

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 949 065

②1 N° d'enregistrement national : **09 55693**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 36/00** (2006.01), A 61 K 31/375, 31/355, 31/201, 8/97, 8/36, 8/49, A 61 P 17/00, A 61 Q 19/02

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 17.08.09.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : NATURA COSMETICOS S.A. — BR.

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 18.02.11 Bulletin 11/07.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦2 Inventeur(s) : DA LUZ MOREIRA PATRICIA, FERRARI CINTIA ROSA, TEIXEIRA TAGE BIAGGIO ROSA MARIA, SIQUEIRA JORGE ADRIANO TADEU et ARROTEIA KELEN FABIOLA.

⑦3 Titulaire(s) : NATURA COSMETICOS S.A..

⑦4 Mandataire(s) : CABINET MALEMONT.

⑤4 **COMPLEXE ECLAIRCISSANT LA PEAU, UTILISATION DUDIT COMPLEXE, COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE COMPRENANT LEDIT COMPLEXE ET PROCEDE POUR SON APPLICATION.**

⑤7 L'invention comprend un complexe éclaircissant la peau comprenant de l'acide gallique et de l'acide linoléique.

L'acide gallique peut être obtenu à partir de *Shinus* sp et l'acide linoléique peut être obtenu à partir d'huile de passiflore.

L'invention comprend en outre l'utilisation cosmétique ou pharmaceutique dudit complexe éclaircissant et une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant de 0,25 à 10 % en poids dudit complexe éclaircissant.

Le complexe éclaircissant présente un fort effet d'éclaircissement de la peau, des taches et des éphélides.

FR 2 949 065 - A1



5 La présente invention concerne un complexe
éclaircissant la peau, préparé par combinaison d'acide
gallique et d'acide linoléique. La présente invention
concerne en outre l'utilisation cosmétique ou
pharmaceutique dudit complexe pour préparer des
10 compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, des
compositions cosmétiques ou pharmaceutiques comprenant
ledit complexe, et un procédé pour appliquer cette
composition cosmétique ou pharmaceutique contenant ledit
complexe.

15 La mélanine est produite par les mélanocytes, qui
sont des cellules provenant de la couche basale de
l'épiderme, lesquelles sont en contact avec les
kératinocytes via des protubérances cytoplasmiques. Ces
extensions permettent aux pigments de mélanine produits
20 d'être déposés sur les kératinocytes.

 La synthèse de la mélanine est fondamentalement à
médiation par la présence d'une enzyme, la tyrosinase,
concentrée dans l'appareil de Golgi des mélanocytes. Ce
pigment provient de la polymérisation de l'acide aminé
25 tyrosine via l'action de la tyrosinase, qui passe d'un
acide aminé incolore à un pigment brunâtre. La tyrosine
polymérisée se dépose sur des vésicules appelées
mélanosomes, lesquelles se déplacent au travers des
protubérances cytoplasmiques des mélanocytes, et subissent
30 une phagocytose par les kératinocytes, en se concentrant
sur la couche de kératine.

 Les diverses couches de kératinocytes portant de la
mélanine confèrent aux tissus sous-jacents une défense
efficace contre les effets nocifs des rayons solaires, en
35 particulier des rayons ultraviolets.

Une intervention cosmétique et pharmacologique avec cette cascade de production de mélatanine est connue dans l'état de la technique, et vise à conférer une dépigmentation locale ou à harmoniser la nuance de la
5 peau. Dans ce contexte, il y a un grand intérêt à utiliser un ou plusieurs composants choisis parmi les composés phénoliques végétaux et les molécules lipidiques à cette fin, par exemple le tanin et des acides gras.

Le document US 2005/0163731 fait état d'une
10 composition à usage topique destinée à dépigmenter la peau, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un agent actif de dépigmentation en combinaison avec une quantité efficace d'adapalène agissant comme un accélérateur de dépigmentation. Les
15 agents de dépigmentation sont constitués de composés phénoliques, d'extraits végétaux et d'acide linoléique.

Le document KR20030007990 fait état d'une composition cosmétique contenant des extraits de *Houttuynia cordata*,
Gossypium indicum, *Alpinia speciosa*, *Schum* et *Morus alba* ;
20 lesquels favorisent les effets anti-âge et blanchissants sur la peau. Ces extraits végétaux sont stabilisés dans un liposome de cristal liquide comprenant, outre d'autres ingrédients, un céramide, de la lécithine hydrogénée, des dérivés de sphingolipides et de l'acide linoléique.

25 Le document JP2005272471 décrit un conjugué d'ester d'acide linoléique et d'acide gallique, ayant un effet de blanchiment de la peau - inhibition de la tyrosinase - et un effet anti-inflammatoire (inhibition de COX-1 et COX-2).

30 Le document US 2006/0198800 concerne une composition cosmétique comprenant un agent antirides et un complexe exfoliant naturel, l'agent antirides étant constitué d'acétylhexapeptide. De plus, ce document décrit l'utilisation, dans la préparation de compositions,
35 d'adjuvants cosmétiques tels que des agents actifs

éclaircissant la peau et, parmi le choix d'agents éclaircissants, on peut trouver l'acide gallique, les composés phénoliques et plusieurs extraits végétaux.

Enfin, le document PI 9916440-0 fait état d'une
5 composition à usage topique comprenant un conjugué d'acide linoléique et/ou des dérivés de celui-ci, 1 % des composants totaux étant représenté par des composants sous leurs formes 10-trans et 12-cis, en plus d'un véhicule acceptable du point de vue dermatologique. Ce document
10 décrit un produit final destiné à éclaircir la peau humaine.

Ainsi, d'après la description qui suit de la présente invention, on peut en conclure que l'on ne connaît pas, dans l'état de la technique, de complexe éclaircissant
15 constitué d'acide gallique, obtenu de préférence à partir d'extract de faux poivrier du Brésil, et d'acide linoléique obtenu de préférence à partir d'huile de passiflore. Par ailleurs, une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant ledit complexe, constituant
20 également un objet de cette invention, présente une meilleure efficacité sur la dépigmentation de la peau.

Un objet de la présente invention est un complexe éclaircissant comprenant de l'acide gallique et de l'acide linoléique.

25 Un objet de la présente invention est aussi une composition cosmétique ou pharmaceutique ayant une meilleure efficacité sur la dépigmentation de la peau, constituée du complexe éclaircissant susmentionné.

Un autre objet de la présente invention est encore
30 l'utilisation dudit complexe éclaircissant dans la fabrication de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, ainsi qu'un procédé d'application desdites compositions cosmétiques ou pharmaceutiques sur la peau.

L'un des objets de l'invention est un complexe éclaircissant la peau, comprenant de l'acide gallique et de l'acide linoléique.

Des objets de la présente invention sont également :

- 5 - l'obtention de l'acide gallique à partir de faux poivrier du Brésil
- l'obtention de l'acide linoléique à partir d'huile de passiflore
- l'utilisation cosmétique ou pharmaceutique dudit
- 10 complexe éclaircissant,
- un procédé d'application dudit complexe éclaircissant consistant à :
 - (i) sélectionner une zone du corps devant être
 - dépigmentée ; et
 - 15 (ii) appliquer le complexe éclaircissant sur ladite zone du corps ;
- une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant :
 - (i) ledit complexe éclaircissant ; et
 - 20 (ii) un véhicule physiologiquement acceptable ;
- un procédé d'application de ladite composition de
- dépigmentation cosmétique ou pharmaceutique
- consistant à : (i) sélectionner une zone du corps
- devant être dépigmentée ; et (ii) appliquer sur
- 25 ladite zone du corps la composition de dépigmentation cosmétique ou pharmaceutique comprenant ledit complexe éclaircissant.

La présente invention va maintenant être décrite plus en détails sur la base d'un exemple illustré par les

30 dessins, dans lesquels :

la Figure 1 est un organigramme montrant des détails des étapes d'une voie technique préférée pour obtenir de l'extrait de faux poivrier du Brésil qui constitue un objet de la présente invention ;

la Figure 2 est un organigramme montrant des détails des étapes d'une voie technique préférée pour obtenir de l'huile de passiflore qui constitue un objet de la présente invention ;

5 la Figure 3 est un graphique illustrant l'analyse de la réduction de la synthèse de la mélanine, provoquée par le complexe éclaircissant qui constitue l'objet de la présente invention ;

10 la Figure 4 est un graphique illustrant l'analyse de la réduction de la synthèse de la mélanine, provoquée par le complexe éclaircissant par comparaison avec des agents actifs pharmaceutiques ; et

les figures 5 et 6 sont des graphiques illustrant l'analyse de la réduction des concentrations de mélanine, provoquée par le complexe éclaircissant par comparaison aux composants individuels et à l'acide kojique.

Conformément à un mode de réalisation préféré, et comme on peut le voir sur les Figures 1 à 6, la présente invention a pour objet un complexe éclaircissant, l'utilisation cosmétique ou pharmaceutique dudit complexe éclaircissant, une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant certaines concentrations de ce complexe et, en outre, un procédé d'application de ce complexe et de ces compositions cosmétiques et pharmaceutiques.

Tel que défini ici, un complexe désigne un complexe contenant deux agents actifs combinés qui, bien que déjà connus comme étant des éclaircissants pour la peau, sont pour la première fois réunis ensemble.

30 Une telle combinaison présente une synergie conduisant à un pouvoir éclaircissant très élevé, optimisant l'éclaircissement de la peau, réduisant les quantités d'agents actifs par rapport au cas où ils sont utilisés isolément. Un tel complexe peut donc être utilisé pour éclaircir la peau, blanchir la peau, adoucir les

taches et les éphélides, et en étant plus efficace que l'utilisation de ses constituants pris isolément.

On peut en conclure que ceci constitue une réponse plus simple que celles connues dans la technique connue, un besoin existant pour ne combiner qu'au plus deux composés éclaircissants ou développer un nouveau composé via des réactions chimiques.

Complexe éclaircissant

Le complexe éclaircissant constituant un objet de la présente invention comprend de l'acide gallique et de l'acide linoléique.

Dans des modes de réalisation préférés, le complexe éclaircissant comprend de 0,025 mg/ml à 5 mg/ml, plus préférentiellement de 0,025 mg/ml à 0,075 mg/ml, d'acide linoléique et de 0,025 mg/ml à 5 mg/ml d'acide gallique.

De préférence, l'acide gallique est obtenu à partir d'extrait de faux poivrier du Brésil, également appelé "aroeira" (*Schinus terebinthifolius*).

De préférence, l'acide linoléique est obtenu à partir d'huile de passiflore (*Passiflora alata*).

Ainsi, un mode de réalisation préféré peut aussi être un complexe éclaircissant comprenant de 0,025 mg/ml à 5 mg/ml d'acide linoléique et de 0,025 mg/ml à 5 mg/ml d'extrait de faux poivrier du Brésil, sur la base de la masse totale du complexe.

Acide gallique

L'acide gallique est un composé chimique déjà connu dans l'état de la technique comme étant un éclaircissant pour la peau.

De préférence, il est obtenu à partir de faux poivrier du Brésil, ou "aroeira". Il peut aussi être obtenu à partir d'autres sources.

Dans un mode de réalisation préféré, l'extrait de *Schinus terebinthifolius* est obtenu via une voie d'extraction aqueuse, sous pression de vapeur.

Comme on peut le voir dans l'organigramme représenté sur la Figure 1, on sélectionne tout d'abord des feuilles fraîches ou sèches de faux poivrier du Brésil ("aroeira") et on les broie avec de l'eau. Puis on met en œuvre une
 5 extraction aqueuse à raison de 1 partie de plante pour 7 parties de solvant d'extraction (eau), sous une pression de vapeur, à une température de 85°C à 110°C et sous 1,60 à 2,4 kgf/cm². Puis on filtre la solution d'extraction résultante sur un filtre presse en utilisant un élément
 10 filtrant en toile brute, par exemple, à une température comprise entre 85°C et 95°C pour obtenir ainsi un filtrat et un surnageant.

On concentre sous vide l'extrait aqueux de façon à réduire de 3 volumes la quantité d'eau. Après cette étape
 15 de concentration, on effectue un raffinage/une précipitation à l'alcool (éthanol), dans un rapport de 1/3, suivi(e) d'un refroidissement à une température de filtrat située dans la plage de 0°C à 10°C, et d'une évaporation de l'alcool (éthanol).

20 Finalement, on sèche le filtrat dans un séchoir par pulvérisation, par exemple, et l'on obtient ainsi un extrait raffiné de feuilles de *Schinus terenbinthifolius*.

On caractérise l'extrait raffiné par un dosage quantitatif de l'acide gallique par CLHP, et une analyse
 25 centésimale montre la composition indiquée dans le Tableau 1 ci-dessous, par comparaison avec l'extrait brut.

Tableau 1

Dosages	Unité	Extrait brut (BA018)	Extrait raffiné (BA021)
Teneur en acide gallique	%	13,24	16,16
Glucides totaux	%	15,76	14,32
Tanins totaux	%	50,54	50,41
Extrait dans l'éther	%	0,13	0,08

Protéine brute	%	3,86	4,18
Substance minérale	%	-	-

Comme on peut le voir dans le Tableau 1 ci-dessus, l'extrait raffiné présente des teneurs (%) plus élevées en tanins totaux, le biomarqueur de cet extrait étant l'acide gallique, qui est le principal responsable de l'activité de dépigmentation de l'extrait de faux poivrier du Brésil par comparaison avec l'extrait brut. Par conséquent, le procédé décrit dans la présente invention permet d'obtenir un rendement optimal en ce qui concerne la quantité d'acide gallique présent dans "l'aroeira", responsable de l'effet éclaircissant décrit ci-dessous.

Acide linoléique

L'acide linoléique est également connu dans le cadre de l'éclaircissement de la peau.

L'acide linoléique présent dans le présent complexe éclaircissant peut être sous sa forme libre ou conjuguée, et on l'utilise de préférence sous sa forme libre.

En ce qui concerne l'acide linoléique, celui-ci est obtenu à partir d'huiles végétales, de préférence à partir d'huile de passiflore, mieux encore par une voie comprenant une hydrolyse enzymatique et une distillation moléculaire, comme le montre la Figure 2.

D'abord, on soumet l'huile végétale (triglycérides et autres) à une réaction enzymatique à une température de 50°C à 60°C afin de produire des acides gras. Ensuite, on met en œuvre une première étape de distillation moléculaire à une température d'environ 120°C sous un vide de 0,13 mbar ($0,13 \cdot 10^5 \text{ Pa}$). On sépare le résidu et un premier distillat. On soumet ce premier distillat à une deuxième étape de distillation moléculaire à une température d'environ 160°C et sous un vide de 0,002 mbar ($0,002 \cdot 10^5 \text{ Pa}$), et l'on obtient ainsi un deuxième résidu et le distillat final avec un rendement global de 61 % et un

taux de conversion des acides gras de 100 %.

Les enzymes utilisées dans ce procédé sont choisies parmi :

- Lipozyme TL 100L ;
- 5 - CALB ; et
- CALA.

Les mélanges d'enzymes utiles présentent un rapport variant entre 1/1 et 9/1 de Lipozyme TL 100L x CALB ou CALA.

10 Le mélange avec les enzymes Lipozyme TL 100L/CALA (1/1) conduit aux meilleurs résultats, avec une conversion de 95,9 %, que l'on peut expliquer par une spécificité de 1,3 pour l'enzyme Lipozyme TL 100L conjointement avec la meilleure performance dans l'hydrolyse par l'enzyme CALA,
15 et sa non-spécificité (hydrolyse en position 2 de la chaîne triglycéridique).

Ainsi, on peut en conclure que l'objet de l'invention est la combinaison de ces deux agents actifs qui potentialise de façon inattendue l'éclaircissement de la
20 peau, potentialisation inconnue à ce jour.

Composant facultatif

Par ailleurs, le présent complexe éclaircissant contient éventuellement de l'acide ascorbique et/ou des dérivés de celui-ci, en une proportion de 0,025 mg/ml à
25 15 mg/ml pour les formulations concentrées de sérum sous forme de gel. Ce mode de réalisation peut présenter une efficacité encore plus grande.

De préférence, le procédé pour stabiliser l'acide ascorbique utilisé dans cette invention est tel que décrit
30 dans les documents PI 9704418-0 et PI 9704728-7 au nom de la société demanderesse.

Action du mélange selon la présente invention

Le mécanisme d'action de ce complexe éclaircissant est basé sur deux principes principaux : 1) l'inhibition
35 de la tyrosinase et 2) la dégradation de la tyrosinase.

1) Inhibition de la tyrosinase

Les tanins hydrolysables (acide gallique) présents en fortes quantités dans l'extrait de *Schinus terenbinthifolius* inhibent l'activité de la tyrosinase par l'intermédiaire de sa propriété de chélation du cuivre, un cofacteur essentiel pour cette activité enzymatique, en l'empêchant ainsi d'agir sur la mélanine.

2) Dégradation de la tyrosinase dans le milieu

L'acide linoléique agit sur la tyrosinase présente dans le milieu, en accélérant le processus de sa dégradation. Ainsi, une quantité d'enzyme plus petite est disponible pour la formation de mélanine par les mélanocytes.

Les Figures 3 et 4 illustrent les résultats d'un test pour déterminer l'activité du complexe éclaircissant d'acide linoléique et d'extrait de *Schinus terenbinthifolius* selon cette invention.

La méthodologie de dosage pour ce test dure cinq jours pendant lesquels, initialement, on plaque des mélanocytes de lignée B16 sur des récipients conditionnés à 12 puits, à raison de 75 000 cellules/plaque.

Les trois jours suivants, on dilue 10 mg (11 µl rapportés à l'acide linoléique) de composant dans le mélange dans 100 µl de DMSO (diméthylsulfoxyde), et ensuite on ajoute 9,9 ml de DMEM (milieu de culture) sans sérum de façon à obtenir finalement une solution mère à 1 mg/ml.

On incube ces solutions successivement à 37°C pour faciliter la solubilisation des échantillons. On ajoute à la dilution finale du sérum de veau fœtal (SVF) à 10%.

Le Tableau 2 ci-dessous montre des informations sur la composition des mélanges utilisés dans les tests en cause.

Tableau 2

Mélange	Acide gallique	Acide linoléique	Total des agents actifs	Composition du mélange
1	0,05 mg/ml	0,05 mg/ml	0,1 mg/ml	200 µl de solution mère d'acide gallique + 200 µl de solution mère d'acide linoléique + 8 µl d' α -MSH à 500 µM + 3,592 ml SVF à 10%
2	0,025 mg/ml	0,075 mg/ml	0,1 mg/ml	100 µl de solution mère d'acide gallique + 300 µl de solution mère d'acide linoléique + 8 µl d' α -MSH à 500 µM + 3,592 ml de milieu SVF à 10%
3	0,075 mg/ml	0,025 mg/ml	0,1 mg/ml	300 µl de solution mère d'acide gallique + 100 µl de solution mère d'acide linoléique + 8 µl d' α -MSH à 500 µM + 3,592 ml de milieu SVF à 10%

On soulignera le fait que l' α -MSH est l'hormone
mélanostimuline, agissant sur la production et la
5 libération de la mélanine.

Le Tableau 3 ci-dessous montre la concentration et la
composition des solutions contenant les agents actifs
individuels. Les agents actifs sont l'acide gallique et
l'acide linoléique.

Tableau 3

Concentration	Composition
0,075 mg/ml	300 µl de solution mère + 8 µl d' α -MSH à 500 µM + 3,692 ml de milieu SVF à 10%
0,05 mg/ml	200 µl de solution mère + 8 µl d' α -MSH à 500 µM + 3,792 ml de milieu SVF à 10%
0,025 mg/ml	100 µl de solution mère + 8 µl d' α -MSH à 500 µM + 3,892 ml de milieu SVF à 10%

Le cinquième jour du test, on divise les cellules dans deux étapes de caractérisation :

- 5 - Détermination de la mélanine : on "lave" d'abord les cellules avec du PBS puis on dissout la couche cellulaire dans 500 µl de NaOH 3 N et on homogénéise la suspension par pipetage. On dépose deux portions de la 200 µl de suspension sur une plaque pour une lecture optique à 10 400 nm.

Le Tableau 4 montre les résultats de mesure de la quantité de mélanine détectée après traitement des cellules avec des solutions tant d'acide linoléique que d'acide gallique seul, et le Tableau 5 montre les 15 résultats de mesure de la quantité de mélanine détectée après traitement des cellules avec les mélanges 1, 2 et 3 présentés dans le Tableau 2 ci-dessus.

Tableau 4

20

Traitement	Acide linoléique		Faux poivrier du Brésil	
	% du témoin	Ecart type	% du témoin	Ecart type
DMSO témoin	100,0 %	2,8 %	100,0 %	2,8 %
0,025 mg/ml	91,9 %	0,9 %	92,5 %	2,2 %
0,05 mg/ml	84,1 %	2,7 %	89,2 %	1,5 %
0,075 mg/ml	81,0 %	2,1 %	83,4 %	2,2 %

Tableau 5

	% du témoin	Ecart type
Mélange 1	70,1 %	4,0 %
Mélange 2	61,8 %	1,2 %
Mélange 3	73,9 %	2,7%

Comme l'illustre le graphique de la Figure 3, les
5 trois mélanges (1, 2 et 3) présentent une plus grande
capacité de réduction de la synthèse de la mélanine par
comparaison avec les résultats obtenus avec le traitement
avec des solutions de chaque agent actif seul.

Par conséquent, on en conclut que la détermination de
10 l'effet blanchissant par la synthèse de la mélamine montre
un résultat particulièrement intéressant pour le mélange 2
tel qu'identifié dans le Tableau 2, en donnant en
particulier un résultat de 38,2 % de réduction de la
quantité de mélanine par comparaison avec le dosage
15 témoin.

Le mélange 2 contient 0,025 mg/ml d'acide gallique et
0,075 mg/ml d'acide linoléique.

L'effet synergique des mélanges 1, 2 et 3 est prouvé
par le Tableau 6 ci-dessous. Les trois mélanges ont pour
20 résultat une inhibition supplémentaire quand on compare
l'effet obtenu avec l'effet prévu.

Tableau 6

	Acide linoléique seul	Acide gallique seul	Rapport effet prévu/effet additif	Effet synergique obtenu	Inhibition supplé- mentaire
Mélange 1	15,9 %	10,8 %	26,7 %	29,9 %	3,2 %
Mélange 2	19 %	7,5 %	26,5 %	38,2 %	11,7 %
Mélange 3	8,1 %	16,6 %	24,7 %	26,1 %	1,4 %

Les tests ci-dessus montrent clairement l'effet synergique inattendu obtenu avec la combinaison d'acide gallique et d'acide linoléique, qui présente d'excellents résultats d'éclaircissement de la peau.

Le mélange 2, qui comprend 0,025 mg/ml d'acide gallique et 0,075 mg/ml d'acide linoléique, ce qui porte la teneur en agents actifs à 0,01 mg/ml, présente une meilleure efficacité que l'Arbutin (un composant de l'industrie pharmaceutique pour le principe éclaircissant) quand on les teste à la même concentration. Ce résultat est représenté sur la Figure 4. En outre, le mélange 2 présente une meilleure efficacité que les agents actifs disponibles sur le marché utilisés à 0,01 mg/ml. Il est important de souligner que l'hydroquinone, à la même concentration, provoque une mort cellulaire significative, ce qui montre que le mélange 2 est moins cytotoxique que l'agent pharmaceutique le plus couramment utilisé pour obtenir un effet éclaircissant.

Tableau 7

	% du témoin	Ecart type
Témoin sans MSH	46,5	4
Témoin	100	4
Mélange 2	59,1	1,7
Arbutin	82,5	1,8
Achromaxyl (ISP)	108,2	0,6
Actiwhite (Cognis)	129,6	2,4
Whitonil (Silab)	112,1	3,2

Dans un autre exemple, des échantillons contenant un extrait de faux poivrier du Brésil (A), de l'acide linoléique (B) et un mélange des ingrédients actifs acide linoléique et acide gallique (A + B), respectivement, sont comparés à un témoin et l'acide kojique, en ce qui concerne la réduction de la quantité de mélanine. Chaque échantillon est appliqué sur un milieu de culture correspondant à l'épiderme et les concentrations de mélanine sont mesurées après 6 jours de traitement. Les résultats sont présentés sur les Figures 5 et 6 et dans le Tableau 8.

Tableau 8 - Pourcentage de réduction de mélanine extraite de l'épiderme après 6 jours de traitement

	Moyenne (µg/ml)	Moyenne (%)	Réduction (%)
Témoin	26,53	100	0
Acide kojique 250µM	20,95	78,98	21,02
A - 25 µg/ml	22,29	84,05	15,95
B - 75 µg/ml	21,40	80,67	19,33
A+B, 25+75 µg/ml	20,37	76,80	23,20

Les réductions de mélanine sont comparables à celle du témoin (acide kojique 250µM), le mélange A+B montrant une réduction supérieure à celle du témoin. Comme le montre le
5 Tableau 8, la réduction obtenue avec l'acide kojique est d'environ 21,02%, celle obtenue avec l'échantillon A est de 15,95% et celle obtenue avec l'échantillon B est de 19,33%, tandis que celle obtenue avec le complexe mélange A+B est de 23,20%.

10

Test d'innocuité in vitro

Un essai de cytotoxicité permet de déterminer la concentration cytotoxique d'un agent actif, quand on incube avec celui-ci des cellules 3T3 pendant 24 heures.
15 La toxicité est déterminée en fonction de la viabilité cellulaire, qu'on surveille par incubation de cellules 3T3 avec du rouge neutre, un colorant essentiel incorporé par les cellules vivantes 24 heures après contact avec l'agent actif. Cette détermination utilise des méthodologies
20 établies par le National Institute of Health (NIH), Etats-Unis d'Amérique, reconnues internationalement (Directives NIH, 2001). Le test de phototoxicité est basé sur une comparaison de la toxicité d'un agent actif en présence et en l'absence d'une dose non cytotoxique de rayonnement
25 UVA. La phototoxicité est mesurée par capture du rouge neutre par les cellules survivant à l'incubation avec l'agent actif, conformément à un protocole déjà établi et normalisé par le COLIPA et l'OCDE (ZEBET/ECVAM/COLIPA, 1998 ; OCDE, 2004). La phototoxicité/photoirritation est
30 définie comme étant la réponse toxique provoquée après une première exposition de la peau à certains produits/agents actifs et une exposition subséquente à la lumière du soleil ou induite par une irradiation de la peau après administration systémique d'un agent actif/produit.

35 Le Tableau 9 suivant montre les résultats des tests

de cytotoxicité et de phototoxicité réalisés avec de l'extrait de *Schinus terenbinthifolius* et de l'acide linoléique.

Tableau 9

5

	Cytotoxicité	Phototoxicité
Acide gallique provenant d'extrait de <i>Schinus terenbinthifolius</i>	Non cytotoxique	Non phototoxique
Acide linoléique provenant d'huile de passiflore	Non cytotoxique	Non phototoxique

Utilisation cosmétique ou pharmaceutique du complexe éclaircissant

10 L'utilisation cosmétique ou pharmaceutique du complexe éclaircissant, décrit en détail ci-dessus, est destinée à la fabrication de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques qui sont indiquées pour blanchir ou harmoniser la nuance du matériau kératinique comme, par exemple, la peau.

Composition cosmétique ou pharmaceutique

15 La composition cosmétique ou pharmaceutique de la présente invention comprend :

(i) de 0,25 % à 10 %, en poids, du complexe éclaircissant de la présente invention ; et

(ii) un véhicule physiologiquement acceptable ;

20 toutes les quantités étant basées sur la masse totale de la composition.

De préférence, une telle composition comprend de 0,25 % à 10 % d'un complexe éclaircissant composé d'acide gallique et d'acide linoléique. Mieux encore, il comprend 25 1 partie d'acide gallique pour 2 parties d'acide linoléique dans un véhicule physiologiquement acceptable.

Le complexe éclaircissant contenu dans cette composition peut éventuellement comprendre de 0,025 à 15 mg/ml d'acide ascorbique et/ou de ses dérivés.

Les exemples principaux de formes galéniques de produits qui peuvent être préparés à partir du présent complexe éclaircissant ou à partir de compositions cosmétiques et pharmaceutiques comprenant ledit complexe éclaircissant sont :

- 5 a) une émulsion fluide ou semi-solide, comme par exemple :
- ❖ un lait hydratant pour le corps ;
 - ❖ un lait hydratant pour le visage ;
 - 10 ❖ une lotion hydratante pour le corps ;
 - ❖ une lotion hydratante pour le visage ;
 - ❖ les protecteurs ou écrans solaires pour adultes ou à usage pédiatrique, destinés ou non à un usage concomitant avec une pratique sportive ;
 - 15 ❖ les produits hydratants pour le corps ou le visage ;
 - ❖ les produits anti-âge pour le corps ou le visage ;
 - ❖ les produits astringents pour le corps ou le visage ;
 - 20 ❖ les produits éclaircissants, uniformisants et bronzants pour le visage ou le corps ;
 - ❖ les insectifuges ;
 - ❖ les produits hydratants éclaircissants pour la peau du corps ou du visage ;
 - 25 ❖ les produits anticellulite ;
 - ❖ les produits pour peau sensible ;
 - ❖ les déodorants et antitranspirants (ayant une action éclaircissante ou uniformisante de la nuance de la peau)
 - 30
- b) les gels, comme par exemple :
- ❖ les préparations pharmaceutiques destinées à une application topique ;
 - ❖ les préparations cosmétiques pour le corps ou le visage à usage pédiatrique ;
 - 35

- ❖ les produits anti-acné ;
- ❖ les produits anti-âge ;
- ❖ les produits anticellulite ;
- ❖ les produits pour peau sensible ;
- 5 ❖ les produits exfoliants ;
- ❖ les produits éclaircissants et/ou uniformisant la peau du visage ou du corps ;
- c) les produits nettoyants corporels, comme par exemple :
- 10 ❖ les nettoyants à base de savon liquides et en pains ;
- ❖ les produits exfoliants ;
- d) les suspensions, comme par exemple :
- 15 ❖ les pommades ;
- ❖ les préparations cosmétiques pour usage local, spécifiques de la région péri-oculaire, du contour des lèvres, des lèvres, antitaches, anticernes, et analogues ;
- ❖ les liniments ;
- 20 e) les poudres, comme par exemple :
- ❖ les poudres pour le visage ;
- ❖ les poudres pour le corps ;
- ❖ le maquillage ;
- f) d'autres exemples :
- 25 ❖ les toniques.

En ce qui concerne le véhicule physiologiquement acceptable, celui-ci est constitué d'une base cosmétique ou pharmaceutique habituelle, fonction de l'utilisation envisagée pour la composition devant être préparée. Un tel

30 véhicule est comprend des composés et adjuvants habituels, physiologiquement inertes.

On présente dans ce qui suit une liste illustrative mais non limitative de certains exemples d'adjuvants et de constituants inertes compatibles avec les propriétés

35 décrites ici de la composition, et qui peuvent être

employés en plus dans la présente composition cosmétique et/ou pharmaceutique destinée à dépigmenter le matériau kératinique :

5 - Eau : l'eau est la base de nombreux modes de réalisation préférés de la composition cosmétique de la présente invention, en servant de véhicule pour le reste des composants. Les compositions de la présente invention comprennent de préférence de l'eau déminéralisée ou distillée en un pourcentage convenable (q.s.p.) par
10 rapport au poids total de la présente composition. Bien évidemment, d'autres véhicules acceptables du point de vue cosmétique peuvent être utilisés dans la présente invention.

15 - Agents antioxydants : BHT, BHA, tocophérol et/ou ses dérivés, catéchines, tanins et/ou leurs dérivés, composés phénoliques, et analogues.

 - Agents conservateurs : méthylparabens, propylparabens, dérivés d'isothiazolinone, phénoxyéthanol ;

20 - Agents filmogènes : gomme de gélose, gomme de carraghénane, alginates, gomme arabique, gélatine ;

 - Agents chélatants : EDTA, acide citrique, acide étidronique ;

 - Agents formant un réseau microcristallin de support : dextranes, acrylates de méthyle, PHB, PHA ;

25 - Agents polymères et/ou agents copolymères : copolymères de silicone, polymères de siloxane et/ou de silicone modifiée, copolymères d'acrylate ;

 - Agents dénaturants : benzoate de dénatonium ;

30 - Agents de charge : cires végétales, hydrocarbures minéraux, paraffine, cire d'abeille, paraffine blanche, spermacéti, beurre de cacao, beurre de karité, cire de canne à sucre ;

35 - Emollients : paraffine liquide, huile de palme, beurre de *Theobroma grandiflorum*, lécithine, acides aminés du lait, protéine de blé, protéines végétales, huiles

végétales, phospholipides, céramides, céramide de passiflore, sphingolipides, lanoline, huile d'amande, carbonate de dicapryle, élastomères de silicone, cyclométhicone ;

5 - Agents humectants et/ou agents hydratants : glycérine, propylèneglycol, acide hyaluronique, urée, PCA ;

 - Agents conditionnants : sels d'ammonium quaternaire, silicones, siloxanes ;

10 - Autres agents actifs cosmétiques, tels que par exemple extraits végétaux, polysaccharides, ayant pour but de traiter le vieillissement de la peau ; et

 - Agents protecteurs contre les rayons UV (filtres solaires) : méthoxycinnamate d'octyle, benzophénones, etc.

15 Le complexe éclaircissant de la présente invention, incorporé dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, ainsi que lesdites compositions, présentent une large gamme d'avantages et de caractéristiques qui sont souhaitables dans un produit
20 pour la peau cosmétique ou pharmaceutique, dont certains sont décrits ci-dessous :

1. Ils sont stables sur une période d'au moins deux ans ;

2. Ils présentent une texture convenable durant
25 l'application, ils ne collent pas et ne sont pas huileux ;

3. Ils s'étalent aisément ;

4. Ils ne rendent pas la peau grasse après leur application ;

30 5. Ils ne sont pas comédogènes ;

6. Ils ne sont ni phototoxiques ni cytotoxiques ;

7. Ils ne sont pas allergéniques ;

8. Ils ne provoquent pas de réactions indésirables cutanées ou oculaires ou de dommages d'un type
35 quelconque, dans des conditions normales

- d'utilisation tout comme lors d'un surdosage forcé ;
9. Ils ont une homogénéité et une stabilité excellentes ;
10. Comme ils n'irritent pas la peau, ils sont plus confortables et leur utilisation est possible sur une base journalière ou même plusieurs fois par jour ;
11. Ils ont une stabilité chimique appropriée ;
12. Le complexe éclaircissant n'a pas de couleur ou d'odeur déplaisante, si bien qu'il ne change pas les caractéristiques organoleptiques souhaitées de la présente composition ;
13. Le complexe éclaircissant présente un bon effet éclaircissant, en étant efficace pour éclaircir la peau, blanchir la peau, adoucir les taches et éphélides, et même éliminer les taches et éphélides.

On présente ci-dessous des exemples de composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant le présent complexe éclaircissant.

Exemple 1 - Emulsion

<u>Composant</u>	<u>% utilisé</u>
Eau déminéralisée	96,4480
BHT	0,5000
EDTA disodique	0,1000
Benzoate de sodium	0,1000
Extrait de faux poivrier du Brésil	0,2500
Extrait sec de cacao	0,0010
Extrait sec raffiné de thé vert	0,0010
Homopolymère d'acide acrylique sodique	0,1500
Gomme xanthane C1911 B	1,5000
Acide linoléique provenant d'huile de passiflore	0,7500
Acétate de tocophéryle (vitamine E)	

Exemple 2 - Emulsion

<u>Composant</u>	<u>% utilisé</u>
Eau déminéralisée	q.s. 100
Acide linoléique provenant d'huile de passiflore	0,2-3,0

	Propylèneglycol	10,0-30,0
	Gomme xanthane C1911 B	0,3-3,5
	Hydroxyde de sodium	0,01-0,3
	Benzoate de sodium	0,1-0,5
5	Extrait de faux poivrier du Brésil	0,05-0,6
	Homopolymère d'acide acrylique sodique	0,02-0,4
	Glutathion	0,03-0,35
	Acide étidronique	0,02-0,42
	<u>Exemple 3 - Déodorant</u>	
10	<u>Composant</u>	<u>% utilisé</u>
	Eau déminéralisée	54,17
	EDTA disodique	0,1000
	Ether stéarylique de PPG-15	1,0000
	Cyclométhicone D5/D6 VS7158	2,5000
15	Sesquichlorhydrate d'aluminium	40,0000
	Butylcarbamate d'iodopropinyle	0,1800
	DMDM hydantoïne IPBC	0,05
	Acide linoléique provenant d'huile de passiflore	0,7500
	Extrait de faux poivrier du Brésil	0,2500
20	<u>Procédé d'application du complexe éclaircissant ou de la composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant un complexe éclaircissant</u>	
	Le procédé pour appliquer l'éclaircissant consiste essentiellement à sélectionner une zone du corps devant	
25	être dépigmentée, et à appliquer le complexe éclaircissant comprenant de l'acide gallique et de l'acide linoléique sur ladite zone du corps.	
	Ce mélange, appliqué tel quel ou sous la forme d'une composition, peut en outre comprendre de 0,05 à 15 mg/ml	
30	d'acide ascorbique ou de ses dérivés.	

REVENDICATIONS

1. Complexe éclaircissant la peau, caractérisé en ce qu'il comprend :
- 5 (i) de l'acide gallique ; et
(ii) de l'acide linoléique.
2. Complexe selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide linoléique est présent à une
10 concentration de 0,025 mg/ml à 0,075 mg/ml.
3. Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'acide gallique est présent à une concentration de 0,025 mg/ml à
15 5 mg/ml.
4. Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que l'acide gallique est obtenu à partir d'extrait de *Schinus*
20 *terenbinthifolius*.
5. Complexe selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comprend de 0,025 mg/ml à 5 mg/ml d'extrait de *Schinus terenbinthifolius*.
25
6. Complexe selon l'une quelconque des revendications 4 et 5, caractérisé en ce que l'extrait de *Schinus terenbinthifolius* est obtenu par un procédé comprenant les étapes consistant à :
- 30 (i) sélectionner des feuilles sèches d'aroeira ;
(ii) broyer les feuilles avec de l'eau ;
(iii) soumettre les feuilles à une extraction aqueuse sous pression de vapeur ;
(iv) filtrer le mélange de (iii), ce qui donne un
35 filtrat et un surnageant ;

- (v) concentrer le filtrat de (iv) ;
- (vi) raffiner le filtrat à l'aide d'un alcool ;
- (vii) refroidir le produit de (vi) ;
- (viii) évaporer l'alcool ;
- 5 (ix) sécher.

7. Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'acide linoléique est obtenu à partir d'huile de passiflore.

10

8. Complexe selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'acide linoléique est obtenu par un procédé comprenant les étapes consistant à :

- (i) se procurer de l'huile de passiflore ;
- 15 (ii) soumettre cette huile à une réaction enzymatique, à une température de 50 à 60°C ;
- (iii) soumettre le produit obtenu en (ii) à une première distillation moléculaire, à une température de 120°C sous un vide de 0,13 mbar ($0,13 \cdot 10^5$ Pa) ;
- 20 (iv) soumettre le distillat obtenu en (iii) à une deuxième distillation moléculaire, à une température de 160°C sous un vide de 0,002 mbar ($0,002 \cdot 10^5$ Pa) pour obtenir un distillat final contenant de l'acide linoléique;

25

9. Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend de 0,05 mg/ml à 15 mg/ml d'acide ascorbique et/ou de dérivés de celui-ci.

30

10. Composition cosmétique ou pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un complexe éclaircissant tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un véhicule physiologiquement acceptable.

35

11. Utilisation cosmétique ou pharmaceutique du complexe éclaircissant tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans la fabrication
5 de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques pour le traitement d'éclaircissement de la peau, de blanchiment de la peau, d'adoucissement et d'élimination des taches et éphélides.

10 12. Procédé d'application d'un complexe éclaircissant tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il consiste à :
(i) sélectionner une zone du corps devant être dépigmentée ; et
15 (ii) appliquer ledit complexe éclaircissant sur ladite zone du corps.

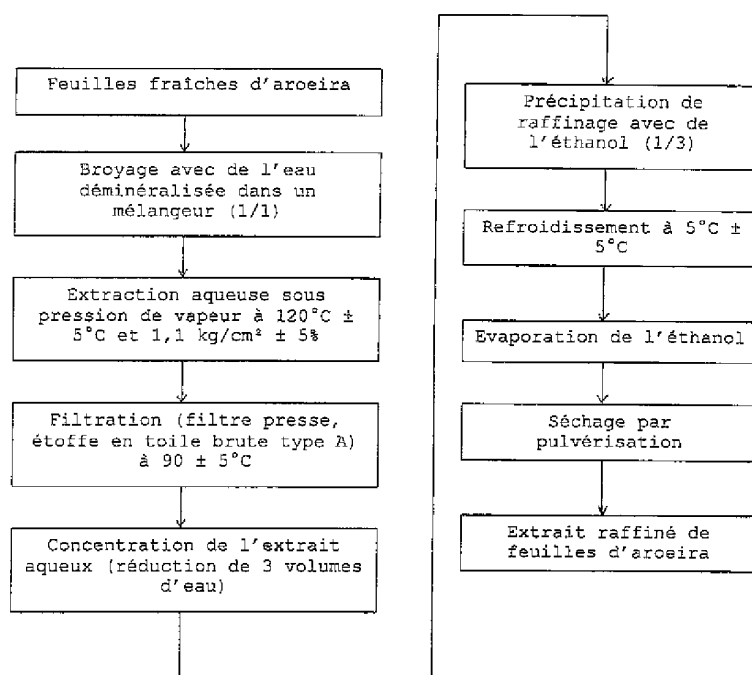


FIG.1

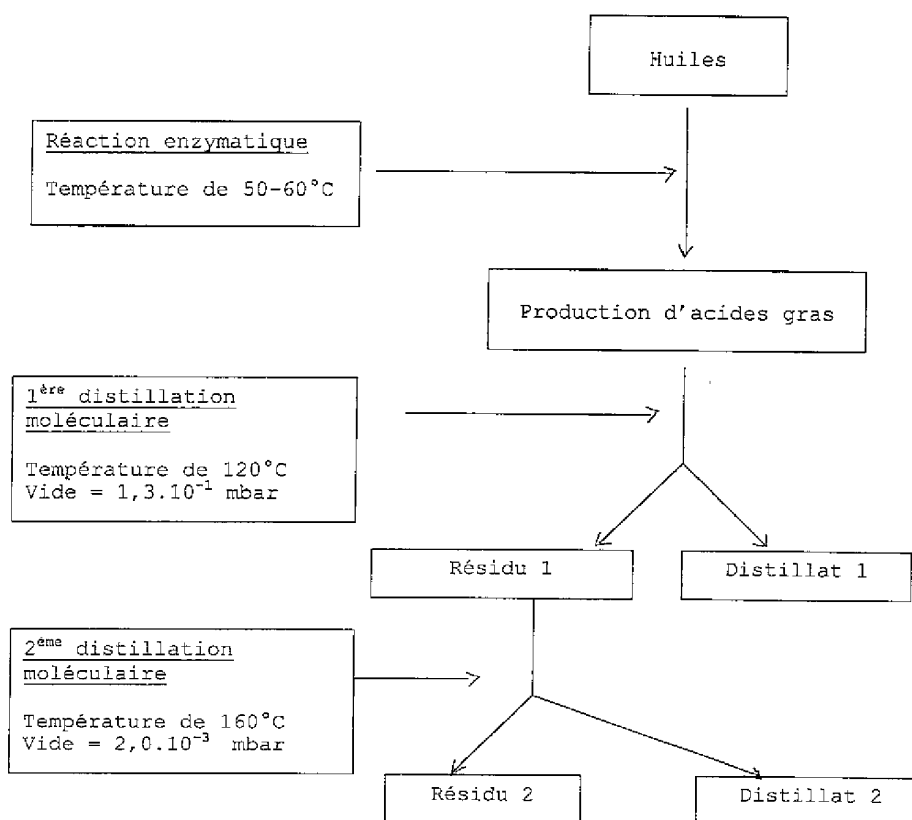


FIG.2

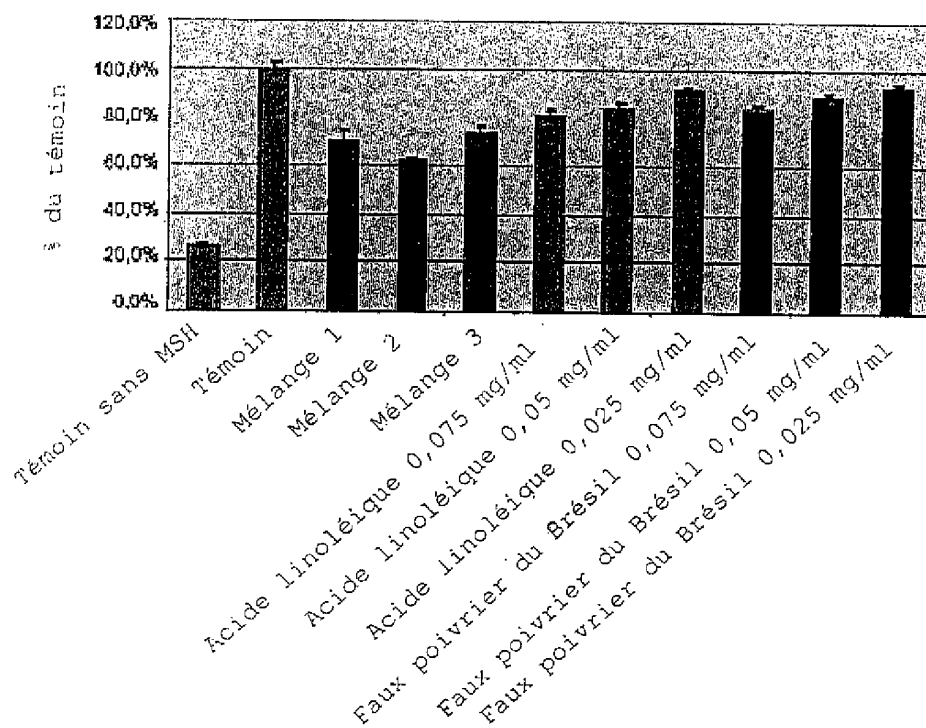


FIG. 3

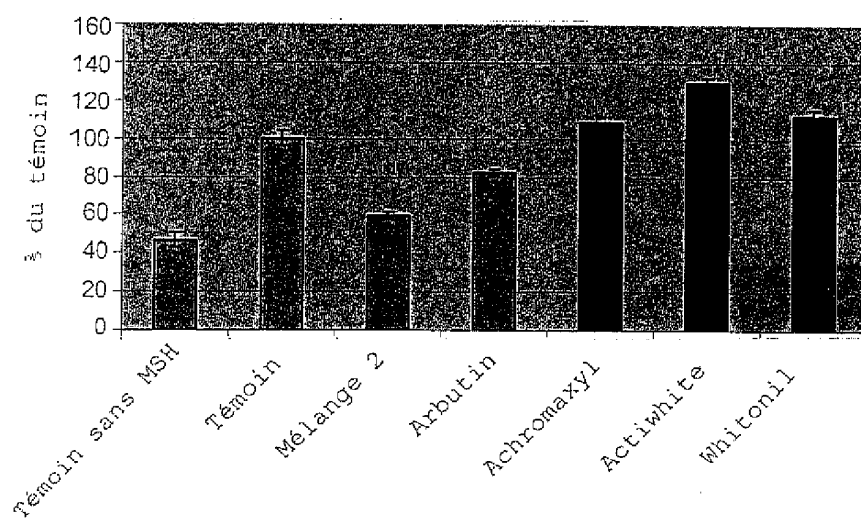


FIG. 4

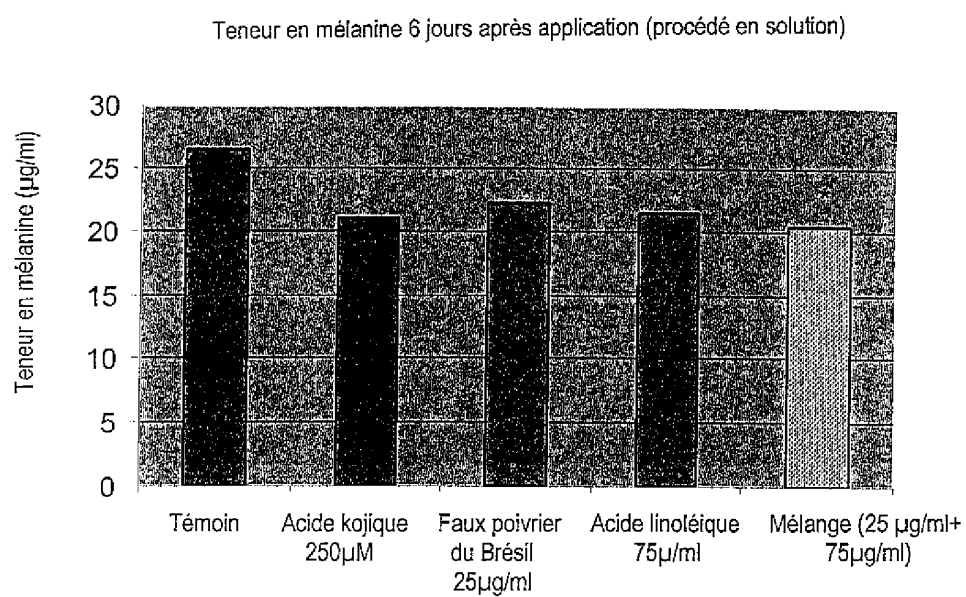


FIG. 5

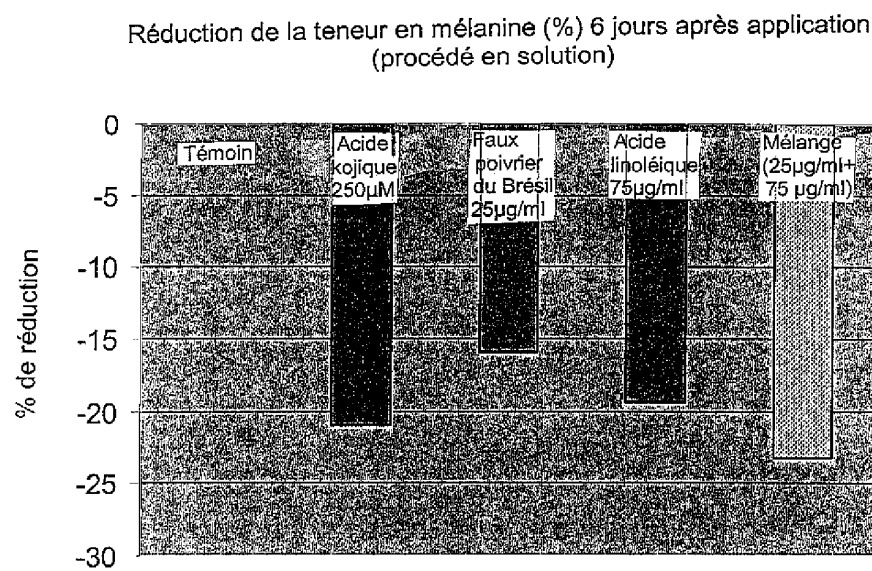


FIG. 6



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 728355
FR 0955693

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	JP 2005 272471 A (KOREA ATOM ENERG RES INST) 6 octobre 2005 (2005-10-06)	1,4-8, 10-12	A61K36/00 A61K31/375
Y	* le document en entier *	9	A61K31/355 A61K31/201
X	WO 01/08652 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]) 8 février 2001 (2001-02-08)	1-8, 10-11	A61K8/97 A61K8/36 A61K8/49
Y	* revendications 1,6,11; exemple 8 *	9	A61P17/00 A61Q19/02
Y	DATABASE WPI Week 200918 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-B48145 XP002575553 & KR 100 848 800 B1 (BIO SPECTRUM INC) 31 juillet 2008 (2008-07-31) * abrégé *	1-12	
Y	JP 2005 272444 A (KOSE CORP) 6 octobre 2005 (2005-10-06) * abrégé *	1-12	
Y	CAVALHER-MACHADO S C ET AL: "The anti-allergic activity of the acetate fraction of Schinus terebinthifolius leaves in IgE induced mice paw edema and pleurisy" INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 8, no. 11, 1 novembre 2008 (2008-11-01), pages 1552-1560, XP025408609 ISSN: 1567-5769 [extrait le 2008-07-29] * figure 1 *	4-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61Q
Y	US 5 078 989 A (ANDO HIDEYA [JP] ET AL) 7 janvier 1992 (1992-01-07) * colonne 1, ligne 55 - colonne 2, ligne 24 *	9	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
29 mars 2010		Bochelen, Damien	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0955693 FA 728355**

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 **29-03-2010**

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
JP 2005272471 A	06-10-2005	JP 4201779 B2	24-12-2008
WO 0108652 A1	08-02-2001	AT 304841 T	15-10-2005
		AU 776606 B2	16-09-2004
		AU 6985500 A	19-02-2001
		CA 2391343 A1	08-02-2001
		CN 1376050 A	23-10-2002
		DE 60022758 D1	27-10-2005
		DE 60022758 T2	27-07-2006
		EP 1198222 A1	24-04-2002
		ES 2248109 T3	16-03-2006
		JP 2003505492 T	12-02-2003
		MX PA02001028 A	12-08-2002
		TW 230071 B	01-04-2005
		US 6551602 B1	22-04-2003
		ZA 200200552 A	26-03-2003
KR 100848800 B1	31-07-2008	AUCUN	
JP 2005272444 A	06-10-2005	AUCUN	
US 5078989 A	07-01-1992	AUCUN	