

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
**INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
—  
COURBEVOIE  
—

①① N° de publication : **3 002 443**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **13 51797**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 8/60** (2013.01), A 61 K 8/39, A 61 Q 19/00,  
A 61 Q 19/08

①②

## BREVET D'INVENTION

**B1**

⑤④ COMPOSITION CONTENANT DU REBAUDIOSIDE A ET UN TENSIOACTIF OXYETHYLENE.

②② Date de dépôt : 28.02.13.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public  
de la demande : 29.08.14 Bulletin 14/35.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du  
brevet d'invention : 02.08.19 Bulletin 19/31.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche :

*Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *L'OREAL Société anonyme* — FR.

⑦② Inventeur(s) : JOUY CHANTAL et BERTHELOT  
JEREMY.

⑦③ Titulaire(s) : *L'OREAL Société anonyme.*

⑦④ Mandataire(s) : *CABINET NONY.*

**FR 3 002 443 - B1**



La présente invention concerne le domaine cosmétique, et plus particulièrement un procédé pour stabiliser un actif cosmétique, le Rebaudioside A, en phase aqueuse.

La présente invention se rapporte également à de nouvelles compositions, de  
5 préférence cosmétiques, comprenant ledit actif ainsi que des procédés de traitement cosmétiques.

La stabilisation d'actifs cosmétiques solubles dans des solvants cosmétiques et notamment dans l'eau est un problème récurrent.

En effet, en cas d'instabilité des actifs, les qualités cosmétiques de la  
10 composition se trouvent généralement modifiées. Cela peut se traduire par un trouble de la composition, par un jaunissement de la composition notamment si son procédé de préparation comporte une phase de chauffage, par le développement d'odeur, par un aspect moins lisse de la composition si celle-ci est destinée à l'application topique, voire un déphasage. La composition peut également présenter une perte d'efficacité.

15 En outre, il est indispensable que ce type de compositions cosmétiques soit stable sur une large plage de températures. En effet, au cours de sa durée d'utilisation, le produit peut être exposé à des températures allant de -20 °C à +45 °C minimum selon les conditions de climat, de stockage et/ou de transport.

Par exemple, des actifs qui existent sous plusieurs formes polymorphes c'est-  
20 à-dire sous la forme de plusieurs états cristallins possédant des arrangements et/ou des conformations de molécules différentes dans le réseau cristallin, peuvent être particulièrement instables en milieux aqueux.

Plus précisément, l'actif Rebaudioside A (également nommé Reb A), un  
25 dérivé glycoside de stéviol, extrait de *Stevia*, est une molécule polymorphe dont il existe de nombreuses formes commerciales comme indiqué ci-après.

Le document US 2011/0111115, décrit certaines formes polymorphes du Rebaudioside A ainsi que des procédés pour leur préparation.

Le Rebaudioside A est un actif issu de l'industrie agroalimentaire où il est  
notamment utilisé pour son fort pouvoir sucrant et ses propriétés anti-hyperglycémiantes.

30 De plus, il a été montré que cet actif possède des applications cosmétiques pour les axes anti-âge, antioxydant et blanchiment et/ou éclaircissement de la peau.

Or, il s'avère que la forme thermodynamiquement stable du Reb A possède généralement une solubilité faible dans les solvants cosmétiques.

Afin d'améliorer la formulation du Reb A, un procédé pour transformer cet actif en une forme hydrosoluble a été proposé à partir d'un procédé préexistant qui  
5 consiste essentiellement en un chauffage à une température d'environ 90 °C ou plus, en présence d'eau et sous une pression suffisante afin d'éviter une ébullition, comme décrit dans la demande WO 2010/118218.

Toutefois, cette forme est très peu stable car elle recristallise.

Il existe ainsi un besoin de préparer de nouvelles compositions cosmétiques  
10 comprenant du Rebaudioside A qui soit soluble dans l'eau tout en demeurant stable dans le temps et à des températures supérieures à la température ambiante, par exemple jusqu'à au moins 45 °C, et qui bien entendu conserve ses propriétés cosmétiques.

Il existe également un besoin de fournir un procédé pour stabiliser le Rebaudioside A en phase aqueuse dans une composition cosmétique.

15 La présente invention a pour objet de satisfaire à ces besoins.

De manière inattendue, et avantageuse, la demanderesse a découvert que l'introduction d'un composé oxyéthyléné non ionique dans une composition comprenant du Rebaudioside A dissout en phase aqueuse permet d'empêcher ou de limiter la recristallisation dans le temps.

20 Ainsi, selon un premier de ses aspects, l'invention a pour objet une composition, de préférence cosmétique, comprenant dans un milieu cosmétiquement acceptable du Rebaudioside A et au moins un composé oxyéthyléné non ionique.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation dudit  
25 au moins un composé oxyéthyléné non ionique pour stabiliser le Rebaudioside A en phase aqueuse notamment dans une composition, de préférence cosmétique.

La phase aqueuse peut être une solution aqueuse c'est-à-dire comprenant de l'eau voire constituée d'eau, ou encore il peut s'agir de la phase aqueuse d'une émulsion « directe » (H/E, huile dans eau) ou « inverse » (E/H, eau dans huile).

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention se rapporte à un  
30 procédé pour stabiliser le Rebaudioside A en phase aqueuse dans une composition, de préférence cosmétique, comprenant au moins une étape d'introduction dudit au moins un

composé oxyéthyléné non ionique dans une composition comprenant du Rebaudioside A suivie éventuellement d'une étape de mélange de la composition obtenue.

5 Sans vouloir être lié à une quelconque théorie, il semble que cette propriété de stabilisation du Rebaudioside A dans les produits cosmétiques permet d'éviter la cristallisation dudit Rebaudioside A par inhibition de la germination de cristaux. La stabilisation du Rebaudioside A permet ainsi de garantir son efficacité et notamment de faciliter son passage transcutané.

10 Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique pour stimuler, restaurer ou réguler le métabolisme des mélanocytes de la peau comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition selon l'invention.

15 Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique pour prévenir, réduire et/ou traiter une altération du teint de la peau comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition selon l'invention.

Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique pour éclaircir la peau comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition selon l'invention.

20 Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique pour stimuler, restaurer ou réguler le métabolisme de cellules de la peau ou des semi-muqueuses comprenant au moins une étape d'administration, à un individu en ayant besoin, d'une composition conforme à l'invention.

25 Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique pour prévenir et/ou traiter les signes du vieillissement de la peau ou des semi-muqueuses comprenant au moins une étape d'administration, à un individu en ayant besoin, d'une composition selon l'invention.

30 Dans le cadre de la présente invention, les voies d'administration privilégiées sont la voie topique ou la voie orale et avantageusement la voie topique, c'est-à-dire l'application d'une composition conforme à l'invention directement au contact de la surface cible de la peau ou d'une semi-muqueuse.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention concerne un kit comprenant au moins un container contenant une composition conforme à l'invention, et

au moins un dispositif agencé pour permettre l'administration de ladite composition à un individu, et/ou accroître l'efficacité de ladite composition chez un individu, et/ou favoriser la pénétration topique chez un individu de ladite composition.

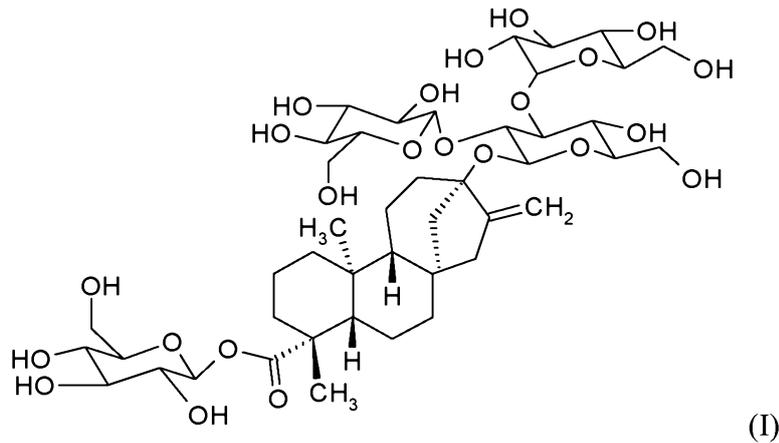
Par « oxyéthyléné », au sens de la présente demande on entend un composé  
5 comprenant au moins un groupement linéaire (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

Par « polyoxyéthyléné », au sens de la présente demande on entend un composé comprenant au moins deux groupements linéaires (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), ce composé étant généralement obtenu par un procédé comprenant une étape de polymérisation d'éthylène glycol.

### 10 **Rebaudioside A**

La présente invention concerne la mise en œuvre de Rebaudioside A (Reb A, encore nommé « RA » ou 13-[(2-O-β-D-glucopyranosyl-3-O-β-D-glucopyranosyl-β-D-glucopyranosyl)oxy]kaur-16-en-18-oate de β-D-glucopyranosyle) à titre d'actif principal. Il s'agit d'un glycoside diterpène que l'on trouve plus particulièrement dans des extraits de  
15 *Stévia*.

Reb A est représenté par la formule (I) :



La présente invention met naturellement en œuvre une quantité efficace en Reb A de sorte à obtenir l'effet recherché. Cette quantité efficace peut varier au regard de  
20 différents paramètres que sont, notamment, l'indication visée, les caractéristiques de l'individu traité, la formulation galénique adoptée, la nature des excipients de formulation, ou la présence d'actif(s) annexe(s).

Au sens de la présente invention, on entend par « quantité efficace », une quantité suffisante et nécessaire d'un actif donné pour exercer l'effet recherché et en

particulier l'effet anti-âge et/ou antioxydant et/ou blanchissant pour l'application cosmétique.

5 Une telle quantité peut être déterminée par toute méthode connue de l'homme de l'art, par exemple au moyen d'essais *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*, tels que des essais cliniques.

Avantageusement la quantité de Reb A va de 0,01 à 20 % en poids, de préférence de 0,05 à 10 % en poids, notamment de 0,1 à 10 % en poids et de préférence encore de 0,5 à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

10 Selon un mode de réalisation préféré, l'actif principal selon l'invention, c'est-à-dire le Reb A, est mis en œuvre sous forme d'un extrait d'au moins un végétal du genre *Stevia*.

La mise en œuvre de l'actif principal selon l'invention sous forme d'un extrait d'au moins un végétal du genre *Stevia* est particulièrement avantageuse en ce qu'elle permet de proposer un nouvel actif cosmétique d'origine naturelle et ainsi, de répondre à  
15 une demande croissante des consommateurs en ce sens.

Le genre *Stevia* appartient à la famille des *Asteraceae*, qui regroupe 150 à 240 espèces d'herbes aromatiques ou d'arbrisseaux dont quelques-unes contiennent des édulcorants naturels. Les *Stevias* sont des plantes originaires des régions tropicales d'Amérique latine.

20 Selon l'invention, l'extrait d'un végétal du genre *Stevia* peut être modifié chimiquement (il est alors hémisynthétique), mais il est de préférence naturel.

Un extrait d'un végétal du genre *Stevia*, au sens de la présente invention, peut être préparé à partir de tout matériel végétal issu dudit végétal ou de ses cellules cultivées selon les méthodes traditionnelles ou par biotechnologie *in vivo* ou issu de culture  
25 *in vitro*.

Par culture *in vivo* on entend toute culture de type classique c'est à dire en sol à l'air libre ou en serre ou encore hors sol.

Par culture *in vitro*, on entend l'ensemble des techniques connues de l'homme du métier qui permet de manière artificielle l'obtention d'un végétal ou d'une partie d'un  
30 végétal. La pression de sélection imposée par les conditions physico-chimiques lors de la croissance des cellules végétales *in vitro* permet d'obtenir un matériel végétal standardisé et disponible tout au long de l'année contrairement aux plantes cultivées *in vivo*.

Un extrait d'un végétal du genre *Stevia* mis en œuvre dans la présente invention peut être obtenu à partir de tout matériel végétal issu de cette plante entière ou de toute partie de cette plante, comme par exemple les feuilles, les tiges, les fleurs et sommités fleuries, les graines, les bourgeons et les racines, les cellules indifférenciées ou  
5 cellules souches végétales.

De préférence, un extrait d'un végétal du genre *Stevia* conforme à l'invention est obtenu à partir des feuilles.

De manière encore plus préférée, un extrait d'un végétal du genre *Stevia* conforme à l'invention provient d'un végétal de l'espèce *Stevia rebaudiana* (Bertoni), également appelé *Eupatorium rebaudianum* ou « chanvre d'eau ».  
10

Une telle espèce est aujourd'hui cultivée dans de nombreux pays et sur d'autres continents que l'Amérique latine, notamment à Singapour, Taiwan, en Malaisie, en Corée du sud, en Chine, en Israël, ou bien encore en Australie.

De préférence, la quantité d'extrait d'un végétal du genre *Stevia* va de  
15 0,00001 % à 50 % en poids, de préférence de 0,0001 % à 10 % en poids, et mieux de 0,01 % à 4 % en poids, par rapport au poids total de ladite composition.

A titre de Rebaudioside A utilisable dans la présente invention, peut notamment être cité l'extrait de *Stevia* contenant 99 % de Rebaudioside A commercialisé par la société Blue California sous la dénomination Good'n sweet<sup>TM</sup> de même que l'extrait  
20 de *Stevia* contenant 97 % de Rebaudioside A commercialisé par la société CHENGDU WAGOTT PHARMACEUTICAL sous la dénomination ViaSweet<sup>TM</sup>.

Il peut également s'agir de l'extrait de *Stevia* fermenté par une levure décrit dans le document WO2003/035090.

Les propriétés inhérentes à l'actif principal selon l'invention, c'est-à-dire le Reb  
25 A, sont telles qu'elles permettent la mise en œuvre, au sein d'une composition selon l'invention, de composés ou d'actifs habituellement inutilisables car difficiles à formuler, solubiliser, délivrer de façon contrôlée, ou à vectoriser.

Ainsi, comme indiqué précédemment, un extrait selon l'invention peut être avantageusement associé à au moins un actif additionnel choisi parmi les polyols et en  
30 particulier la glycérine et le propylène glycol, les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants, les agents apaisants et leurs mélanges.

Par « agent desquamant », on entend notamment les composés capable d'agir sur la desquamation en favorisant l'exfoliation, tel que les  $\beta$ -hydroxyacides, en particulier l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5 salicylique); les  $\alpha$ -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique ou mandélique; l'urée; l'acide gentisique; les oligofucoses; l'acide cinnamique; l'extrait de Saphora japonica et le resvératrol.

Le choix et la teneur de ces actifs additionnels dépendent notamment de la voie d'administration considérée qui relèvent des compétences de l'homme de l'art.

Ces actifs additionnels peuvent être présents dans une composition selon l'invention en une teneur allant de 0,001 à 50 % en poids, de préférence de 0,01 à 10 % en poids, et plus préférentiellement de 0,01 à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition les comprenant.

#### **Composés oxyéthylénés non ioniques**

La composition selon l'invention comprend au moins un composé oxyéthyléné non ionique.

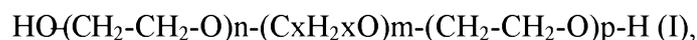
Les composés oxyéthylénés non ioniques sont choisis parmi les tensioactifs oxyéthylénés non-ioniques, les copolymères blocs comprenant des séquences polyoxyalkylénées, les silicones oxyéthylénées, notamment les silicones à groupes latéraux polyoxyéthylénés/polyoxypropylénés et les copolymères à bloc silicone et à bloc poly(oxyde d'éthylène/oxyde de propylène).

Des exemples de tensioactifs oxyéthylénés non-ioniques utilisables dans les compositions de la présente invention sont décrits par exemple dans "Handbook of Surfactants" par M.R. PORTER, éditions Blackie & Son (Glasgow and London), 1991, pp 116-178. Ils sont choisis notamment parmi les alcools, les alpha-diols, les alkyl(C1-20)phénols ou les acides gras, ces composés étant polyéthoxylés, et éventuellement polypropoxylés et/ou polyglycérolés, et comprennent au moins une chaîne grasse comportant, par exemple, de 8 à 30 atomes de carbone, le nombre de groupements oxyde d'éthylène et éventuellement d'oxyde de propylène pouvant aller notamment de 1 à 50 et le nombre de groupements glycérol pouvant aller notamment de 2 à 30, et leurs mélanges.

On peut également citer les condensats d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène sur des alcools gras ou les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, les amides gras polyéthoxylés ayant de préférence de 2 à 30 motifs d'oxyde d'éthylène, les esters d'acides gras de sorbitan oxyéthylés, les esters d'acides gras polyoxyéthylés, les esters d'acides gras du polyéthylèneglycol, les (alkyl en C<sub>6-24</sub>) polyglycosides oxyéthylés, , et leurs mélanges.

Sauf mention contraire, on désigne par composé « gras », tel que par exemple un acide gras, un composé comprenant dans sa chaîne principale au moins une chaîne hydrocarbonée, saturée ou insaturée, telle que alkyle ou alcényle comportant au moins 8 atomes de carbone, de préférence de 8 à 30 atomes de carbone, et mieux encore de 8 à 22 atomes de carbone.

On peut également citer les copolymères blocs comprenant des séquences polyoxyalkylées et répondant en particulier à la formule (I) suivante :

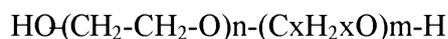


dans laquelle n,m,p sont indépendamment des nombres entiers allant de 1 à 1000 et x est un nombre entier strictement supérieur à 2 et inférieur ou égal à 10.

Par copolymère bloc, on entend un polymère comprenant au moins 2 blocs ou séquences distinctes, de préférence au moins 3 séquences distinctes.

Selon un mode de réalisation particulier, le copolymère bloc comprend au moins un bloc polyéthylène glycol et au moins un bloc polypropylène glycol.

Il peut alors répondre à la formule suivante :



avec n et m des nombres entiers entre 1 et 1000 et x un nombre entier supérieur strictement à 2 et inférieur à 10.

De tels copolymères présentent avantageusement un poids moléculaire supérieur ou égal à 1000 g/mol, de préférence supérieur ou égal à 1500 g/mol, mieux supérieur à 2000 g/mol.

A titre de copolymères utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer les copolymères d'oxyde de propylène et d'oxyde d'éthylène, également appelés polycondensats OE/OP comme par exemple les polycondensats tribloc polyéthylène glycol/polypropylène glycol/polyéthylène glycol vendus sous les dénominations

"SYNPERONIC" comme les "SYNPERONIC PE/ L44", le SYNPERONIC PE/ L64 (13 OE/13OP/13OE) de PM 2900 et "SYNPERONIC PE/F127 " par la société ICI, et leurs mélanges.

5 Le ou les composés oxyéthylénés non ioniques sont présents dans la composition selon l'invention dans des proportions préférentielles d'au moins 0,01 % en poids, de préférence allant de 0,01 à 50 % en poids, plus préférentiellement de 0,05 à 20 % en poids, et mieux de 0,1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10 Le ou les composés oxyéthylénés non ioniques sont présents dans les compositions selon l'invention de telle sorte que le rapport pondéral Reb A/composés oxyéthyléné(s) non ionique(s) est de préférence supérieur ou égal à 0,005.

Selon un mode de réalisation préféré, le rapport pondéral Rebaudioside A / composés oxyéthyléné(s) est de 0,0002 à 50 000, de préférence de 0,005 à 3 000 et encore plus préférentiellement de 0,01 à 50.

15 Parmi les composés oxyéthylénés non ioniques cités, on préfère utiliser les esters de sorbitan oxyéthylénés.

Les composés utilisables à cet effet comprennent notamment les composés oxyéthylénés des mono et des polyesters d'acides gras en C<sub>8-30</sub> et du sorbitan, ayant de 1 à 50 motifs d'oxyde d'éthylène. On utilise de préférence les composés oxyéthylénés des 20 mono et des polyesters d'acides gras en C<sub>10-24</sub> et du sorbitan, ayant de 4 à 30 et de manière préférée de 15 à 25 motifs d'oxyde d'éthylène.

Les acides gras en C<sub>10-24</sub> utilisés sont de préférence les acides laurique, palmitique, stéarique et oléique.

25 De tels composés sont également connus sous le nom de polysorbates. Ils sont entre autres commercialisés sous la dénomination TWEEN par la société CRODA. Citons par exemple : le mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 4 OE, commercialisé sous la dénomination TWEEN 21, le mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, commercialisé sous la dénomination TWEEN 20, le mono-palmitate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE commercialisé sous la dénomination TWEEN 40, le mono-stéarate 30 de sorbitan oxyéthylène à 20 OE commercialisé sous la dénomination TWEEN 60, le tri-stéarate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE commercialisé sous la dénomination TWEEN 65, le mono-oléate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE commercialisé sous la dénomination

TWEEN 80, le mono-oléate de sorbitan oxyéthylène à 5 OE commercialisé sous la dénomination TWEEN 81, le tri-oléate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE commercialisé sous la dénomination TWEEN 85.

5 Le mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 4 OE est également commercialisé sous la dénomination TEGO SML 21 par la société EVONIK GOLDSCHMIDT.

Dans le présent exposé, et de manière bien connue en soi, on désigne par « composé à X OE » un composé oxyéthyléné comprenant X motifs oxyéthylène par molécule.

10 Ainsi, l'acide gras de l'ester de sorbitan oxyéthyléné peut être un acide gras saturé ou insaturé.

Les esters de sorbitan préférés sont le mono-stéarate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le mono-oléate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, et leurs mélanges.

15 Selon un mode de réalisation encore plus préféré, la composition selon l'invention comprend du mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE.

La composition selon l'invention comprend avantageusement une quantité totale d'au moins 0,01 % en poids d'ester(s) de sorbitan oxyéthyléné(s) par rapport au poids total de la composition. De préférence, elle comprend une quantité totale d'ester(s) de sorbitan oxyéthyléné(s) allant de 0,01 % à 20 % en poids, plus préférentiellement de 0,05 % à 15 % en poids, et encore plus préférentiellement de 0,1 % à 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition. De manière avantageuse, la composition comprend une quantité totale d'ester(s) de sorbitan oxyéthyléné(s) allant 0,5 % à 10 % en poids, et encore plus préférentiellement de 1 % à 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

### **Utilisations**

Les déséquilibres du métabolisme des mélanocytes, notamment liés à l'âge, peuvent être à l'origine de différents désordres esthétiques de la peau. Ces désordres peuvent affecter le teint et/ou la pigmentation de la peau, et se manifestent par ailleurs de manière exacerbée dans la peau âgée.

30 Les défauts de pigmentation de la peau peuvent être matérialisés par la présence de taches cutanées de surface plus ou moins étendues, de couleur plus sombre,

ou plus claire, que la couleur normale de la peau de l'individu qui environne lesdites taches cutanées.

Les défauts de pigmentation de la peau englobent notamment le mélasma (masque de grossesse) et les lentigos dont le lentigo sénile et le lentigo actinique.

5 En particulier, le melasma ou chloasma considéré par l'invention peut être déclenché par une exposition aux rayons U.V., ou survenir sur une peau photosensible, une peau photo-allergique ou sur une peau sujette à une réaction de phototoxicité.

Les lentigos se présentent sous la forme de taches cutanées hyperpigmentées, qui peuvent apparaître à n'importe quel âge, et sont habituellement plus sombres et plus étendues que les éphélides. Les lentigos englobent notamment (i) les lentigines solaires, 10 qui apparaissent chez les individus à peau claire, sur les zones cutanées exposées longtemps au soleil, (ii) les pigmentations lentigineuses consécutives à des thérapies cutanées par des UVA (320-400 nanomètres – aussi appelée PUVA-thérapie), (iii) des lentigines multiples, spécialement sur les paumes, les plantes, les muqueuses, ou sur la 15 peau non exposée, ou encore (iv) des lentigines affectant les lèvres, la vulve ou le pénis.

Les défauts de pigmentation de la peau englobent aussi les situations d'hyperpigmentation consécutive à des brûlures thermiques ou type acnéique, à des piqûres d'insectes, des coupures et autres traumatismes mécaniques de la peau, notamment 20 lors de rasages et de pseudofolliculites dues à l'incarnation de poils consécutives au rasage ou à l'épilation.

Un défaut de pigmentation de la peau plus particulièrement considéré par l'invention peut être choisi parmi le mélasma, le chloasma, les lentigines, le lentigo sénile, les hyperpigmentations dues à une abrasion et/ou une brûlure et/ou une cicatrice, les hyperpigmentations ou toutes autres lésions pigmentaires.

25 La présente invention peut également être mise en œuvre pour prévenir, réduire et/ou traiter le masque de grossesse.

Un actif de l'invention peut être plus particulièrement mis en œuvre pour éclaircir ou blanchir la peau.

30 La présente invention concerne également les désordres esthétiques de la peau affectant le teint de la peau.

Ainsi, une mise en œuvre de l'invention peut convenir pour prévenir, réduire et/ou traiter une hétérogénéité du teint de la peau, voire pour améliorer le teint de la peau, en particulier de la peau âgée.

5 L'invention permet avantageusement de favoriser et maintenir de l'éclat du teint de la peau, et en particulier un teint homogène.

Selon un mode de réalisation, une utilisation selon l'invention peut permettre de traiter et/ou prévenir une altération de l'éclat du teint, ou une perte de l'éclat du teint de la peau. Une utilisation selon l'invention peut permettre de conférer à la peau un teint homogène, lumineux, plus éclatant, voire plus rayonnant, reflétant une peau en bonne  
10 santé.

L'invention permet avantageusement de prévenir, réduire et/ou traiter un teint de peau brouillée, un teint de peau terne, un teint de peau hétérogène, des imperfections de la peau, en particulier choisies parmi des boutons, des dartres, des dyschromies, des points noirs, ou encore de prévenir, réduire et/ou traiter un teint cireux, jaunâtre, grisâtre  
15 ou cendreaux, voire maladif.

Le Rebaudioside A peut être plus préférentiellement mis en œuvre pour prévenir, réduire et/ou traiter une altération du teint de la peau choisie parmi une altération de l'éclat du teint de la peau, un teint de peau brouillé, un teint de peau terne, un teint de peau inhomogène, des boutons, des dartres, des dyschromies, et/ou des points  
20 noirs.

Selon un mode de réalisation, une peau plus particulièrement considérée dans la présente invention peut être une peau âgée.

Toute la surface de la peau d'un individu est concernée par la présente invention. De préférence, la présente invention peut être mise en œuvre à l'égard des  
25 zones de peau plus régulièrement exposées au soleil, aux U.V., aux facteurs de stress externes, tels que la pollution, les irritations par frottement, la fumée de cigarette. En particulier, la présente invention peut être avantageusement mise en œuvre à l'égard de la peau des mains, du visage ou du décolleté.

### **Composition**

Avantageusement, l'actif selon l'invention, à savoir le Reb A, en mélange ou non avec d'autre(s) actif(s) additionnel(s) peut être formulé dans une composition cosmétique ou dermatologique.

5                   Préférentiellement, une composition de l'invention est une composition cosmétique.

Selon une première variante de réalisation, l'actif principal selon l'invention est destiné à une administration par voie topique.

10                   Ainsi, les compositions contenant l'actif principal selon l'invention peuvent être sous la forme de produits de soin de la peau ou des semi-muqueuses tels qu'une composition de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les lèvres, pour les mains, pour les pieds, pour les plis anatomiques ou pour le corps (par exemple crèmes de jour, crème de nuit, crème démaquillante, base de maquillage, composition anti-solaire, lait corporel de protection ou de soin, lait après-solaire, lotion, gel ou mousse  
15                   pour le soin de la peau ou du scalp, sérum, poudre, masque, composition de bronzage artificiel, composition après-rasage, composition capillaire, produit pour la zone des aisselle, produit pour l'hygiène et le nettoyage.

Selon une deuxième variante de réalisation, l'actif principal selon l'invention est destiné à une administration par voie orale.

20                   Ainsi, la composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes adaptées, particulièrement sous forme d'une solution buvable, d'une boisson, d'un comprimé, d'une gélule, d'une capsule ou encore d'un aliment nutritionnel ou d'un complément nutritionnel.

25                   Selon une troisième variante de réalisation, l'actif principal selon l'invention est destiné à une administration par voie intra-cutanée telle que la voie intradermique ou sous-cutanée. Cette administration peut par exemple être réalisée au moyen d'un dispositif permettant l'injection intra-cutanée (seringue, implant ou réservoir et micro-aiguilles) ou encore d'un dispositif à ultrasons ou iontophorèse, voire un dispositif lumineux ou thermique. Une telle administration peut également être effectuée par  
30                   mésothérapie.

La mise en œuvre par voie intracutanée d'une composition de l'invention est à distinguer d'une intervention chirurgicale et ne vise qu'à exercer un traitement de surface

de la peau à des fins esthétiques, protectrices, réparatrices ou de confort. En d'autres termes, la voie d'administration par voie intra-cutanée, dans la présente invention, ne se traduit que par une effraction superficielle de la peau et sort donc de tout cadre médical, chirurgicale, ou thérapeutique.

5 Pour la voie intracutanée, on peut alternativement privilégier l'administration par patch à visée topique.

De préférence, l'actif principal, à savoir le Reb A, selon l'invention est destiné à une administration par voie topique c'est-à-dire par application en surface de la matière kératinique considérée.

10

De préférence, ledit actif principal conforme à l'invention, lorsqu'il est présent au sein d'une composition, peut être formulé dans un milieu physiologiquement acceptable.

15 Au sens de la présente invention, on entend désigner par « milieu physiologiquement acceptable », un milieu convenant à l'administration d'une composition par voie topique, par voie orale, ou par voie intra-cutanée telle que la voie intra-épidermique, intradermique ou sous-cutanée.

20 Un milieu physiologiquement acceptable est préférentiellement un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire sans odeur, ou aspect désagréable, et qui est parfaitement compatible avec la voie d'administration considérée.

Lorsque la composition est destinée à être administrée par voie topique c'est à dire par application en surface de la matière kératinique considérée, un tel milieu est considéré comme physiologiquement acceptable lorsqu'il ne génère pas de picotement, tiraillement ou rougeur inacceptable pour l'utilisateur.

25 Lorsque la composition est destinée à être administrée par voie orale, un tel milieu est considéré comme physiologiquement acceptable lorsqu'il ne génère pas d'intolérance digestive.

30 Par ailleurs, lorsque la composition est destinée à être administrée par voie intra-cutanée, un tel milieu est considéré comme physiologiquement acceptable lorsqu'il ne génère pas de réaction ressentie comme désagréable par l'utilisateur, par exemple de picotement, tiraillement ou rougeur, voire ne génère pas de réactions d'inflammations, d'allergie, d'œdème ou de prurit.

La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique.

Elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique, huileuse, éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion  
5 éventuellement bi ou triphasée, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux, d'une dispersion d'huiles dans une phase aqueuse, notamment à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des particules polymériques ou mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique, ou bien encore sous la forme d'une  
10 poudre, d'un sérum, d'une pâte, d'un cake solide délitable par frottement d'un applicateur ou d'un stick ou bâtonnet souple ou rigide et fusible sur la peau ou les semi-muqueuses. Elle peut être de consistance solide, pâteuse, ou liquide plus ou moins fluide.

Au regard de la formulation galénique considérée, l'actif selon l'invention peut être formulé avec les constituants d'usage.

A titre illustratif et non limitatif de ces composants usuels, on peut  
15 notamment citer l'eau, les solvants, les huiles volatiles ou non volatiles notamment telles que détaillées ci-après, les cires, les pigments, les charges, les tensioactifs, les gélifiants, les conservateurs, les matières colorantes, les antioxydants, les filtres UV et leurs mélanges.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels  
20 composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle que les propriétés avantageuses de l'actif principal selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée et que les propriétés des compositions en résultant soient compatibles avec la voie d'administration privilégiée.

Une composition selon l'invention peut avantageusement se présenter sous  
25 forme d'une émulsion, notamment obtenue par dispersion d'une phase aqueuse dans une phase grasse (E/H) ou d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E), de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, ou de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore d'émulsion multiple (E/H/E ou H/E/H). Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

30 Ainsi, une composition selon l'invention peut avantageusement comprendre de 0,1 à 99,9 % en poids, et de préférence de 30 à 95 % en poids d'eau, par rapport au poids total de ladite composition.

Une composition selon l'invention peut également avantageusement comprendre au moins une phase grasse liquide à température ambiante et pression atmosphérique.

La quantité de phase huileuse présente dans les compositions selon l'invention peut aller par exemple de 0,01 à 90 % en poids et de préférence de 0,1 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Comme exemples d'huiles utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer les huiles hydrocarbonées d'origine animale, les huiles hydrocarbonées d'origine végétale, les esters et les éthers de synthèse, notamment d'acides gras, les hydrocarbures linéaires ou ramifiés, d'origine minérale ou synthétique, les alcools gras et les huiles de silicone et leurs mélanges.

D'autres corps gras pouvant être présents dans la phase huileuse sont par exemple les cires et les acides gras comportant de 8 à 30 atomes de carbone, comme l'acide stéarique, l'acide laurique, l'acide palmitique et l'acide oléique. Ces corps gras peuvent être choisis de manière variée par l'homme du métier afin de préparer une composition ayant les propriétés, par exemple de consistance ou de textures souhaitées.

De même, une composition selon l'invention peut en outre comprendre au moins une matière colorante choisie par exemple parmi les pigments, les nacres, les colorants, les matériaux à effet et leurs mélanges.

Ces matières colorantes peuvent être présentes en une teneur allant de 0,01 % à 50 % en poids, de préférence de 0,01 % à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Une composition selon l'invention peut en outre comprendre au moins une charge, notamment en une teneur allant de 0,01 % à 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition, de préférence allant de 0,01 % à 30 % en poids. Ces charges peuvent être minérales ou organiques et leur choix relève des compétences de l'homme de l'art.

Comme indiqué précédemment, l'administration de l'actif considéré selon l'invention peut être effectuée via la mise en œuvre d'un dispositif ajusté au mode d'administration considéré c'est-à-dire topique, orale ou intracutané. Le choix de tels dispositifs, réalisé notamment au regard du type de voie d'administration privilégiée relève des connaissances générales de l'homme du métier.

Outre les dispositifs déjà décrits précédemment au regard plus particulièrement d'une administration par voie intracutanée peuvent également être considérés :

5 - les dispositifs de délivrance topiques directes ou au moyen d'un applicateur particulier tel que par exemple des micro-injections intracutanées, ou des patches simples ou iontophorétiques ;

- les dispositifs électriques, électromagnétiques ou magnétiques permettant une stimulation physique simultanée à l'application de ladite composition au niveau du site d'application ;

10 - les dispositifs dédiés à apporter de la chaleur et ou du froid, modifiant ainsi les signaux électriques au niveau de certains récepteurs à l'image par exemple du dispositif Derm-Ice<sup>®</sup> ; et

- les dispositifs dédiés à apporter de la lumière, activant ou inhibant certains systèmes enzymatiques.

15 Dans ces deux dernières alternatives, le dispositif contribue à stimuler l'efficacité de l'actif selon l'invention au niveau du site d'administration considéré.

Ainsi, la présente invention vise également un kit comprenant au moins un container contenant une composition comprenant du Reb A conforme à l'invention, et au moins un dispositif approprié à l'administration de ladite composition à un individu et  
20 notamment tel que décrit ci-dessus.

La présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique pour stimuler, restaurer ou réguler le métabolisme de mélanocytes notamment âgés de la peau ou des semi-muqueuses comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition conforme à l'invention.

25 Selon encore un autre de ses aspects, elle vise un procédé de traitement cosmétique pour éclaircir la peau comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition conforme à l'invention.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention concerne un  
30 procédé de traitement cosmétique pour prévenir, réduire et/ou traiter une altération du teint de la peau comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition conforme à l'invention.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention concerne encore un procédé de traitement cosmétique pour stimuler, restaurer ou réguler le métabolisme de cellules de la peau, en particulier des fibroblastes, comprenant au moins une étape d'administration, à un individu en ayant besoin, d'une composition conforme à l'invention.

5 Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention concerne également un procédé de traitement cosmétique pour prévenir et/ou traiter des signes du vieillissement de la peau comprenant au moins une étape d'administration, à un individu en ayant besoin, d'une composition conforme à l'invention.

10 Un procédé cosmétique selon l'invention peut être mis en œuvre de façon journalière, par exemple à raison d'une administration unique par jour, ou d'une administration fractionnée en deux ou trois fois par jour, par exemple une fois le matin et une fois le soir.

15 Dans toute la description, y compris les revendications, l'expression « comportant un » doit être comprise comme étant synonyme de « comportant au moins un », sauf si le contraire est spécifié.

Les expressions « compris entre ... et ... » et « allant de ... à ... » doivent se comprendre bornes incluses, sauf si le contraire est spécifié.

20 Les exemples et figures qui suivent sont présentés à titre illustratif et non limitatif de l'invention. Les pourcentages sont exprimés en poids de Matières Premières. Les composés sont, selon le cas, cités en noms chimiques ou en noms CTFA (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook).

### **Exemples**

#### **Exemple 1**

25 *Effet stabilisant du monolaurate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE) sur le Reb A*

Différents échantillons à tester sous forme de gels sont préparés dans des flacons de 10 ml fermés à l'aide d'un bouchon étanche.

30 Dans la mesure où, lorsque le Reb A est mis à 2 % poids dans l'eau de manière classique, il ne se solubilise pas totalement, et de plus il y a généralement une re-précipitation totale du Reb A après quelques heures. Alors, on préfère effectuer la mise

en solution à 2 % avec le procédé de chauffage à 90 °C tel que décrit dans l'exemple 5 de WO 2010/118218.

En effet, dans ce cas, le Reb A est totalement en solution à T0.

5 Un flacon témoin comprenant du Reb A commercialisé sous la dénomination ViaSweet™ par la société CHENGDU WAGOTT PHARMACEUTICAL à 2 % dans de l'eau est préparé.

10 Un flacon comprenant du Reb A (identique à celui utilisé dans le flacon témoin) à 2 % dans de l'eau dans lequel a été introduit du monolaurate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE) commercialisé sous la dénomination TWEEN 20 SD® par la société CRODA à 1 % est également préparé. Des flacons similaires ont été préparés en remplaçant le monolaurate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE) (TWEEN 20 SD®) à 1 % par du monolaurate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE) à 0,25 %, d'une part, et 0,5 % d'autre part.

15 Plusieurs tests comparatifs sont ensuite élaborés, pour lesquels chacun des flacons comprend du Reb A (identique à celui utilisé dans le flacon témoin) à 2 % et un additif à 1 % comme indiqué dans le tableau ci-après.

20 Les compositions de chaque flacon sont observées à l'œil nu afin de déterminer leur limpidité à T0 + 24h, T0 + 2 mois (ci-après nommé T0 + 2M), T0 représentant le temps initial qui correspond au moment où l'additif est introduit dans le flacon qui comprend déjà le Reb A.

On peut estimer que la composition est stable jusqu'à une valeur maximale de de turbidité de 30.

25 Pour faciliter l'observation à l'œil nu, les flacons sont placés devant un panneau sur lequel sont dessinés des traits de diverses couleurs, à savoir rouge, blanc, bleu, jaune et noir.

L'utilisation du turbidimètre permet de détecter l'apparition des premiers germes de cristaux avec précision.

Additif	Taux additif % pds	Aspect macroscopique et microscopique		
		T0 +24h	T0 +2M Temperature ambiante	T0 +2M 45°C
Témoin (eau)		transparent	Gros cristaux précipitent	Gros cristaux précipitent
PVP (polyvinylpyrrolidone)(40KD)	1 %	transparent	Cristaux visibles+++	Cristaux visibles+++
Tween 20	1 %	transparent	transparent - pas de cristaux visibles	transparent - pas de cristaux visibles
Tween 20	0,5 %	transparent - pas de cristaux visibles	petits cristaux +	petits cristaux +
Tween 20	0,25 %	transparent - pas de cristaux visibles	petits cristaux +	petits cristaux +
Tween 60	1 %	transparent - pas de cristaux visibles	Léger voile	Léger voile
Tween 80	1 %	transparent - pas de cristaux visibles	Léger voile	Léger voile
PEG8	1 %	transparent - pas de cristaux visibles	Léger voile	Léger voile

Au bout de deux mois, les compositions selon l'invention sont transparentes ou présentent un léger voile ou des petits cristaux, par contre les compositions comparatives présentent des cristaux visibles qui peuvent précipiter.

5 Ainsi, il est déduit des résultats visuels (aspect trouble ou limpide) et mesurés que l'introduction de monolaurate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE) permet de conserver un gel limpide même après une durée de deux mois que la température soit ambiante ou à 45 °C.

10 Le mono-stéarate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE (TWEEN 60), le mono-oléate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE (TWEEN 80) ainsi que le PEG-8, utilisés à 1 % permettent également de conserver un gel limpide ou légèrement voilé mais sans cristaux même après une durée de deux mois que la température soit ambiante ou à 45°C.

En effet, les autres additifs testés ainsi que le témoin (eau) ne présentent aucun effet stabilisateur de Reb A, voire même peuvent entraîner sa déstabilisation.

15 Par conséquent, il est démontré que le monolaurate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE) ainsi que les mono-stéarate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE (TWEEN 60), mono-oléate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE (TWEEN 80) et PEG-8 permettent de stabiliser le Reb A en phase aqueuse. Ce phénomène s'explique par l'inhibition de la cristallisation, c'est-à-dire par l'inhibition de la germination de cristaux de Reb A.

**Exemple 2***Compositions*

La composition suivante a été préparée :

<b>Phase</b>	<b>Nom INCI US</b>	<b>Concentration</b>
A	GLYCERYL STEARATE (and) PEG-100 STEARATE	2,5
A	PEG-40 STEARATE	2,5
A	CETYL ALCOHOL	1
A	STEARYL ALCOHOL	1
A	HYDROGENATED POLYISOBUTENE	5
B	WATER	50,4
B	CAPRYLYL GLYCOL	0,5
B	POLYSORBATE 20	1
B	PHENOXYETHANOL	0,5
C	ISOHEXADECANE	15
C	CARBOMER	0,3
D	TRIETHANOLAMINE	0,3
E	WATER	18
E	EUPATORIUM REBAUDIANUM LEAF EXTRACT	2

5

La composition est stable et ne présente pas de recristallisation du Reb A.

### REVENDICATIONS MODIFIEES

1. Composition, de préférence cosmétique, comprenant dans un milieu cosmétiquement acceptable :

5                   - du Rebaudioside A, ledit Rebaudioside A étant présent en une quantité de 0,5 à 20 % en poids, par rapport au poids total de la composition, ledit Rebaudioside A étant compris dans un extrait d'un végétal du genre stévia obtenu à partir des feuilles, et

                  - au moins un composé oxyéthyléné non ionique choisi parmi les tensioactifs oxyéthylénés non-ioniques et les copolymères blocs comprenant des séquences polyoxyalkylénées, ledit tensioactif oxyéthyléné non-ionique étant choisi parmi :

                  - les alcools, les alpha-diols et les alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)phénols ou les acides gras, ces composés étant polyéthoxylés et éventuellement polypropoxylés et/ou polyglycérolés, et comprenant au moins une chaîne grasse comportant de préférence de 8 à 30 atomes de carbone, le nombre de groupements oxyde d'éthylène et/ou oxyde de propylène allant de préférence de 1 à 50 et le nombre de groupements glycérol allant de préférence de 2 à 30,

                  - les condensats d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène sur des alcools gras,

                  - les amides gras polyéthoxylés ayant de préférence de 2 à 30 motifs d'oxyde d'éthylène,

20                   - les esters d'acides gras de sorbitan oxyéthylénés,

                  - les esters d'acides gras polyoxyéthylénés,

                  - les (alkyl en C<sub>6-24</sub>)polyglycosides oxyéthylénés,

                  lesdits alcools gras, lesdits amides gras, lesdits acides gras comprenant dans leur chaîne principale au moins une chaîne hydrocarbonée, saturée ou insaturée, telle que alkyle ou alcényle comportant au moins 8 atomes de carbone, de préférence de 8 à 30 atomes de carbone, et mieux encore de 8 à 22 atomes de carbone,

                  ledit au moins composé oxyéthyléné non ionique étant présent en une quantité allant de 0,01 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition.

2. Composition selon la revendication 1, comprenant en outre les silicones oxyéthylénés, notamment les silicones à groupes latéraux polyoxyéthylénés/polyoxypropylénés, les copolymères à bloc silicone et à bloc

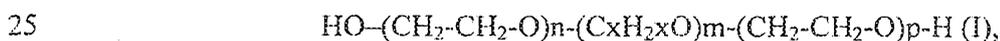
poly(oxyde d'éthylène/oxyde de propylène), et les esters d'acides gras du polyéthylène glycol.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle ledit au moins composé oxyéthyléné non ionique est un ester de sorbitan oxyéthyléné choisi parmi les composés oxyéthylénés des mono et des polyesters d'acides gras en C<sub>8-30</sub> et du sorbitan, ayant de 1 à 50 motifs d'oxyde d'éthylène.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit au moins composé oxyéthyléné non ionique est choisi parmi les composés oxyéthylénés des mono et des polyesters d'acides gras en C<sub>10-24</sub> et du sorbitan, ayant de 4 à 30 motifs d'oxyde d'éthylène, et plus particulièrement les mono et les polyesters d'acides gras en C<sub>10-24</sub> et du sorbitan, ayant de 15 à 25 motifs d'oxyde d'éthylène.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit au moins composé oxyéthyléné non ionique est choisi parmi le mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 4 OE, le mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le mono-palmitate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le mono-stéarate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le tri-stéarate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le mono-oléate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le mono-oléate de sorbitan oxyéthylène à 5 OE, le tri-oléate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, de préférence choisi parmi le mono-stéarate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le mono-oléate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, le mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE, et leurs mélanges, et encore plus préférentiellement est le mono-laurate de sorbitan oxyéthylène à 20 OE.

6. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle ledit au moins composé oxyéthyléné non ionique est choisi parmi les copolymères blocs comprenant des séquences polyoxyalkylénées et répondant en particulier à la formule (I) suivante :



dans laquelle n,m,p sont indépendamment des nombres entiers allant de 1 à 1000 et x est un nombre entier strictement supérieur à 2 et inférieur ou égal à 10.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit au moins composé oxyéthyléné non ionique est présent en une quantité de 0,05 à 20 % en poids, et mieux de 0,1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le Rebaudioside A est présent en une quantité de de préférence de 0,5 à 10 % en poids et encore plus préférentiellement de 0,5 à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

5 9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le rapport pondéral Rebaudioside A / Composés oxyéthyléné(s) est de 0,0002 à 50 000, de préférence de 0,005 à 3 000 et encore plus préférentiellement de 0,01 à 50.

10 10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant au moins un actif additionnel choisi parmi les polyols et en particulier la glycérine et le propylène glycol, les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants, les agents apaisants et leurs mélanges.

11. Utilisation d'au moins un composé oxyéthyléné non ionique pour stabiliser le Rebaudioside A en phase aqueuse dans une composition, de préférence cosmétique.

15 12. Procédé pour stabiliser le Rebaudioside A en phase aqueuse dans une composition, de préférence cosmétique, comprenant au moins une étape d'introduction d'au moins un composé oxyéthyléné non ionique, dans une composition comprenant du Rebaudioside A éventuellement suivie d'une étape de mélange de la composition obtenue.

20 13. Procédé de traitement cosmétique pour stimuler, restaurer ou réguler le métabolisme des mélanocytes de la peau comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition telle que définie en revendications 1 à 10.

25 14. Procédé de traitement cosmétique pour prévenir, réduire et/ou traiter une altération du teint de la peau comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition telle que définie en revendications 1 à 10.

15. Procédé de traitement cosmétique pour éclaircir la peau comprenant au moins une étape d'administration à un individu en ayant besoin, d'une composition telle que définie en revendications 1 à 10.

30 16. Procédé de traitement cosmétique pour stimuler, restaurer ou réguler le métabolisme de cellules de la peau ou des semi-muqueuses comprenant au moins une

étape d'administration, à un individu en ayant besoin, d'une composition telle que définie en revendications 1 à 10.

5 17. Procédé de traitement cosmétique pour prévenir et/ou traiter des signes du vieillissement de la peau ou des semi-muqueuses comprenant au moins une étape d'administration, à un individu en ayant besoin, d'une composition telle que définie en revendications 1 à 10.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, dans lequel l'étape d'administration est une étape d'application topique ou d'administration orale.

10 19. Kit comprenant au moins un container contenant une composition telle que définie en revendications 1 à 10 et au moins un dispositif agencé pour permettre l'administration de ladite composition à un individu, et/ou accroître l'efficacité de ladite composition chez un individu, et/ou favoriser la pénétration topique chez un individu de ladite composition.

# RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

## OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

## CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

## DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

US 2005/196373 A1 (CHEN JAU-FEI [US]) 8 septembre 2005 (2005-09-08)

WO 2010/091827 A2 (LENGHEIM HUBERT [AT]) 19 août 2010 (2010-08-19)

US 2011/250249 A1 (MATEU JUAN R [US] ET AL) 13 octobre 2011 (2011-10-13)

EP 2 100 590 A1 (SUNSTAR INC [JP]) 16 septembre 2009 (2009-09-16)

US 2007/098650 A1 (MILLER ROBERT C [US] ET AL) 3 mai 2007 (2007-05-03)

US 2012/082630 A1 (HAUGHT JOHN CHRISTIAN [US] ET AL) 5 avril 2012 (2012-04-05)

US 2012/328537 A1 (CLOONAN RICHARD A [US]) 27 décembre 2012 (2012-12-27)

US 2003/152655 A1 (GRALLERT BURKHARD [GB]) 14 août 2003 (2003-08-14)

DATABASE GNPD [Online] MINTEL; janvier 2001 (2001-01), "Collagen 5 Intensive Eye Repair", XP002715715, Database accession no. 10095255

DATABASE GNPD [Online] MINTEL; août 2009 (2009-08), "Shower gel cream", XP002715716, Database accession no. 1158071

DATABASE GNPD [Online] MINTEL; août 2001 (2001-08), "Baby Don't Cry Shampoo", XP002715717, Database accession no. 10091546

DATABASE GNPD [Online] MINTEL; décembre 2008 (2008-12), "Lip GLoss", XP002715718, Database accession no. 1019100

DATABASE GNPD [Online] MINTEL; mars 2012 (2012-03), "Anti Aging Lip Treatment", XP002715719, Database accession no. 1754618

DATABASE GNPD [Online] MINTEL; novembre 2006 (2006-11), "Radical Departure Skincare Set", XP002715720, Database accession no. 612632

DATABASE GNPD [Online] MINTEL; mars 2010 (2010-03), "Refreshing Cleansing Gel", XP002715721, Database accession no. 1301894

FR 2 979 820 A1 (LVMH RECH [FR]) 15 mars 2013 (2013-03-15)

WO 2013/093880 A1 (OREAL [FR]) 27 juin 2013 (2013-06-27)

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN  
TECHNOLOGIQUE GENERAL**

NEANT

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND  
DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

NEANT