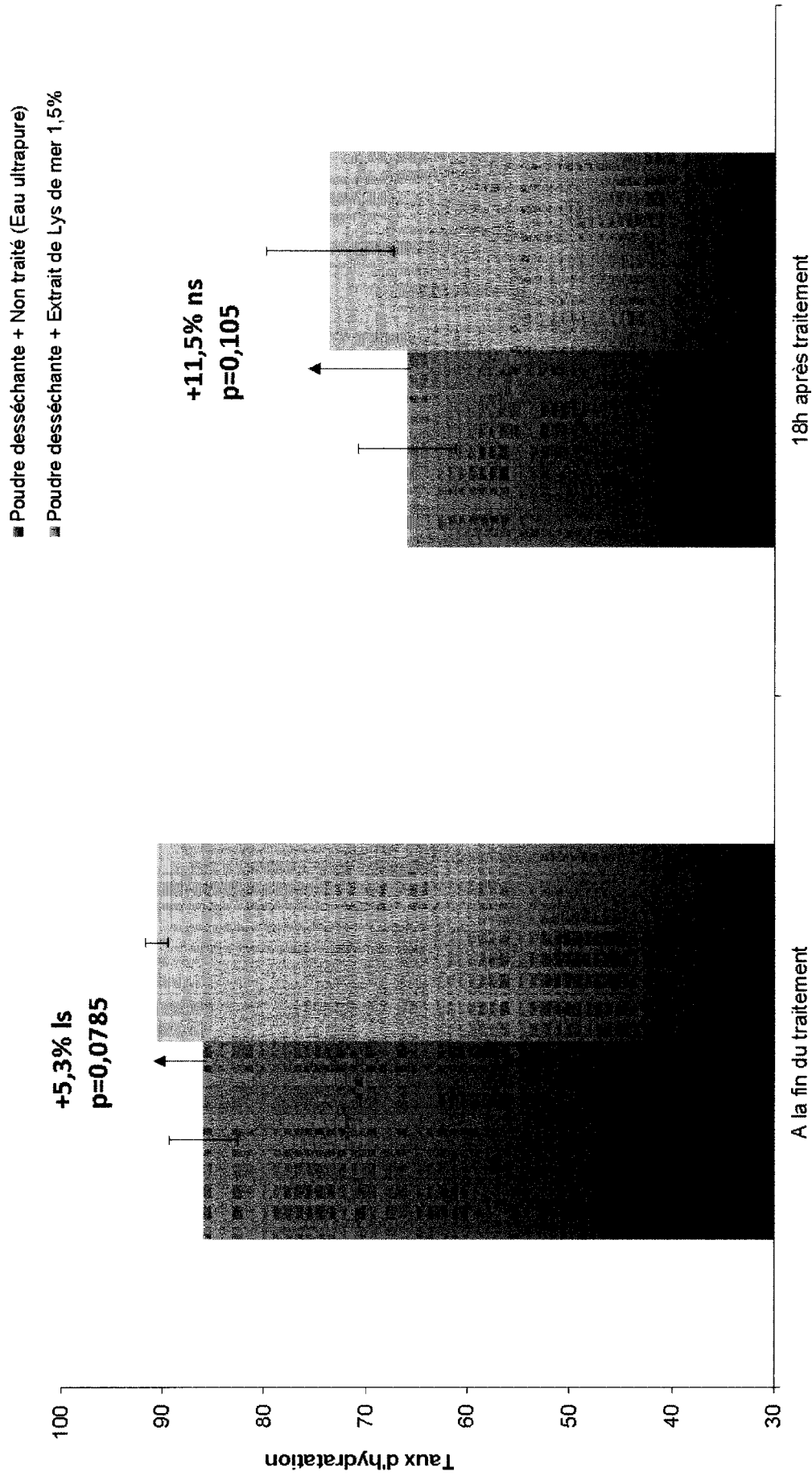


Fig.4

RAPPORT DE RECHERCHE

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

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

☐ Le demandeur a maintenu les revendications.

☒ Le demandeur a modifié les revendications.

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

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

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

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

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

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

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

FR 2 926 220 A1 (COURTAGE ET DE DIFFUSION CODIF [FR]) 17 juillet 2009 (2009-07-17)

Stephanie Peterson: "Beauty: Sea Daffodil & Skin Benefits", The Global Beauty, 16 octobre 2015 (2015-10-16), pages 1-3, XP002777199, Extrait de l'Internet: URL:www.theglobalbeauty.com/sea-daffodil/ [extrait le 2018-01-09]

DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; février 2001 (2001-02), "[Inhibition effect of Amaryllidaceae alkaloids, lycorine and lycoricidinol on macrophage TNF-alpha production].", XP002777200, Database accession no. NLM11218731 &YUI S ET AL, "[Inhibition effect of Amaryllidaceae alkaloids, lycorine and lycoricidinol on macrophage TNF-alpha production].", YAKUGAKU ZASSHI : JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN FEB 2001, (200102), vol. 121, no. 2, ISSN 0031-6903, pages 167 - 171

CODIF: "Raw material identification Neurolight.61G-ALG175 Cosmetic application", , 11 juin 2014 (2014-06-11), XP002777223, Extrait de l'Internet: URL:www.codif-tn.com/wp-content/uploads/2016/02/NEUROLIGHT-FICHE-TECH.pdf [extrait le 2018-01-09]

FR 2 997 300 A1 (M & L LAB [FR]) 2 mai 2014 (2014-05-02)

WO 2016/164735 A1 (CGTN C V [US]) 13 octobre 2016 (2016-10-13)

DATABASE GNPD [Online] MINTEL; mai 2016 (2016-05), "Anti-dark Spot Power Factor 4 Absolute Serum", XP002777234, Database accession no. 3943813

BRUNA DE FELICE ET AL.: "Comparative transcriptional analysis reveals differential gene expression between Sand Daffodil tissues", GENETICA, vol. 141, 20 octobre 2013 (2013-10-20), pages 443-452, XP002777403, DOI: 10.1007/s10709-013-9743-4

STRAHIL BERKOV, LUBA EVSTATIEVA, AND SIMEON POPOV: "Alkaloids in Bulgarian *Pancreaticum maritimum* L.", ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG C, vol. 59, no. 1-2, 2004, pages 65-69, XP002777404, ISSN: 1865-7125, DOI: https://doi.org/10.1515/znc-2004-1-214

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

NEANT

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

NEANT

