

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 097 762**

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

②1 N° d'enregistrement national : **19 07157**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 8/97 (2019.01), A 61 Q 19/00**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 28.06.19.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 01.01.21 Bulletin 20/53.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : JUCHAUX Franck et NGOM Saliou.

⑦③ Titulaire(s) : L'OREAL Société anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : Lavoix.

⑤④ Utilisation d'un extrait hydro-alcoolique d'Onagre pour hydrater la peau et améliorer la fonction barrière.

⑤⑦ Utilisation d'un extrait hydro-alcoolique
d'Onagre pour hydrater la peau et améliorer la fonction barrière

La présente invention se rapporte à un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*), à une composition le comprenant, et à ses utilisations cosmétiques.

Figure pour l'abrégé: aucune

FR 3 097 762 - A1



Description

Titre de l'invention : Utilisation d'un extrait hydro-alcoolique d'Onagre pour hydrater la peau et améliorer la fonction barrière

- [0001] La présente invention concerne l'utilisation d'un extrait hydro-alcoolique d'Onagre pour améliorer la fonction barrière, et hydrater la peau.
- [0002] La peau est un tissu dont les cellules sont jointives, et solidaires les unes des autres. Le tissu cutané forme un revêtement externe comprenant des glandes sébacées ou sudoripares, et les follicules pileux. La peau, et notamment le cuir chevelu, sont des épithéliums à renouvellement continu. Le renouvellement, ou desquamation, est un processus coordonné et finement régulé aboutissant à l'élimination des cellules superficielles, de façon insensible et non visible.
- [0003] La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.
- [0004] L'épiderme est conventionnellement divisé en une couche basale de kératinocytes constituant la couche germinative de l'épiderme, une couche dite épineuse constituée de plusieurs couches de cellules polyhédriques disposées sur les couches germinatives, une à trois couches dites granuleuses constituées de cellules aplaties contenant des inclusions cytoplasmiques distinctes, les grains de kératohyaline et enfin, un ensemble de couches supérieures appelées couches cornées (ou *stratum corneum*), constituée de kératinocytes au stade terminal de leur différenciation appelés cornéocytes.
- [0005] Les cornéocytes sont des cellules anucléées principalement constituées d'une matière fibreuse contenant des cytokératines, entourée d'une enveloppe cornée. Il y a en permanence production de nouveaux kératinocytes pour compenser la perte en continu de cellules épidermiques au niveau de la couche cornée selon un mécanisme dénommé desquamation.
- [0006] Toutefois, un déséquilibre entre la production des cellules au niveau de la couche basale et le taux de desquamation peut notamment conduire à des formations d'écailles à la surface de la peau. De même, un déficit de différenciation terminale des cellules du *stratum corneum*, pour diverses raisons, peut conduire à la formation d'amas de cellules de grandes tailles, épais, visibles à l'œil nu, et dénommés « squames », ou dans d'autres situations, à un amincissement du *stratum corneum*. Cela peut aboutir à une fragilité des propriétés barrières de l'épiderme, à une déshydratation chronique du *stratum corneum*, une perte d'élasticité mécanique, des tiraillements, ainsi qu'à un manque d'éclat et de transparence de la peau.
- [0007] A titre d'exemple de facteurs favorisant cette diminution de la qualité de surface de la peau, on peut mentionner le stress, la période hivernale, un excès de sébum ou un

défaut d'hydratation.

- [0008] Ainsi une fragilité de la barrière cutanée peut se produire en présence d'agressions externes de type agents irritants (détergents, acides, bases, oxydants, réducteurs, solvants concentrés, gaz ou fumées nocives), déséquilibres thermiques ou climatiques (froid, sécheresse, radiations), xénobiotiques (micro-organismes indésirables, allergènes) ou d'agressions internes de type stress psychologique.
- [0009] L'une des étapes critiques dans le processus de différenciation terminale du stratum corneum est la réticulation des précurseurs protéiques l'enveloppe cornée (EC). Ce phénomène joue un rôle essentiel dans le développement et le maintien de la cohésion cutanée, des propriétés physiques de la peau comme la fonction barrière, et est une étape cruciale dans le processus de différenciation terminale. L'enveloppe cornée est un composant essentiel des cornéocytes.
- [0010] Les actifs hydratants classiquement utilisés, comme les humectants, les polymères hydratants ou les corps gras comme la vaseline, modifient de façon transitoire les propriétés superficielles de la peau. Ces actifs peuvent entraîner un assouplissement mécanique du stratum corneum, une augmentation de son état d'hydratation et/ou une amélioration du microrelief de la peau par formation d'un film en surface de la peau. Généralement, ces effets ne sont pas rémanents dans le temps et ne durent que quelques heures. De plus, après nettoyage de la peau, ces actifs sont éliminés et l'effet d'assouplissement mécanique de la peau, l'amélioration de la texture de la peau ou de ses propriétés optiques disparaissent.
- [0011] Enfin, les peaux sèches, qui manquent d'éclat, sont souvent traitées par des actifs hydratants, qui ont un effet sur la différenciation et la maturation du stratum corneum.
- [0012] Il existe un besoin pour des actifs permettant à la peau, en particulier les peaux sèches, de maintenir son rôle de fonction barrière.
- [0013] Il existe donc un besoin pour des actifs améliorant l'état de surface de la peau, en particulier des peaux sèches, en évitant les tiraillements et les sensations d'inconfort de l'utilisateur; de plus il existe un besoin pour des actifs, qui améliorent en outre les propriétés de texture et d'éclat du teint.
- [0014] Le maintien ou le rétablissement d'une enveloppe cornée présentant une maturation correcte est essentiel pour préserver une fonction barrière de bonne qualité assurant une protection contre les agressions externes et une hydratation durable de la peau, en particulier de l'épiderme.
- [0015] La présente invention permet de répondre à ces besoins. En effet, les inventeurs ont maintenant découvert qu'un extrait hydro-alcoolique spécifique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*), permet d'hydrater la peau de manière satisfaisante, mais également de conserver ses propriétés de fonction barrière.
- [0016] Comme démontré en exemples, cet extrait est spécifique et présente des propriétés

uniques : contrairement à d'autres extraits de la même plante, il permet d'améliorer la fonction barrière et d'hydrater la peau. En effet, cet extrait induit l'expression de marqueurs impliqués dans l'établissement de la couche cornée et la fonction barrière, tels que les marqueurs CNFN (corniféline), FLG2 (filaggrine 2), LCE3D (« late cornified envelope 3D ») et SPRR1A (« small proline-rich protein 1A »). Il présente donc un intérêt en améliorant la fonction barrière et l'hydratation. En outre, et de façon surprenante, l'efficacité biologique observée pour cet extrait n'est pas portée par l'un de ces composants principaux.

- [0017] La présente invention se rapporte ainsi à un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*).
- [0018] La présente invention se rapporte également à l'utilisation d'un tel extrait pour renforcer la fonction barrière et/ou améliorer l'hydratation de la peau.
- [0019] Typiquement, en renforçant la fonction barrière, ledit extrait améliore également la qualité de la peau et/ou l'éclat du teint.
- [0020] En outre, l'extrait permet de prévenir et/ou traiter les signes cosmétiques associés aux peaux sèches.
- [0021] Les signes cosmétiques associés aux peaux sèches sont notamment choisis parmi les tiraillements et les sensations d'inconfort de l'utilisateur.
- [0022] Par « la peau », on entend l'ensemble de la peau du corps, et de manière préférée la peau du visage, du décolleté, du cou, des bras et avant-bras, voire de manière plus préférée encore, la peau du visage (en particulier du front, nez, joues, menton), du décolleté et du cou.
- [0023] Par « prévenir » ou « prévention », on entend selon l'invention le fait de réduire la probabilité de survenue ou de réduire un risque de manifestation du phénomène concerné.
- [0024] La présente invention permet ainsi de conférer des propriétés bénéfiques à la peau, notamment de façon durable, en particulier :
- fonction barrière efficace ;
 - effet hydratant ;
 - élasticité et texture lisse de la peau ;
 - morphologie de surface avec une rugosité faible, une bonne cohésion des tissus et une amélioration de l'aspect visuel de la peau.
- [0025] Une augmentation de la sécheresse cutanée est souvent observée avec l'âge ; toutefois de tels états de sécheresse cutanée peuvent également se manifester chez les sujets jeunes. En effet, l'état de sécheresse cutanée est un état physiologique qui peut être présent chez des sujets jeunes, sans aucune cause pathologique. Cette sécheresse peut être constitutive, comme souvent chez les individus à peau pâle, mince et/ou fragile.
- [0026] Par ailleurs, de nombreux facteurs extérieurs peuvent entraîner l'assèchement de la

peau ou aggraver l'état d'une peau déjà sèche. Parmi ces facteurs, on peut citer les conditions climatiques difficiles, les rayons solaires, l'exposition à certains agents chimiques ou thérapeutiques.

- [0027] Sur le plan physiologique, la peau sèche est souvent associée à une baisse du taux d'hydratation cutanée et à une altération de la fonction barrière, mesurée par la perte insensible en eau. Sur le plan sensoriel, elle est notamment caractérisée par une sensation de tiraillement et/ou de tension cutanée. Pour des raisons évidentes, ces manifestations sont sources d'inconfort, voire de douleurs.
- [0028] Or, dans certaines situations, qu'il s'agisse de déséquilibre alimentaire, d'agressions externes répétées, physiques ou chimiques (comme les UV, la pollution, le vent, le froid ou l'air conditionné) ou de facteurs psychologiques (fatigue, stress), l'épiderme humain peut présenter des modifications qualitatives ou quantitatives de sa composition et/ou de sa synthèse lipidique.
- [0029] L'extrait selon l'invention s'avère ainsi tout particulièrement efficace :
- [0030] - pour traiter les états de sécheresse cutanée,
- [0031] - pour traiter les peaux sèches,
- [0032] - pour traiter les démangeaisons et/ou tiraillements associés aux peaux sèches,
- [0033] - pour restaurer physiologiquement un état d'hydratation convenable au stratum corneum,
- [0034] - pour traiter les peaux sèches hypo-séborrhéiques,
- [0035] - pour améliorer le confort des peaux sèches, ou encore
- [0036] - pour lutter contre l'aspect terne et/ou atone de la peau conséquence de son dessèchement.
- [0037] En particulier, l'extrait selon l'invention est utile comme agent pour améliorer l'hydratation de la peau. Selon un mode de réalisation de l'invention, l'extrait selon l'invention vise à prévenir et/ou traiter les peaux sèches et/ou diminuer les signes associés à la sécheresse cutanée, qu'elle soit constitutive ou acquise.
- [0038] L'invention se rapporte également à une composition, de préférence cosmétique, comprenant, dans un milieu cosmétiquement acceptable, un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*).
- [0039] La présente invention a également pour objet un procédé cosmétique non thérapeutique de soin des matières kératiniques, telles que la peau, comprenant l'application topique sur ces matières kératiniques, d'au moins un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*) tel que décrit plus haut, ou d'une composition telle que définie plus haut. Plus particulièrement l'invention a pour objet un procédé de traitement cosmétique tel que défini ci-dessus pour améliorer et/ou renforcer la fonction barrière de la peau, notamment pour favoriser le maintien d'une peau ayant une fonction barrière de bonne qualité.

- [0040] L'invention vise tout d'abord un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*).
- [0041] La plante utilisée dans l'invention peut être *Oenothera biennis* ssp *maritima*.
- [0042] Par « parties aériennes », on entend les fleurs, les feuilles et/ou les tiges. En particulier, les parties aériennes ne comprennent pas les racines ni les rhizomes.
- [0043] L'extraction végétale est un procédé visant à extraire certains constituants présents dans les plantes. C'est une opération de séparation solide/liquide : un corps solide (le végétal, en l'occurrence les parties aériennes d'Onagre) est mis en contact avec un fluide (le solvant, en l'occurrence un mélange d'eau et d'au moins un alcool). Les composés d'intérêt sont alors solubilisés et contenus dans le solvant. La solution obtenue correspond à l'extrait recherché.
- [0044] Le solvant peut ensuite être éliminé afin d'isoler l'extrait végétal : lorsqu'il est éliminé en totalité, on obtient alors un extrait sec.
- [0045] Ainsi, par « extrait sec », on entend un extrait obtenu après élimination du solvant d'extraction. De préférence, l'extrait sec comprend moins de 10% en poids, de préférence moins de 5% en poids, de préférence moins de 3% en poids, de préférence moins de 1% en poids, de préférence moins de 0,5% en poids par rapport au poids total d'extrait, de solvant d'extraction (en l'occurrence, alcool ou mélange d'eau et d'au moins un alcool). De préférence, l'extrait sec est exempt de solvant d'extraction.
- [0046] De préférence, selon un premier mode de réalisation, l'extrait selon l'invention est un extrait sec.
- [0047] Lorsque le solvant n'est pas éliminé en totalité, on parle alors d'extrait fluide. De préférence, l'extrait fluide comprend une teneur supérieure à 10% en poids par rapport au poids total d'extrait, de solvant d'extraction (en l'occurrence, mélange d'eau et d'au moins un alcool).
- [0048] De préférence, selon un second mode de réalisation, l'extrait selon l'invention est un extrait fluide.
- [0049] Par « extrait hydro-alcoolique », on entend un extrait obtenu avec un solvant qui est un mélange d'eau et d'au moins un alcool.
- [0050] En particulier, l'alcool est un mono-alcool ayant de 2 à 6 atomes de carbone. De préférence, l'alcool est l'éthanol.
- [0051] De préférence, le mélange d'eau et d'au moins un alcool est un mélange comprenant de 20% à 60% en volume d'eau par rapport au volume total de mélange, et de 40% à 80% en volume d'alcool par rapport au volume total de mélange. De préférence, le mélange d'eau et d'au moins un alcool est un mélange comprenant de 30% à 55% en volume, de préférence de 45% à 55% en volume, d'eau par rapport au volume total de mélange, et de 45% à 60% en volume, de préférence de 47% à 55% en volume, d'alcool par rapport au volume total de mélange.

- [0052] De préférence, le mélange est un mélange d'eau et d'un seul alcool.
- [0053] Plus préférentiellement le mélange d'eau et d'au moins un alcool est un mélange comprenant 50% en volume d'eau par rapport au volume total de mélange, et 50% en volume d'alcool, de préférence d'éthanol, par rapport au volume total de mélange (mélange à 50%).
- [0054] De préférence, l'extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'onagre selon l'invention est obtenu à partir des parties aériennes préalablement broyées, et extraites à l'aide d'un mélange hydro-alcoolique (i.e. mélange d'eau et d'au moins un alcool ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence d'éthanol), de préférence à 50%.
- [0055] Le genre *Oenothera* appartient à la famille des Onagraceae qui comprend environ 145 espèces, poussant dans les régions d'Amérique du Nord et du Sud, ainsi qu'en Europe. Certaines espèces, en particulier *Oenothera biennis* (ou onagre bisannuelle), sont la source de l'huile d'onagre issue des graines, qui contient un pourcentage élevé d'acides gras insaturés, en particulier l'acide gamma-linoléique. Les graines dégraissées de l'onagre sont des déchets des industries pharmaceutiques et cosmétiques et elles ont été intensivement étudiées pour leur teneur élevée en flavonoïdes et en tanins.
- [0056] Des effets antioxydants, anti-inflammatoires et anti-tumoraux ont été attribués à l'extrait méthanoïque des graines délipidées. En revanche, les parties aériennes sont souvent des déchets de la filière huile d'onagre obtenue à partir des graines, et sont rarement valorisées. Les travaux concernant la composition chimique et les propriétés des extraits préparés à partir des parties aériennes des espèces *Oenothera* sont assez limités et montrent que les parties aériennes contiennent des flavonoïdes, des acides phénoliques, des tanins et des triterpènes.
- [0057] L'*Oenothera biennis* utilisée est un halophyte, c'est-à-dire capable de se développer dans un environnement soumis au stress salin.
- [0058] Selon l'invention, la biomasse utilisée est constituée par des parties aériennes séchées d'Onagre (*Oenothera biennis*). En particulier la variété *Oenothera biennis* ssp *maritima* peut être utilisée. De préférence, cette plante est cultivée dans la région Bretagne Nord (France) par la société Setalg. Les parties aériennes sont de préférence récoltées en pleine floraison en juillet.
- [0059] L'extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*) selon l'invention est obtenu par un procédé comprenant l'extraction des parties aériennes, de préférence préalablement broyées, dans un mélange d'eau et d'au moins un alcool, de préférence un mono-alcool ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence l'éthanol.
- [0060] L'extrait hydro-alcoolique selon l'invention est de préférence obtenu comme décrit dans l'exemple 1. En particulier, il est obtenu par le procédé comprenant les étapes suivantes :
- [0061] a : broyage en fines particules des parties aériennes séchées d'onagre dans un broyeur

(1 – 2mm de granulométrie);

- [0062] b : extraction par macération dans un mélange d'eau et d'au moins un alcool, à une température de 15°C à 45°C, en particulier de 15°C à 40°C et notamment à température ambiante, notamment en introduisant de 10g à 500g de poudre de plante obtenue en a, par litre de mélange d'eau et d'alcool, en particulier de 50g à 200g et plus particulièrement de 70g à 150g tel que 100g de poudre de plante obtenue en a, par litre de mélange d'eau et d'alcool et en maintenant à cette température pendant 1 à 5 heures, notamment 1 à 3h, en particulier 1h30 à 2h30 tel que 2 heures. De préférence, le mélange comprend de 20% à 60% en volume, de préférence de 30% à 55% en volume, de préférence de 45% à 55% en volume, de préférence 50% en volume, d'eau par rapport au volume total de mélange, et de 40% à 80% en volume, de préférence de 45% à 60% en volume, de préférence de 47% à 55% en volume, de préférence 50% en volume, d'alcool, de préférence d'éthanol, par rapport au volume total de mélange ; puis
- [0063] c : filtration du mélange obtenu en b, notamment sur un filtre Whatman GF/C de 1.2µm de porosité ;
- [0064] d : évaporation partielle ou totale de l'alcool dans le mélange filtré obtenu en c, typiquement à l'évaporateur rotatif à 35°C ; et
- [0065] e : éventuellement lyophilisation du résidu aqueux obtenu en d, typiquement pendant 24 heures.
- [0066] Lorsque l'étape d) est une évaporation totale de l'alcool suivie de l'étape de lyophilisation e), l'extrait est obtenu sous forme sèche (extrait sec), qui peut éventuellement être broyée et/ou conditionnée typiquement en flacon en verre.
- [0067] L'extrait sec hydro-alcoolique selon l'invention se présente de préférence sous forme de poudre soluble dans l'eau à 1,5%, soluble dans un mélange eau/éthanol 50/50 à 5%, et est insoluble dans l'éthanol pur. Il est de préférence de couleur marron clair.
- [0068] De préférence, l'extrait hydro-alcoolique selon l'invention comprend au moins deux, de préférence au moins trois, de préférence au moins quatre, de préférence au moins cinq molécules choisies parmi l'oenothéine B, la quercétine, l'acide ellagique, l'hypéroside, l'isoquercitrine (ou isoquercétine) et le lutéoline-7-O-glucuronide.
- [0069] De préférence, l'extrait hydro-alcoolique selon l'invention comprend les six molécules suivantes : l'oenothéine B, la quercétine, l'acide ellagique, l'hypéroside, l'isoquercitrine et le lutéoline-7-O-glucuronide.
- [0070] L'invention vise également une composition, de préférence cosmétique, comprenant, dans un milieu cosmétiquement acceptable, un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*) selon l'invention.
- [0071] De préférence, l'extrait selon l'invention est préparé en mélangeant entre 20 g et 500 g, de préférence entre 50 g et 250 g, de poudre de parties aériennes de plante pour 1 L

de mélange d'eau et d'alcool (solvant), de préférence avec 100 g de poudre de parties aériennes de plante pour 1 L de mélange d'eau et d'alcool (solvant).

- [0072] Plus particulièrement, lorsque l'extrait est sous forme d'extrait sec, ledit extrait sec est présent en une teneur allant de 0,0001 % à 10 % en poids, de préférence de 0,001 % à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0073] Plus particulièrement lorsque l'extrait est sous forme d'extrait dans un milieu hydro-alcoolique, ledit extrait est présent en une teneur allant de 0,0001 % à 30 % en poids, de préférence de 0,001 % à 25% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0074] Par « milieu cosmétiquement acceptable », on entend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses et/ou les phanères.
- [0075] Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques classiquement utilisées pour une application topique et notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques, d'émulsions huile-dans-eau (H/E) ou eau-dans-huile (E/H) ou multiple (triple : E/H/E ou H/E/H), de gels aqueux, ou de dispersions d'une phase grasse dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non ionique (liposomes, niosomes, oléosomes). Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.
- [0076] Les compositions selon l'invention peuvent se présenter également sous forme anhydre, comme par exemple sous forme d'une huile. On entend par « composition anhydre » une composition contenant moins de 1% en poids d'eau, voire moins de 0,5 % d'eau, et notamment exempte d'eau, l'eau n'étant pas ajoutée lors de la préparation de la composition mais correspondant à l'eau résiduelle apportée par les ingrédients mélangés.
- [0077] Avantagusement les compositions selon l'invention se présentent sous forme de gel, ou d'émulsion, de poudre ou de pâte.
- [0078] En outre, la composition selon l'invention peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'un gel moussant, d'un soin, d'un tonique ou d'une mousse. Elle peut être éventuellement appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut aussi se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick.
- [0079] Quand la composition utilisée selon l'invention comporte une phase huileuse, celle-ci contient de préférence au moins une huile. Elle peut contenir en outre d'autres corps gras.
- [0080] Comme huiles utilisables dans la composition de l'invention, on peut citer par exemple:
- [0081] - les huiles hydrocarbonées d'origine animale, telles que le perhydrosqualène ;
- [0082] - les huiles hydrocarbonées d'origine végétale, telles que les triglycérides liquides d'acides gras comportant de 4 à 10 atomes de carbone comme les triglycérides des

acides heptanoïque ou octanoïque ou encore, par exemple les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisin, de sésame, de noisette, d'abricot, de macadamia, d'arara, de tournesol, de ricin, d'avocat, les triglycérides des acides caprylique/caprique comme ceux vendus par la société Stearineries Dubois ou ceux vendus sous les dénominations Miglyol 810, 812 et 818 par la société CREMER OLEO, l'huile de jojoba, l'huile de beurre de karité;

- [0083] - les esters et les éthers de synthèse, notamment d'acides gras, comme les huiles de formules RCOOR_2 et ROR_2 dans laquelle R représente le reste d'un acide gras comportant de 8 à 29 atomes de carbone, et R_2 représente une chaîne hydrocarbonée, ramifiée ou non, contenant de 3 à 30 atomes de carbone, comme par exemple l'huile de Purcellin, l'isononanoate d'isononyle, le myristate d'isopropyle, le palmitate d'éthyl-2-hexyle, le stéarate d'octyl-2-dodécyle, l'érucate d'octyl-2-dodécyle, l'isostéarate d'isostéaryle ; les esters hydroxyles comme l'isostéaryl lactate, l'octylhydroxystéarate, l'hydroxystéarate d'octyldodécyle, le diisostéaryl-malate, le citrate de triisocétyle, les heptanoates, octanoates, décanoates d'alcools gras ; les esters de polyol, comme le dioctanoate de propylène glycol, le diheptanoate de néopentylglycol et le diisononanoate de diéthylèneglycol ; et les esters du pentaérythritol comme le tétraisostéarate de pentaérythrityle ;
- [0084] - les hydrocarbures linéaires ou ramifiés, d'origine minérale ou synthétique, tels que les huiles de paraffine, volatiles ou non, et leurs dérivés, la vaseline, les polydécènes, le polyisobutène hydrogéné tel que l'huile de parléam ;
- [0085] - les alcools gras ayant de 8 à 26 atomes de carbone, comme l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique et leur mélange (alcool cétylstéarylique), l'octyldodécanol, le 2-butyloctanol, le 2-hexyldécanol, le 2-undécylpentadécanol, l'alcool oléique ou l'alcool linoléique ;
- [0086] - les huiles fluorées partiellement hydrocarbonées et/ou siliconées comme celles décrites dans le document JP-A-2-295912 ;
- [0087] - les huiles de silicone comme les polyméthylsiloxanes (PDMS) volatiles ou non à chaîne siliconée linéaire ou cyclique, liquides ou pâteux à température ambiante, notamment les cyclopolydiméthylsiloxanes (cyclométhicones) telles que la cyclohexasiloxane ; les polydiméthylsiloxanes comportant des groupements alkyle, alcoxy ou phényle, pendant ou en bout de chaîne siliconée, groupements ayant de 2 à 24 atomes de carbone ; les silicones phénylées comme les phényltriméthicones, les phényldiméthicones, les phényltriméthylsiloxydiphényl-siloxanes, les diphényldiméthicones, les diphénylméthyl-diphényl trisiloxanes, les 2-phényléthyltriméthyl-siloxysilicates, et les polyméthylphénylsiloxanes ;
- [0088] - et leurs mélanges.
- [0089] On entend par huile hydrocarbonée dans la liste des huiles citées ci-dessus, toute

huile comportant majoritairement des atomes de carbone et d'hydrogène, et éventuellement des groupements ester, éther, fluoré, acide carboxylique et/ou alcool.

- [0090] Les autres corps gras pouvant être présents dans la phase huileuse sont par exemple les acides gras comportant de 8 à 30 atomes de carbone, comme l'acide stéarique, l'acide laurique, l'acide palmitique et l'acide oléique ; les cires comme la lanoline, la cire d'abeille, la cire de Carnauba ou de Candellila, les cires de paraffine, de lignite ou les cires microcristallines, la cérésine ou l'ozokérite, les cires synthétiques comme les cires de polyéthylène, les cires de Fischer-Tropsch ; les résines de silicone telles que la trifluorométhyl-C1-4-alkyldiméthicone et la trifluoropropyldiméthicone ; et les élastomères de silicone comme les produits commercialisés sous les dénominations KSG par la société Shin-Etsu, sous les dénominations "Trefil", "BY29" ou "EPSX" par la société Dow Corning ou sous les dénominations "Gransil" par la société Grant Industries.
- [0091] Ces corps gras peuvent être choisis de manière variée par l'homme du métier afin de préparer une composition ayant les propriétés, par exemple de consistance ou de texture, souhaitées.
- [0092] La composition peut comprendre au moins un émulsionnant, notamment choisi parmi les émulsionnants amphotères, anioniques, cationiques ou non ioniques, utilisés seuls ou en mélange, et éventuellement un co-émulsionnant. Les émulsionnants sont choisis de manière appropriée suivant l'émulsion à obtenir (eau-dans-huile ou huile-dans-eau). L'émulsionnant et le coémulsionnant sont généralement présents dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0093] La composition selon l'invention peut contenir également des ingrédients habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les parfums, les charges, corps gras pâteux, les filtres de protection solaire ou filtre UV, les absorbeurs d'odeur, les matières colorantes, les agents basiques, les acides, les séquestrants, les polyols, les tensioactifs non ioniques, anioniques, cationiques.
- [0094] La composition selon l'invention peut bien entendu comprendre d'autres actifs de l'effet barrière et/ou d'autres actifs hydratants différents de l'extrait de l'invention.
- [0095] Les quantités de ces différents ingrédients sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces ingrédients, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les vésicules lipidiques.
- [0096] Les compositions selon l'invention peuvent comprendre en plus au moins une phase aqueuse. La phase aqueuse contient de l'eau, et éventuellement d'autres solvants organiques solubles ou miscibles dans l'eau. Une phase aqueuse convenant à l'invention

peut comprendre, par exemple, une eau choisie parmi une eau de source naturelle, telle que l'eau de La Roche-Posay, l'eau de Vittel, ou les eaux de Vichy, ou une eau florale.

- [0097] Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à la composition selon l'invention et leurs quantités de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'addition envisagée.
- [0098] Comme indiqué précédemment, la présente invention se rapporte également à l'utilisation d'un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*) pour renforcer la fonction barrière et/ou améliorer l'hydratation de la peau.
- [0099] La présente invention a également pour objet un procédé cosmétique non thérapeutique de soin des matières kératiniques, telles que la peau, comprenant l'application topique sur ces matières kératiniques, d'au moins un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*) tel que décrit plus haut, ou d'une composition telle que définie plus haut. Plus particulièrement l'invention a pour objet un procédé de traitement cosmétique tel que défini ci-dessus pour améliorer et/ou renforcer la fonction barrière de la peau, notamment pour favoriser le maintien d'une peau ayant une fonction barrière de bonne qualité.
- [0100] Le procédé selon l'invention peut comprendre une application répétée par exemple 1 à 3 fois quotidiennement sur une journée ou plusieurs jours, de préférence 1 à 2 fois par jour, et particulièrement sur une durée prolongée d'au moins 4, voire 4 à 15 semaines, avec le cas échéant une ou plusieurs périodes d'interruption. Selon un mode de réalisation le procédé de traitement cosmétique selon l'invention peut comprendre une application unique. De manière préférée, un procédé selon l'invention comprendra l'application topique d'une composition selon l'invention sur la peau, en particulier sur la peau du visage.
- [0101] Des exemples concrets, mais nullement limitatifs, illustrant l'invention, vont maintenant être donnés.
- [0102] Dans les exemples, la température est celle ambiante (20°C) et exprimée en degré Celsius sauf indication contraire, et la pression est la pression atmosphérique, sauf indication contraire.
- [0103] **Exemple 1 : Préparation de l'extrait hydro-alcoolique des parties aériennes d'Onagre (*Oenothera biennis*) selon l'invention**
- [0104] L'extrait selon l'invention a été préparé selon le procédé suivant :
- Broyage en fines particules des parties aériennes séchées d'onagre dans un broyeur (1 – 2mm de granulométrie). Les parties aériennes sont les parties exposées à l'air libre (feuilles, tiges et fleurs) dans les conditions de croissance normale de l'Onagre, ce qui exclut en particulier les racines ;
 - Extraction par macération dans un mélange éthanol/eau (50/50 en volume, i.e.

- v/v) à température ambiante, en introduisant 100g de poudre de plante par litre de solvant, et en maintenant à cette température pendant 2 heures ;
- Puis filtration sur un filtre Whatman GF/C de 1.2µm de porosité ;
 - Evaporation de l'alcool à l'évaporateur rotatif à 35°C ;
 - Puis lyophilisation du résidu aqueux pendant 24 heures ;
 - Broyage et conditionnement de l'extrait sec obtenu en flacon en verre.
- [0105] On obtient ainsi un extrait sec hydro-alcoolique de parties aériennes d'onagre en poudre.
- [0106] Des extraits bruts complémentaires ont été réalisés en remplaçant le mélange éthanol/eau (50/50 v/v) par:
- de l'eau uniquement, permettant ainsi d'obtenir un extrait sec aqueux de parties aériennes d'onagre (ci-après « extrait aqueux comparatif ») ;
 - de l'éthanol uniquement, permettant ainsi d'obtenir un extrait sec éthanolique de parties aériennes d'onagre (ci-après « extrait éthanolique comparatif ») ; ou
 - de l'acétate d'éthyle uniquement, permettant ainsi d'obtenir un extrait sec acétate d'éthyle de parties aériennes d'onagre (ci-après « extrait acétate d'éthyle comparatif »).
- [0107] Un autre extrait brut complémentaire a été réalisé par macération de 200g de poudre de parties aériennes d'onagre dans 1 L d'eau (soit un ratio plus élevé, i.e. 20/100), pendant 2h à température ambiante, puis filtration sur 100 µm (soit une filtration différente), puis évaporation à l'évaporateur rotatif puis lyophilisation. L'extrait obtenu est appelé « extrait aqueux comparatif 2 ».
- [0108] **Exemple 2 : Evaluation d'efficacité sur l'hydratation et la modulation de la fonction barrière**
- [0109] Principe :
- [0110] Le but de cette étude est d'évaluer les effets de l'extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'onagre selon l'invention tel que décrit en exemple 1, sur l'expression de transcrits (ARNm) impliqués dans la fonction barrière et l'hydratation cutanée par RT-qPCR.
- [0111] L'extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'onagre selon l'invention et obtenu selon l'exemple 1 a été évalué à 0.1 mg/mL.
- [0112] Les différents marqueurs étudiés sont : CNFN, FLG2, LCE3D et SPRR1A.
- [0113] Protocole (conditions expérimentales) :
- [0114] Des kératinocytes épidermiques humains normaux ont été utilisés pour réaliser l'étude.
- [0115] *Cytotoxicité*
- [0116] Les kératinocytes épidermiques humains normaux ont étéensemencés en plaques de culture de 96 puits puis cultivés à 37°C et 5% de CO2 en milieu de culture pendant 24

heures. Le milieu de culture a ensuite été remplacé par du milieu de culture contenant ou non (témoin) les composés à l'essai (8 concentrations testées) puis les cellules ont été incubées pendant 24 heures. Toutes les conditions ont été réalisées en n=2. A la fin de l'incubation, la viabilité cellulaire a été mesurée selon un test standard de mesure de l'activité mitochondriale à l'Alamar Blue®.

[0117] *Analyse de l'expression des gènes RT-qPCR*

[0118] Les kératinocytes épidermiques humains normaux ont étéensemencés en plaques de culture de 48 puits puis cultivés en milieu de culture pendant 3 jours à 37°C et 5% de CO₂ avec renouvellement du milieu de culture après les 24 premières heures de culture. A la fin de l'incubation, le milieu de culture a été remplacé par du milieu d'essai (supplémenté avec 1,5 mM CaCl₂) contenant ou non (témoin) les composés à l'essai puis les cellules ont été incubées pendant 24 heures. Toutes les conditions ont été réalisées en n=2.

[0119] A la fin des traitements, les milieux de cultures ont été éliminés et les cellules ont été rincées 2 fois en PBS (w/o CaCl₂, w/o MgCl₂). Les ARN totaux ont ensuite été isolés à l'aide d'un kit d'extraction par billes magnétiques et selon les recommandations du fournisseur (MagMAX™-96 Total RNA Isolation Kit, Ambion). La quantification des ARN et le contrôle de leur qualité ont été analysés à l'aide du Labchip GX (Perkin Elmer).

[0120] L'expression des transcrits sélectionnés a été analysée par PCR quantitative en 2 étapes. Tout d'abord, les ADNc ont été retro-transcrits à partir des ARN en utilisant le kit Quantitect® Reverse transcription (QIAGEN) et selon les recommandations du fournisseur. Les expériences de PCR quantitatives ont ensuite été réalisées à l'aide d'un système LightCycler® 480 Real-Time PCR System en plaque 384 puits (Roche) et selon la technique d'incorporation du SYBR®Green (Roche) (Tableau 4).

[0121] Résultats et conclusions:

[0122] Les résultats sont exprimés en facteur de modulation (Fc, fold change) par rapport au témoin non traité après normalisation des expressions relatives par rapport à l'expression d'un gène de ménage (GAPDH). L'expression d'un gène est considérée comme stimulée lorsqu'elle est multipliée au minimum par 1.5.

[0123] La Table 1 montre l'effet d'un extrait hydro-alcoolique de partie aériennes d'onagre selon l'invention sur l'expression de transcrits (ARNm) impliqués dans la fonction barrière.

[0124]

[Tableaux1]

	CNFN	FLG2	LCE3D	SPRR1 A
	Facteur de modulation vs Témoin (Fc)			
Témoin	1	1	1	1
Extrait hydro-alcoolique selon l'invention à 0.1 mg/mL	44,09	3,73	49,06	8,09

[0125] Les résultats montrent que l'extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'onagre selon l'invention à 0.1mg/mL induit l'expression de marqueurs impliqués dans l'établissement de la couche cornée et la fonction barrière (Eve Toulza, Nicolas R Mattiuzzo, Marie-Florence Galliano, Nathalie Jonca, Carole Dossat, Daniel Jacob, Antoine de Daruvar, Patrick Wincker, Guy Serre, Marina *et al.* Large-scale identification of human genes implicated in epidermal barrier function. *Genome Biology* 8, R107 (2007)) (CNFN, FLG2, LCE3D, SPRR1A).

[0126] L'extrait hydro-alcoolique d'onagre selon l'invention présente donc un intérêt dans le vieillissement cutané en améliorant la fonction barrière et l'hydratation (R. K. Chaudhuri, K. Bojanowski *et al.* Improvement of hydration and epidermal barrier function in human skin by a novel compound isosorbide dicaprylate. *International Journal of Cosmetic Science* 39, 518–526 (2017)).

[0127] La Table 2 compare les effets de l'extrait aqueux d'onagre comparatif et de l'extrait hydro-alcoolique d'onagre selon l'invention sur l'expression de transcrits (ARNm) impliqués dans la fonction barrière.

[0128] [Tableaux2]

	CNFN	FLG2	LCE3D	SPRR1 A
	Facteur de modulation vs Témoin (Fc)			
Témoin	1	1	1	1
Extrait hydro-alcoolique selon l'invention à 0.1 mg/mL	44,09	3,73	49,06	8,09
Extrait aqueux comparatif 2 à 0.1 mg/mL	7,77	3,62	5,18	2,5

[0129] Les résultats montrent que les deux extraits d'onagre induisent l'expression de marqueurs impliqués dans l'établissement de la couche cornée et la fonction barrière (CNFN, FLG2, LCE3D et SPRR1A). Cependant, les effets observés avec l'extrait

hydro-alcoolique selon l'invention sont 3 à 9 fois supérieurs à ceux observés avec l'extrait aqueux comparatif, excepté au niveau de FLG2 où les stimulations sont équivalents.

[0130] L'extrait hydro-alcoolique d'onagre selon l'invention présente donc un intérêt dans le vieillissement cutané en améliorant la fonction barrière et l'hydratation.

[0131] La Table 3 compare les effets d'un extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'onagre selon l'invention et de ses principaux constituants décrits sur l'expression de transcrits (ARNm) impliqués dans la fonction barrière et l'hydratation.

[0132] [Tableaux3]

	CNFN	FLG2	LCE3D	SPRR1A
	Facteur de modulation vs Témoin (Fc)			
Témoin	1	1	1	1
Extrait hydro-alcoolique selon l'invention à 0.1 mg/mL	44,09	3,73	49,06	8,09
Acide ellagique à 0.004 mg/mL	0,64	1,22	0,51	0,96
Quercétine à 0.1 mg/mL	0,13	0,12	0,2	0,13
Oenothéine B à 0.004 mg/mL	0,76	1,36	0,87	1,07
Hypéroside à 0.1 mg/mL	0,61	0,5	0,61	0,64
Isoquercitrine à 0.1 mg/mL	0,54	0,9	0,47	0,57
Lutéoline-7-O-glucuronide à 0.1 mg/mL	0,42	0,4	0,44	0,41

[0133] Ces composants principaux décrits sont l'oenothéine B, la quercétine, l'acide ellagique, l'hypéroside, l'isoquercitrine et le lutéoline-7-O-glucuronide.

[0134] Les résultats montrent que l'efficacité biologique observée n'est pas portée par l'un de ces composants principaux, dans l'extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'onagre. Ces composants présentent même un effet inverse à celui observé avec l'extrait.

[0135] La Table 4 présente les effets de différents types d'extraits de parties aériennes d'onagre sur l'expression de transcrits (ARNm) impliqués dans la fonction barrière.

[0136]

[Tableaux4]

	CNFN	FLG2	LCE3D	SPRR1A
	Facteur de modulation vs Témoin (Fc)			
Témoin	1	1	1	1
Extrait hydro-alcoolique selon l'invention à 0.1 mg/mL	44,09	3,73	49,06	8,09
Extrait aqueux comparatif 2 à 0.1 mg/mL	7,77	3,62	5,18	2,5
Extrait acétate d'éthyle comparatif à 0.1 mg/mL	3,64	0,58	5,96	1,59
Extrait acétate d'éthyle comparatif, en outre décoloré avec diaion, à 0.1 mg/mL	2,92	0,4	8,21	0,58
Extrait éthanologique comparatif à 0.1 mg/mL	4,56	1,1	6,77	1,65
Extrait éthanologique comparatif, en outre décoloré avec diaion, à 0.1 mg/mL	1,58	1,22	1,74	0,92
Extrait aqueux comparatif à 0.1 mg/mL	0,41	1,21	0,44	0,57

- [0137] Les extraits testés sont l'extrait hydro-alcoolique de partie aériennes d'onagre selon l'invention ; l'extrait aqueux comparatif ; l'extrait éthanologique comparatif (décoloré ou non) et l'extrait acétate d'éthyle comparatif (décoloré ou non).
- [0138] Les résultats montrent que parmi les différents types d'extraits de parties aériennes d'onagre testés, les extraits éthanologiques comparatifs, acétate d'éthyle comparatif et hydro-alcoolique selon l'invention, induisent l'expression de marqueurs impliqués dans l'établissement de la couche cornée et la fonction barrière (CNFN, FLG2, LCE3D et SPRR1A).
- [0139] Cependant, la modulation est bien plus importante pour l'extrait hydro-alcoolique selon l'invention. L'extrait aqueux lui, est inactif.

Revendications

- [Revendication 1] Extrait hydro-alcoolique de parties aériennes d'*Oenothera biennis*.
- [Revendication 2] Extrait selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est obtenu par extraction des parties aériennes dans un mélange d'eau et d'au moins un alcool, de préférence un mono-alcool ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence l'éthanol.
- [Revendication 3] Extrait selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que les parties aériennes sont choisies parmi les fleurs, les feuilles et/ou les tiges d'*Oenothera biennis*.
- [Revendication 4] Extrait selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que le mélange d'eau et d'au moins un alcool est un mélange comprenant de 20% à 60% en volume d'eau par rapport au volume total de mélange, et de 40% à 80% en volume d'alcool par rapport au volume total de mélange, de préférence le mélange d'eau et d'au moins un alcool est un mélange comprenant de 30% à 55% en volume, de préférence de 45% à 55% en volume, d'eau par rapport au volume total de mélange, et de 45% à 60% en volume, de préférence de 47% à 55% en volume, d'alcool par rapport au volume total de mélange.
- [Revendication 5] Extrait selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que le mélange d'eau et d'au moins un alcool est un mélange comprenant 50% en volume d'eau par rapport au volume total de mélange, et 50% en volume d'alcool, de préférence d'éthanol, par rapport au volume total de mélange.
- [Revendication 6] Extrait selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il est obtenu à partir des parties aériennes préalablement broyées, et extraites à l'aide d'un mélange hydro-alcoolique, de préférence à 50%.
- [Revendication 7] Extrait selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est obtenu par un procédé comprenant les étapes suivantes :
- a : broyage en fines particules des parties aériennes séchées d'onagre dans un broyeur;
- b : extraction par macération dans un mélange d'eau et d'au moins un alcool, à une température de 15°C à 45°C, en particulier de 15°C à 40°C et notamment à température ambiante, notamment en introduisant de 10g à 500g de poudre de plante obtenue en a, par litre de mélange d'eau et d'alcool, en particulier de 50g à 200g, et plus particulièrement de 70g à 150g tel que 100g de poudre de plante obtenue en a, par litre de mélange d'eau et d'alcool, et en maintenant à cette température pendant

1 à 5 heures, notamment 1 à 3h, en particulier 1h30 à 2h30 tel que 2 heures; puis

c : filtration du mélange obtenu en b ;

d : évaporation partielle ou totale de l'alcool dans le mélange filtré obtenu en c; et

e : éventuellement lyophilisation du résidu aqueux obtenu en d.

- [Revendication 8] Extrait selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend au moins deux, de préférence au moins trois, de préférence au moins quatre, de préférence au moins cinq molécules choisies parmi l'oenothéine B, la quercétine, l'acide ellagique, l'hypéroside, l'isoquercitrine et le lutéoline-7-O-glucuronide ; de préférence il comprend les six molécules suivantes : l'oenothéine B, la quercétine, l'acide ellagique, l'hypéroside, l'isoquercitrine et le lutéoline-7-O-glucuronide.
- [Revendication 9] Extrait selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un extrait sec.
- [Revendication 10] Composition, de préférence cosmétique, comprenant, dans un milieu cosmétiquement acceptable, un extrait selon l'une des revendications 1 à 9.
- [Revendication 11] Utilisation d'un extrait selon l'une des revendications 1 à 9 pour renforcer la fonction barrière et/ou améliorer l'hydratation de la peau.
- [Revendication 12] Utilisation d'un extrait selon l'une des revendications 1 à 9 pour améliorer la qualité de la peau et/ou du teint ; et/ou pour prévenir et/ou traiter les signes cosmétiques associés aux peaux sèches.
- [Revendication 13] Procédé cosmétique non thérapeutique de soin des matières kératiniques, telles que la peau, comprenant l'application topique sur ces matières kératiniques, d'au moins un extrait selon l'une des revendications 1 à 9, ou d'une composition selon la revendication 10.

**RAPPORT DE RECHERCHE
 PRÉLIMINAIRE**

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

 N° d'enregistrement
 national

 FA 866708
 FR 1907157

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	WO 2009/010587 A1 (SCHWALLER MARC [AD]) 22 janvier 2009 (2009-01-22)	1,3,4,8, 10-13	A61K8/97 A61Q19/00
Y	* revendications 1,13,3 * * exemple * * * pages 8,9 *	1-13	
Y	----- JP 2002 308752 A (NIKKO CHEMICAL CO LTD; ORIZA YUKA KK) 23 octobre 2002 (2002-10-23) * abrégé * * alinéa [0027]; exemple 3 * * alinéa [0036]; exemples 1,7 *	1-13	
Y	----- KR 2015 0144040 A (MJTECH CO LTD [KR]; KIM SUN HEE [KR]) 24 décembre 2015 (2015-12-24) * abrégé * * alinéa [0078] *	1-13	
Y	----- FR 3 052 978 A1 (BIOTECHMARINE [FR] ET AL.) 29 décembre 2017 (2017-12-29) * revendications 1,18,20 * * page 18, ligne 12 *	1-13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61Q
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 février 2020		Grenouillat, N	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1907157 FA 866708**

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 **18-02-2020**
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
WO 2009010587 A1	22-01-2009	FR 2918882 A1 WO 2009010587 A1	23-01-2009 22-01-2009

JP 2002308752 A	23-10-2002	AUCUN	

KR 20150144040 A	24-12-2015	AUCUN	

FR 3052978 A1	29-12-2017	CN 109789086 A EP 3474954 A1 FR 3052978 A1 US 2019336435 A1 WO 2017220426 A1	21-05-2019 01-05-2019 29-12-2017 07-11-2019 28-12-2017
