

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 juillet 2009 (23.07.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/090345 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/97 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01) A61K 36/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

Hortensias, F-92350 Le Plessis Robinson (FR). **LAF-FORGUE, Christine, Marie** [FR/FR]; 1, rue de Gatine, F-94240 L'hay -les-roses (FR). **VESIN, Milène, Agnès** [FR/FR]; 48, rue du Trosy, F-92140 Clamart (FR). **HNAWIA, Edouard, Saikuie** [FR/FR]; 19, rue Dr. Loison Rivière Salée, BP 11106, F-98802 Magenta-noumea, Nouvelle-caledonie (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001490

(22) Date de dépôt international :

23 octobre 2008 (23.10.2008)

(74) Mandataire : **GROSSET-FOURNIER, Chantal, Catherine**; GROSSET-FOURNIER & DEMACHY SARL, 54, rue Saint-Lazare, F-75009 Paris (FR).

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(30) Données relatives à la priorité :

07/07509 25 octobre 2007 (25.10.2007) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT I.R.D.** [FR/FR]; Immeuble Le Sextant, 44, boulevard de Dunkerque, CS 90009, F-13572 Marseille Cedex 02 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CABALION, Pierre, Dominique** [FR/FR]; 18, rue Bon, quartier du Trianon, F-98848 Noumea, Nouvelle-caledonie (FR). **FOURNET, Alain, Robert, François, Maxime** [FR/FR]; 506, chemin de Tastet, F-40290 OSSAGES (FR). **WAIKEDRE, Jean, Kumakale** [FR/FR]; 22, rue Paul Boissery Magenta Ouemo, BP 5480, F-98853 Noumea Cedex N-C, Nouvelle Caledonie (FR). **FOURNEAU, Christophe, Georges, François** [FR/FR]; 7, Villa des

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

(54) Title: USE OF ESSENTIAL OIL FOR PREPARING A COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) Titre : UTILISATION D'UNE HUILE ESSENTIELLE POUR LA PREPARATION D'UNE COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE

(57) Abstract: The invention relates to the use of a Scrophulariae essential oil or a fraction of Scrophulariae essential oil having olfactory properties for preparing a cosmetic composition or a pharmaceutical composition for preventing and treating skin diseases related to skin inflammation, and to the cosmetic and pharmaceutical compositions containing a Scrophulariae essential oil or a fraction of Scrophulariae essential oil.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'une huile essentielle de *Scrophulariales* ou d'une fraction d'huile essentielle de *Scrophulariales* douée de propriétés olfactives pour la préparation d'une composition cosmétique ou d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention et au traitement de désordres cutanés liés à l'inflammation de la peau, et les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques comprenant une huile essentielle de *Scrophulariales* ou une fraction d'huile essentielle de *Scrophulariales*.

WO 2009/090345 A2

**Utilisation d'une huile essentielle pour la préparation
d'une composition cosmétique ou pharmaceutique**

5

L'invention concerne l'utilisation d'une huile essentielle pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique.

10 *Myoporum crassifolium*, qui est une espèce de l'ordre des *Scrophulariales* et de la famille des *Myoporaceae*, est une plante endémique de l'ensemble géographique constitué par la Nouvelle-Calédonie et le Vanuatu. L'article de Menut et al. *Flavour and Fragrance Journal*, 20, 621, **2005**, décrit la composition de cette huile, qui comprend entre autres de l' α -bisabolol, des dérivés de α -bisabolol, tels que les stéréoisomères de l' α -bisabolol, les stéréoisomères de l'oxyde de bisabolol B et le β -bisabolène, et des furanosesquiterpènes, notamment de la crassifolone et de la dihydrocrassifolone. Il est également rapporté que le
15 rendement pour l'hydrodistillation du bois de *Myoporum crassifolium* est de 1,54%.

D'autres plantes comprennent de l' α -bisabolol, telles que l'angélique (*Angelica archangelica*), la camomille romaine (*Anthemis nobilis*), le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et le basilic (*Ocimum bacilicum*).

20 Un des aspects de l'invention est de fournir des compositions alternatives ayant des propriétés anti-inflammatoires et apaisantes.

Un des aspects de l'invention est de fournir des compositions comprenant une huile essentielle douée de propriétés olfactives.

Un des aspects de l'invention est de fournir des compositions comprenant une huile essentielle d'origine naturelle, préparées facilement et à faible coût.

25 Un des aspects de l'invention est de fournir des compositions à base d'huile essentielle d'origine naturelle et d'éviter ainsi l'utilisation de substances synthétiques ou de solvants.

L'invention concerne l'utilisation d'une huile essentielle de *Scrophulariales* ou d'une fraction d'huile essentielle de *Scrophulariales* douée de propriétés olfactives pour la préparation d'une composition cosmétique ou d'une composition pharmaceutique destinée à
30 la prévention et au traitement de désordres cutanés liés à l'inflammation de la peau.

Par « huile essentielle », on désigne le liquide concentré des composés volatils d'une plante, obtenu par exemple par distillation, par extraction chimique par solvants, par extraction par expression à froid ou par extraction au CO₂ supercritique.

Par « huile essentielle de *Scrophulariales* », on désigne une huile essentielle d'une des espèces appartenant aux familles *Buddlejaceae*, *Retziaceae*, *Stilbaceae*, *Scrophulariaceae*, *Oftiaceae*, *Globulariaceae*, *Gesneriaceae*, *Plantaginaceae*, *Bignoniaceae*, *Pedaliaceae*, *Martyniaceae*, *Trapellaceae*, *Lentibulariaceae*, *Acanthaceae* et *Myoporaceae*, notamment les
5 espèces de *Myoporaceae* choisies parmi les genres *Eremophila*, *Myoporum*, *Bontia*, *Ranopisoa*.

Par « inflammation de la peau », on désigne toute réaction de défense de la peau à une agression, qui peut par exemple se caractériser par une douleur, un gonflement ou une démangeaison.

10 Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'huile essentielle de *Scrophulariales* est une huile essentielle de *Myoporum crassifolium*.

Dans un mode de réalisation avantageux, elle peut être également reconstituée à partir du mélange de deux ou plus de ces constituants synthétisés, notamment par voie chimique, tels que, mais sans être limité à ceux-ci, le bisabolol, le bisabolol oxyde B, la crassifolone et
15 la dihydrocrassifolone.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition contient d'environ 0,01% à environ 10% en poids, notamment d'environ 0,05% à environ 5% en poids, de préférence environ 0,5% à environ 3% en poids de la dite huile essentielle.

Les compositions ayant de tels pourcentages massiques d'huile essentielle ont en effet
20 les propriétés anti-inflammatoires recherchées.

Lorsque la composition contient moins de 0,01% en poids d'huile essentielle, les compositions ne présentent pas de propriétés anti-inflammatoires.

Dans la suite de la description, tous les pourcentages indiqués sont des pourcentages en poids.

25 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, l'huile essentielle ou la fraction d'huile essentielle contient d'environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90%, de α -bisabolol.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, l'huile essentielle impliquée contient environ 50% à environ 75%, notamment environ 50% à environ 70%, de α -bisabolol

30 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, l'huile essentielle ou la fraction d'huile essentielle contient d'environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90%, en particulier d'environ 50% à environ 75% de α -bisabolol, et la composition contient d'environ 0,01% à environ 10% en poids, notamment d'environ 0,05% à environ 5% en poids, de préférence environ 0,5% à environ 3% en poids de la dite huile essentielle.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'huile essentielle ou la fraction d'huile essentielle comprend :

- environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90% de dérivés de α -bisabolol, les dits dérivés de α -bisabolol étant les stéréoisomères de l' α -bisabolol, les stéréoisomères de l'oxyde de bisabolol B et le β -bisabolène, et,
- des furanosesquiterpènes, notamment de la crassifolone et de la dihydrocrassifolone.

Une synergie a été observée entre ces composants. L'utilisation d'une telle huile essentielle comprenant ces divers composés permet d'obtenir des compositions présentant de meilleures propriétés olfactives et anti-inflammatoires que pour les compositions comprenant isolément certains de ces composants tel que le bisabolol seul.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'huile essentielle est en association avec un excipient choisi parmi une pommade, une lipocrème, une lipolotion neutre, une hydrocrème ou une hydrolotion neutre, en particulier une hydrocrème.

Par le terme « pommade », il faut comprendre un produit contenant environ 100% de lipide. Cet excipient est anhydre et occlusif au maximum.

Par le terme « lipocrème », il faut comprendre un produit contenant en majorité des lipides, notamment d'environ 90% à environ 51%, de préférence d'environ 80% à environ 51%, plus préférentiellement d'environ 70% à environ 51%, encore plus préférentiellement de préférence d'environ 60% à environ 51%, en particulier 54% et de l'eau d'environ 10% à environ 40% d'eau, de préférence d'environ 20% à environ 35%, plus préférentiellement d'environ 25% à environ 35%, en particulier 31% d'eau.

Cet excipient occlusif est une émulsion eau dans huile (E/H).

Par le terme « lipolotion neutre » et « hydrocrème », il faut comprendre un produit contenant en minorité des lipides, notamment d'environ 15% à environ 49%, de préférence d'environ 20% à environ 40%, plus préférentiellement d'environ 25% à environ 40%, encore plus préférentiellement d'environ 20% à environ 40%, en particulier 36% de lipides pour la lipolotion et 33 % pour l'hydrocrème, et de l'eau d'environ 40% à environ 80% d'eau, de préférence d'environ 50% à environ 70%, plus préférentiellement d'environ 60% à environ 70%, en particulier 64% d'eau pour la lipolotion et 67% d'eau pour l'hydrocrème.

La lipolotion est lipophile, occlusif et fluide, c'est une émulsion eau dans huile (E/H).

L'hydrocrème est hydrophile, non-occlusif et représente une émulsion huile dans eau (H/E).

Par le terme « hydrolotion neutre », il faut comprendre un produit contenant une minorité de lipides, notamment d'environ 1% à environ 14%, de préférence d'environ 5% à

environ 14%, plus préférentiellement de 8% à 14%, en particulier 11% de lipides et de l'eau d'environ 75% à environ 99% d'eau, de préférence d'environ 80% à environ 95%, plus préférentiellement d'environ 85% à environ 90%, en particulier 88% d'eau.

5 Cet excipient est hydrophile, non-occlusif et fluide, et représente une émulsion huile dans eau (H/E).

Il a été montré que l'excipient, notamment l'hydrocrème et la lipocrème, en particulier l'hydrocrème, permettait d'augmenter l'efficacité de l'huile de *Myoporum crassifolium*, en particulier l'hydratation de la peau.

10 Selon un mode de réalisation de l'invention, l'huile essentielle de *Scrophulariales* et/ou de *Myoporum crassifolium* ou la fraction d'huile essentielle de *Scrophulariales* et/ou de *Myoporum crassifolium* douée de propriétés olfactives est utilisée pour la préparation d'une composition cosmétique.

15 Selon un autre mode de réalisation, l'huile essentielle de *Scrophulariales* et/ou de *Myoporum crassifolium* ou la fraction d'huile essentielle de *Scrophulariales* et/ou de *Myoporum crassifolium* douée de propriétés olfactives est utilisée pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies impliquant l'inflammation de la peau.

20 Selon un mode de réalisation, la composition pharmaceutique de l'invention est destinée au traitement des conséquences des coups de soleil, des brûlures, de l'acné, du prurit, du psoriasis, des rougeurs, de l'eczéma, à l'amélioration de la cicatrisation, à la lutte contre les signes du vieillissement cutané.

Par « coups de soleil », on désigne toute brûlure causée par une exposition au rayonnement du soleil. Le coup de soleil se présente en différents stades de brûlure, dont l'érythème, c'est-à-dire que la peau exposée est rouge. L'individu brûlé manifeste également une augmentation de la température et de la sensibilité du territoire cutané irradié.

25 Par « conséquences des coups de soleil », on désigne la perte anormale des couches superficielles de la peau, la brûlure, l'augmentation de la température et de la sensibilité du territoire cutané irradié.

30 Par « brûlures », on désigne la destruction partielle ou totale de la peau, qui peut être causée par le contact avec une source chaude, par le contact avec un produit chimique dit corrosif, par frottement, par l'action d'une flamme, par l'effet d'un rayonnement, en particulier solaire, et par l'effet d'un courant électrique.

Par « acné », on désigne une dermatose inflammatoire des follicules pilosébacés avec formation de comédons.

Par « prurit », on désigne le symptôme qui recouvre une sensation de démangeaison de la peau.

Par « psoriasis », on désigne une dermatose chronique caractérisée par l'apparition de lésions.

5 Par « rougeur », on désigne la coloration de la peau provoquée par une vasodilatation, qui peut parfois s'accompagner d'une sensation de chaleur. Elle peut être le signe d'une inflammation.

10 Par « eczéma », on désigne une maladie de la peau inflammatoire qui peut être atopique (d'origine allergique) ou de contact (dû au contact d'une substance sensibilisante avec la peau).

Par « cicatrisation », on désigne le processus de réparation d'une plaie et de régénération des tissus. La cicatrisation s'effectue suivant plusieurs étapes, la première étant la réaction inflammatoire qui provoque une vasodilatation et permet d'éliminer les corps étrangers et les tissus morts.

15 Par « vieillissement cutané », on désigne le vieillissement de la peau, qui se manifeste par la sécheresse cutanée, l'amincissement de la peau et l'apparition de rides et de taches pigmentaires. Le vieillissement cutané est la résultante du vieillissement chronologique et du vieillissement induit par les facteurs d'environnement, dont le principal est l'exposition solaire et tabagique.

20 Selon un des aspects de l'invention, les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques sont utilisées sous la forme d'une suspension, d'une dispersion, d'une solution ou d'une poudre.

Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques ont les formulations suivantes : crème, lotion, lait, mousse, gel, shampooing, stick, déodorant, spray, poudre, ou gélule.

25 Selon un mode de réalisation, la composition cosmétique ou pharmaceutique de l'invention est utilisée par voie orale, percutanée, ou topique, notamment auriculaire, ophtalmique, vaginale, rectale ou parentérale. Lorsque l'application est topique, la composition agit uniquement à l'endroit où elle est appliquée, par exemple la peau ou une muqueuse.

30 L'invention concerne également les compositions douées de propriétés olfactives comprenant ou étant constituée d'une huile essentielle de *Scrophulariales* ou une fraction d'huile essentielle de *Scrophulariales*.

Ces compositions sont stables dans le temps.

Ces compositions sont stables dans le temps.

L'expression « compositions stables dans le temps » signifie que les propriétés anti-inflammatoires et physico-chimiques des compositions selon l'invention sont conservées après 5 ans, de préférence 3 ans, notamment 1 an, dans des gammes de température de -10°C à 60°C, notamment -5°C à 45°C.

Selon un mode de réalisation préféré, l'invention concerne les compositions douées de propriétés olfactives comprenant une huile essentielle de *Myoporum crassifolium* ou une fraction d'huile essentielle de *Myoporum crassifolium*.

Selon un des aspects de l'invention, la composition telle que définie ci-dessus est une composition cosmétique comprenant, dans un milieu cosmétiquement acceptable, environ 0,01% à environ 10% en poids, notamment d'environ 0,05% à environ 5% en poids, de préférence environ 0,5% à environ 3% en poids d'une huile ou d'une fraction d'huile essentielle de *Scrophulariales* contenant d'environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90%, en particulier d'environ 50% à environ 75% de α -bisabolol.

Selon un autre des aspects de l'invention, la composition telle que définie ci-dessus est une composition pharmaceutique comprenant comme substance active environ 0,01% à environ 10% en poids, notamment d'environ 0,05% à environ 5% en poids, de préférence environ 0,5% à environ 3% en poids d'une huile ou d'une fraction d'huile essentielle de *Scrophulariales* contenant environ 30% à 99%, notamment d'environ 50% à environ 90%, en particulier d'environ 50% à environ 75% de α -bisabolol en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode de l'invention, l'huile essentielle ou la fraction d'huile essentielle de la composition cosmétique telle que définie ci-dessus comprend :

- environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90% de dérivés de α -bisabolol, les dits dérivés de α -bisabolol étant les stéréoisomères de l' α -bisabolol, les stéréoisomères de l'oxyde de bisabolol B et le β -bisabolène, et,
- des furanosesquiterpènes, notamment de la crassifolone et de la dihydrocrassifolone.

Par « crassifolone et dihydrocrassifolone », on désigne les composés décrits dans la publication Menut et al. *Flavour and Fragrance Journal*, 20, 621, 2005.

Selon un autre mode de l'invention, l'huile essentielle ou la fraction d'huile essentielle de la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus comprend :

- environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90%, de dérivés de α -bisabolol, les dits dérivés de α -bisabolol étant les stéréoisomères de l' α -bisabolol, les stéréoisomères de l'oxyde de bisabolol B et le β -bisabolène, et,
- des furanosesquiterpènes, notamment de la crassifolone et de la dihydrocrassifolone.

5 Selon un mode de réalisation avantageux, les compositions ci-dessus définies sont en association avec un excipient choisi parmi une pommade, une lipocrème, une lipolotion neutre, une hydrocrème ou une hydrolotion neutre.

 Selon un des aspects de l'invention, les compositions de l'invention se présentent sous la forme d'une suspension, d'une dispersion, d'une solution ou d'une poudre.

10 Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques ont les formulations suivantes : crème, lotion, lait, mousse, gel, shampooing, stick, déodorant, spray, poudre, ou gélule.

LEGENDE DES FIGURES

Figure 1

15 La figure 1 représente le chromatogramme obtenu après séparation des composants de l'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* par chromatographie en phase gazeuse. L'axe des ordonnées représente la détection par ionisation de flamme et l'axe des abscisses représente le temps.

Figure 2

20 La figure 2 représente le profil type attendu du pourcentage de rougeur en fonction du temps pour les différentes formes galéniques (crème, lait et gel). L'application du nicotinate d'héxyle (NH) sur la peau induit une rougeur (quantifiable par chromatométrie) susceptible de régresser plus ou moins rapidement selon les formules galéniques testées. Les produits 1, 2 et 3 sont respectivement le lait, la crème et le gel.

25 Figure 3A

 La figure 3A représente le pourcentage de rougeur en fonction du temps lorsque la composition a été appliquée cinq minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle pour trois compositions ayant chacune une forme galénique différente (crème, lait et gel), et le pourcentage de rougeur après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle sans traitement par
30 les compositions de l'invention (témoin).

Figure 3B

 La figure 3B représente le pourcentage de rougeur en fonction du temps lorsque la composition a été appliquée vingt minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle pour trois compositions ayant chacune une forme galénique différente (crème, lait et gel), et le

8
pourcentage de rougeur après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle sans traitement par les compositions de l'invention (témoin).

Figure 4A

La figure 4A représente le temps de demi-récupération en fonction de la composition de l'invention appliquée cinq minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle, pour les trois formes galéniques crème, lait et gel, et temps de demi-récupération lorsque aucune composition n'est appliquée (témoin).

Figure 4B

La figure 4B représente le temps de demi-récupération en fonction de la composition de l'invention appliquée vingt minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle, pour les trois formes galéniques crème, lait et gel, et temps de demi-récupération lorsque aucune composition n'est appliquée (témoin).

Figure 5

La figure 5 représente le pourcentage de rougeur en fonction du temps lorsque la composition a été appliquée 15 minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle (2%) à différentes concentrations en huile de *Myoporum crassifolium* (étoile noire: témoin NH 2%; cercle noir : 0,75% ; croix: 1,5% ; carré noir :3%, triangle noir :5% ; losange noir: *aloe vera* (Gel *Aloe Vera* de la société Planter's pur jus 99,9%)).

Figure 6

La figure 6 représente le pourcentage d'hydratation de la peau en fonction du temps lorsque la composition a été appliquée 15 minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle (1%) pour différents excipients (croix: hydrocrème ; triangle noir: hydrolotion ; étoile noire: lipocrème; carré noir :lipolotion, losange noir: biafine (2mg/cm²); cercle noir: *aloe vera*).

Figure 7

La figure 7 représente le pourcentage d'hydratation de la peau en fonction du temps lorsque la composition a été appliquée 15 minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle (2%) pour différents excipients (cercle noir hydrocrème; carré noir: hydrolotion ; triangle noir: lipocrème; croix: lipolotion, losange noir: *aloe vera*).

Figure 8

La figure 8 représente le pourcentage de rougeur en fonction du temps lorsque la composition a été appliquée 15 minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle (2%) avec 1% d'huile de *Myoporum crassifolium* (carré noir) ou 1% de bisabolol (triangle noir), le témoin NH est indiqué en losange noir.

EXEMPLES

Exemple 1 : Analyse qualitative et quantitative de l'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* venant de différentes régions de Nouvelle-Calédonie

5

1. Matériel et méthodes* Préparation des huiles essentielles de *Myoporum crassifolium*

Les huiles essentielles ont été extraites en Nouvelle-Calédonie par hydrodistillation à l'aide d'un extracteur pilote semi-industriel à partir du bois de cœur de *Myoporum crassifolium*.

L'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* est extraite de plantes provenant de différentes régions de Nouvelle-Calédonie. L'huile essentielle de Nouméa est dénommée « lot pilote ». Les autres lots d'huiles essentielles proviennent de Maré, de l'île des Pins, de Lifou (lots de 2006 chacun) et d'Ouvéa (lots de 2003).

0,0791 mL de chaque lot d'huile essentielle ont été dissous dans 10 mL d'hexane avant injection en CPG/SM.

* Chromatographie phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (CPG/SM)

L'analyse par CPG/SM est réalisée à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse Hewlett Packard de type 6890 séries GS System équipé d'une colonne capillaire Rtx-65TG (longueur : 30 m, diamètre : 320 µm et épaisseur de la phase stationnaire : 0,10 µm, nature de la phase : 35% diméthyle et 65% diphenyle. La CPG est couplée à un spectromètre de masse Hewlett Packard 5973 Selective detector de type quadripôle avec l'analyse en impact électronique. Les conditions d'analyses sont les suivantes : la température initiale est de 60°C pendant 5 min, puis un gradient de température de 15°C/min est appliqué pendant 15 min jusqu'à la température finale de 290°C, qui est maintenue 45 minutes.

* Principe de l'analyse

Selon son origine, l'huile essentielle a une composition légèrement différente. La composition de l'huile essentielle a été déterminée en étudiant les spectres de masse de chaque composé. Le spectromètre de masse étant relié à une base de données, certains produits sont directement identifiés. Les autres composés, ont été caractérisés par comparaison de leur spectre de masse avec ceux décrits dans la littérature. [Adams, R. P.,

(Ed.) (1995) ¹⁰ *Identification of essential oil components by gas chromatography/masse spectroscopy*, Allured Publishing Corporation, Carol Stream.]

2. Résultats

Les échantillons ont été analysés en chromatographie phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (CPG/SM). La figure 1 représente le spectre de l'huile après séparation des composants en CPG.

* Résultat de l'analyse par CPG/SM des différents composés de l'huile essentielle de Nouméa (lot pilote):

Les résultats de l'analyse par CPG/SM montrent que les principaux composés de l'huile essentielle possèdent quinze carbones et sont donc des sesquiterpènes. La base de données a permis l'identification de 3 composés : le 4-acétyl-1-méthyl-1-cyclohexène ; le 4-dodécen-1-ol et l' α -bisabolol. 11 molécules ont été identifiées par analyse directe de leur spectre de masse (Tableau 1).

Tr	Nom	MM	% lot pilote
7,31	4-acétyl-1-méthyl-1-cyclohexène	138	0,72
9,90	inconnu	178	3,32
9,97	hydrate de sesquisabinène	222	0,08
10,28	4-dodécen-1-ol	184	0,07
10,46	β -bisabolène	204	2,24
10,49	α -bisabolène	204	0,10
10,86	α -caryophyllène	204	0,83
11,21	cis-Z- β -bisabolène époxide	220	0,93
11,32	dendrolasine	218	1,43
11,94	inconnu	220	1,58
12,01	dihydrocrassifolone	218	2,40
12,09	isomère bisabolol oxyde B	238	0,31
12,14	bisabolol oxyde B	238	16,64
12,38	α -bisabolol	222	50,79
12,43	cis- α -santalol	220	0,06
12,57	inconnu	220	4,89
12,64	inconnu	230	3,53
12,76	crassifolone	216	3,71

Tableau 1 : Identification de 11 composants de l'huile essentielle.

Tr : temps de rétention.

MM : masse molaire.

% lot pilote : Quantité en pourcentage par rapport à l'huile essentielle du lot pilote.

* Quantification des constituants majeurs par CPG selon l'origine géographique de *Myoporum crassifolium* :

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 2.

Tr	Nom	% lot pilote	% Maré	% île des pins	% Lifou	% Ouvéa lot 1	% Ouvéa 2003
9,901	inconnu	3,316	1,834	1,974	0,57	5,167	3,89
10,461	β -bisabolène	2,244	2,089	1,941	1,251	3,218	-
11,319	dendrolasine	1,434	0,199	0,321	1,472	2,225	0,985
11,936	inconnu	1,576	1,823	1,181	3,217	1,783	1,521
12,01	dihydrocrassifolone	2,405	0,771	-	3,194	3,233	2,445
12,136	bisabolol oxyde B	16,638	10,248	14,481	10,547	13,02	17,217
12,382	α -bisabolol	50,789	71,088	69,933	54,842	61,079	53,535
12,57	inconnu	4,892	4,6	4,6	14,201	3,856	3,232
12,639	inconnu	3,528	0,108	3,195	3,682	4,53	3,407
12,765	crassifolone	3,707	0,647	0,077	2,594	3,265	3,768

Tableau 2 : Comparaison des quantités de composants en fonction de l'origine de l'huile essentielle.

Tr : temps de rétention.

MM : masse molaire.

%. Quantité du composé en pourcentage par rapport à l'huile essentielle du lot considéré.

Quelle que soit l'origine de l'huile essentielle, l' α -bisabolol est le produit majoritaire (51-71 %), suivi par l'oxyde de bisabolol B (10,2-16,6 %). Les autres composants ayant une teneur non négligeable sont la crassifolone, la dihydrocrassifolone, le β -bisabolène, la dendrolasine et 4 composés non identifiés après analyse des spectres de masse.

Ces produits sont en pourcentages variables selon l'origine des huiles essentielles. Ils sont tous présents dans l'huile essentielle provenant de Nouméa, de Maré et de Lifou. En revanche, certains composés significatifs ne sont pas détectés dans les autres huiles essentielles. C'est le cas de la dihydrocrassifolone pour l'huile essentielle provenant de l'île des pins, et du β -bisabolène pour l'huile essentielle provenant d'Ouvéa (2003).

Exemple 2 : Préparation des compositions comprenant de l'huile essentielle de *Myoporum crassifolium*

2.1. Préparation des compositions

* Choix des formes galéniques

La forme galénique est le lien de contact avec la peau mais également le vecteur des principes actifs du produit et donc participe pleinement à l'efficacité du soin. Selon la forme

galénique choisie, le(s) principe(s) actif(s) pénétrera(ont) plus ou moins profondément dans la peau.

Des essais préparatoires des trois formulations : lait, crème et gel, ont été effectués afin de créer une forme galénique stable et agréable lors de l'application.

5 Les trois formulations ont été fabriquées avec de l'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* venant de Nouméa (lot pilote).

La concentration optimale d'activité de l' α -bisabolol se situe aux environs de 1%. Or cette huile essentielle de *Myoporum crassifolium* contient environ 65% d' α -bisabolol d'après Menut & al. *FFJ* **2005**, 20 : 621-625. Pour obtenir une composition possédant 1% en masse d'
10 α -bisabolol, il faut qu'elle comprenne 1,54% en masse d'huile essentielle.

* Préparation du lait

Le tableau 3 donne la composition du lait, ainsi que les propriétés des divers constituants.

Phase	Ingrédients	%	Propriété
A.	Aqua	72,8	-
	Carbomer	0,15	Gélifiant
B.	Ethylparaben, Propylparaben Butylparaben, Phenoxyethanol	0,2	Conservateur
	Tocopherol Acetate	0,1	Anti-oxydant
	Glycerin	9	Humectant
C.	Decyl Alcohol	1	Agent de consistance
	Sorbitan stearate	3	Emulsifiant
	PEG-3 sorbitan stearate	2,5	Emulsifiant
	Dimethicone Copolyol	2	Surfactant
	Caprylic/Capric Triglycerides	4	Emollient
D.	<i>Simmondsia chinensis</i> seed oil	1,56	Emollient
E.	Aqua	2	-
	Sodium Hydroxide	0,15	Neutralisant
F.	Huile essentielle de <i>Myoporum crassifolium</i>	1,54	anti-inflammatoire

Tableau 3 : Composition du lait en pourcentage massique.
Les propriétés des divers composants sont indiquées.

15 La procédure de préparation de la composition est la suivante. Le carbomère est dissous dans l'eau puis la solution A obtenue est laissée à reposer pendant 20 min. Le
20 mélange B (mélange de parahydroxybenzoate de méthyle, de propyle et de butyle, alcool phénoxyéthylque, d'acétate de DL-alpha-tocophérol et de glycérine) est chauffé à 60°C au

bain-marie, puis la solution A y est incorporée. Les mélanges [A+B] (précédemment obtenu), et C (mélange d'alcool cétylique, de stéarate de sorbitane, de polysorbate 60, de copolyol de diméthicone et de triglycéride caprylique/caprique) sont chauffés à environ 75°C au bain-marie, puis sont mélangés ensemble avec le turbotest (turbotest RW20 n° 699 184 de Janke-Kunkel). L'huile de jojoba (D) est alors incorporée lentement et de façon homogène. Ensuite, la solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (E) est additionnée au mélange précédemment obtenu, à 50°C environ, et enfin l'huile essentielle de *Myoporum crassifolium*, à environ sans dépasser 35 °C pour éviter que l'huile essentielle ne s'évapore.

10 * Préparation de la crème

Le tableau 4 donne la composition de la crème, ainsi que les propriétés des divers constituants.

Phase	Ingredients	%	Propriété
A.	Polyacrylate-13	7	Emulsifiant
	Caprylic/Capric Triglycerides	5	Emollient
	Dimethicone Copolyol	2	Surfactant
	Ammonium Polyacryloyldimethyl Taurate	1	gélifiant
	Tocopherol acetate	0,35	Anti-oxydant
	Methylparaben, Propylparaben, Butylparaben, Phenoxyethanol	0,35	Conservateur
	<i>Simmondsia chinensis</i> seed oil	4,56	Emollient
B.	Aqua	75,2	-
	Glycerin	3	Humectant
C.	Huile essentielle de <i>Myoporum crassifolium</i>	1,54	anti-inflammatoire

Tableau 4 : Composition de la crème en pourcentage massique.
Les propriétés des divers composants sont indiquées.

La procédure de préparation de la composition est la suivante. De l'acrylate de sodium, de l'acryloyle de sodium, du taurate de diméthyle, de l'isohéxadécane, du triglycéride caprylique/caprique, du copolyol de diméthicone, du copolymère d'acryloyldiméthyltaurate VP d'ammonium, de l'acétate de DL-alpha-tocophérol, du parahydroxybenzoate de méthyle, de propyle et de butyle, de l'alcool phénoxyéthylique et de l'huile de Jojoba sont mélangés pour obtenir le mélange A. Le mélange B est préparé en ajoutant de la glycérine à l'eau. Les mélanges A et B sont chauffés dans un bain-marie à 70°C, puis mélangés avec le turbotest. L'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* (C) est alors ajoutée à environ 35°C.

* Préparation du gel

Le tableau 5 donne la composition du gel, ainsi que les propriétés des divers constituants.

Phase	Ingredients	Formulation I (%)	Formulation II (%)	Propriétés
A.	Aqua	91,3	91,8	-
	Carbomer	1	0,5	Gélifiant
B.	Methylparaben, Propylparaben, Butylparaben, Phenoxyethanol	0,5	0,5	Conservateur
	Tocopherol acetate	0,2	0,2	Anti-oxydant
	Glycerin	3	3	Humectant
C.	Persea Gratissima oil	0,46	0,46	Emollient
	Paraffinum liquidum	2	2	Emollient
D.	Huile essentielle de <i>Myoporum crassifolium</i>	1,54	1,54	anti-inflammatoire
E.	Trolamine (TEA)	qsp pH 5,5 0,52	qsp pH 5,5 0,25	Neutralisant

Tableau 5 : Composition du gel en pourcentage massique.
Les propriétés des divers composants sont indiquées.
qsp : quantité suffisante pour

La procédure pour préparer la composition est la suivante. La solution A est obtenue par dissolution du carbomère dans de l'eau, puis elle est laissée à reposer pendant 20 min. Le mélange B est préparé en mélangeant du parahydroxybenzoate de méthyle, de propyle et de butyle, de l'alcool phénoxyéthylque, de l'acétate de DL-alpha-tocophérol et de la glycérine. le mélange B est chauffé à 60°C au bain-marie puis la solution A y est incorporée. Les mélanges [A+B] (précédemment obtenu) et C (mélange d'huile d'avocat et de paraffine liquide) sont chauffés à environ 75°C au bain-marie, puis mélangés avec le turbotest. L'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* (D) est alors ajoutée au mélange obtenu à 35°C. De la triéthanolamine (E) est ajoutée avec une pipette jusqu'à atteindre un pH de 5,5.

Les valeurs de pH et les pourcentages massiques de TEA sont donnés dans le tableau 6.

	pH initial	Poids bécher + TEA initial	pH final	Poids bécher + TEA final	Quantité TEA	% TEA
Gel I	4	77,38 g	5,60	76,34 g	1,04 g	0,52
Gel II	4	76,34 g	5,70	75,84 g	0,5 g	0,25

Tableau 6 : Valeurs de pH du gel et pourcentages massiques de TEA.

2.2. Caractéristiques des compositions

* Aspect macroscopique

Les aspects macroscopiques des trois compositions sont décrits dans le tableau 7.

	Couleur	Propriétés physico-chimiques	Comportement cutané
Lait	Blanc	Assez liquide, homogène	Film résiduel moyen application très aisée
Crème	Blanc	Épais, homogène	Film résiduel important application aisée
Gel	Légèrement jaunâtre	Très épais, homogène	Peu de film résiduel application très aisée

5

Tableau 7 : Aspects macroscopique des compositions

* Mesure du pH des formulations

Pour que les produits ne soient pas irritants pour la peau, ils doivent avoir un pH proche de celui de la peau soit de 5,5.

pH Lait = 5,58 pH Crème = 5,98 pH Gel = 5,70

10 Le pH des compositions est bien conforme à une utilisation cutanée.

* Vérification de la stabilité des formes galéniques après passage à l'étuve

L'utilisation des compositions comme produits après-solaires implique que ceux-ci doivent pouvoir être utilisés soit en été quant il fait chaud (par exemple à la plage) soit en hiver (ski) où la température est beaucoup plus basse. Afin de voir si les produits sont stables dans le temps et aux changements de température, les compositions ont été placées dans une étuve à 40°C pendant 1 mois et demi.

Aucune séparation de phase n'a été observée pour le lait et la crème. Pour le gel, le réseau tridimensionnel ne s'est pas cassé. La couleur des échantillons ainsi que l'odeur n'ont pas été modifiées. En conclusion, tous les aspects contrôlés avant et après passage à l'étuve n'ont pas changé. Il en ressort que les formes galéniques sont stables dans tous les cas.

Exemple 3 : Efficacité des compositions comme anti-inflammatoire

L'évaluation et la comparaison de l'efficacité des trois compositions ayant des formes galéniques différentes (lait, crème et gel) contre l'inflammation due à une trop longue exposition au soleil a été réalisée en induisant une rougeur cutanée par vasodilatation provoquée par du nicotinate d'héxyle, qui a une action directe sur la fibre artériolaire. La présence d'un groupement héxyle favorise la pénétration cutanée et l'action locale de l'acide nicotinique libéré. L'acide nicotinique se fixe sur la paroi des vaisseaux sanguins et induit une vasodilatation et ainsi un afflux sanguin.

1. Efficacité des compositions

25

10 personnes possédant des types de peau différents ont été traitées avec du nicotinate d'héxyle pour induire une rougeur cutanée, puis par une des compositions. La régression de l'inflammation a été évaluée par mesure de l'intensité de la rougeur.

La procédure suivie est la suivante. L'expérience a été effectuée dans une salle thermostatée à 24°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) ayant 36 % d'humidité ($\pm 2\%$). Pour stabiliser le métabolisme cutané des personnes, elles étaient présentes dans la salle 15 minutes avant le début de l'expérience. Les tests ont été effectués sur les avant-bras avec un chromatomètre (CR 200, Minolta N° 95401164) pour mesurer la couleur de la peau.

6 zones de peau ont été délimitées. Sur l'avant-bras droit ont été testées les 3 compositions de formes galéniques différentes (lait, crème et gel) après exposition au nicotinate d'héxyle et sur une zone de 4 cm² chacun, et sur l'avant-bras gauche les 3 témoins (c'est-à-dire exposition de la peau au nicotinate d'héxyle non suivie d'une exposition aux compositions de l'invention).

La couleur de la peau non irritée a été mesurée pour les 6 zones à tester. 200 µL de nicotinate d'héxyle (HN) à x% (selon le type de peau de la personne, tableau 8) ont été appliqués sur chaque zone. 20 minutes après l'exposition au HN, la couleur de l'irritation sur les zones a été mesurée. Les compositions de l'invention ont alors été appliquées sur l'avant-bras droit (4 mg/cm² soit 16 mg pour 4 cm²), puis la couleur cutanée a été mesurée tous les ¼ d'heure pendant 2 heures.

N° de la personne	Sexe	Age	Origine	Peau	% HN
1	♀	23	Asiatique	mate	2
2	♀	22	Européenne	claire	1
3	♀	26	Proche-orientale	mate	2
4	♀	24	Européenne	très claire	0,6
5	♀	26	Européenne	claire	1
6	♂	41	Européenne	claire	1
7	♀	25	Brésilienne	mate	2
8	♂	25	Européenne	claire	1,6
9	♂	26	Européenne	claire	1,6
10	♀	45	Européenne	claire	1

Tableau 8 : Quantité de nicotinate d'héxyle HN appliquée sur les dix personnes.
 Cette quantité est variable selon le type de peau.
 Le sexe, l'âge et l'origine des personnes sont également donnés.

Pour chaque personne, le temps de $\frac{1}{2}$ récupération (rougeur à 50% en considérant la rougeur à 0% avant application du nicotinate d'héxyle, et à 100% 20 minutes après exposition de la peau au nicotinate d'héxyle) a été mesuré pour déterminer si les compositions sont efficaces. (Figure 2)

N° de la personne	$t_{1/2}$ (min) lait	$t_{1/2}$ (min) crème	$t_{1/2}$ (min) gel	$t_{1/2}$ (min) témoin
1	77	62	77	94
2	57	60	52	82
3	70	69	68	80
4	45	58	69	102
5	50	50	50	52
6	58	49	63	53
7	73	77	69	87
8	94	112		
9	67	54	71	116
10	63	60	66	69

Tableau 9 : Temps de demi-récupération et composition la plus efficace selon la personne.

Les résultats du tableau 9 montrent que les compositions de l'invention sont efficaces.

2. Influence de la durée entre le temps d'exposition et le traitement

Dans un deuxième essai 5 personnes ont reçu le même traitement. 100 μ L d'une solution à 2% de nicotinate d'héxyle dans d'éthanol ont été appliqués sur la peau des 5 personnes. Pour évaluer si les compositions luttent contre l'apparition de la rougeur, deux expériences sont réalisées sur chaque personne. Sur l'un de leur bras les compositions sont étalées 20 minutes après l'application du nicotinate d'héxyle, et sur l'autre bras 5 minutes après.

La procédure suivie est la suivante : Sur chaque avant-bras sont testées les 3 compositions (lait, crème et gel) et un témoin (composition de l'invention non utilisée) chacun sur une zone de 4 cm². La couleur de la peau sans irritation des 8 zones à tester a été mesurée. 100 μ L de nicotinate d'héxyle (HN) à 2% ont été appliqués sur chaque zone. Sur l'avant-bras droit, la couleur de l'irritation sur les zones a été mesurée 20 minutes après l'exposition au HN. Sur l'avant-bras gauche, la couleur de l'irritation sur les zones a été mesurée 5 minutes après l'exposition au HN. Après les mesures, les compositions de l'invention ont été appliquées (4 mg/cm² soit 16 mg pour 4 cm²), puis la couleur cutanée a été

mesurée 5 minutes après la mesure de l'irritation sur les deux avant-bras, puis tous les $\frac{1}{4}$ d'heure pendant 2 heures.

Personne	Sexe	Age	Origine	Peau
1	♀	25	Brésilienne	mate
2	♀	40	Européenne	claire
3	♂	26	Européenne	claire
4	♀	59	Européenne	très claire
5	♀	26	Européenne	claire, rougeâtre

Tableau 10 : Sexe, âge et origine des 5 personnes qui ont subi le traitement.

Personne	$t_{1/2}$ (min) lait		$t_{1/2}$ (min) Crème		$t_{1/2}$ (min) gel		$t_{1/2}$ (min) témoin	
	5 min	20 min	5 min	20 min	5 min	20 min	5 min	20 min
1	98	88	92	88	110	102	114	108
2	99	78	79	71	88	88	114	115
3	106	106	96	90	110	112	126	112
4	91	95	84	84	99	104	126	118
5	79	88	79	84	75	80	85	88

Tableau 11 : Composition la plus efficace selon les personnes.

Le tableau 11 montre que les compositions sont efficaces. Les figures 3A et 3B donnent le pourcentage de rougeur en fonction du temps. Les figures 4A et 4B indiquent les temps de demi-récupération de la peau. L'utilisation des compositions de l'invention, quelle que soit sa forme galénique, a comme effet une diminution plus rapide de la rougeur et un temps de récupération plus rapide par rapport au témoin.

De plus, il apparaît que les résultats sont identiques que les produits soient appliqués 20 minutes ou 5 minutes après le nicotinate d'héxyle.

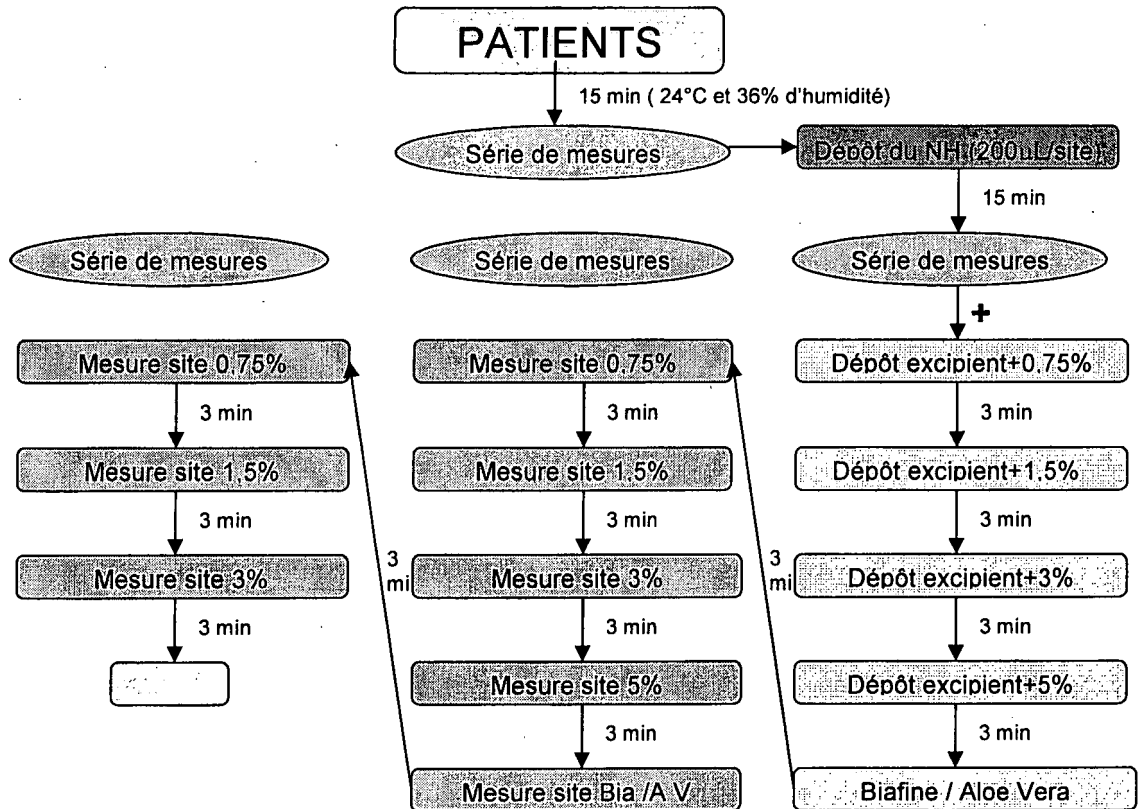
Exemple 4 : Efficacité sur l'irritation (activité anti-inflammatoire) et sur l'hydratation de l'huile de *Myoporum crassifolium* à diverses concentrations.

1. Évolution de l'irritation de la peau.

Afin d'étudier les propriétés anti-irritantes du *Myoporum crassifolium*, une irritation a été créée sur les avant-bras des patients avant l'application des préparations contenant l'huile essentielle ou de l'aloé vera. L'irritant utilisé est du nicotinate d'héxyle (NH) en solution dans de l'éthanol à 95%. Le nicotinate d'héxyle a une action directe sur la fibre artériolaire. Le groupe héxyle, présent dans la molécule, favorise la pénétration cutanée et l'action de l'acide nicotinique alors libéré. Cet acide nicotinique se fixe sur les parois des vaisseaux sanguins, induit un afflux sanguin et donc une vasodilatation, comme sous l'effet d'un coup de soleil.

Durant la série de tests (6 patients), la solution de nicotinate d'héxyle appliquée était à 2% et la durée du test à 120 min.

Le déroulement des tests a été étudié pour pouvoir être reproduit de façon identique avec chaque patient et est le suivant :



5

Les prises de mesures de coloration (coordonnées L, a, b) et d'hydratation de la peau ont été faites toutes les 15 min pendant 2 h. Le temps T0 définit le temps où les préparations d'huile essentielle sont appliquées. Le temps T-15 correspond à la prise de mesure avant irritation de la peau par le nicotinate d'héxyle.

10

Lors de ces tests, le système L*a*b a été utilisé:

- L = clarté de la peau du blanc (L=0) au noir (L=100)
- a = couleur de la peau du vert (-a) au rouge (+a)
- b = couleur de la peau du bleu (-b) au jaune (+b).

Lors des études de variation de couleur de la peau, les 3 paramètres L*a*b sont

15

associés et les courbes tracées représentent ΔE , la variation de la couleur, tel que :

$$\Delta E = \text{RACINE}(L^2 + a^2 + b^2)$$

Dans le cas présent, la variation de la rougeur de la peau (a) ainsi que son hydratation sont les seuls paramètres intéressants et par conséquent, les paramètres L et b peuvent être ignorés.

Pour simplifier l'interprétation des résultats, les courbes faisant intervenir la coordonnée « a » ont été normalisées à T -15 (couleur de la peau avant dépôt du nicotinate d'héxyle) et sont présentées en pourcentage de variation de rougeur : $[(\text{moy}(a_x) - \text{moy}(a_{-15})) / \text{moy}(a_{-15})) * 100]$.

Les résultats sur l'irritation de la peau présentés dans la figure 5, montrent que l'huile de *Myoporum crassifolium* présente une activité anti-inflammatoire qui augmente en fonction du temps, quelles que soient les doses d'huile utilisées.

L'aloé vera est utilisé (Gel ALoe Vera de la société Planter's pur jus 99,9%) en tant qu'exemple comparatif.

2. Évolution de l'irritation de la peau et influence des excipients utilisés.

Pour fabriquer les préparations, des excipients neutres n'ayant aucune action sur une irritation cutanée ont été choisis. Ainsi, les variations mesurées ne sont dues qu'à la présence de l'huile essentielle.

La gamme Excipial® a été choisie pour sa diversité d'excipients :

- pommade : contenant 100% de lipide, cet excipient est anhydre et occlusif au maximum.
- lipocrème : contenant 54% de lipide et 31% d'eau, cet excipient occlusif est une émulsion eau dans huile (E/H).
- lipolotion neutre : contenant 36% de lipide et 61% d'eau, cet excipient est lipophile, occlusif et fluide, c'est une émulsion eau dans huile (E/H).
- hydrocrème : contenant 33% de lipide et 66% d'eau, cet excipient est hydrophile, non-occlusif, c'est une émulsion huile dans eau (H/E).
- hydrolotion neutre : contenant 11% de lipide et 88% d'eau, cet excipient est hydrophile, non-occlusif et fluide, c'est une émulsion huile dans eau (H/E).

Afin d'évaluer les variations de l'hydratation au cours des tests, un graphique représentant la moyenne des valeurs des patients, pour chaque excipient, en présence d'un irritant NH à 1% ou à 2% a été tracé et normalisé à T0 afin de pouvoir juger l'efficacité des excipients : $[(\text{moy}(\text{hyd}_x) - \text{moy}(\text{hyd}_0)) / \text{moy}(\text{hyd}_0)) * 100]$.

Les résultats sont présentés sur la figure 6 (NH=1%) et la figure 7 (NH = 2%).

Lorsque l'irritant est à 1%, et l'huile de *Myoporum crassifolium* à 5%, la l'hydrocrème, la lipolotion et l'hydrolotion sont les excipients les plus favorables.

Il est à noter que la biafine (produit pharmaceutique, 2mg/cm²) ne donne aucun résultat sur l'hydratation comparée à l'huile de *Myoporum crassifolium*.

Lorsque l'irritant est à 2%, à la même concentration en huile, la lipocrème et l'hydrocrème sont les excipients les plus favorables.

Exemple 5 : Synergie des constituants de l'huile de *Myoporum crassifolium* sur l'activité anti-inflammatoire par rapport au bisabolol seul.

Le protocole utilisé est le même que celui décrit dans l'exemple 4 en utilisant NH à 2%, l'huile essentielle (lot pilote) à 1% et du bisabolol pur à 1% en utilisant l'hydrocrème comme excipient.

Les résultats sont présentés sur la figure 8.

La proportion de bisabolol dans l'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* (lot pilote) étant d'environ 50% (voir tableau 2 ci-dessus), le pourcentage de bisabolol dans un échantillon d'huile à 1% est donc en réalité de 0,5%.

La figure 8 montre que l'huile, à une concentration de 1%, c'est-à-dire à une concentration en bisabolol deux fois inférieure (~0,5%) au bisabolol pur utilisé seul (1%), présente un effet sur la rougeur de la peau supérieur au bisabolol utilisé seul (écart de 23%) démontrant ainsi la synergie des constituants de l'huile.

Exemple 6 : Compositions pour shampoing

L'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* peut être utilisée sous forme de shampoing dont des exemples de formulations sont précisées ci-dessous :

Formulation 1 :

Nom (INCI)	Quantité (%)
GEZAVON® LL 20 Na (Sodium Lauryl Sulfate)	21,4
GEZAVON® LL 20 B (MIPA-Lauryl Sulfate)	14,3
HYDRIOSUL® AMG.30 (Magnesium PEG-3 Cocamide Sulfate)	13,3
GEZAVON® PLL.30 (Sodium Lauryl Sulfate, Lauryl Sulfate, alcools gras)	2,5
HYDRIOL® KP.2 (PEG-4 Cocoate)	3,0
Perfume Cool Man (Parfum)	0,60
Rokonsal® LJ (Alcool Benzylique (et) PPG-2 Methyl Ether (et) 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol (et) Deceth-8 (and) Iodopropynyl Butylcarbamate)	0,10
Chlorure de Sodium	3,0
Huile de <i>Myoporum crassifolium</i>	0,5-10
Eau	Qsp

Formulation 2 :

Nom INCI	Quantité (%)
Polyquaternium-55	2,50
Cocoamphodiacetate	15,00
Cocamidopropyl Betaine	3,52
Ammonium Lauryl Sulfate	6,00
Sodium Lauroyl Sarcosinate	12,00
Lactate d'Alkyle en C12-C15	0,50
Glycol Stearate; autres ingrédients	0,25
Propylene Glycol; Diazolidinyl Urée; Iodopropynyl Butylcarbamate	0,30
Acide Citrique	2,25
Chlorure de Sodium	2,00
Huile de <i>Myoporum crassifolium</i>	0,5-10
Eau	Qsp

23
REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une huile essentielle de *Myoporum crassifolium* ou d'une fraction
d'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* douée de propriétés olfactives
pour la préparation d'une composition cosmétique ou d'une composition
pharmaceutique destinée à la prévention et au traitement de désordres cutanés
liés à l'inflammation de la peau.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la composition contient
d'environ 0,01% à environ 10% en poids, notamment d'environ 0,05% à environ
5% en poids, de préférence environ 0,5% à environ 3% en poids de la dite huile
essentielle.
3. Utilisation selon la revendication 2, dans laquelle l'huile essentielle ou la
fraction d'huile essentielle contient d'environ 30% à environ 99%, notamment
d'environ 50% à environ 90%, en particulier d'environ 50% à environ 75% de
 α -bisabolol,
4. Utilisation selon l'une des revendication 1 à 3, dans laquelle l'huile essentielle
ou la fraction d'huile essentielle contient d'environ 30% à environ 99%,
notamment d'environ 50% à environ 90%, en particulier d'environ 50% à
environ 75% de α -bisabolol, et dans laquelle la composition contient d'environ
0,01% à environ 10% en poids, notamment d'environ 0,05% à environ 5% en
poids, de préférence environ 0,5% à environ 3% en poids de la dite huile
essentielle.
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle l'huile essentielle
ou la fraction d'huile essentielle comprend :
 - environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90% de
dérivés de α -bisabolol, les dits dérivés de α -bisabolol étant les stéréoisomères
de l' α -bisabolol, les stéréoisomères de l'oxyde de bisabolol B et le β -
bisabolène, et,
 - des furanosesquiterpènes, notamment de la crassifolone et de la
dihydrocrassifolone.

- 5
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, en association avec un excipient choisi parmi une pommade, une lipocrème, une lipolotion neutre, une hydrocrème ou une hydrolotion neutre, en particulier une hydrocrème
7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, pour la préparation d'une composition cosmétique.
- 10
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies impliquant l'inflammation de la peau.
- 15
9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6 et 8, dans laquelle la composition pharmaceutique est destinée au traitement des conséquences des coups de soleil, des brûlures, de l'acné, du prurit, du psoriasis, des rougeurs, de l'eczéma, à l'amélioration de la cicatrisation, à la lutte contre les signes du vieillissement cutané.
- 20
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, dans laquelle la composition se présente sous la forme d'une suspension, d'une dispersion, d'une solution ou d'une poudre.
- 25
11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, dans laquelle la composition est utilisée par voie orale, percutanée, ou topique, notamment auriculaire, ophtalmique, vaginale, rectale ou parentérale.
- 30
12. Composition douée de propriétés olfactives comprenant ou étant constituée d'une huile essentielle de *Myoporum crassifolium* ou une fraction d'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* et comprenant environ 0,01% à environ 10% en poids, notamment d'environ 0,05% à environ 5% en poids, de préférence environ 0,5% à environ 3% en poids d'une huile ou d'une fraction d'huile essentielle de *Myoporum crassifolium* contenant d'environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90%, en particulier d'environ 50% à environ 75% de α -bisabolol.

13. Composition selon la revendication 12, dans laquelle la composition est une composition cosmétique dans un milieu cosmétiquement acceptable.

5 14. Composition selon la revendication 12, dans laquelle la composition est une composition pharmaceutique en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

10 15. Composition cosmétique selon la revendication 13, dans laquelle l'huile essentielle ou la fraction d'huile essentielle comprend :

- environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90% de dérivés de α -bisabolol, les dits dérivés de α -bisabolol étant les stéréoisomères de l' α -bisabolol, les stéréoisomères de l'oxyde de bisabolol B et le β -bisabolène, et,
- 15 - des furanosesquiterpènes, notamment de la crassifolone et de la dihydrocrassifolone.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, dans laquelle l'huile essentielle ou la fraction d'huile essentielle comprend :

- 20 - environ 30% à environ 99%, notamment d'environ 50% à environ 90% de dérivés de α -bisabolol, les dits dérivés de α -bisabolol étant les stéréoisomères de l' α -bisabolol, les stéréoisomères de l'oxyde de bisabolol B et le β -bisabolène, et,
- des furanosesquiterpènes, notamment de la crassifolone et de la dihydrocrassifolone.

25 17. Composition selon l'une des revendications 12 à 16, se présentant sous la forme d'une suspension, d'une dispersion, d'une solution ou d'une poudre.

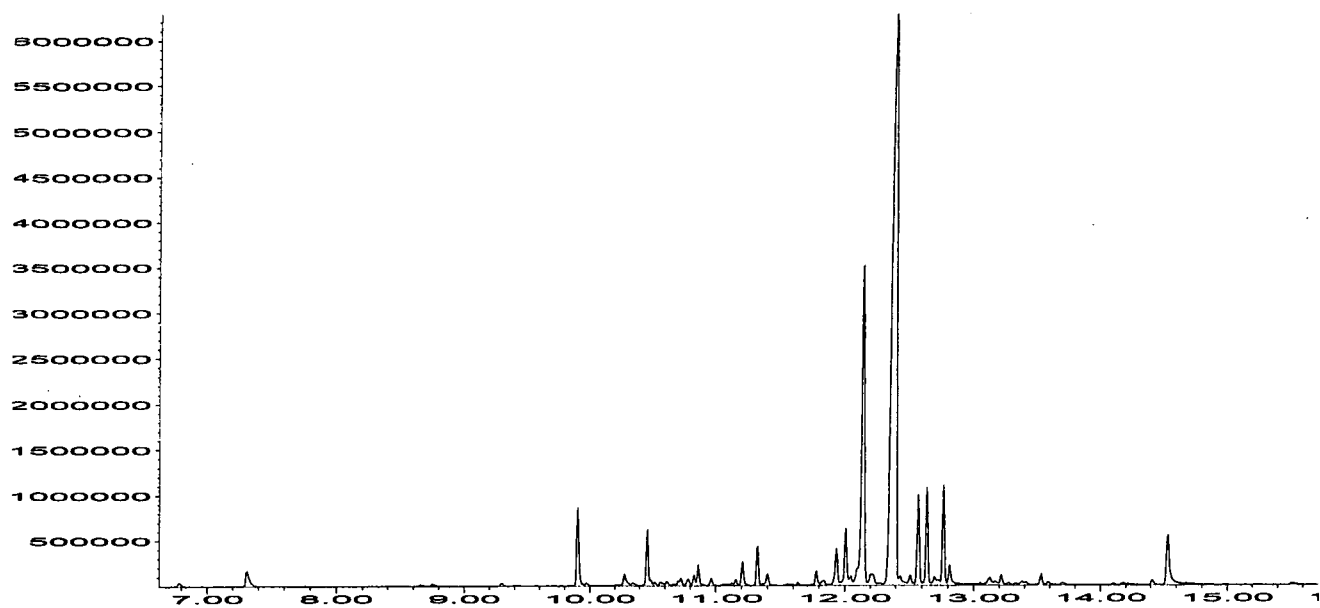


Figure 1

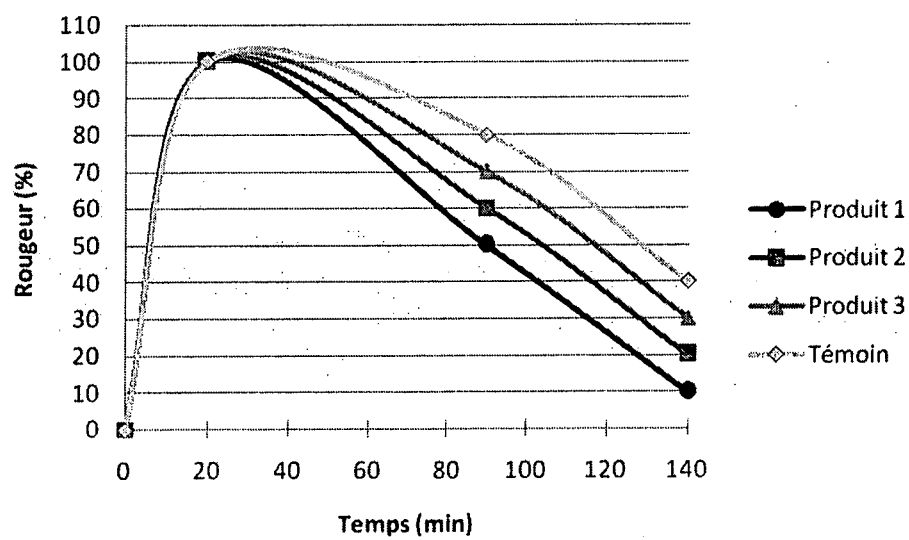


Figure 2

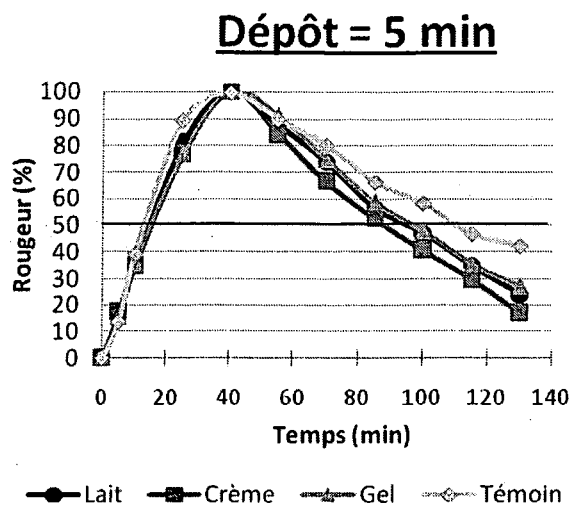


Figure 3A

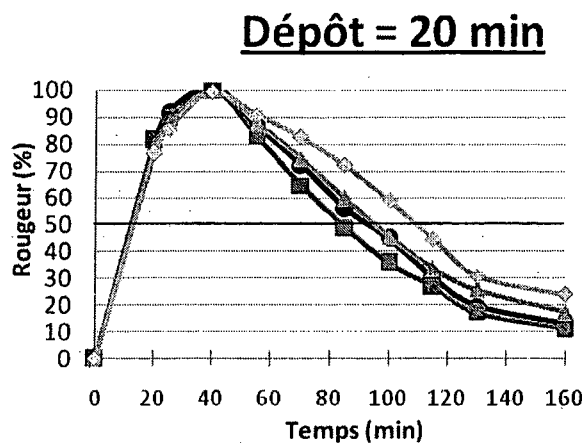


Figure 3B

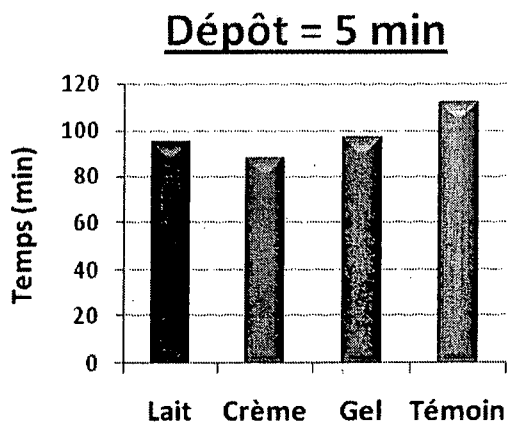


Figure 4A

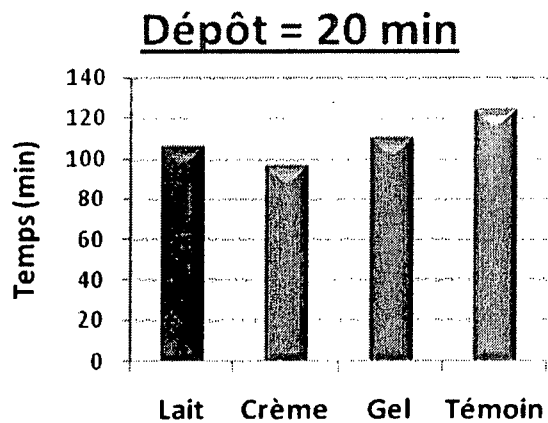


Figure 4B

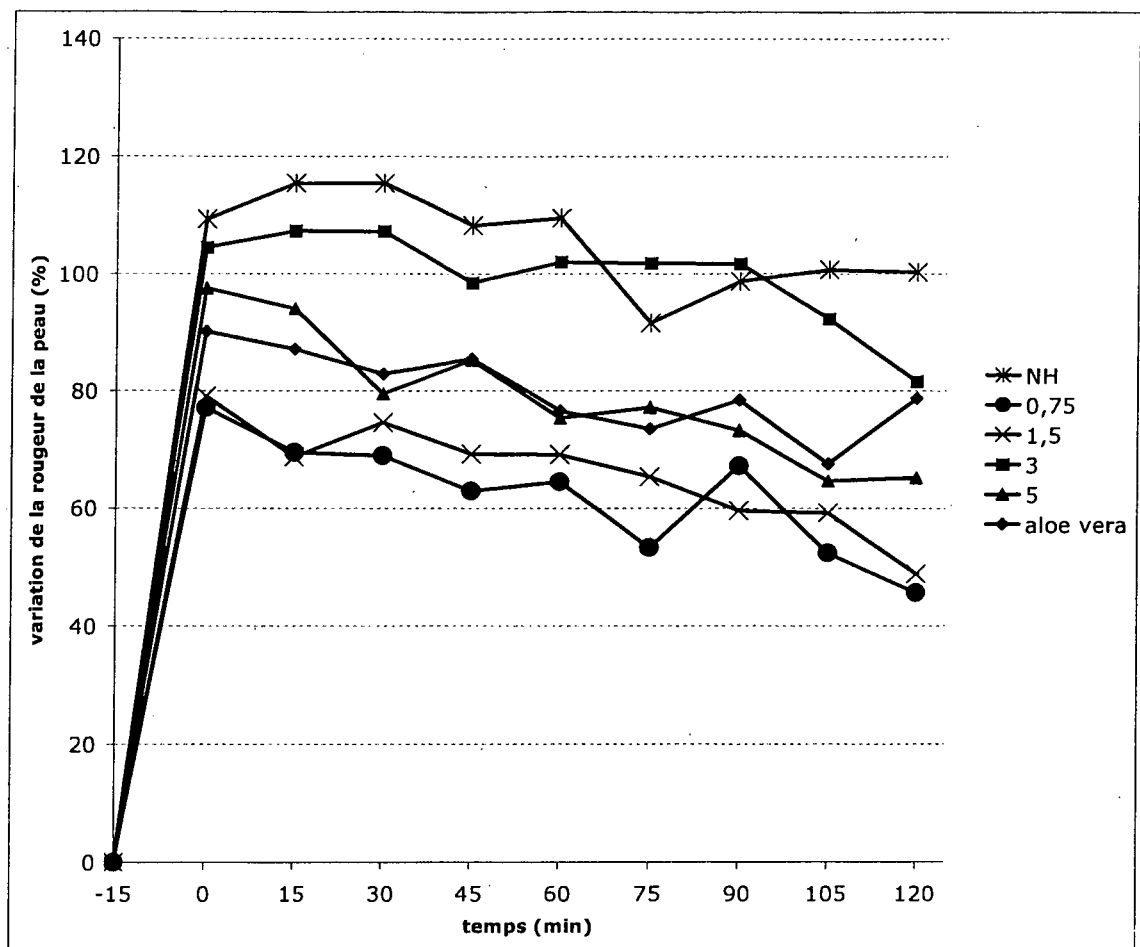


Figure 5

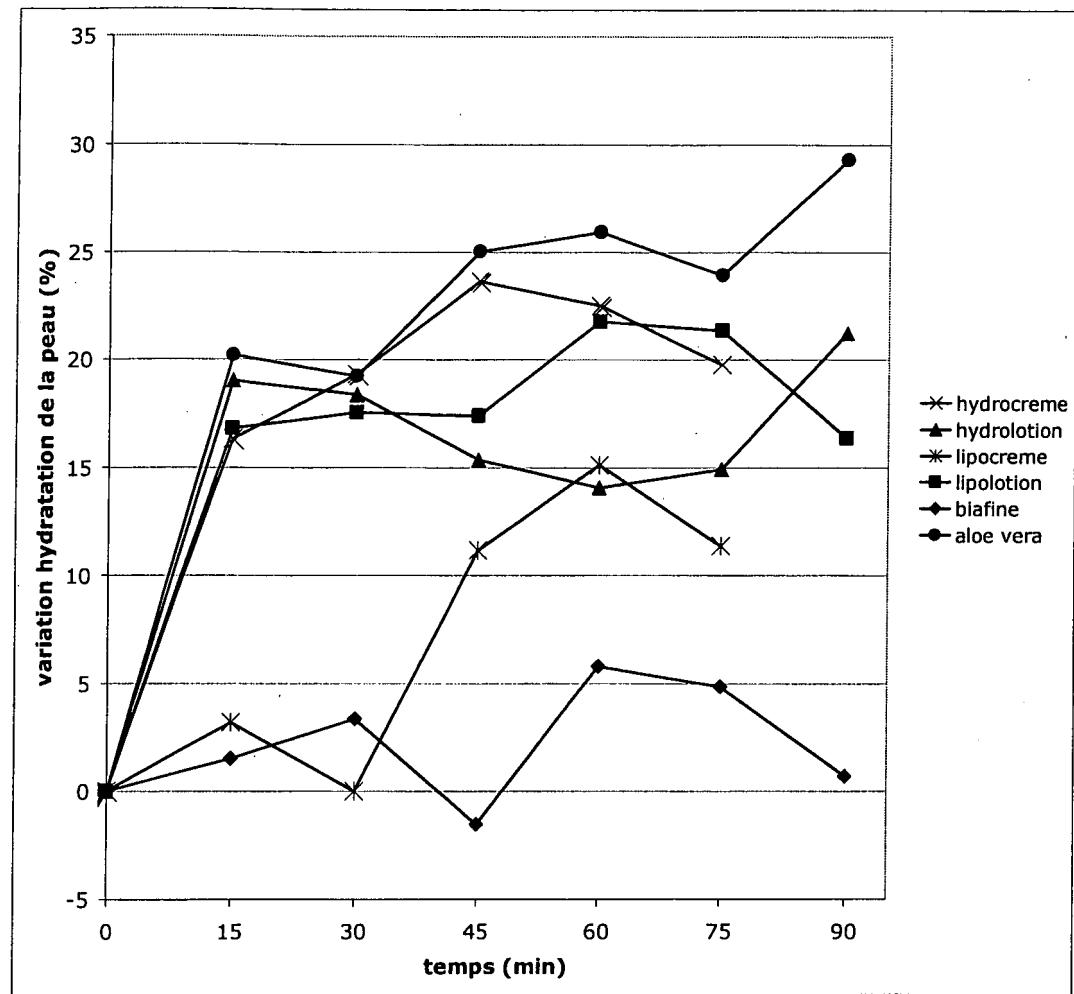


Figure 6

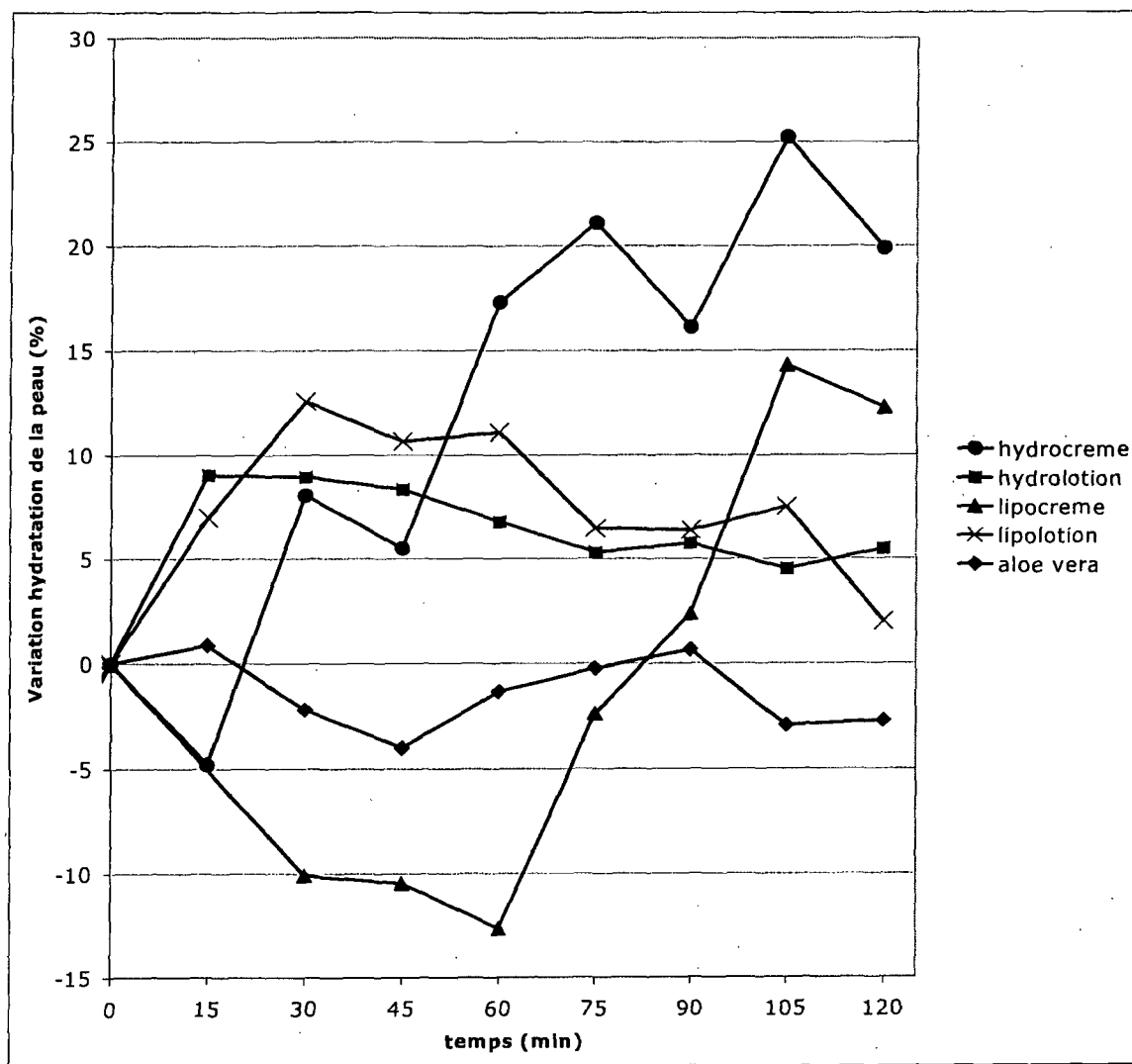


Figure 7

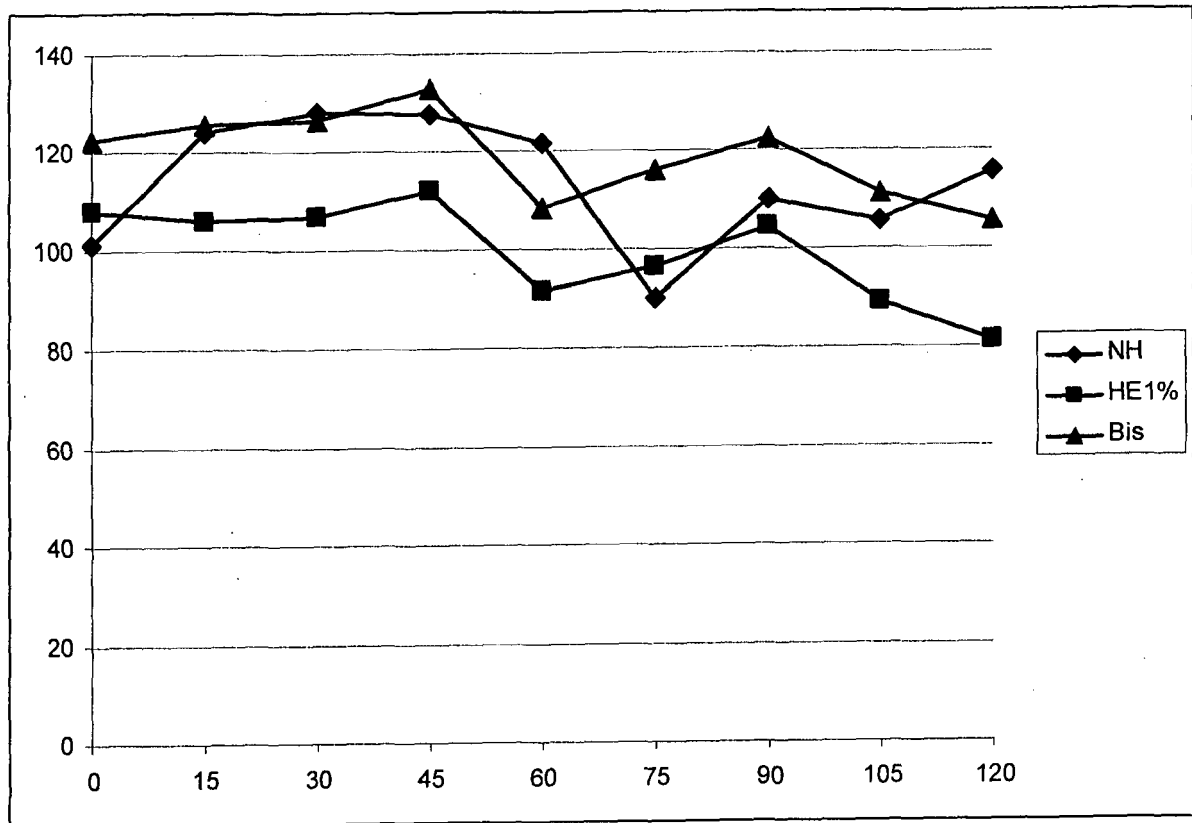


Figure 8