

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :

2 779 645

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

⑳ N° d'enregistrement national :

98 07406

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 7/48, A 61 K 35/78

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 11.06.98.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.12.99 Bulletin 99/50.

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SEDERMA SA Société anonyme —
FR.

⑦② Inventeur(s) : LINTNER KARL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ COMPOSITIONS A USAGE COSMETIQUE OU DERMOPHARMACEUTIQUE CONTENANT UN MELANGE
D'EXTRAIT DE CAFE VERT ET DE BEURRE DE KARITE.

⑤⑦ L'invention concerne le produit résultant de l'association d'un extrait végétal obtenu à partir du café vert *Coffea arabica* L. ou *Coffea canephora* L. Pierre à du beurre de karité obtenu à partir de noix de l'arbre à karité ou *Butyrospermum parkii* Kotschy, ainsi que son utilisation dans des compositions à usage cosmétique ou dermopharmaceutique.

Le produit résultant de cette association est utilisé en tant que tel ou dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques pour la préparation d'un médicament pour la cicatrisation, pour les soins de la peau et la recherche d'effets apaisants cutanés, y compris contre les conséquences des effets délétères des formes radicalaires de l'oxygène comme, par exemple, l'inflammation cutanée, le vieillissement ou le dessèchement prématuré de la peau, l'apparition des rides, ainsi que pour favoriser la protection des cheveux, du cuir chevelu, des ongles et des muqueuses.

FR 2 779 645 - A1



Les sensations douloureuses et de gêne ressenties localement lors d'épisodes inflammatoires, sont dues à la désormais trilogie classique (Arthus 1903) des signes cardinaux suivants: érythème, oedème et douleur.

5 Les formes radicalaires de l'oxygène sont pour une bonne part, responsables de ces manifestations tissulaires plus ou moins localisées. Dans le cadre de ce brevet, nous ne mentionnerons que deux mécanismes induits par ces radicaux libres.

Le premier consiste, dans la dérégulation, au niveau des membranes cellulaires, des réactions de la cascade de l'acide arachidonique, et qui entraîne la sensation
10 douloureuse (Kimura & Okuda, 1987, *J. Nat. Prod.* **50**:392-399).

Le second mécanisme réside dans l'activation de différents types de cellules qui sécrètent des molécules pro-inflammatoires, telles que les polynucléaires neutrophiles humains, qui libèrent, parmi d'autres médiateurs de l'inflammation, de grandes quantités de collagénase, d'élastase, et de hyaluronidase stockées
15 dans leurs granules azurophiles (Vender (1996) *J. of Invest. Med.* **44**:531-539).

A partir de ces brèves données, il est évident que toute intervention, par voie topique ou générale, capable de diminuer l'intensité de ces manifestations permet d'obtenir des effets apaisants plus ou moins importants, mais toujours recherchés dans les situations douloureuses.

20 Les polyphénols et parmi ces derniers les acides hydroxy-cinnamiques dont l'acide chlorogénique ou l'acide caféique, possèdent des activités anti-inflammatoires qui peuvent être exploitées contre ses modifications biochimiques, que cette inflammation soit d'origine allergique ou non, (Kimura & al. (1984), *Planta Med.* **50**:473-477). En effet, cette classe de molécule a
25 démontré des effets bénéfiques contre les effets délétères des formes radicalaires de l'oxygène (Toda et al. (1991) *Planta Med.* **57**:8-10; Montesinos et al. (1991) *Planta Med* **57**:A54; Brevet DE 196 04 030 A1; Sederma: demande de brevet français N°98/02055).

Par rapport à d'autres polyphénols usuellement utilisés en cosmétique, ces
30 acides hydroxy-cinnamiques, acide chlorogénique ou acide caféique en

particulier, présentent de nombreux avantages comme, par exemple, une meilleure solubilité et donc une meilleure disponibilité tissulaire, une stabilité satisfaisante comparée à celles des tanins usuels ainsi qu'une très faible coloration.

5 En outre, en raison des grandes quantités de café torréfié, de fruits (pommes, poires, cerises, myrtilles) et légumes frais (chicorée, artichaut) qui sont quotidiennement consommées dans le monde, produits qui contiennent au moins l'une de ces molécules, ces dernières ont démontré une totale innocuité. Enfin, aucun effet irritant, cytotoxique, génotoxique ou mutagène n'a été
10 rapporté à ce jour.

Par contre, lorsque ces molécules proviennent des seuls extraits végétaux actuellement disponibles, sous forme liquide ou pulvérisée, le formulateur rencontre de sérieux problèmes techniques en terme d'incorporation et même de stabilité dans les produits cosmétiques finaux.

15 L'invention décrite dans ce brevet réside dans la découverte que, contrairement aux autres extraits végétaux qui, comme le nôtre, contiennent les molécules recherchées précédemment citées, l'extrait végétal réalisé à partir du café vert, présente une consistance physique incorporable directement dans toutes les compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques.

20 De plus, notre invention réside dans la découverte que le mélange de cet extrait de café vert avec le beurre de karité permet d'obtenir non seulement une consistance physique encore plus facilement utilisable en *galénique*, mais également une stabilité encore plus grande des molécules recherchée et précédemment citées.

25 Le beurre de café vert peut être obtenu selon le procédé suivant.

Les grains de café vert des espèces *Coffea arabica L.* ou *Coffea canephora L. Pierre*, cette dernière espèce correspondant à la variété *robusta*, sont broyés à sec selon les procédés standard permettant d'obtenir une poudre dont les grains font environ 2,0 mm. Cette poudre est alors soumise à une extraction
30 éthanolique dans un rapport d'environ 30%/70% (poudre de café vert/éthanol)

pendant environ 2 heures. Après filtration et/ou tamisage, l'extrait obtenu est décoloré par le charbon actif. Après élimination de ce dernier, l'extrait est concentré sous vide jusqu'à obtention d'une huile visqueuse, de couleur variant du brun au brun vert.

5 Les analyses réalisées par chromatographie liquide haute performance (CLHP) démontrent la présence d'acides hydroxy-cinnamiques, notamment de l'acide chlorogénique et de l'acide caféïque, dans l'extrait obtenu.

Le beurre de karité, quant à lui est obtenu, à partir de noix de l'arbre à karité ou *Butyrospermum parkii* Kotschy, selon un procédé classique qui ne fait pas
10 partie de la présente invention.

En fonction du rendement de l'extraction du café vert en acide chlorogénique ou caféïque, les concentrations respectives d'extrait de café vert et de beurre de karité sont ajustées pour obtenir une concentration finale d'environ 3,0% dans le beurre de café vert. La réalisation du beurre de café vert est donc
15 effectuée par le mélange, à environ 70°C, d'environ 15 à 25% de l'extrait de café vert précédemment décrit avec environ 75 à 85% (p/p) du beurre de karité décrit ci-dessus. Le produit final obtenu est une pâte homogène de couleur brun clair, dont l'aspect fait penser au beurre et dont la fermeté est fonction de la température.

20 Les solvants d'extraction cités ci-dessus ne sont pas limitatifs et peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques et/ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.

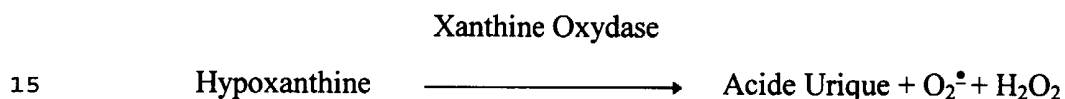
25 Par ailleurs, il est possible de réaliser des extraits de café vert par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin au moyen de techniques à contre courant, sans que cette liste soit limitative.

L'incorporation du beurre de café vert dans les compositions cosmétiques est réalisée par tout type de procédé classiquement utilisé en Cosmétologie et en Dermopharmacie.

5 Seuls quelques effets biochimiques et physiologiques bénéfiques parmi les multiples activités biologiques mises en évidence au cours du développement de l'association d'extrait de café vert et de beurre de karité décrite ci-dessus, seront illustrés dans les exemples suivants, sans que cette liste soit pour autant limitative.

Exemple 1 Effet *in vitro* antiradicalaire en général

10 Cet exemple démontre l'effet inhibiteur de l'association d'extrait de café vert et de beurre de karité sur la production de l'anion superoxyde O_2^{\bullet} par le système Xanthine Oxydase (XOD) / Hypoxanthine (HX) selon l'équation réactionnelle suivante:



Cette réaction est connue pour libérer le radical superoxyde O_2^{\bullet} mais, dans les concentrations de travail utilisées ici, il y a production des deux radicaux libres, superoxyde O_2^{\bullet} et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ce dernier étant majoritaire (Hausladen A. & Fridovich I. *Arch. Biochem. Biophys.* 20 (93)304:479-482).

La quantité de radicaux libres produits par cette réaction est classiquement suivie, à 560nm pendant 40 minutes, par l'évolution de la densité optique du milieu réactionnel, en présence de nitrobleu de tétrazolium (NTB) qui développe une coloration proportionnelle à la quantité de formazan formé 25 (Miura et al., 1987). Les résultats suivants correspondent aux moyennes \pm SEM calculées sur 5 essais différents.

La réaction contrôle ne comportant que l'enzyme (XOD) et son substrat (HX) en présence de NTB montre une variation de $0,978 \pm 0,017$ DO. En présence de la quantité d'extrait de café vert seul contenant 3% d'acide chlorogénique,

la variation observée est égale à $0,403 \pm 0,023$ DO, ce qui représente un inhibition de la réaction de 59 %.

Lorsque l'on utilise l'association réalisée comme mentionné ci-dessus pour obtenir une concentration d'acide chlorogénique égale à 3%, la variation de DO n'est plus égale qu'à $0,126 \pm 0,013$, ce qui correspond à une inhibition de 87 %, prouvant ainsi que dans ces conditions, la quantité de radicaux libres disponibles dans le milieu était minime en regard de la toxicité du système.

Toutefois, nous avons validé ce test en faisant l'hypothèse que cette baisse de production de radicaux libres pouvait provenir de l'inhibition de la réaction enzyme-substrat par les produits testés. Les essais réalisés ont démontré qu'il n'en était rien et que la xanthine oxydase n'était pas inhibée dans les systèmes décrits puisque la quantité d'acide urique formé était en tout point comparable.

Exemple 2 Effet sur la toxicité cellulaire des radicaux libres

Nous avons testé l'extrait de café vert seul ou dans l'association précédente sur la mortalité cellulaire induite par un système HX-XOD.

Tout comme dans l'exemple N°1, les conditions opératoires utilisées font que la réaction libère les deux radicaux libres, superoxyde O_2^\bullet et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ce dernier étant majoritaire.

Des fibroblastes humains normaux, en culture (20.000 cellules/puits) sont mis en présence d'un tampon contenant 80 $\mu\text{g/ml}$ d'hypoxanthine (HX). Le test débute par l'ajout de 4mU/ml de xanthine oxydase (XOD). Après 90 minutes, la survie cellulaire est classiquement estimée par la révélation de la respiration mitochondriale au moyen du réactif MTT ([3-(4,5-dimethyl thiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]) dont la coloration passe du jaune au bleu lorsque la cellule est vivante.

En présence de la quantité d'extrait de café vert seul contenant 3% d'acide chlorogénique, la survie est améliorée de $37,4 \pm 2,3$ % par rapport à son absence.

Lorsque l'on utilise l'association réalisée comme mentionné ci-dessus pour obtenir une concentration d'acide chlorogénique égale à 3%, la survie est améliorée de $53,5 \pm 1.9$ % par rapport aux essais réalisés sans l'association.

5 Les effets spécifiques de l'association sur les constituants des tissus de soutien dégradés par les radicaux libres au cours de l'inflammation seront rapidement illustrés par les trois exemples suivants.

Exemple 3 Radicaux libres et collagène

10 Une solution de collagène est mise en présence d'un système générateur d'ions OH^\cdot , espèce radicalaire de l'oxygène particulièrement réactive. La dénaturation du collagène est objectivée par le suivi de la variation de l'absorbance au moyen d'un spectrophotomètre.

En présence de l'association contenant 1 ou 3% d'acide chlorogénique, on observe des protections de respectivement $51 \pm 3\%$ et $87 \pm 2\%$ par rapport au contrôle effectué sans extrait.

15 Exemple 4 Elastine

Les radicaux libres activent l'élastase naturellement présente dans les tissus. Cette enzyme activée, contribue donc aux manifestations tissulaires de l'inflammation par la destruction de la molécule de soutien qu'est l'élastine.

20 Cette série d'expériences a consisté à incuber une suspension d'élastine et une solution d'élastase humaine. Dans ces conditions, en présence de l'association utilisée comme dans l'exemple précédent, on observe une inhibition de la dégradation de l'élastine de respectivement $51 \pm 3\%$ et $70 \pm 4\%$ par rapport à celle obtenue en l'absence de cet extrait.

Exemple 5 Acide hyaluronique

25 Dans cette série d'expériences, le même protocole que ci-dessus est mis en oeuvre mais en utilisant l'hyaluronidase et son substrat, l'acide hyaluronique. Après 20 minutes d'incubation, on observe une inhibition de la dégradation de l'acide hyaluronique de respectivement $44 \pm 3\%$ et $68 \pm 4\%$ par rapport à celle obtenue en l'absence d'extrait.

En conclusion, les exemples ci-dessus démontrent que le produit découlant de l'association d'extrait de café vert et de beurre de karité, possède un puissant effet anti-radicalaire, aussi bien contre les radicaux libres eux-mêmes que contre leurs effets délétères comme la mort cellulaire ou la dégradation spécifique des constituants des tissus de soutien.

De plus, il est évident que l'association de beurre de karité renforce encore l'effet propre de notre extrait de café vert.

Enfin, le même type de résultats est observé si l'on utilise des extraits de café verts qui ont été caractérisés de manière analytique non pas avec l'acide chlorogénique mais avec l'acide caféique.

De par leurs activités démontrées ci-dessus, de telles préparations présentent des effets cicatrisants, anti-vieillessement et antirides, et protègent les constituants de base de la structure cutanée contre les agressions des radicaux libres de l'oxygène et prolongent la souplesse et la fonction protectrice de la peau.

Dans le produit résultant de l'association d'extrait de café vert et de beurre de karité, la concentration de café vert peut varier entre 5 % et 35 % (p/p), préférentiellement entre 15 % et 25 % (p/p); celle du beurre de karité peut varier entre 65 % et 95 % (p/p), préférentiellement entre 75 % et 85 % (p/p).

La concentration d'acide chlorogénique ou d'acide caféique peut varier entre 1% et 10 % (p/p), préférentiellement entre 2,5% et 3,5% (p/p) dans le produit résultant de l'association d'extrait de café vert et de beurre de karité.

La concentration du produit résultant de l'association d'extrait de café vert et de beurre de karité peut varier entre 0,05 % et 50 % (p/p), préférentiellement entre 0,5 % et 10 % (p/p) dans la composition cosmétique ou dermatopharmaceutique.

L'association d'extrait de café vert et de beurre de karité, peut être utilisée dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermatopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer l'association d'extrait de café vert et de beurre de karité dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

L'association d'extrait de café vert et de beurre de karité, peut être combinée dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

Le produit résultant de l'association décrite dans ce brevet est utilisé en tant que tel ou dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques pour la préparation d'un médicament pour la cicatrisation, pour les soins de la peau et la recherche d'effets apaisants cutanés, y compris contre les conséquences des effets délétères des formes radicalaires de l'oxygène comme, par exemple, l'inflammation cutanée, le vieillissement ou le dessèchement prématuré de la peau, l'apparition des rides, ainsi que pour favoriser la protection des cheveux, du cuir chevelu, des ongles et des muqueuses

REVENDEICATIONS

1. Produit résultant de l'association d'un extrait végétal obtenu à partir du café vert *Coffea arabica L.* ou *Coffea canephora L. Pierre* à du beurre de karité obtenu à partir de noix de l'arbre à karité ou *Butyrospermum parkii* Kotschy.
- 5 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'extrait de café contient des polyphénols, notamment des acides hydroxy-cinnamiques et parmi ces derniers de l'acide chlorogénique ou de l'acide caféique
3. Produit selon l'une des revendications 1 à 2 caractérisé en ce que la concentration de l'extrait de café vert peut varier entre 5 % et 35 % (p/p),
10 préférentiellement entre 15 % et 25 % (p/p); celle du beurre de karité peut varier entre 65 % et 95 % (p/p), préférentiellement entre 75 % et 85 % (p/p).
4. Produit selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que la concentration d'acide chlorogénique, ou d'acide caféique, peut varier entre 1% et 10 % (p/p), préférentiellement entre 2,5% et 3,5% (p/p).
- 15 5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques contenant le produit selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que la concentration du produit peut varier entre 0,05% et 50% (p/p), préférentiellement entre 0,5% et 10%, en poids, dans la composition.
6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 5
20 caractérisées en ce qu'elles se présentent sous toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampoings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
- 25 7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisées en ce que le produit est incorporé dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres
30 supports minéraux.

8. Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon l'une des revendications 5 à 7, caractérisées en ce que le produit est utilisé avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
9. Utilisation du produit selon l'une des revendications 1 à 4 ou d'une composition selon l'une des revendications 5 à 8 pour les soins de la peau et la recherche d'effets apaisants cutanés, y compris contre les conséquences des effets délétères des formes radicalaires de l'oxygène comme, par exemple, l'inflammation cutanée, le vieillissement ou le dessèchement prématuré de la peau, l'apparition des rides, ainsi que pour favoriser la protection des cheveux, du cuir chevelu, des ongles et des muqueuses
10. Utilisation du produit selon l'une des revendications 1 à 4 ou d'une composition selon l'une des revendications 5 à 8 pour la préparation d'un médicament pour la cicatrisation, pour les soins de la peau et la recherche d'effets apaisants cutanés, y compris contre les conséquences des effets délétères des formes radicalaires de l'oxygène comme, par exemple, l'inflammation cutanée, le vieillissement ou le dessèchement prématuré de la peau, l'apparition des rides, ainsi que pour favoriser la protection des cheveux, du cuir chevelu, des ongles et des muqueuses

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 562815
FR 9807406

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR 2 681 530 A (SOFIA COSMETIQUES SARL ;DINGAS ALEXANDRE (FR)) 26 mars 1993 * page 2, ligne 34 - page 3, ligne 8; revendications 1-8 * -----	1-6,8-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
27 avril 1999		Stienon, P
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>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</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P/4C13)