

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 26.03.04.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.09.05 Bulletin 05/39.

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 :

71 Demandeur(s) : AF CONSULTING — FR.

72 Inventeur(s) : FRUCTUS ALAIN EDOUARD.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 COMPOSITIONS POUR LIMITER LES RIDES DE LA PEAU PROVOQUEES PAR LES CONTRACTIONS DES
MUSCLES SOUS-CUTANES ET CONTENANT DU RESVERATROL ET/OU DE SES DERIVES.

57 Compositions cosmétiques, pharmaceutiques et der-
mo-pharmaceutiques destinées à prévenir et/ou lutter con-
tre les rides et les ridules de la peau provoquées et/ou
accentuées par les contractions des muscles sous-cutanés.

Parmi les causes de la formation des rides, il y a le
vieillessement intrinsèque génétique, accentué par des cau-
ses exogènes comme les radicaux libres, toutes ces causes
aboutissant à une rigidification des fibres de la peau et une
perte de souplesse. Les très nombreux mouvements de la
peau sous l'influence des mouvements des muscles sous-
cutanés, font que les fibres plus ou moins rigidifiées vont
former des ridules puis des rides qui auront tendance à de-
venir permanentes.

A côté des nombreuses préparations destinées à lutter
contre les causes du vieillissement et de l'établissement des
rides, la diminution des contractions des muscles sous-cu-
tanés apparaît comme une voie particulièrement intéres-
sante. La toxine botulique fonctionne bien dans cette
approche. Elle doit être injectée en sous-cutané, mais son
emploi est très délicat et réservé aux Dermatologues aver-
tis.

Le besoin s'est donc fait sentir de rechercher des molé-
cules ou extraits ayant une action par voie topique et d'une

plus grande sécurité d'emploi pour une utilisation sans ris-
que par les consommateurs.

La présente invention décrit la famille des stilbènes qui
présente cette étonnante propriété de réduction des con-
tractions musculaires, jusqu'alors non décrite pour cette fa-
mille chimique.

On décrit un test de co-culture nerf-muscle qui permet
de vérifier cette propriété d'inhibition des mouvement mus-
culaires, notamment pour le Resvératrol et ses oligomères,
analogues, glucosides et acétates.

L'invention décrit des compositions pour application sur
la peau et destinées à prévenir et/ou lutter contre la forma-
tion des rides et ridules de la peau en limitant les contrac-
tions des muscles sous-cutanés, et caractérisées par ce
qu'elles contiennent du Resvératrol, et/ou un ou plusieurs
oligomères et/ou analogues, et/ou leurs glucosides, et/ou
leurs acétates, et/ou un ou plusieurs extraits végétaux con-
tenant un ou plusieurs de ces éléments.



La présente invention concerne des compositions cosmétiques, pharmaceutiques, et dermo-cosmétiques destinées à prévenir et/ou lutter contre les rides et les ridules de la peau provoquées et/ou accentuées par les contractions des muscles sous-cutanées.

- 5 Ces compositions sont caractérisées en ce qu'elles contiennent du Resvératrol et/ou des oligomères et/ou analogues du Résvératrol, et /ou leurs glucosides et/ou leurs acétates correspondants et/ou un ou plusieurs extraits végétaux contenant un ou plusieurs de ces composants.

- La formation des rides est un sujet de recherches intenses et de débats animés parmi les
10 Dermatologues, Cosmétologues et Scientifiques intéressés par la biologie, la biochimie et la biomécanique de la peau.

Il est évident que le nombre et la profondeur des rides augmente avec l'âge, avec de très grandes différences d'un individu à l'autre, ce qui traduit une influence génétique sur ce que l'on appelle le vieillissement intrinsèque.

- 15 L'influence des rayonnement ultra-violets contenus dans la lumière solaire ou artificielle est également forte sur la formation des rides : c'est le photo-vieillissement.

- En effet les rayonnement UV, particulièrement les UV-A (310 à 400 nanomètres) pénètrent profondément dans la peau et entraînent une série de détériorations biochimiques, telles que la production d'une grande quantité de radicaux libres qui eux-même dégradent les
20 parois cellulaires, les enzymes et les protéines de structure extra-cellulaires (collagène, élastine, glycosamino-glycannes), ou intra-cellulaires (actine, kératine) ainsi que les éléments du noyau comme l'ADN. Les défenses anti-radicalaires peuvent être débordées, les dégradations sur tous ces éléments entraînant une série de dysfonctionnements et un affaiblissement de la peau. En particulier, on assiste à un durcissement des tissus de soutien
25 constitués de collagène car les fibres sont soudées entre elles par des réactions radicalaires et ces fibres ne peuvent plus coulisser les unes contre les autres, ceci ayant comme conséquence une perte de souplesse de ces tissus et donc de la peau.

- Par ailleurs, le vieillissement intrinsèque aggrave le phénomène, car les cellules se divisent moins, produisent d'une part moins de collagène nouveau, et d'autre part trop d'enzymes de
30 dégradation des collagènes et élastines.

Or la peau a besoin d'être souple et ferme, particulièrement au niveau du visage où les expressions se succèdent souvent à un rythme élevé, sous l'effet des mouvements des très nombreux muscles sous-cutanés. La peau est ainsi tendue et déformée très souvent et doit

reprendre sa forme initiale un très grand nombre de fois. Dès lors, on comprend que des cassures s'installent dans les tissus rigidifiés par les radicaux libres et par l'âge, cassures qui s'amplifient dans le temps en évoluant en ridules puis rides. De plus, ces mouvements ont toujours lieu aux mêmes endroits, ce qui explique que les rides se forment à ces endroits

5 sensibles comme par exemple le côté des yeux (rides de la patte d'oie), le front (rides du lion et plis horizontaux du front), le tour de la bouche et des lèvres, les joues, le bord des oreilles, le cou, la nuque.

Pour lutter contre la formation de ces rides, il y a tout l'arsenal mis en œuvre par les cosmétologues : un grand nombre de principes actifs protègent des rayonnements UV,

10 luttent contre l'excès de radicaux libres, régulent les taux d'enzymes de dégradation, ou stimulent la synthèse de collagène.

Une autre technique consiste à diminuer la vigueur des petits mouvements d'expression, par exemple en injectant de la toxine botulique dans ces muscles, ce qui les empêche de bouger. Ce produit est d'une manipulation très délicate et réservé à des professionnels très

15 avertis. Il existe donc un besoin de découvrir des produits qui agiraient de la même façon que la toxine botulique mais en application topique directement sur la peau, produits qui seraient d'un emploi plus sûr et donc possible directement par les gens eux-même.

On a découvert, d'une façon surprenante, qu'un certain nombre de molécules de la famille chimique des stilbènes possède cette propriété d'inhiber les contractions musculaires.

20 Les stilbènes sont une classe de biomolécules ayant un certain nombre de propriétés biologiques et qui sont assez répandus dans les végétaux. Le plus connu et le plus étudié est le Resvératrol, qui est le 3,4,5'-trihydroxy-stilbène, et que l'on trouve en quantités variables dans un grand nombre de végétaux. Un certain nombre de ces végétaux synthétisent également des oligomères du Resvératrol, définis comme oligostilbènes quand

25 ils ont une liaison stilbène, et stilbénoides quand des doubles liaisons stilbène sont impliquées dans une réaction de condensation. Ils peuvent également synthétiser des analogues du Resvératrol. On peut citer à titre d'exemples de la présente invention, les composés suivants : ϵ -Viniferine, R-Viniférine, R2-Viniférine, Anigopreissin A, Ampelopsin A et C, Amurensin I, J, K, L, et M, Balanocarpol, Betulifol A et B,

30 Canaliculatol, Caraganaphenol A, Cassigerol, Copalliferol A, Distichol, Flexuosol A, Gnetin C, E, H, I, et K, Heimiol A, Hemsleyanol A, B, C, D, E, et F, Heyneanol A, Hopéaphénol, Hopéaphénol A, Isohopeaphenol, Isohopéaphénol A, Isorhapontigenin, Kobophenol A et B, Miyabenol C, Pallidol 5, Parviflorol, Piceatannol, Piceid,

Rhapontigenin, Stemonoporol, Suffruticosol A et B, Vatacannabinol, Vatacanol A, B et C, Vatacaphenol A, α -Viniférine, Visitifuran A, Vitisin A, le 5,4'-dihydroxy-3-méthoxystilbène, et le 3,5-dihydroxy-4'-méthoxystilbène.

Le Resvératrol est revendiqué pour de nombreuses activités biologiques :

- 5 Anti-oxydant, « Action anti-oxydante du Resvératrol sur la lipoperoxydation » J.P. Blond et Al, Sciences des Aliments, 15 (1995), 347-358
 Anti-inflammatoire, «Molecular and cellular effects of Resveratrol in inflammation » J.Schwager et Al, MIS 2002, Rennes, France, 22-23 mai 2002
 Vaso-relaxant, "Endothelium-dependant vasodilatator effects of Resveratrol, a
10 natural phenolic component of red wines, in rat aorta" Orallo et Al, Cardiovascular pharmacology PA-56pp.127
Il est également revendiqué dans des brevets de produits de soin de la peau comme le brevet FR 2766176 (Caudalie) qui revendique les esters à partir de C4 de Resvératrol ou d'oligomères pour leur activité anti-radicalaire, anti-oxydante, vasoprotectrice. Le brevet
15 US 08/900,795 (Unilever) revendique la présence de Resvératrol pour empêcher la prolifération des kératinocytes et stimuler leur différenciation. Le brevet FR 2777186 (L'Oréal) revendique de 0,001 à 10% d'hydroxystilbènes et dérivés hydroxyalkylés pour stimuler la synthèse de collagène, stimuler la prolifération des fibroblastes, et inhiber l'expression des protéases et des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire. L'Oréal
20 revendique les mêmes composés dans les mêmes proportions dans le brevet FR 2777184 pour la réduction de l'adhésion des micro-organismes sur la peau et les muqueuses, et dans le brevet FR 2277183, l'augmentation de la desquamation de la peau et enfin dans le brevet FR 2796278 l'inhibition de la glycation des protéines. Le brevet FR 2778337 (INSERM) revendique les stilbènes polyhydroxylés, monomères ou polymères comme antagonistes
25 des ligands du récepteur des arylhydrocarbures. Le Brevet US 60/085,821 (Oklahoma Medical Reseach Foundation) revendique le Resvératrol et le Piceatannol comme inhibiteur de myéloperoxydase. Le Brevet FR 15098000 (Actichem) décrit le Resvératrol et ses oligomères comme inhibiteurs de l'enzyme 5- α Réductase.
L' ϵ -Viniférine qui est un dimère du Resvératrol, est citée dans la littérature scientifique
30 comme ayant un certain nombre d'activités biologiques :
 -Activité anti-bactérienne (Sultanbawa et al., Phytochemistry ; 26 ;3 ;1987 ;799-802)

- Activité anti-tumorale et hépatoprotectrice (Masayaoshi Ohyama et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters ; 9 ;1999 ;3057-3060)
- Anti-fongique (Bala A.E.A et al, Journal of Physiopathology ;Jan.2000, vol 148, n°1, pp 29-32)
- 5 -Inhibition de la croissance de cellules cancéreuses de poumon A 549, et induction de leur apoptose (Sheng-Zhi et Xu-Guang, Acta Academiae Medicinae Shanghai, Sept 1998, vol 25, n°5, pp 327-330)
- Protection des hépatocytes contre les agressions de CCl₄ (Oshima Y. et al, Experimentia ; vol 51 ; n°1 ; pp 63-66 ; 1995)
- 10 -Pouvoir cytotoxique et antimutagène, (Kim HJ et al., Arch.Pharm Res.2002 Jun ;25(3) :293-9)

L'ε-Viniférine est revendiquée dans des brevets (déjà cités) aux côtés du Resvératrol : (Caudalie, INSERM et Actichem). L'ε-Viniférine est également revendiquée dans le brevet FR 2 844 714 comme hormone-like et dans le brevet FR 2 844 714 pour prévenir et/ou

- 15 lutter contre des affections diverses de la peau et de ses annexes, affections comme la diminution de l'épaisseur, de la souplesse, de l'élasticité, de la fermeté de la peau, ou bien comme des infections microbiennes, comme l'excès de kératine, ou pour lutter contre la pollution ou la glycation.

Il a été constaté que le Resvératrol et les oligomères et analogues du Resvératrol,

- 20 notamment l'ε-Viniférine, et leurs acétates et leurs glucosides, et les extraits végétaux en contenant ont cette propriété particulière d'inhiber la contraction musculaire, propriété qui n'a jamais été décrite ni dans la littérature, ni dans les brevets pour ce type de molécule. Cette propriété est décrite ci-après et l'utilisation dans des compositions cosmétiques, pharmaceutiques et dermo-cosmétiques du Resvératrol et/ou des oligomères et/ou
- 25 analogues de Resvératrol, et/ou leurs glucosides, et/ou leurs acétates et les extraits végétaux en contenant, fait l'objet de la présente invention.

Un avantage de ces composés est que leur utilisation sur la peau est sans danger, pour autant qu'ils soient inclus dans des formulations suivant les règles habituelles de la cosmétique, la pharmacie ou la dermo-pharmacie.

- 30 On trouve des quantités variables de Resvératrol et de ses oligomères et analogues dans un grand nombre de végétaux (sous forme libre ou de glucosides), par exemple dans les végétaux suivants dont les extraits peuvent être utilisés dans le cadre de la présente invention :

- *Anigozanthos preissii*, *Arachis hypogaea*, *Balanocarpus zeylanicus*, *Caragana chamlagu*, *Caragana sinica*, *Carex fedia*, *Carex humilis*, *Carex kobomugi*, *Carex pendula*, *Carex pumila* Thunb, *Cyphostemma crotalarioides*, *Gnetum hainanense*, *Gnetum ula*, *Gnetum venosum*, *Hopea parviflora*, *Iris clarkei*, *Neobalanocarpus heimii*, *Paeonia lactiflora*, *Parthenocissus tricuspidata*, *Polygonum aviculare*, *Polygonum bistorta*, *Polygonum cuspidatum*, *Polygonum fagopyrum*, *Polygonum multiflorum*, *Rheum rhaponticum*, *Rumex bucephalophorus*, *Shorea disticha*, *Shorea hemsleyana*, *Sophora davidii*, *Sophora leachiana*, *Sophora nuttaliana*, *Vaccinium angustifolium*, *Vaccinium ashei*, *Vaccinium myrtillus*, *Vatica affinis*, *Vatica oblongifolia*, *Vatica rassak*, *Vitis amurensis*, *Vitis betulifolia*, *Vitis coignetiae*, *Vitis flexuosa*, *Vitis heyneana*, *Vitis lambrusca*, *Vitis quinquangularis*, *Vitis riparia*, *Vitis rupestris*, *Vitis vinifera silvestris*, *Vitis vinifera sativa*.

La co-culture nerf-muscle décrite par Arkanas V., Engel WK. dans l'article " New program for investigating adult human muscle grown aneurally in tissue culture" paru dans la revue *Neurology* 25 (1975) 58-67, est un modèle de culture qui permet de recréer une innervation des cellules musculaires striées humaines avec des explants de moelle épinière et de ganglions rachidiens d'embryons de rat. Après 21 jours de culture, les fibres musculaires formées se contractent spontanément.

Le modèle de co-culture nerf-muscle miniaturisé en plaques de 24 puits, développé par Bio Expertise Technologies (Steinschneider R., Laurent J-C., Miniaturised in-vitro nerve-muscle contractile culture model for screening of pharmaceuticals, 8-11 April 2002, 4th ADRITLF, Florence, Italie et Brevet PCT/FR 02 03794) est un modèle parfaitement adapté pour étudier l'influence de différents produits sur la fréquence des contractions musculaires.

Le Carisoprodol est utilisé en tant que contrôle positif de blocage de la fréquence de contractions musculaires.

On décrira ci-dessous une expérience réalisées avec un extrait végétal contenant du Resvératrol et des oligomères de Resvératrol, du Resvératrol pur, le l'-Viniférine pure et du triacétate de Resvératrol montrant leur influence sur ce modèle de co-culture nerf-muscle contractile. On décrira également des exemples de compositions de produits cosmétiques, pharmaceutiques et dermo-cosmétiques pour illustrer la présente invention, sans que ces exemples soient limitatifs de la présente invention.

Exemple d'extrait végétal contenant du Resvératrol et de l' ϵ -Viniférine : extrait de sarment de vigne.

On utilisera par exemple un extrait de sarment de vigne tel que préparé suivant le brevet FR2795965, et dont les caractéristiques principales sont les suivantes :

5 Poudre beige

Teneur en Resvératrol : 3%

Teneur en ϵ -Viniférine : 10%

Teneur en α -Viniférine : 0,1 à 1%

Cet extrait contient aussi de la R-Viniférine et de la R2-Viniférine.

10 Ce produit est insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'éthoxydiglycol et le butylène glycol.

Ce produit est appelé Resvératrox®3 dans l'expérience suivante et les exemples suivants.

D'autres types d'extraits de sarment de vigne peuvent être préparés avec une teneur totale en Resvératrol et/ou oligomères et/ou analogues de Resvératrol et/ou leurs glucosides et/ou

15 leurs acétates qui peut varier de 0,1% à 98%, préférentiellement de 0,5 à 40%.

Expérience :

Quatre produits sont testés à cinq concentrations sur des co-cultures nerf-muscle afin d'évaluer leur activité sur la modulation de la fréquence des contractions. Les cinq concentrations d'un même produit sont testées par incrémentation de la plus faible

20 concentration à la plus forte dans le même puits (protocole par incrémentation), et ceci est répété dans 3 puits distincts. La fréquence de contractions est évalué après 10 minutes d'incubation. Pour chacun des produits, l'incrémentatation est stoppée lorsque les contractions musculaires sont bloquées.

1. Isolement et innervation des cellules musculaires humaines. Les cellules musculaires
25 humaines (cellules satellites) utilisées sont issues de prélèvements de muscles striés sains ensemencés dans des plaques de cultures de 24 puits (1,8 cm² de surface). Afin d'obtenir un modèle de culture contractile, des explants de moelle épinière d'embryon de rat contenant les ganglions rachidiens sont déposés sur la monocouche de cellules musculaires.

30 La croissance des neurites est visible en dehors de l'explant de moelle épinière après un jour de culture. Les premières contractions des fibres musculaires sont observées après 5 à 6 jours de co-culture, et après trois semaines toutes les fibres musculaires au voisinage des explants se contractent. Les co-cultures sont utilisées après 21 jours, quand les fibres

musculaires sont striées et présentent des jonctions neuromusculaires matures différenciées.

2. Produits à l'essai :

Resvératrox®3 dosé à 3% de Resvératrol

5 Resvératrol pur à 95%

Triacétate de Resvératrol

ϵ -Viniférine pure à 90%

3. Test de solubilité des produits et préparation des produits à l'essai.

Tous les produits à tester sont solubles dans le DMSO à 10%p/v.

10 Pour chaque produit, une solution mère a été préparée à 10%(p/v) dans le DMSO. Une gamme de dilution en cascade a été préparée dans le DMSO (10%, 5%, 2%, 1%, 0,5%). Chacune de ces solutions est ensuite diluée au 1/167 dans le milieu de culture pour avoir les produits à une concentration 6X. Ces solutions sont préchauffées au bain-marie à 37°C avant d'être dilués au 1/6 dans le puits de culture (100µl dans 500µl du puits de culture)

15 pour avoir les produits à leur concentration finale.

La dilution du DMSO dans le milieu de culture au 1/1000 est identique pour chaque concentration à l'essai et est non cytotoxique pour les cellules neuronales.

4. Quantification de la modulation de fréquence de contractions musculaires.

Chaque produit est testé sur 3 puits distincts. La plus faible concentration est testée en premier. Pour chaque puits de culture sélectionné, une fibre musculaire montrant des contractions régulières est référencées, ses coordonnées (x,y) dans le puits de culture sont enregistrées grâce à un logiciel d'analyses d'images.

Le nombre de contractions est comptabilisé pendant 30 secondes (fréquence pré-incubation). Sans bouger la platine du microscope, la plus faible concentration du produit est ajoutée dans le puits de culture. Après 10 minutes d'incubation, le nombre de contractions est à nouveau comptabilisé pendant 30 secondes.

Si les contractions musculaires ne se bloquent pas pour au moins 2 fibres sur 3, le produit est éliminé par lavage du puits de culture avec du milieu de culture frais. Puis le produit est ajouté à sa concentration supérieure et les fréquences de contractions sont comptées après 10 minutes d'incubation. Si les contractions musculaires se bloquent pour au moins 2 fibres sur 3, l'incrément des concentrations et le criblage sont validés.

Pour le DMSO, solvant de dilution des produits en test à 0,1% dans le milieu de culture, après 10 minutes d'incubation, les puits de culture sont lavés avec du milieu frais. Puis du

DMSO 0,1% est incubé de nouveau pendant 10 minutes et le nombre de contractions est à nouveau comptabilisé pendant 30 secondes. Cette étape est répétée pour chaque temps d'analyse de 10 minutes correspondant aux 5 concentrations de chaque produit à l'essai soit 50 minutes.

- 5 5.Présentation, normalisation et validation des résultats. Les résultats sont donnés sous forme de tableaux et sont exprimés en pourcentage de contractions musculaires par rapport aux contractions avant incubation du produit (exprimées à 100%).

L'analyse des fréquences des contractions musculaires révèle une tendance lorsque au moins 2 fibres sur 3 présentent le même effet selon la gamme de modulation suivante :

- 10 -lorsque la fréquence de contractions est non modifiée, elle est notée 0 (pourcentage de contractions supérieur ou égale à 80% par rapport à la fréquence de pré-incubation avant l'ajout du produit).
- Lorsque la fréquence de contractions est inférieure à 80% par rapport à la fréquence de pré-incubation avant ajout du produit, on parle de **diminution** de fréquence de contractions
- 15 . Lorsque la fréquence de contractions est nulle, il y a **blocage** des contractions.
- Pour l'ensemble des tests, les contrôles de validité du test sont :
- le blocage des contractions musculaires par le carisoprodol
- la maintien de la fréquence de contractions avec le DMSO, solvant de dilution des produits à tester à 0,1% dans le milieu de culture.

- 20 6. Résultats de l'expérience.(Dans les tableaux suivants, NE signifie que le test n'a pas été effectué à cette concentration ou à ce temps vu le résultat précédent).

Tableau 1 des résultats : validation.

Molécules testées	[C]	Puits	Pourcentage %					Modulation de la fréquence des contractions				
			10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
			Après changement de milieu					Après changement de milieu				
Milieu + DMSO 1/1000		a	86	95	125	91	80	0	0	0	0	0
		b	96	157	112	118	120	0	0	0	0	0
		c	69	119	117	140	98	-	0	0	0	0
Carisoprodol	1.10-3 M	a	0	NE				Blocage	NE			
		b	0					Blocage				
		c	0					Blocage				

On voit que le milieu n'influence pas la fréquence de contraction et que le Carisoprodol bloque les contractions à la concentration utilisée (1.10-3M). L'expérience est donc validée.

Tableau 2 des résultats : test du Resvératrox®3

5

		Pourcentage %					Modulation de la fréquence des contractions				
		C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5
Produit testé	N° puits	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01
Resvératrox®3	a	120	135	76	0	NE	0	0	-	Blocage	NE
	b	111	122	82	62	NE	0	0	0	-	NE
	c	120	32	54	0	NE	0	-	-	Blocage	NE

Cette expérience montre que le Resvératrox®3 diminue la fréquence de contraction dès la concentration C3 (0,002%) et bloque les contractions à la concentration C4 (0,005%).

Tableau 3 des résultats : test du Resvératrol pur à 95% :

10

		Pourcentage %					Modulation de la fréquence des contractions				
		C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5
Produit testé	N° puits	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01
Resvératrol 95%	a	19	0	NE	NE	NE	-	Blocage	NE	NE	NE
	b	84	0	NE	NE	NE	0	Blocage	NE	NE	NE
	c	123	80	NE	NE	NE	0	0	NE	NE	NE

Le Resvératrol bloque les contractions dès la concentration C2 (0,001%).

Tableau 4 des résultats : test du Triacétate de Resvératrol.

15

		Pourcentage %					Modulation de la fréquence des contractions				
		C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5
Produit testé	N° puits	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01
Resvératrol Triacétate	a	98	0	0	NE	NE	0	Blocage	Blocage	NE	NE
	b	133	71	0	NE	NE	0	-	Blocage	NE	NE
	c	115	40	0	NE	NE	0	-	Blocage	NE	NE

Cette expérience montre que le Triacétate de Resvératrol diminue les contractions à la concentration C2 (0,001%) et les bloque à C3 (0,002%).

Tableau 5 des résultats : test de l'ε-Viniférine pure à 95%.

		Pourcentage %					Modulation de la fréquence des contractions				
		C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5
Produit testé	N° puits	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01
ε-Viniférine 95%	a	98	0	0	NE	NE	0	Blocage	Blocage	NE	NE
	b	133	71	0	NE	NE	0	-	Blocage	NE	NE
	c	115	40	0	NE	NE	0	-	Blocage	NE	NE

L'ε-Viniférine diminue les contractions à la concentration C2 (0,001%) et les bloque à la concentration C3 (0,002%).

Ces expériences montrent que l'extrait de sarment de vigne contenant du Resvératrol (Resvéatreox®3), le Resvératrol, le Triacétate de Resvératrol et l'ε-Viniférine diminuent

5 puis bloquent les contractions musculaires.

Autre forme de l'extrait de sarment de vigne.

Afin de rendre le Resvéatrox® hydrodispersible et donc plus facile à introduire dans des compositions cosmétiques, pharmaceutiques et/ou dermo-cosmétiques, on lui fera subir le traitement suivant :

10 On dissout 20g de Resvéatrox® dans 20g d'alcool éthylique absolu.

Par ailleurs on mélange 2g d'un acrylate de sodium (Simugel®) dans 58 g d'eau.

On mélange lentement le premier mélange au second et on soumet le tout à une lyophilisation classique suivant les règles de l'art.

On obtient une poudre facile à disperser dans de l'eau ou dans une émulsion.

15 On appelle cette poudre : Resvéatrox® L.

Ce produit contient 90% de Resvéatrox®.

Dans une variante, on peut remplacer l'acrylate de sodium par un sucre complexe comme par exemple l'inuline.

Les compositions cosmétiques, pharmaceutiques et dermo-cosmétiques de la présente invention peuvent se présenter sous forme appropriée suivant les règles de l'art en usage, en autre sous forme de liquides, de pâtes, de crèmes, d'émulsions, de lotions, d'huiles, de gels, de masques, de solides, de poudres, de sticks, de sprays, d'aérosols, présentées dans des contenants adéquats tels que flacons, bouteilles, pots, boîtes, ampoules, gélules, crayons, porte-sticks ou sur des supports tels que les lingettes imprégnées ou les galets

20 constitués d'un support non-tissé enduit d'une émulsion lyophilisée.

Les compositions cosmétiques, pharmaceutiques et dermo-cosmétiques de la présente invention peuvent être composées d'émulsion huile/eau, d'émulsion eau/huile, d'émulsion à phases gémellaires, de micro-émulsion, d'émulsion PIT, de nano-émulsion, d'émulsion multiple eau/huile/eau ou huile/eau/huile, de pseudo-émulsion (dispersion stable de deux

30 phases non miscibles au moyen de gélifiants), de gel aqueux, de gel gras, de gel hydro-alcoolique, de phase grasse, de suspension, de savon solide ou liquide, de solution moussante, de gel ou d'émulsion lyophilisée, ou d'une des formes précédentes contenant de micro-capsules, des nano-capsules, des liposomes.

Les compositions de la présente invention dans le cas d'une application cosmétique ou pharmaceutique ou dermo-cosmétique peuvent donc comprendre en outre les adjuvants cosmétiques ou pharmaceutiques ou dermo-cosmétiques classiquement mis en œuvre comme des composants de phase huileuse, des gélifiants, des émulsionnants, des

- 5 électrolytes, des humectants, des séquestrants, des émoullients, des agents hydratants, des agents filmogènes, des pigments insolubles, des colorants, des filtres solaires, des principes actifs ou tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétologie, pharmacie et dermato-cosmétologie .

- Dans les compositions faisant l'objet de la présente invention, la teneur en Resvératrol
10 et/ou oligomères et/ou analogues du Resvératrol, et/ou leurs glucosides, et/ou leurs acétates peuvent être présents dans la proportion de 0,001% à 40%. Quand le Resvératrol et/ou oligomères et/ou analogues du Resvératrol, et/ou leurs glucosides, et/ou leurs acétates sont contenus dans un extrait végétal ou un mélange d'extraits végétaux, les compositions de la présente invention peuvent en contenir de 0,01% à 80%.

- 15 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention pourront apparaître dans les exemples qui suivent, et sont donnés à titre purement illustratif et nullement limitatif.

Exemple 1. Crème de soin visage anti-rides.

On prépare la phase grasse suivante :

	Arachidyl Alcohol & Behenyl Alcohol & Arachidyl Glucoside	4g
20	Huile de Jojoba	4g
	Caprylic/Capric Triglycerides	4g
	Esters de Jojoba	1g
	Polyisobutène Hydrogéné	4g
	Isocetyl Stearate	4g
25	Cetyl ricinoleate	4g
	Beurre d'illipé	1g
	Huile de silicone (Phenyl Trimethicone)	5g
	Huile de silicone (Dimethicone)	2g
	Dipentaerythrityl Hexacaprylate/Hexacaprinate	3g
30	Ce mélange est porté à 70°C et bien homogénéisé.	

Par ailleurs, on prépare la phase aqueuse suivante :

Eau purifiée	Q.S.100g
Tetrasodium EDTA	0,05g

	Glyceryl Polymethacrylate/Propylene Glycol	5g
	Cellulose	2g
	Billes de silice enrobées d'oxydes métalliques	1g
	Sodium Acryloyldimethyltaurate Copolymer &	
5	Isohexadecane & Polysorbate 80	1.25g
	Hyaluronate de sodium	0.1g
Tous les ingrédients de la phase aqueuse sont dissous dans l'eau et l'ensemble est porté à 70°C.		

La phase grasse, homogène et chauffée à 70°C, est versée lentement sur la phase aqueuse portée à la même température, sous agitation assez vive. L'agitation est maintenue pendant 10 minutes après la fin de l'introduction de la phase grasse. L'émulsion huile dans eau se forme.

On prépare par ailleurs le mélange suivant :

	Resvératrox®3	6g
15	Butylène glycol	30g

Le Resvératrox®3 est dissout dans le butylène glycol sous agitation vigoureuse. Le mélange est ensuite ajouté à l'émulsion encore chaude.

Ensuite, l'émulsion est refroidie sous agitation modérée.

Quand la température atteint 40°C, on ajoute successivement sous agitation modérée:

20	Mélange de parabens (conservateurs) :	0.15g
	Parfum	0.45g

Après homogénéisation, l'émulsion est refroidie jusqu'à 30°C sous agitation lente.

On obtient ainsi une émulsion blanche de consistance agréable, dont l'application sur le visage et le cou limite la formation de ridules et des rides de la peau provoquées ou

25 accentuées par les contractions des muscles sous-cutanés et les plis d'expression.

Exemple 2. Crème visage et corps.

La phase grasse est constituée de :

	Dimethicone Copolyol & Caprylic/Capric Triglycerides	3g
	Isodecyl Neopentanoate	5g
30	Polyisobutène Hydrogéné	5g
	Caprylic/Capric Triglycerides	5g
	Huile de Jojoba	5g
	Alcool Cétyle	1g

- | | | |
|----|--|----------|
| | Acide Stéarique | 1g |
| | Cire d'abeilles | 1g |
| | Stéarate de Glycérol | 0.5g |
| | Huile de silicone (Dimethicone) | 2g |
| 5 | Cette phase grasse est chauffée à 70°C et bien homogénéisée. | |
| | Par ailleurs on prépare la phase aqueuse suivante : | |
| | Eau purifiée | Q.S.100g |
| | Tetrasodium EDTA | 0.05g |
| | Glycérine | 3g |
| 10 | Sorbitol | 2g |
| | Carbomer | 0.25g |
| | Gomme Xanthane | 0.2g |
| | Biosaccharide Gum-1 | 0.5g |
| | Polyéthylène Glycol 400 | 2g |
| 15 | Méthyl Paraben | 0.25g |
| | Propyl Paraben | 0.15g |
| | Soude à 10% | 0.5g |
| | Tous les ingrédients de la phase aqueuse sont dissous dans l'eau et l'ensemble est porté à 70°C. | |
| 20 | La phase grasse, homogène et chauffée à 70°C, est versée lentement sur la phase aqueuse portée à la même température, sous agitation assez vive. L'agitation est maintenue pendant 10 minutes après la fin de l'introduction de la phase grasse. L'émulsion huile dans eau se forme. | |
| | On ajoute alors sous agitation vigoureuse le mélange suivant préalablement homogénéisé : | |
| 25 | Resvératrox®3 | 4g |
| | Ethoxydiglycol | 10g |
| | Ensuite, l'émulsion est refroidie sous agitation modérée. | |
| | Quand la température atteint 40°C, on ajoute sous agitation modérée: | |
| | Parfum | 0.35g |
| 30 | Après homogénéisation, l'émulsion est refroidie jusqu'à 30°C sous agitation lente. | |
| | On obtient une crème blanche, onctueuse, au touché très frais, pour lutter contre les effets des plissements fréquents de la peau du visage, du cou ou de toute autre partie du corps. | |

Exemple 3. Emulsion Huile/Eau à phases lamellaires.

La phase grasse est constituée de :

Cetearyl Alcohol & Cetearyl Glucoside	6g
Octyl Stearate	2g
Cire d'abeilles	1.5g
5 Propylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate	2.5g
Huile de Jojoba	4g
Beurre de Karité	4g
Huile de silicone (Diméthicone)	2g

Cette phase grasse est chauffée à 80°C et bien homogénéisée.

- 10 Par ailleurs on prépare la phase aqueuse suivante :

Eau purifiée	Q.S.100g
Tetrasodium EDTA	0.05g
Glyceryl Polymethacrylate & Propylene Glycol	10g
Polyéthylène Glycol 400	2g
15 Méthylparaben	0.25g
Propylparaben	0.15g
O-Cymen-5-ol	0.1g

Tous les ingrédients de la phase aqueuse sont dissous dans l'eau et l'ensemble est porté à 80°C.

- 20 La phase grasse, homogène et chauffée à 80°C, est versée lentement sur la phase aqueuse portée à la même température, sous agitation assez vive. L'agitation est maintenue pendant 10 minutes après la fin de l'introduction de la phase grasse. L'émulsion huile dans eau se forme.

On ajoute ensuite le mélange suivant :

25 Extrait de Polygonum cuspidatum dosé à 20% de Resvératrol	1g
Propylène glycol	5g

Ensuite, l'émulsion est refroidie sous agitation modérée.

Quand la température atteint 40°C, on ajoute sous agitation modérée:

Parfum	0.35%
--------	-------

- 30 Après homogénéisation, l'émulsion est refroidie jusqu'à 30°C sous agitation lente.

On obtient une crème très onctueuse, à phases lamellaires, qui peuvent faciliter la pénétration du principe actif. Elle convient parfaitement pour diminuer les contractions des

muscles sous-jacents de la peau. Elle peut être appliquée sur le visage ou sur n'importe quelle partie du corps.

Exemple 4 : produit de soin pour les lèvres et le tour des lèvres

On fait fondre à 80°C les composants suivants :

5	Cire d'abeilles blanche	8g
	Ozokérite	6g
	Triglycérides capriques/Capryliques	21g
	Cire de Carnauba	5g
	Cire de Candellila	7g
10	Alcool Cétylique	10g
	Huile de Ricin	34,49g
	Triacétate de Resvératrol	5g
	Acétate de Tocophérol	0,5g
	Pigment nacré Mica/Dioxyde de Titane	2g
15	Laque d'aluminium du colorant CI 15985	0,01g
	Laque d'aluminium du colorant CI 45410	0,5
	Arôme naturel	0,5g

La masse fondue est ensuite coulée dans des moules appropriés (pour donner une forme de bâton), refroidie puis démoulée. On obtient des sticks dont l'application est utile pour

- 20 diminuer les petites contractions musculaires et donc la formation de rides et ridules des lèvres et du contour des lèvres.

Dans la formule de ce stick, on peut augmenter la proportion de colorants au détriment de la phase grasse pour obtenir un maquillage (appelé rouge à lèvres) également pour diminuer les contractions musculaires des lèvres et du contour des lèvres et donc les ridules

- 25 et rides qui en découlent.

Exemple 5 : fond de teint traitant.

On prépare la phase grasse suivante :

	Alcool Cétylique	1g
	Huile de silicone	4g
30	Glycéryl Stéarate	1g
	Acide Stéarique	1g
	Acétate de Tocophérol	0,5g
	Huile de Jojoba	3g

Perfluoro Polymethyl Isopropyl Ether	0,5g
Cétearyl Octanoate	6g
Diisostéaryl Malate	8g

Cette phase grasse est chauffée à 80°C et bien homogénéisée.

- 5 Par ailleurs on prépare la phase aqueuse suivante :

Eau purifiée	Q.S.100g
Tetrasodium EDTA	0,05g
Déhydroacétate de sodium	0,2g
Gomme Xanthane	0,3g

- 10 Tous les ingrédients de la phase aqueuse sont dissous dans l'eau et l'ensemble est porté à 80°C.

La phase grasse, homogène et chauffée à 80°C, est versée lentement sur la phase aqueuse portée à la même température, sous agitation assez vive. L'agitation est maintenue pendant 10 minutes après la fin de l'introduction de la phase grasse. L'émulsion huile dans eau se

- 15 forme.

On ajoute ensuite les pigments et le talc que l'on mélange énergiquement à chaud :

Oxyde de Titane	6,3g
Mélange oxyde de fer jaune et talc	4,1g
Mélange oxyde de fer rouge et talc	0,2g
20 Mélange oxyde de fer brun et talc	1,5g
Talc	5g

Quand l'émulsion colorée est parfaitement homogène, on commence le refroidissement sous agitation modérée.

Quand la température est d'environ 45°C, on ajoute les mélanges suivants bien

- 25 homogénéisés :

Polyéthylène Glycol 400	2g
Méthyl Paraben	0,25g
Propyl Paraben	0,15g
Bronopol	0,1g
30 Alcool Dichlorobenzylrique	0,12g

Puis :

Butylène Glycol	5g
ε-Viniférine à 90%	0,2g

Après bonne homogénéisation et quand la température atteint 40°C, on ajoute sous agitation modérée:

Parfum 0.35%

Après homogénéisation, l'émulsion est refroidie jusqu'à 30°C sous agitation lente.

- 5 On obtient un fond de teint pour le maquillage traitant du visage ou d'autres parties du corps, limitant les contractions musculaires et donc les plis de la peau et par là-même la formation et/ou l'accentuation des ridules et des rides.

Exemple 6. Produit de protection solaire.

On prépare la phase grasse suivante :

10	Cetyl Dimethicone Copolyol	4g
	Polysorbate 20	0,2g
	Huile de Jojoba	1g
	Ozokérite	2g
	Isostearyl Neopentanoate	4g
15	Octyl Methoxycinnamate	8g
	Butyl Methoxydibenzoylmethane	2g
	4-Methyl Benzyldene Camphre	3g
	Acétate de Tocophérol	0,5g

- 20 Cette phase grasse est chauffée à 75°C jusqu'à homogénéisation, puis on la laisse refroidir jusqu'à 60°C.

On prépare la phase aqueuse suivante :

	Eau déminéralisée	Q.S.100g
	Sclerotium Gum	0,2g
	Tetrasodium EDTA	0,05g
25	Chlorure de Sodium	0,8g
	Polyéthylène Glycol 400	2g
	Méthyl Paraben	0,25g
	Propyl Paraben	0,1g
	Biosol	0,1g

- 30 On chauffe la phase aqueuse à 60°C. On la verse ensuite lentement sous agitation vigoureuse dans la phase grasse à la même température. On agite à cette température environ 20 minutes. L'émulsion eau dans silicone se forme. Ensuite, on refroidit sous agitation douce.

Quand la température est de 40°C, on ajoute le mélange suivant :

Butylène Glycol	5g
Resvératrol à 95%	0,1g

On homogénéise puis on ajoute :

- 5 Parfum 0,5g

On homogénéise puis on laisse refroidir jusqu'à température ambiante.

On obtient une crème solaire d'indice de protection moyen, qui va limiter les contractions du visage de la peau du visage, notamment autour des yeux sous l'influence des rayons du soleil en même temps qu'elle offre une bonne protection contre les UVB et les UVA.

- 10 On peut également préparer suivant les principes connus de l'homme de l'art, des compositions de protection solaire pour les autres parties du corps, notamment pour les lèvres et le contour des lèvres, et contenant des principes actifs décrits dans la présente invention et destinés à limiter les contractions musculaires.

Revendications

- 1) Compositions cosmétiques, pharmaceutiques et dermo-cosmétiques destinées à prévenir et/ou lutter contre la formation des ridules et des rides de la peau en limitant les contractions des muscles sous-cutanés, et caractérisés par ce qu'elles contiennent du
 5 Resvératrol et/ou un ou plusieurs oligomères et/ou analogues de Resvératrol, et/ou leurs glucosides, et/ou leurs acétates, et/ou un ou plusieurs extraits végétaux contenant un ou plusieurs de ces éléments.
- 2) Compositions suivant la revendication 1 et caractérisées en ce qu'elles contiennent du Resvératrol et/ou les oligomères et/ou analogues de Resvératrol, et/ou leurs
 10 glucosides et/ou leurs acétates dans la proportion de 0,001% à 40%.
- 3). Compositions suivant les revendications 1 et 2, caractérisées par le fait qu'elles contiennent un extrait végétal ou un mélange d'extraits végétaux contenant du Resvératrol et/ou un ou plusieurs oligomères et/ou analogues de Resvératrol et/ou leurs glucosides, et/ou leurs acétates dans la proportion de 0,01 à 80%.
- 15 4). Compositions suivant les revendications 1 à 3 caractérisées par ce qu'elles contiennent des extraits végétaux (seuls ou en mélange) qui sont choisis parmi les extraits suivants :
 - Anigozanthos preissii, Arachis hypogaea, Balanocarpus zeylanicus, Caragana chamlagu, Caragana sinica, Carex fedia, Carex humilis, Carex kobomugi, Carex pendula, Carex pumila Thunb, Cyphostemma crotalarioides, Gnetum hainanense, Gnetum ula, Gnetum venosum, Hopea parviflora, Iris clarkei, Neobalanocarpus heimii, Paeonia lactiflora, Parthenocissus tricuspidata, Polygonum aviculare, Polygonum bistorta, Polygonum cuspidatum, Polygonum fagopyrum, Polygonum multiflorum, Rheum rhaponticum, Rumex bucephalophorus, Shorea disticha, Shorea hemsleyana, Sophora davidii, Sophora leachiana, Sophora nuttaliana, Vaccinium angustifolium, Vaccinium ashei, Vaccinium myrtillus, , Vatica affinis, Vatica oblongifolia, Vatica rassak, Vitis amurensis, Vitis betulifolia, Vitis coignetiae Vitis flexuosa, Vitis heyneana, Vitis lambrusca, Vitis quinquangularis, Vitis riparia, Vitis rupestris, Vitis vinifera silvestris, Vitis vinifera sativa.
- 20 5). Compositions suivant les revendications 1 à 4 caractérisées par ce qu'elles contiennent des oligomères du Resvératrol, définis comme oligostilbènes quand ils ont une liaison stilbène, et stilbénoides quand des doubles liaisons stilbène sont impliquées dans une réaction de condensation, et des analogues du Resvaratrol pouvant
- 25 30

- comprendre les composés suivants : ϵ -Viniferine, R-Viniférine, R2-Viniférine, Anigopreissin A, Ampelopsin A et C, Amurensin I, J, K, L, et M, Balanocarpol, Betulifol A et B, Canaliculatol, Caraganaphenol A, Cassigerol, Copalliferol A, Distichol, Flexuosol A, Gnetin C, E, H, I, et K, Heimiol A, Hemsleyanol A, B, C, D, E, et F, Heyneanol A, Hopéaphénol, Hopéaphénol A, Isohopeaphenol, Isohopéaphénol A, Isorhapontigenin, Kobophenol A et B, Miyabenol C, Pallidol 5, Parviflorol, Piceatannol, Piceid, Rhapontigenin, Stemonoporol, Suffruticosol A et B, Vaticaffinol, Vaticanol A, B et C, Vaticaphenol A, α -Viniférine, Visitifuran A, Vitisin A, le 5,4'-dihydroxy-3-méthoxystilbène, et le 3,5-dihydroxy-4'-méthoxystilbène.
- 6). Compositions suivant les revendications 1 à 5, et caractérisées par le fait que l'extrait végétal est un extrait de sarment de vigne contenant de 0,1% à 98% de Resvératrol et/ou d'oligomères et/ou d'analogues de Resvératrol et/ou de leurs glucosides, et/ou de leurs acétates et préférentiellement de 0,5 à 40%.
- 7) Compositions suivant les revendications 1 à 6, caractérisées par ce qu'elles sont destinées aux soins et/ou aux maquillages traitants du visage et du cou.
- 8) Compositions suivant les revendications 1 à 6, caractérisées par ce qu'elles sont destinées aux soins et/ou aux maquillages traitant du corps;
- 9) Compositions suivant les revendications 1 à 6, caractérisées par ce qu'elles sont destinées aux soins et/ou aux maquillages traitants des lèvres et du contour des lèvres.
- 10) Compositions suivant les revendications 1 à 9, caractérisées par ce qu'elles sont destinées à la protection solaire de la peau.
- 11) Compositions cosmétiques, pharmaceutiques et dermo-cosmétiques suivant les revendications 1 à 10 et caractérisées par le fait qu'elles peuvent se présenter sous forme de liquides, de pâtes, de crèmes, d'émulsions, de lotions, d'huiles, de gels, de masques, de solides, de poudres, de sticks, de sprays, d'aérosols, et présentées dans des contenants adéquats tels que flacons, bouteilles, pots, boîtes, ampoules, gélules, crayons, porte-sticks ou sur des supports tels que les lingettes imprégnée ou les galets constituées d'un support non-tissé enduit d'une émulsion lyophilisée.
- 12) Compositions cosmétiques, pharmaceutiques et dermo-cosmétiques suivant les revendications 1 à 11 et caractérisées par le fait qu'elles peuvent être composées d'émulsion huile/eau, d'émulsion eau/huile, d'émulsion à phases gémellaires, de micro-émulsion, d'émulsion PIT, de nano-émulsion, d'émulsion multiple eau/huile/eau ou huile/eau/huile, de pseudo-émulsion (dispersion stable de deux phases non miscibles au

moyen de gélifiants), de gel aqueux, de gel gras, de gel hydro-alcoolique, de phase grasse, de suspension, de savon solide ou liquide, de solution moussante, de gel ou d'émulsion lyophilisée et/ou d'une des formes précédentes contenant de micro-capsules, des nano-capsules, des liposomes.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 652694
FR 0403118

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	US 6 358 517 B1 (S.PILLAI ET AL.) 19 mars 2002 (2002-03-19) * revendications 1-3; exemple 4 * -----	1-12	A61K7/48
X	WO 01/30336 A (PHARMASCIENCE) 3 mai 2001 (2001-05-03) * revendications 1-46; exemples 5,6 * -----	1-12	
X	EP 1 064 931 A (L'ORÉAL) 3 janvier 2001 (2001-01-03) * revendications 1-29; exemple 2 * -----	1-12	
X	WO 03/055444 A (AVON PRODUCTS) 10 juillet 2003 (2003-07-10) * revendications 1-18,26,28,33 * -----	1-12	
X	EP 1 175 888 A (L'ORÉAL) 30 janvier 2002 (2002-01-30) * revendications 1-18; exemples 1,2 * -----	1-12	
X	DATABASE WPI Week 200332 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2003-335939 XP002303471 & JP 2002 293736 A (SUNSTAR) 9 octobre 2002 (2002-10-09) * abrégé * -----	1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
D,X	WO 99/04747 A (UNILEVER) 4 février 1999 (1999-02-04) * revendications 1-6; exemples 6-11 * -----	1-12	A61K
D,E	FR 2 844 714 A (AF CONSULTING) 26 mars 2004 (2004-03-26) * le document en entier * -----	1-12	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 novembre 2004		Willekens, G	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>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</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> </div> </div>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0403118 FA 652694**

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 02-11-2004

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
US 6358517	B1	19-03-2002	AU 7784800 A	08-05-2001
			CA 2388303 A1	03-05-2001
			CN 1382035 T	27-11-2002
			WO 0130314 A1	03-05-2001
			EP 1221935 A1	17-07-2002
			JP 2003512412 T	02-04-2003
			ZA 200202684 A	07-04-2003

WO 0130336	A	03-05-2001	US 6414037 B1	02-07-2002
			CA 2389167 A1	03-05-2001
			EP 1239849 A2	18-09-2002
			WO 0130336 A2	03-05-2001
			US 2002173472 A1	21-11-2002

EP 1064931	A	03-01-2001	FR 2795643 A1	05-01-2001
			CA 2312528 A1	02-01-2001
			EP 1064931 A1	03-01-2001
			JP 2001048722 A	20-02-2001
			US 2003031693 A1	13-02-2003
			US 6440433 B1	27-08-2002

WO 03055444	A	10-07-2003	US 2003118617 A1	26-06-2003
			WO 03055444 A2	10-07-2003

EP 1175888	A	30-01-2002	FR 2812195 A1	01-02-2002
			CA 2354107 A1	28-01-2002
			EP 1175888 A2	30-01-2002
			JP 2002080372 A	19-03-2002
			US 2002051799 A1	02-05-2002

JP 2002293736	A	09-10-2002	AUCUN	

WO 9904747	A	04-02-1999	AU 730825 B2	15-03-2001
			AU 8858498 A	16-02-1999
			BR 9810810 A	12-09-2000
			CA 2299458 A1	04-02-1999
			CN 1327380 T	19-12-2001
			DE 69815099 D1	03-07-2003
			DE 69815099 T2	18-12-2003
			WO 9904747 A2	04-02-1999
			EP 0980235 A2	23-02-2000
			ES 2200362 T3	01-03-2004
			HK 1024417 A1	17-10-2003
			ID 23932 A	02-06-2000
			JP 2001510777 T	07-08-2001
			PL 338451 A1	06-11-2000

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0403118 FA 652694**

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 **02-11-2004**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9904747	A		RU 2203036 C2	27-04-2003
			TW 480178 B	21-03-2002
			US 6270780 B1	07-08-2001
			ZA 9806039 A	10-01-2000

FR 2844714	A	26-03-2004	FR 2844714 A1	26-03-2004
			WO 2004026222 A2	01-04-2004

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82