

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 891 148**

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

②1 N° d'enregistrement national : **05 09767**

⑤1 Int Cl^B : **A 61 K 36/898** (2006.01), A 61 K 31/351, 31/21, 8/97,
8/49, 8/35, A 61 Q 19/08, 19/00

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 23.09.05.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.03.07 Bulletin 07/13.

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) : *CHANEL PARFUMS BEAUTE Société
par actions simplifiée — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : MAESTRO YANNICK, LASSERRE
CHRISTELLE et BERGIA DANIEL.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤4 **EXTRAIT DE VANILLE, SON PROCÉDE D'OBTENTION, ET COMPOSITION COSMÉTIQUE OU
DERMATOLOGIQUE LE CONTENANT.**

⑤7 L'invention concerne un extrait de vanille provenant
d'au moins une espèce de Vanillier (famille des Orchida-
cées), son procédé d'obtention, une composition cosméti-
que ou dermatologique le contenant, ainsi que son
utilisation en tant qu'agent actif polyfonctionnel dans une
composition cosmétique ou dermatologique, pour la pré-
vention et/ou le traitement d'altérations de la peau dus, no-
tamment, au vieillissement, à des mécanismes
physiologiques liés au vieillissement ou à des troubles ap-
parentés à ces mécanismes.

FR 2 891 148 - A1



5 L'invention concerne un nouvel extrait de vanille provenant d'au moins une espèce de Vanillier (famille des Orchidacées), son procédé d'obtention, une composition cosmétique ou dermatologique le contenant, ainsi que son utilisation en tant qu'agent actif polyfonctionnel dans une composition cosmétique ou dermatologique, pour la prévention et/ou le traitement d'altérations
10 de la peau dus, notamment, au vieillissement ou à des mécanismes physiologiques liés au vieillissement ou à des troubles apparentés à ces mécanismes.

La peau est principalement constituée de trois couches, à savoir, en partant de la plus superficielle, l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

15 L'épiderme contribue largement à assurer la protection de la peau et à en maintenir la trophicité.

Le vieillissement et le photovieillissement de la peau et les altérations qui y sont associées peuvent se manifester de différentes manières, parmi lesquelles on peut citer :

20 - la perte de fermeté et d'élasticité dues à une perte tissulaire au niveau de l'épiderme et/ou du derme;

- la perte d'éclat due à la réduction de la microcirculation et à un ralentissement du renouvellement cellulaire au niveau de l'épiderme ;

25 - l'apparition de taches pigmentaires associées à un dysfonctionnement de la synthèse de la mélanine (ou mélanogénèse) ;

- la sécheresse cutanée résultant d'une diminution de la fonction barrière de la couche cornée et à un ralentissement du renouvellement épidermique.

30 Il existe, de ce fait, un besoin de fournir un agent actif polyfonctionnel susceptible d'agir sur un ensemble de causes d'altérations de la peau dues au vieillissement et/ou à une modification des mécanismes physiologiques liés au vieillissement ou apparentés.

La demande FR 2 837 384 décrit l'utilisation d'extrait de vanille pour la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques pour la protection de la peau contre les radiations solaires ou contre la génération de radicaux libres, ces activités étant liées à la présence de polyphénols contenus
5 dans cet extrait.

On a maintenant trouvé qu'un nouvel extrait d'au moins une espèce de Vanillier (famille des Orchidacées) constitué d'une fraction liposoluble, présentait, par le biais de stimulation ou d'inhibition de mécanismes physiologiques, des activités susceptibles d'agir sur les symptômes dus au
10 vieillissement, ou à des mécanismes physiologiques liés au vieillissement, ou à des troubles apparentés à ces mécanismes au niveau de l'épiderme et/ou du derme.

De manière surprenante, ces activités ne sont pas liées à la présence de polyphénols dans cet extrait.

15 L'invention concerne donc, selon un premier aspect, un extrait de vanille provenant d'au moins une espèce de Vanillier (famille des Orchidacées), constitué d'une fraction liposoluble. De préférence ladite fraction comprend :

- 0,5 à 10% de composés monocarbonylés insaturés,
 - 20 à 80% de composés dicarbonylés insaturés, et
 - 20 - 1 à 40% de pyranones insaturées,
- lesdites teneurs étant exprimées en pourcentages relatifs par rapport à l'ensemble des constituants séparés par chromatographie en phase gazeuse.

Par « fraction liposoluble », on entend la fraction qui, lorsqu'on
25 effectue une extraction à l'aide d'un solvant, après broyage et/ou macération de la vanille, suivie ou non d'une décantation à l'aide d'un solvant organique entraînant une séparation de phases, est soluble dans une phase huileuse et non dans une phase aqueuse.

Par « teneur exprimée en pourcentages relatifs par rapport à
30 l'ensemble des constituants séparés par chromatographie en phase gazeuse », on entend que la teneur en chacun des constituants est déterminée par rapport à l'ensemble des constituants séparés par le système chromatographique.

Seuls sont présents les composés extraits par le solvant lors de la préparation d'échantillon et pouvant se vaporiser dans l'injecteur.

L'échantillon doit être préparé selon la norme NF T 60-233 de mai 1977 « Préparation des esters méthyliques d'acides gras », (§ 5.2 – Méthode applicable aux corps gras acides et acides gras. Les conditions chromatographiques sont décrites dans la norme NF EN ISO 5508 de juin 1995.

Brièvement, la méthode consiste à estérifier les acides gras en milieu méthanolique acide, puis à les extraire avec de l'heptane, puis à injecter la solution heptanique en chromatographie en phase gazeuse.

De préférence, l'extrait de vanille selon l'invention est constitué d'une fraction liposoluble comprenant :

- 1 à 5% de composés monocarbonylés insaturés,
 - 35 à 65% de composés dicarbonylés insaturés, et
 - 3 à 25% de pyranones insaturées,
- lesdites proportions étant exprimées en pourcentages relatifs par rapport à l'ensemble des constituants séparés par chromatographie en phase gazeuse.

- Selon des aspects préférés de l'invention, ledit extrait comprend
- des composés monocarbonylés insaturés choisis parmi la Pentacosén-16-one-2, la Heptacosén-18-one-2 et la Nonacosén-20-one-2 et/ou
 - des composés dicarbonylés insaturés choisis parmi la Pentacosène-16-dione-2,4, la Heptacosène-18-dione-2,4, la Nonacosène-20-dione-2,4 et l' Hentriacontène-22-dione-2,4 et/ou
 - des pyranones insaturées choisies parmi la nonadécényl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 pyranone-4, l'hénécicosényl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 pyranone-4 et la tricosényl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 pyranone-4.

En particulier, ladite fraction liposoluble comprend, en outre, 5 à 50%, de préférence 10 à 40% d'acides gras saturés ou insaturés, lesdites proportions étant exprimées en pourcentages relatifs par rapport à l'ensemble des constituants séparés par chromatographie en phase gazeuse.

Ledit extrait comprend également, selon un aspect préféré, des composés stéroïdes choisis parmi le cholestérol, le campestérol, le stigmastérol et le β -sitostérol.

5 L'extrait selon l'invention peut provenir d'au moins une des espèces de vanillier choisies, par exemple, parmi *Vanilla planifolia*, *Vanilla tahitensis* et *Vanilla pompona*.

La matière première mise en œuvre consiste, par exemple, en des gousses de vanille d'une espèce de Vanillier, que l'on peut broyer ou réduire en morceaux de manière usuelle.

10 Le broyat est soumis à une extraction par un ou plusieurs solvants, par exemple choisis parmi l'eau, les alcools en C₁-C₄ tels que par exemple le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc., les solvants organiques tels que par exemple le propylène glycol, le dipropylène glycol etc., les polyols ou encore l'acétate d'éthyle, l'hexane, le cyclohexane ou tout autre solvant usuel
15 dans le domaine, ou encore par fluide supercritique, de préférence par CO₂ supercritique.

L'extraction est généralement réalisée en immergeant ou en agitant doucement le broyat dans un ou plusieurs des solvants cités ci-dessus à des températures allant, par exemple, de la température ambiante à 100°C,
20 pendant une durée d'environ 30 min à 12 h.

La solution est alors filtrée afin d'éliminer les substances insolubles de la plante. On élimine également, le cas échéant, le solvant s'il s'agit d'un solvant volatil tel que, par exemple, l'éthanol, le méthanol, l'hexane, le cyclohexane ou l'acétate d'éthyle.

25 Cette étape d'extraction est usuelle dans le domaine des extraits de plantes, et l'homme du métier est à même d'en ajuster les paramètres réactionnels, sur la base de ses connaissances générales.

A l'issue de cette étape d'extraction, on obtient une oléorésine de vanille.

30 Selon un aspect avantageux de l'invention, on effectue une étape de fractionnement afin de purifier l'oléorésine.

On utilisera, de préférence, un solvant ou un mélange de solvants choisi(s) parmi les solvants cités ci-dessus. Un fractionnement par fluide supercritique, de préférence par CO₂ supercritique, peut également être utilisé.

5 Comme précédemment, si un ou plusieurs solvants volatiles est (sont) utilisé(s), il y aura lieu de le ou les éliminer avant de passer à l'étape suivante.

On récupère la fraction liposoluble provenant, soit de l'extraction, en ayant utilisé un solvant d'extraction approprié, soit, après décantation, de l'étape de fractionnement mentionnée ci-dessus.

10 Ladite fraction liposoluble est un extrait de vanille qui constitue un des objets de l'invention.

Ladite fraction liposoluble peut ensuite, selon un aspect avantageux, être soumise à une étape de distillation moléculaire, réalisée dans un appareil de distillation à court trajet.

15 L'invention concerne également, selon un aspect ultérieur, un procédé de préparation d'un extrait de vanille tel que défini plus haut, ledit procédé comprenant au moins une étape de distillation moléculaire.

Les distillateurs moléculaires à film raclé et à court trajet sont préférés. Ils comprennent une chambre de distillation dotée d'un racleur tournant, 20 permettant l'étalement en continu sur la surface d'évaporation (surface chaude) de produit à distiller. Les vapeurs de produit sont condensées par le biais d'un doigt réfrigéré, placé au centre de la chambre de distillation. La récupération des résidus et distillat se fait par écoulement gravitationnel. Cette technique a pour objectif de séparer les constituants des mélanges complexes en tirant profit de 25 leurs différents points d'ébullition. La distillation moléculaire à film raclé et à court trajet a pour avantage de réduire la température de distillation car la distillation s'effectue sous un vide poussé et de réduire également le temps de séjour du mélange à séparer dans le distillateur. En effet, la vitesse de décomposition des produits s'accroît énormément en fonction de la température et du temps 30 d'exposition et dans un distillateur de type « alambic » par exemple, les mélanges peuvent séjourner pendant des heures à des températures importantes, ce qui entraîne une dénaturation.

Jusqu'à maintenant, dans le cas des huiles végétales, un tel procédé n'avait été utilisé que pour isoler des fractions insaponifiables ou purifier ces mêmes huiles végétales en éliminant les fractions insaponifiables, ou encore, dans le cas de fractions hydrosolubles ou liposolubles, pour décolorer ou
5 désodoriser les extraits.

Or, on a maintenant trouvé que, de manière surprenante, l'utilisation d'une étape de distillation moléculaire permettait d'isoler une fraction huileuse à partir d'un extrait liposoluble dans lequel cette fraction huileuse est en quantité minoritaire.

10 Selon un aspect préféré, l'invention concerne donc un procédé d'obtention d'un extrait de vanille tel que défini plus haut, comprenant les étapes consistant à :

- soumettre la fraction liposoluble résultant de l'extraction par au moins un solvant d'une espèce de Vanillier à une distillation moléculaire à une
15 température comprise entre environ 100 et 250°C et une pression comprise entre environ 0,1 et 0,001 mbar, et

- récupérer le distillat.

Des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé sont données ci-après :

20 Avantageusement, on ajoute à la fraction liposoluble, avant la distillation, un solvant lourd choisi parmi les huiles minérales ou végétales et les polyols, tels que par exemple du polyéthylène glycol, pour faciliter la distillation ou l'écoulement le long de la colonne.

Le mélange de la fraction liposoluble et du solvant lourd est
25 introduit à débit constant, à une température comprise entre 20 et 120°C, de préférence entre 50 et 100°C, sur la paroi chaude d'un évaporateur cylindrique.

Par raclage au moyen de balais rotatifs à bagues, il est étalé en film mince sur toute la surface de la paroi chaude maintenue à une température comprise entre environ 100 et 250°C, et, de préférence entre 150 et 220°C.

30 Au contact de celle-ci, et sous la très faible pression régnant dans l'évaporateur, de l'ordre de 0,1 mbar à 0,001 mbar, le produit volatile est alors

partiellement et progressivement vaporisé, alors que le produit moins volatile coule le long de la paroi.

Les vapeurs émises sont condensées sur la paroi froide concentrique de la paroi chaude et placée à très courte distance de celle-ci, de
5 préférence à une température comprise entre 40 et 120°C, notamment entre 60 et 100°C.

Les produits séparés au cours de l'opération s'écoulent par gravité le long des parois chaude et froide.

On récupère le distillat que l'on soumet, le cas échéant, à une
10 opération supplémentaire de séparation (filtration ou centrifugation, par exemple).

On obtient ainsi un extrait de vanille selon l'invention.

Avantageusement, ledit extrait est de couleur claire. De plus, ledit
15 extrait est dépourvu de solvant ou de tout autre réactif chimique étant intervenu au cours de son extraction.

Egalement, ledit extrait se présente sous une forme suffisamment concentrée pour pouvoir être utilisée sans entraîner les problèmes de formulation habituellement liés aux concentrations nécessaires pour obtenir une
20 activité dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques sous forme d'émulsion, et sans présenter une couleur foncée, contrairement aux extraits végétaux obtenus par des procédés usuels, lorsqu'ils sont sous forme concentrée.

De ce fait, l'extrait selon l'invention peut être utilisé directement pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique.

25 L'invention concerne également l'extrait de vanille susceptible d'être obtenu par le procédé décrit plus haut.

Selon un aspect ultérieur, l'invention concerne l'utilisation d'un extrait de vanille tel que décrit plus haut dans une composition cosmétique, en tant qu'agent améliorant l'atrophie cutanée et/ou agent dépigmentant et/ou agent
30 améliorant la microcirculation cutanée et/ou agent de régénération de l'épiderme et/ou agent émollient.

L'invention concerne également l'utilisation d'un extrait de vanille tel que décrit plus haut en tant qu'agent dépigmentant et/ou agent améliorant l'atrophie cutanée, et/ou agent améliorant la microcirculation cutanée, et/ou agent de régénération de l'épiderme et /ou du derme, et/ou agent émollient, pour la
5 préparation d'une composition dermatologique.

En effet, de manière avantageuse, on a trouvé que l'extrait de vanille selon l'invention possédait plusieurs activités d'intérêt vis-à-vis de mécanismes physiologiques préventifs ou réparateurs liés aux altérations de la peau, dues notamment au vieillissement.

10 L'invention concerne donc, plus particulièrement, l'utilisation d'un extrait de vanille selon l'invention en tant qu'agent inhibiteur de la synthèse de mélanine, notamment en tant qu'agent inhibiteur de la synthèse d'endothéline.

On a également trouvé que, de manière avantageuse, l'extrait de vanille selon l'invention présentait une activité activatrice à l'égard de la synthèse
15 de plusieurs familles de facteurs de croissance par les kératinocytes.

En particulier, cette activité s'exerce vis-à-vis des facteurs de croissance suivants :

- Le FGF-b (facteur de croissance des fibroblastes basique ou en anglais « basic fibroblast growth factor ») également dénommé FGF β , b-FGF
20 ou FGF-2, qui joue un rôle important dans la maintenance et la réparation de nombreux tissus, du fait de sa capacité à induire la prolifération cellulaire, notamment celle des fibroblastes, la migration des kératinocytes indispensable lors de la cicatrisation ou lors du vieillissement (Ashcroft GS et al., J. Anat, 1997, 190 (Pt 3):351 -65) ainsi que l'angiogénèse (Bikfalvi et al., Endocrine
25 review, 1997, Vol 18 n°1) ou en réponse aux irradiations UV (Kramer M et al., J. Biol. Chem., 1993, 268(9):6734-41).

Le FGF-b est sécrété et stocké dans la matrice extra-cellulaire pour assurer toute réparation tissulaire. De plus, il joue un rôle dans la prolifération et la différenciation des mélanocytes (Tada A et al. Cell, Growth
30 Differ., 1998, 9(7):575-84).

- Le PDGF ou facteur de croissance dérivé des plaquettes (en anglais « platelet-derived growth factor »), qui exerce, notamment, une activité

mitogène sur la plupart des cellules dérivées du mésenchyme (Lepisto J et al, 1995, Biochem. Biophys. Res. Commun, 209(2):393-9) et stimule la synthèse de collagène et de collagénase par ces cellules, jouant ainsi un rôle dans des processus physiologiques tels que la cicatrisation et la réparation tissulaire (Tan EM et al, Biochem. J. 1995, 310 (Pt 2):585-8) ; il a également été montré que le niveau d'induction des PDGF et la capacité répliquative des cellules étaient liés à l'âge : des fibroblastes sénescents ont leur taux de PDGF qui diminue (Karlsson C et al., J. Cell Physiol., 1994, 158(2):256-62). Egalement, il a été montré que la quantité et le type des différents facteurs de croissance pouvait expliquer les différences de capacité des tissus à se réparer avec l'âge. (Ashcroft GS et al., J. Anat, 190, 1997, (Pt 3):351-65).

- le TGF β ou facteur de croissance transformant β (en anglais « transforming growth factor β »), qui est une cytokine intervenant dans la régulation de la croissance cellulaire, et qui joue un rôle dans la régulation de la croissance des kératinocytes (Yin L et al., J. Invest. Dermatol., 2003, 120(4):703-5 ; Rittie L et al., Ageing Res. Rev., 2002, 1(4):705-20), et dans la synthèse de la matrice extracellulaire (Reed MJ et al., J. Cell Physiol, 1994, 158(1):169-79 ; Schiller M and al., J. Dermatol. Sci, 2004, 35(2):83-92).

- le VEGF ou facteur de croissance endothélial vasculaire (en anglais « vascular endothelial growth factor ») qui représente dans la peau un facteur majeur de l'angiogénèse cutanée. L'épiderme est une source importante de VEGF, secrété en grande quantité par les kératinocytes en prolifération. L'ARNm du VEGF est exprimé par les kératinocytes normaux, à la fois dans un tissu *in situ* et en culture cellulaire. Il a été montré que le VEGF maintiendrait l'homéostasie des cellules endothéliales et leur capacité à répondre à une stimulation angiogénique, même chez le sujet âgé (Watanabe Y et al., 1997, Oncogene 14 : 2025-2032).

D'autre part une diminution du VEGF a été observée suite à une exposition aux radiations UV, (Mildner M et al., Photochem. Photobiol., 1999; 70(4):674-9).

- le HB-EGF ou facteur de croissance épidermique se liant à l'héparine (en anglais « heparin-binding epidermal growth factor »), qui joue un

rôle important dans la régulation et la différenciation des kératinocytes (Iwamoto et al., Cytokine and Growth Factors Reviews, 2000, 11:335-344), ainsi que dans la sénescence de cellules jeunes dont la croissance dépend de ce facteur (JID Suppl.24: S46-S50 ; Kanzaki Y et al., Exp. Cell. Res., 2002, 5 279(2):321-329);

L'invention concerne également l'utilisation d'un extrait de vanille selon l'invention en tant qu'agent activateur de la synthèse d'au moins un facteur de croissance cellulaire par les kératinocytes, notamment en tant qu'agent activateur d'au moins un facteur de croissance choisi parmi FGF-b, PDGF, TGF β , 10 VEGF et HB-EGF.

L'invention concerne également, l'utilisation d'un extrait de vanille selon l'invention en tant qu'agent inhibiteur de l'activité des métalloprotéinases de la matrice (dénommées MMP pour « matrix metalloprotease »).

Les métalloprotéinases de la matrice sont des enzymes qui 15 dégradent la matrice extracellulaire dans le cadre du remodelage physiologique de la peau, mais l'âge et l'exposition aux irradiations UV ont pour conséquence d'augmenter l'activité de ces MMP, en particulier celle de la MMP1, de la MMP3 et de la MMP9. De ce fait, la matrice extracellulaire est dégradée de façon accrue, avec pour résultante l'affaissement des tissus de la peau et la formation de rides 20 (Rittie L et al., Ageing Res. Rev., 2002, 1(4) :705-20 ; Chung JH et al., J. Invest. Dermatol, 2001, 117(5):1218-24).

L'invention concerne également, selon un aspect ultérieur, une composition cosmétique ou dermatologique comprenant un extrait de vanille tel que décrit plus haut et un véhicule cosmétiquement ou pharmaceutiquement 25 acceptable.

De préférence, ledit extrait est présent dans la composition cosmétique ou dermatologique à raison de 0,001 à 10% en poids total de la composition, en particulier à raison de 0,01 à 10%, de préférence de 0,1 à 10% en poids total de la composition.

30 Ladite composition cosmétique ou dermatologique peut notamment, être adaptée à une application par voie topique.

Avantageusement, ladite composition cosmétique ou dermatologique peut se présenter sous la forme d'une poudre, d'une émulsion, d'une microémulsion, d'une nanoémulsion, d'une suspension, d'une solution d'une lotion, d'une crème, d'un gel aqueux ou hydroalcoolique, d'une mousse, 5 d'un sérum, d'une solution ou d'une dispersion pour aérosol, ou d'une dispersion de vésicules lipidiques.

Dans le cas d'une émulsion, il peut s'agir d'une émulsion eau dans huile ou huile dans eau.

La composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention 10 comprend également un solvant choisi en fonction des différents ingrédients et de la forme d'administration.

A titre d'exemples, on peut citer l'eau (de préférence de l'eau déminéralisée), un alcool tel que l'éthanol, ou un éther de diéthylène glycol tel que l'éthoxydiglycol ou l'éther monométhylrique de diéthylène glycol.

15 Ladite composition cosmétique peut également comprendre au moins un additif usuel dans le domaine, tel que par exemple au moins un composé choisi parmi un agent émoullient ou humectant, un agent gélifiant et/ou épaississant, un agent tensioactif, une huile, un agent actif, un colorant, un conservateur, un agent antioxydant, un agent actif, une poudre organique ou 20 inorganique, un filtre solaire et un parfum.

Notamment, ladite composition peut contenir :

- Un ou plusieurs agent(s) émoullient(s) ou humectant(s), qui peuvent être choisi(s) par exemple parmi la glycérine, les glycols, le silicone hydrosoluble tel que celui vendu sous la dénomination KF6011 (Shin Etsu) et le Jojoba 25 hydrosoluble, tel que celui vendu sous la dénomination Resplanta jojoba (Respharma).

Ledit agent émoullient ou humectant sera présent dans la composition à une teneur de l'ordre de 0 à 30%, de préférence 2 à 10% en poids total de la composition.

30 - Un ou plusieurs agent(s) gélifiants(s) et/ou épaississant(s) de la phase aqueuse, choisi par exemple parmi les dérivés cellulosiques, gommes d'origine végétale (guar, caroube, alginates, carraghenanes, pectine), d'origine

microbienne (xanthane), les argiles (laponite), les ammonium acryloyldiméthyltaurate/vp copolymer et ammonium acryloyldiméthyltaurate/behent-25 méthacrylate copolymer (tel que par exemple ceux vendus sous les dénominations Aristoflex AVC et HMB de Clariant).

5 Des agents gélifiants non filmogènes peuvent être par exemple choisis parmi les argiles (laponite), les ammoniums acryloyldiméthyltaurate/vp copolymer et ammonium acryloyldiméthyltaurate/behent-25 méthacrylate copolymer (tel que par exemple ceux vendus sous les dénominations Aristoflex AVC et HMB de Clariant).

10 Ledit agent gélifiant et/ou épaississant sera présent dans la composition à une teneur de l'ordre de 0 à 10% en poids total de la composition.

- Un ou plusieurs agent(s) tensioactif(s), de préférence non ionique, présent dans une teneur de l'ordre de 0 à 8%, de préférence 0,5 à 3% en poids
15 total de la composition.

- Un ou plusieurs corps gras liquide(s) à température ambiante, communément dénommé(s) huiles(s), volatile(s) ou non volatile(s), hydrocarboné(s), siliconé(s), linéaire(s), cyclique(s) ou ramifié(s), par exemple, l'isododécane, le cyclopentadiméthylsiloxane, les diméthicone, l'isononanoate
20 d'isononyle, le pentaerythrityl tetraisostéarate, etc., de préférence à raison de 0 à environ 10%, de préférence 0,5 à 5% en poids total de la composition.

- Un ou plusieurs agent(s) actif(s) d'origine naturelle, biotechnologique ou synthétique ayant une activité biologique et ayant une efficacité sur la peau via des sites biologiques, par exemple choisi parmi les
25 vitamines, les oligo éléments, l'allantoïne, les protéines végétales, les extraits végétaux, etc.

- Un ou plusieurs colorant(s) hydrosoluble(s) tels que, par exemple, le sel disodique de ponceau, le sel disodique du vert d'alizarine, le jaune de quinoléine, le sel trisodique d'amarante, le sel disodique de tartrazine, le sel
30 monosodique de rhodamine, le sel disodique de fuchsine ou la xanthophylle de préférence à raison de 0 à environ 2% en poids total de la composition.

D'autres additifs habituellement utilisés en cosmétique peuvent

également être présents dans la composition selon l'invention, notamment des conservateurs, des agents antioxydants ou des parfums bien connus dans le domaine technique.

L'homme du métier est en mesure de choisir, parmi l'ensemble de ces éventuels additifs, aussi bien la composition que la quantité de ceux qui seront ajoutés à la composition, de telle sorte que celle-ci conserve l'ensemble de ses propriétés.

L'invention est illustrée de manière non limitative par les exemples ci-dessous.

10 Exemple 1 : procédé de préparation d'un extrait selon l'invention

1) Extraction alcoolique

On broie 0,5 kg de gousses de *Vanilla planifolia* à l'aide d'un broyeur à couteaux (RETSCH) et on charge dans un réacteur en verre de 5 l équipé d'un reflux.

On ajoute 2,5 l d'éthanol à 96,3% et on chauffe pendant une heure. On laisse macérer à froid pendant une nuit.

Au matin, on filtre et on vidange le réacteur.

Le solvant chargé est conservé. Le broyat de vanille est de nouveau chargé dans le réacteur avec 2,5 l d'éthanol à 96,3 %. On chauffe pendant 4 h au reflux à environ 80°C.

On filtre et on vidange le réacteur. Les deux filtrats sont rassemblés.

On évapore ensuite le solvant avec un évaporateur rotatif sous vide.

On récupère ainsi 0,155 kg d'oléorésine de vanille.

Rendement : 31 %.

2) Reprise hydro alcoolique

On prépare de l'éthanol aqueux par mélange à froid d'éthanol 96,3 % et d'eau (70/30 p/p).

L'oléorésine de vanille obtenue à l'étape précédente est fondue à 60° C pour faciliter sa dilution.

On mélange ensuite 8 kg d'oléorésine avec 2 kg d'éthanol aqueux et on mélange avec l'homogénéisateur jusqu'à homogénéité totale.

Après mise en décantation du mélange pendant 72 h, il y a apparition d'un surnageant liposoluble à la partie supérieure.

- 5 On soutire la phase inférieure et on récupère alors la phase supérieure, puis on évapore le solvant de la dite solution sous vide avec un évaporateur rotatif.

On obtient ainsi 2,38 kg de fraction liposoluble de vanille.

Le rendement de cette opération est de 29,8 %.

10

3) Distillation moléculaire

150 g de la fraction liposoluble de vanille obtenue lors de l'étape précédente sont mélangés à 50 g de polyéthylèneglycol 600 (Dénomination INCI : PEG12) :

- 15 On effectue deux passages dans un appareil de distillation de type KDL4 (UIC GmH) selon les paramètres de distillation suivants :

Paramètres de distillation	1er passage	2nd passage
Débit d'insertion (ml/h)	400	400
Température évaporateur (°C)	185	190
Température condenseur (°C)	75	75
Température d'introduction du produit (°C)	75	75
Agitation (tours/min)	180	180
Pression vide (mbar)	$2,2 \cdot 10^{-2}$ à $9,0 \cdot 10^{-3}$	$2,2 \cdot 10^{-2}$ à $9,0 \cdot 10^{-3}$

- 20 Les rendements de la distillation sont les suivants, exprimés sur le poids de manière première :

Distillat 1^{er} passage = 18,53 %

Distillat 2nd passage = 8,67 %

4) Centrifugation

On récupère le distillat 1^{er} passage, que l'on laisse décanter, puis on prélève le surnageant, que l'on centrifuge et à environ 4000 tours/min pendant 10 min, et on récupère la phase supérieure chargée en huile.

5 Le culot de décantation est également passé à la centrifugeuse et on récupère la phase supérieure chargée en huile.

Après rassemblement des différentes huiles, on obtient le distillat 1^{er} passage final, soit 24,22 g d'huile.

10 Le distillat 2nd passage ne contient pas de gomme, il ne subit donc pas cette étape de centrifugation.

On rassemble toutes les fractions huileuses, c'est-à-dire les distillats du 1^{er} passage et du 2nd passage, soit 24,22 g + 13 g = 37,22 g

15 Le rendement de la distillation moléculaire et de la centrifugation est de 24,81 %.

Exemple 2 : analyse de la composition de l'extrait de vanille selon l'invention

20 1) 100 mg d'extrait de *Vanilla planifolia* obtenus comme décrit dans l'exemple 1 sont solubilisés dans 2 ml d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique 1N. La solution est placée après agitation au bain-marie à 80°C pendant 10 min.

L'échantillon estérifié est récupéré par extraction liquide/liquide avec 2 ml d'heptane et injecté dans le chromatographe.

25 La chromatographie est réalisée dans les conditions suivantes :

Chromatographe en phase gazeuse (Agilent série 6890).

Injecteur avec ou sans division à 250°C.

30 Injection de 0,5µl d'échantillon préparé avec une division de 1/100^{ème}.

Séparation sur colonne capillaire 100 % polydiméthylsiloxane greffée, longueur 30 m, diamètre interne 0,25 mm, épaisseur de film : 0,25µm (Agilent série DB-1)

Gaz vecteur Hélium à 1ml/min

Température initiale du four colonne 70°C

Gradient de température de 70°C à 250°C à 2°C/min et isotherme à 250°C pendant 60 min.

5 Durée totale : 150 min.

Détection : détecteur à ionisation de flamme (gaz auxiliaire azote).

10 Les pourcentages donnés dans le tableau 1 ci-dessous sont exprimés en pourcentages relatifs obtenus par rapport à l'ensemble des constituants séparés par le système chromatographique. Seuls les composés extraits par l'hexane lors de la préparation d'échantillon et seuls les composés pouvant se vaporiser dans l'injecteur sont présents dans ces résultats.

15 L'identification des constituants a été réalisée par spectrométrie de masse.

Les résultats sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1

T _R	Constituants	%GC relatifs
5,3	Nonane	0,10
34,3	Myristate de méthyle	0,09
37,7	Pentadécanoate de méthyle	0,16
41,0	Palmitate de méthyle	2,35
44,1	Heptadécanoate de méthyle	0,20
45,9	Linoléate de méthyle	6,42
46,0	Linoléate de méthyle	1,12
46,2	Oléate de méthyle	0,99
46,7	Hénicosane	0,09
47,1	Stéarate de méthyle	0,52
49,5	Docosane	0,09
51,5	Tricosène	0,33
52,4	Tricosane	0,38
52,7	Eicosanoate de méthyle	0,11
55,0	Tétracosane	0,22
56,8	Pentacosène	0,29
57,1	Docosén-13-oate de méthyle	0,17
57,5	Pentacosane	0,45
57,9	Docosanoate de méthyle	0,15
59,6	Tricosénoate de méthyle	0,17
60,3	Hexacosane	0,10
60,8	Tricosanoate de méthyle	0,10
61,7	Pentacosèn-16-one-2	0,51
62,2	Tétracosén-15-oate de méthyle	2,46
62,6	Heptacosane	0,41
63,0	Tétracosanoate de méthyle	0,29
64,5	Pentacosène-16-dione-2,4	1,66
64,9	Pentacosénoate de méthyle	0,52
65,9	Octacosane	0,11
66,6	Pentacosanoate de méthyle	0,15
68,5	Heptacosén-18-one-2	0,47
69,0	Nonadécèn-10-yl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 4H-Pyranone-4	0,64
69,3	Hexacosénoate de méthyle	0,74

Tableau 1 (suite)

T_R	Constituants	%GC relatifs
70,3	Nonacosane	0,07
70,5	Hexacosanoate de méthyle	0,10
70,8	Heptacosénoate de méthyle	1,17
72,7	Heptacosanoate de méthyle	0,22
73,1	Heptacosène-18-dione-2,4 (nervonoylacétone)	38,14
76,8	Triacotane	2,33
79,4	Octacosénoate de méthyle	0,28
79,9	Nonacosèn-20-one-2	0,96
80,4	Hénéicosèn-12-yl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 4H-Pyranone-4	2,68
81,0	Octacosanoate de méthyle	0,60
82,4	Hentriacotane	0,21
86,7	Nonacosène-20-dione-2,4	9,59
92,5	Triacoténoate de méthyle	1,05
98,9	Tricosèn-14-yl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 4H-Pyranone-4	6,47
109,0	Hentriacotène-22-dione-2,4	3,04
	Total % GC	89,47

Exemple 3 : étude de l'activité d'extraits de vanille selon l'invention5 vis-à-vis du facteur de croissance HB-EGF

On a testé, d'une part, un extrait de vanille obtenu dans l'exemple 1, à la fin de l'étape 2, dénommé ci après « fraction liposoluble » et, d'autre part, un extrait de vanille obtenu à la fin de l'étape 4, dénommé ci-après

10 « distillat final ».

1/ Préparation des cultures de kératinocytes

Ce protocole est commun à tous les essais d'activité biologique.

15 Des kératinocytes dérivés de prépuces néonataux (Clonetics, San Diego, USA) ont étéensemencés dans des plaques à 6 puits et cultivés dans

du milieu de culture pour la croissance des kératinocytes (KBM, Clonetics), à savoir un milieu de culture modifié supplémenté en EGF humain recombinant, insuline, hydrocortisone, extrait hypophysaire bovin, gentamycine et amphotéricine b.

5 Après 24 h de culture dans un étuve à 37°C, les cellules confluentes sont lavées avec du tampon PBS (Gibco) et incubées avec du milieu spécifique basique (KBM, Clonetics) contenant les produits à tester, pendant 24 h, à des concentrations de 500, 10, 1 ou 0,1 µg/ml. Après étude de la cytotoxicité de l'extrait, son activité est évaluée. Toutes les concentrations
10 n'ont pas nécessairement été testées dans tous les essais.

2/ Mesure de l'expression de l'ARN messenger (ARNm) du HB-EGF

Principe de l'essai :

15 On utilise l'amplification en chaîne par polymérase en temps réel (en anglais RT-PCR pour « real time-polymerase chain reaction ») pour quantifier l'expression de l'ARN messenger du HB-EGF dans un échantillon traité par rapport à un échantillon non traité. Les résultats sont normalisés par rapport à l'expression de gènes domestiques dans ces échantillons et corrigés en ce
20 qui concerne les différences d'efficacité de PCR.

Les résultats sont exprimés en nombre de fois d'augmentation ou de diminution d'expression du gène cible (HB-EGF) dans l'échantillon traité, et non en nombre absolu de copies.

25 Les séquences des ADNc/ARNm des gènes investigués ont été obtenues chez GenBank.

Gène cible : HB-EGF

Gène domestique :PBDG

Toutes les amorces de PCR ont été obtenues en utilisant le logiciel PRIMER3 du Whitehead Institute for Biomedical Resarch.

30

Protocole de l'essai :

L'ARNm a été isolé en utilisant le réactif Trizol (Invitrogen) selon

les recommandations du fabricant. La transcription inverse a été effectuée à l'aide du kit gene Amp RNA PCR (Applied Biosystems) selon les recommandations du fabricant.

La mesure de PCR en temps réel a été effectuée en utilisant l'appareil iCYCLER IQ (Biorad) avec détection SYBR Green I. Dans tous les essais, l'ADNc a été amplifié en utilisant un programme standardisé. Chaque échantillon a été chargé avec du supermixe IQ SYBR Green I, de l'eau et de l'amorce (stock) ; la quantité finale d'ADNc par réaction correspondait à 25 ng d'ARN total utilisé pour la transcription inverse.

La spécificité de la PCR a été testée par électrophorèse sur gel d'agarose et évaluée pour chaque échantillon en utilisant une analyse de point de fusion incluse dans le programme de PCR.

La quantification relative de l'expression du gène cible a été réalisée en utilisant le modèle mathématique de Pfaffl (Pfaffl, MW, Nucleic Acids Res. 29(9), p. E45, 2001).

Les résultats sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2

Produit testé	Concentration ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Activité (stimulation)
Fraction liposoluble	10	non détectable
	100	3,1
	500	12,6
Distillat final	10	2
	100	4,7
	500	16,4

20

Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention possèdent une activité stimulatrice de la synthèse du facteur de croissance HB-EGF.

25

Exemple 4 : étude de l'activité d'extraits de vanille selon l'invention vis-à-vis du facteur de croissance TGF- β 1

L'évaluation quantitative des concentrations du facteur de croissance TGF- β 1 activé dans les cultures de cellules a été effectuée à l'aide de la méthode ELISA en utilisant le kit d'immunoessai Quantikine[®] (n° DB100, R&D Systems) .

Les conditions de culture des kératinocytes et les échantillons testés sont tels que décrits dans l'exemple 3.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous :

10

Tableau 3

Produit testé	Concentration ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Activité (stimulation)
Fraction liposoluble	1	100%
	10	179%
Distillat final	1	132,6%
	10	121%

Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention possèdent une activité stimulatrice de la synthèse du facteur de croissance TGF- β 1.

Exemple 5 : étude de l'activité d'extraits de vanille selon l'invention vis-à-vis du facteur de croissance VEGF

L'évaluation quantitative des concentrations du facteur de croissance VEGF dans les cultures de cellules a été effectuée à l'aide de la méthode ELISA en utilisant le kit d'immunoessai Quantikine[®] (n° DVE00, R&D Systems) .

Les conditions de culture des kératinocytes et les échantillons testés sont tels que décrits dans l'exemple 3.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 4 ci-dessous :

25

Tableau 4

Produit testé	Concentration ($\mu\text{g / ml}$)	Activité (stimulation)
Fraction liposoluble	0,1	168,5%
	1	179,4%
	10	155,8%
	100	200%
	500	200,3%
Distillat final	0,1	145,9%
	1	158,1%
	10	170,6%
	100	187,8%
	500	198,1%

Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention possèdent une activité stimulatrice de la synthèse du facteur de croissance VEGF.

Exemple 6: étude de l'activité d'extraits de vanille selon l'invention vis-à-vis du facteur de croissance PDGF-AA

L'évaluation quantitative des concentrations du facteur de croissance PDGF-AA humain dans les cultures de cellules a été effectuée à l'aide de la méthode ELISA en utilisant le kit d'immunoessai Quantikine® (n° DAA00, R&D Systems) .

Les conditions de culture des kératinocytes et les échantillons testés sont tels que décrits dans l'exemple 3.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5

Produit testé	Concentration ($\mu\text{g / ml}$)	Activité (stimulation)
Fraction liposoluble	0,1	133,8%
	1	131,8%
	10	137,0%
Distillat final	0,1	137,1%
	1	131,8%
	10	145,8%

Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention possèdent une activité stimulatrice de la synthèse du facteur de croissance PDGF-AA .

Exemple 7: étude de l'activité d'extraits de vanille selon l'invention vis-à-vis du facteur de croissance FGF-b

L'évaluation quantitative des concentrations du facteur de croissance FGF-b humain dans les cultures de cellules a été effectuée à l'aide de la méthode ELISA en utilisant le kit d'immunoessai Quantikine® (n° DFB50, R&D Systems) .

Les conditions de culture des kératinocytes et les échantillons testés sont tels que décrits dans l'exemple 3.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6

Produit testé	Concentration ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Activité (stimulation)
Fraction liposoluble	10	100%
	100	321,1%
	500	433,3%
Distillat final	10	484,8%
	100	175,8%
	500	145,8%

Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention possèdent une activité stimulatrice de la synthèse du facteur de croissance FGF-b .

Exemple 8: étude de l'activité d'extraits de vanille selon l'invention vis-à-vis de l'endothéline-1

L'évaluation quantitative des concentrations d'endothéline-1 humaine dans les cultures de cellules a été effectuée à l'aide de la méthode ELISA en utilisant le kit d'immunoessai Quantikine[®] (n° BBE5, R&D Systems) .

Les conditions de culture des kératinocytes et les échantillons testés sont tels que décrits dans l'exemple 3.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7

Produit testé	Concentration ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Activité (inhibition)
Fraction liposoluble	10	0%
	100	75,7%
	500	72,2%
Distillat final	10	27,8%
	100	82,9%
	500	94,9%

Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention possèdent une activité inhibitrice de la synthèse d'endothéline-1.

Exemple 9: étude de l'activité d'extraits de vanille selon l'invention

5 vis-à-vis des métalloprotéinases de la matrice (MMP)

Principe de l'essai

Les produits à tester sont incubés avec les MMP activées. L'activité enzymatique est contrôlée par l'addition d'un substrat enzymatique fluorescent spécifique de chaque MMP.

10

Protocole de l'essai

La pro-MMP1, la pro-MMP2 ou la pro-MMP9 sont incubées dans les plaques avec une solution d'APMA (acétate p-aminophénylmercurique) à température ambiante, sous légère agitation, pendant 1 h.

15

Différentes concentrations des différents inhibiteurs potentiels sont ajoutées. On incube ensuite le mélange à température ambiante sous légère agitation. La réaction enzymatique est provoquée en ajoutant le substrat fluorescent solubilisé dans du DMSO.

La réaction enzymatique est suivie pendant 1 h à l'aide d'un
20 spectrofluorimètre et la fluorescence est mesurée à une longueur d'onde d'excitation de 360 nm et une longueur d'onde d'émission de 460 nm pour MMP1 ; à une longueur d'onde d'excitation de 320 nm et une longueur d'onde d'émission de 405 nm pour MMP2 et MMP9.

Les résultats sont exprimés en unité de fluorescence émise
25 (RFU) qui représente la quantité de substrat hydrolysé par min.

Le spectrofluorimètre Microwin 2000 calcule la variation d'absorbance Δ , qui représente la vitesse initiale (V_i) de la réaction enzymatique. Dans chaque essai, on fait la moyenne des 3 valeurs de V_i obtenues pour chaque concentration d'inhibiteur potentiel. Les résultats de 10
30 expériences ont été exprimés en moyenne \pm SD, puis présentés en pourcentage d'activité résiduelle.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 8-10 ci-dessous :

Tableau 8

Produit testé	Concentration ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Activité (inhibition)
Fraction liposoluble	100	53%
	500	94%
	1000	99%
Distillat final	100	27%
	500	72%
	1000	91%

Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention
5 possèdent une activité inhibitrice des MMP1.

Tableau 9

Produit testé	Concentration ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Activité (inhibition)
Fraction liposoluble	10	0%
	100	37%
	500	88%
	1000	94%
Distillat final	10	21%
	100	33%
	500	62%
	1000	78%

10 Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention
possèdent une activité inhibitrice des MMP2.

Tableau 10

Produit testé	Concentration (μg /ml)	Activité (inhibition)
Fraction liposoluble	100	536%
	500	84%
	1000	96%
Distillat final	100	23%
	500	60%
	1000	75%

Les résultats montrent que les extraits de vanille selon l'invention
5 possèdent une activité inhibitrice des MMP9.

REVENDEICATIONS

1. Extrait de vanille provenant d'au moins une espèce de Vanillier (famille des Orchidacées), caractérisé en ce qu'il est constitué d'une
5 fraction liposoluble.

2. Extrait selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite fraction liposoluble comprend :

- 0,5 à 10% de composés monocarbonylés insaturés,
- 20 à 80% de composés dicarbonylés insaturés, et
- 10 - 1 à 40% de pyranones insaturées,

lesdites proportions étant exprimées en pourcentages relatifs par rapport à l'ensemble des constituants séparés par chromatographie en phase gazeuse.

3. Extrait selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en
15 ce que ladite fraction comprend :

- 1 à 5% de composés monocarbonylés insaturés,
- 35 à 65% de composés dicarbonylés insaturés, et
- 3 à 25% de pyranones insaturées,

lesdites proportions étant exprimées en pourcentages relatifs par
20 rapport à l'ensemble des constituants séparés par chromatographie en phase gazeuse.

4. Extrait selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, caractérisé en ce qu'il comprend des composés monocarbonylés insaturés choisis parmi la Pentacosén-16-one-2, la Heptacosén-18-one-2 et la
25 Nonacosén-20-one-2.

5. Extrait selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend des composés dicarbonylés insaturés choisis parmi la Pentacosène-16-dione-2,4, la Heptacosène-18-dione-2,4, la Nonacosène-20-dione-2,4 et l' Hentriacontène-22-dione-2,4.

30 6. Extrait selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend des pyranones insaturées choisies parmi la

nonadécényl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 pyranone-4, l'hénécicosényl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 pyranone-4 et la tricosényl-2 dihydro-2,3 méthyl-6 pyranone-4.

7. Extrait selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que ladite fraction comprend, en outre, 5 à 50%, de préférence
5 10 à 40% d'acides gras saturés ou insaturés, lesdites proportions étant exprimées en pourcentages relatifs par rapport à l'ensemble des constituants séparés par chromatographie en phase gazeuse.

8. Extrait selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend des composés stérols choisis parmi le
10 cholestérol, le campestérol, le stigmastérol et le β -sitostérol.

9. Extrait selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'espèce de Vanillier est choisie parmi *Vanilla planifolia*, *Vanilla tahitensis* et *Vanilla pompona*.

10. Extrait selon l'une quelconque des revendications 1 à 9,
15 caractérisé en ce qu'il est dépourvu de solvant.

11 Extrait selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il est dépourvu de réactif chimique étant intervenu au cours de son extraction.

12. Procédé de préparation d'un extrait de vanille selon l'une
20 quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

- procéder à une extraction à partir d'un broyat d'au moins une espèce de Vanillier à l'aide d'au moins un solvant, et
- récupérer la fraction liposoluble.

25 13. Procédé de préparation d'un extrait de vanille selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une étape de distillation moléculaire.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

30 - soumettre la fraction liposoluble résultant de l'extraction par au moins un solvant d'une espèce de Vanillier à une distillation moléculaire à une

température comprise entre environ 100 et 250°C et une pression comprise entre environ 0,1 et 0,001 mbar, et

- récupérer le distillat.

15. Procédé selon l'une des revendications 12 ou 13, caractérisé en ce que, à l'issue de l'extraction, on effectue un fractionnement à l'aide d'au moins un solvant choisi parmi les alcools en C₁-C₄, les polyols, l'acétate d'éthyle, l'hexane, le cyclohexane et le CO₂ supercritique.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, caractérisé en ce que, préalablement à la distillation moléculaire, on ajoute un solvant choisi parmi les huiles minérales ou végétales et les polyols.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisé en ce que la température d'introduction dans la colonne de distillation est comprise entre 20 et 120°C, de préférence entre 50 et 100°C.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisé en ce que la température de condensation est comprise entre 40 et 120°C, de préférence entre 60 et 100°C.

19. Extrait de vanille provenant d'au moins une espèce de Vanillier (famille des Orchidacées), susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 18.

20. Utilisation d'un extrait de vanille selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou 19 en tant qu'agent actif polyfonctionnel dans une composition cosmétique ou dermatologique, pour la prévention et/ou le traitement d'altérations de la peau dus au vieillissement ou à des mécanismes physiologiques liés au vieillissement ou à des troubles apparentés à ces mécanismes.

21. Utilisation selon la revendication 20 d'un extrait de vanille selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou 19 dans une composition cosmétique, en tant qu'agent améliorant l'atrophie cutanée et/ou agent dépigmentant et/ou agent améliorant la microcirculation cutanée et/ou agent de régénération de l'épiderme et/ou agent émollient.

22. Utilisation selon la revendication 20 d'un extrait de vanille selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou 19 en tant qu'agent

dépigmentant et/ou agent améliorant l'atrophie cutanée, et/ou agent améliorant la microcirculation cutanée, et/ou agent de régénération de l'épiderme et /ou du derme, et/ou agent émollient, pour la préparation d'une composition dermatologique.

5 23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisé en ce que ledit extrait de vanille est un agent inhibiteur de la synthèse de mélanine.

 24. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 20 à 23, caractérisée en ce que ledit extrait de vanille est un agent inhibiteur de la
10 synthèse d'endothéline.

 25. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisée en ce que ledit extrait de vanille est un agent activateur de la synthèse d'au moins un facteur de croissance cellulaire par les kératinocytes.

 26. Utilisation selon la revendication 25, caractérisée en ce que
15 ledit facteur de croissance est choisi parmi FGF-b, PDGF, TGF β , VEGF et HB-EGF.

 27. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisé en ce que ledit extrait de vanille est un agent inhibiteur de l'activité des métalloprotéinases de la matrice (MMP).

20 28. Composition cosmétique ou dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend un extrait de vanille selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou 19 et un véhicule cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

 29. Composition cosmétique ou dermatologique selon la
25 revendication 28, caractérisée en ce que ledit extrait est présent dans la composition cosmétique ou dermatologique à raison de 0,001 à 10% en poids total de la composition.

 30. Composition cosmétique ou dermatologique selon la
30 revendication 29, caractérisée en ce que ledit extrait est présent dans la composition cosmétique ou dermatologique à raison de 0,01 à 10%, de préférence de 0,1 à 10% en poids total de la composition.

31. Composition cosmétique ou dermatologique selon l'une quelconque des revendications 28 à 30, caractérisée en ce qu'elle est adaptée à une application par voie topique.

5 32. Composition cosmétique ou dermatologique selon la revendication 31, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une poudre, d'une émulsion, d'une microémulsion, d'une nanoémulsion, d'une suspension, d'une solution, d'une lotion, d'une crème, d'un gel aqueux ou hydroalcoolique, d'une mousse, d'un sérum, d'une solution ou d'une dispersion pour aérosol, ou d'une dispersion de vésicules lipidiques.

10 33. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 28 à 30, caractérisée en ce qu'elle comprend également au moins un composé choisi parmi un agent émollissant ou humectant, un agent gélifiant et/ou épaississant, un agent tensioactif, une huile, un agent actif, un colorant, un conservateur, un agent antioxydant, un agent actif, une poudre organique ou
15 inorganique, un filtre solaire et un parfum.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 672971
FR 0509767

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		
D,X	FR 2 837 384 A (CEP) 26 septembre 2003 (2003-09-26) * abrégé * * page 6, ligne 16 - ligne 30 * * exemples 1,2 * * revendications 1-12 *	1-12, 19-23	A61K36/898 A61K31/351 A61K31/21 A61K8/97 A61K8/49 A61K8/35 A61Q19/08 A61Q19/00
A	FR 2 073 240 A (GREDOIRE NEGYPTE; GREDOIRE NEGYPTE,FR) 1 octobre 1971 (1971-10-01) * abrégé * * page 2, ligne 12 - ligne 24 * * revendications 1-4 *	1-33	
A	WO 2004/084855 A (MUNISEKHAR, MEDASANI) 7 octobre 2004 (2004-10-07) * abrégé * * page 3, alinéa 2 - alinéa 4 * * exemples 1-3 * * revendications 1-15 *	1-33	
A	LAMPRECHT G ET AL: "Determination of the authenticity of vanilla extracts by stable isotope ratio analysis and component analysis by HPLC" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, 1994, pages 1722-1727, XP002218297 ISSN: 0021-8561 * le document en entier *	1-33	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 août 2006		Taylor, G.M.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 672971
FR 0509767

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		
A	<p>RANADIVE A S: "Vanillin and related flavor compounds in vanilla extracts made from beans of various global origins" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 40, 1992, pages 1922-1924, XP002218298 ISSN: 0021-8561 * le document en entier * -----</p>	1-33	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		16 août 2006	Taylor, G.M.
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		<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>	
<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>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0509767 FA 672971**

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 **16-08-2006**

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
FR 2837384	A	26-09-2003	AUCUN	

FR 2073240	A	01-10-1971	AUCUN	

WO 2004084855	A	07-10-2004	AU 2004224521 A1	07-10-2004
			CA 2520307 A1	07-10-2004
			CN 1774236 A	17-05-2006
			EP 1620063 A1	01-02-2006
