PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : A61K 7/48, 31/19, 31/22 A61K 31/165

A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 91/05543**

(43) Date de publication internationale: 2 mai 1991 (02.05.91)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00760

(22) Date de dépôt international: 19 octobre 1990 (19.10.90)

(30) Données relatives à la priorité:
89/13774 20 octobre 1989 (20.10.89) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US):* L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement) :* CHARPIN, Isabelle [FR/FR]; 44, avenue François-Adam, F-94100 S.-Maur-des-Fossés (FR). CANDAU, Didier [FR/FR]; 5, allée Nicolas-de-Staël, F-77000 Melun (FR). N'GUYEN QUANG, Lan [FR/FR]; 45, avenue Alsace-Lorraine, F-92160 Antony (FR). MONTASTIER, Christiane [FR/FR]; 10, rue Marguerite, F-78600 Maisons-Laffitte (FR). MILLECAMPS, François [FR/FR]; 11, square A.-Renoir, F-75014 Paris (FR).

(74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BR, CA, CH, DE (brevet européen), ES, FR (brevet européen), GB, JP, NL (brevet européen), US.

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: PHARMACEUTICAL AND COSMETIC DEPIGMENTATION COMPOSITIONS WITH A CAFFEIC ACID BASE

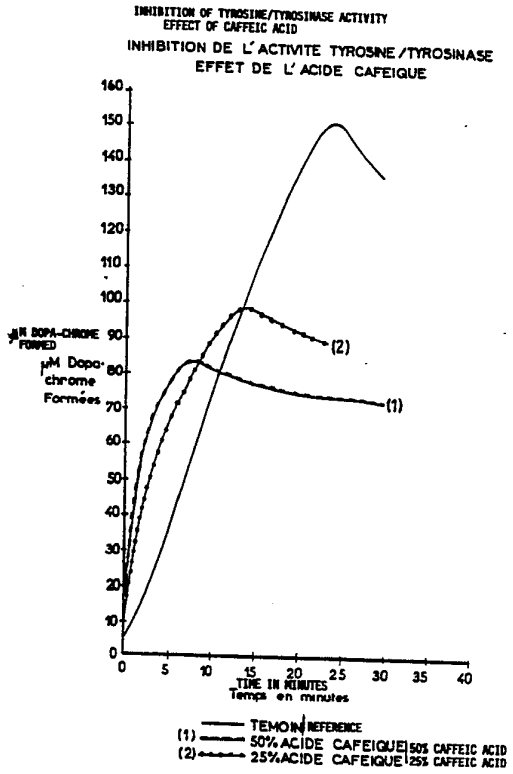
(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES DEPIGMENTANTES A BASE D'ACIDE CAFEIQUE

(57) Abstract

Pharmaceutical or cosmetic composition containing, as active ingredient, caffeic acid or one of its esters or amides, possibly in association with hydroquinone or one of its ethers, kojic acid or a hydrosoluble cooper salt. Said composition, when applied to the skin, has a depigmentation activity. It is particularly used in pathological or accidental hyperpigmentation cases.

(57) Abrégé

Composition pharmaceutique ou cosmétique contenant, comme ingrédient actif, de l'acide caféique ou l'un de ses esters ou amides, éventuellement en association avec l'hydroquinone ou un de ses éthers, l'acide kojique ou un sel hydrosoluble de cuivre. Cette composition, appliquée sur la peau, a une action dépigmentante. Elle est utilisable notamment dans les cas d'hyperpigmentation pathologique ou accidentelle.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	**ES**	Espagne	**MG**	Madagascar
AU	Australie	**FI**	Finlande	**ML**	Mali
BB	Barbade	**FR**	France	**MR**	Mauritanie
BE	Belgique	**GA**	Gabon	**MW**	Malawi
BF	Burkina Faso	**GB**	Royaume-Uni	**NL**	Pays-Bas
BG	Bulgarie	**GR**	Grèce	**NO**	Norvège
BJ	Bénin	**HU**	Hongrie	**PL**	Pologne
BR	Brésil	**IT**	Italie	**RO**	Roumanie
CA	Canada	**JP**	Japon	**SD**	Soudan
CF	République Centrafricaine	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SE**	Suède
CG	Congo			**SN**	Sénégal
CH	Suisse	**KR**	République de Corée	**SU**	Union soviétique
CI	Côte d'Ivoire	**LI**	Liechtenstein	**TD**	Tchad
CM	Cameroun	**LK**	Sri Lanka	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**LU**	Luxembourg	**US**	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	**MC**	Monaco		

"Compositions pharmaceutiques et cosmétiques dépigmentantes à base d'acide caféique"

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique ou cosmétique à action dépigmentante contenant, en tant que substance active, de l'acide caféique ou l'un de ses dérivés.

On rappellera que le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, c'est-à-dire de la formation des mélanines est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

TYROSINE ⟶ DOPA ⟶ DOPAQUINONE - - - ➤ DOPACHROME - - - ➤ MELANINES

l'enzyme intervenant dans cette suite de réactions étant essentiellement la tyrosinase.

Les dépigmentants actuellement utilisés en cosmétologie sont plus particulièrement des dérivés phénoliques et en particulier l'hydroquinone ou un éther d'hydroquinone tel que le monométhyléther d'hydroquinone.

Ces composés, s'ils ont une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires, ce qui peut rendre leur emploi délicat voire dangereux.

Ainsi l'hydroquinone, dont l'emploi est d'ailleurs limité à une concentration de 2 %, est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel, a été envisagé par de nombreux auteurs.

Il a été ainsi proposé dans le brevet français n° 87.08236 (2.616.325) une composition contenant en association de l'hydroquinone et de l'acide kojique ou ses dérivés, en particulier ses sels ou esters.

Dans la demande internationale WO 85/0401, il a été également proposé, dans le même but, une composition dépigmentante contenant en association de l'hydroquinone ou son monoéther benzylique et de l'acide salicylique.

Par ailleurs on doit également citer, parmi les compositions ayant une activité dépigmentante importante, le trio de Kligman, généralement retenu comme composition de référence, qui est basé sur une combinaison de vitamine A acide, d'hydroquinone et d'un stéroïde constitué

par la déxaméthasone ou l'hydrocortisone. L'utilisation de cette composition a toutefois été limitée dans la mesure où celle-ci présentait un caractère irritant élevé provoqué par la vitamine A acide, et des effets indésirables dus à l'hypervitaminose A.

Il est maintenant bien établi qu'une substance exerce une action dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule normalement la mélanogénèse, et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse des mélanines soit en inhibant un des enzymes impliqués, soit en s'intercalant comme analogue structural dans la voie de synthèse qui peut ainsi être bloquée, d'où l'effet dépigmentant.

L'utilisation de substances dépigmentantes topiques présentant une bonne efficacité et étant inoffensive, est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou secondaires à la contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire bénigne telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigos actiniques, les hyperpigmentations accidentelles telles que la photosensibilisation et la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines leucodermies telles que le vitiligo où, à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

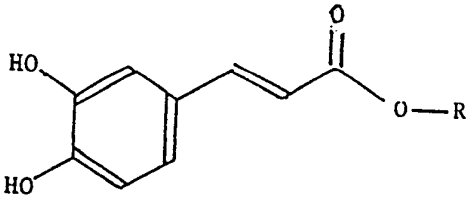
Après diverses études effectuées sur de nombreuses substances soit seules soit en association, on a constaté de façon tout à fait surprenante et inattendue que l'acide caféique ou ses dérivés, notamment ses esters et amides, avaient une action dépigmentante particulièrement intéressante, leur efficacité étant essentiellement due à un effet d'inhibition de l'activité tyrosinasique, aboutissant à la formation limitée de dopachrome et donc des mélanines.

Cette nouvelle propriété de l'acide caféique et de ses dérivés n'avait jusqu'à présent jamais été mise en évidence malgré les nombreuses études qui ont été réalisées sur cet acide.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique ou cosmétique ayant une action dépigmentante par application

topique, contenant, dans un véhicule approprié pour une telle application, une quantité efficace d'acide caféique ou de l'un de ses esters ou amides.

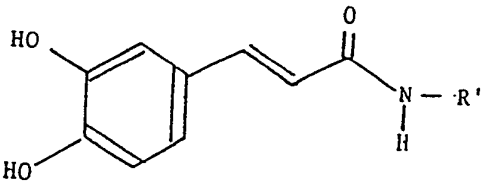
Parmi les esters de l'acide caféique on peut notamment mentionner les composés de formule :



(1)

R représentant un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, et de préférence le radical méthyle.

Parmi les amides de l'acide caféique on peut notamment mentionner les composés de formule :



(2)

R' représentant un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, et de préférence un alkyle ayant de 6 à 8 atomes de carbone ; l'amide ayant 6 atomes de carbone est plus particulièrement préféré.

Dans les compositions selon l'invention, la concentration en acide caféique ou en l'un de ses dérivés, est généralement comprise entre 0,1 et 8 % et de préférence entre 1 et 3 % en poids.

Le véhicule des compositions selon l'invention peut être notamment une solution aqueuse ou hydroalcoolique, une émulsion du type huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile, un gel émulsionné ou encore un système biphasé.

De préférence les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'une lotion, d'une crème, d'un lait, d'un gel, d'un masque, de microsphères ou nanosphères ou de dispersions vésiculaires. Dans le cas de ces dernières au moins un des actifs peut être liposomé.

On a par ailleurs constaté que, de façon tout à fait surprenante, lorsque l'acide caféique ou l'un de ses dérivés était associé à une substance choisie parmi l'hydroquinone ou l'un de ses éthers, l'acide kojique (hydroxy-5 hydroxyméthyl-2 H-4 pyranone-4), un sel hydrosoluble de cuivre ou un mélange de ces substances, on observait une efficacité accrue

de l'action dépigmentante, cette activité ne pouvant être attribuée qu' à un effet de synergie.

Lorsque les compositions selon l'invention contiennent de l'hydroquinone ou un éther d'hydroquinone tel que le monométhyléther d'hydroquinone, la concentration est généralement comprise entre 0,2 et 6 % mais de préférence entre 0,2 et 2 % en poids, ceci afin d'éviter ses effets secondaires.

Lorsque les compositions contiennent de l'acide kojique, la concentration est généralement comprise entre 0,1 et 3 % en poids et de préférence entre 0,5 et 2 %.

Lorsque les compositions contiennent un sel hydrosoluble de cuivre, celui-ci se trouve à une concentration molaire en Cu II équivalente à celle de l'acide caféique ou de ses dérivés.

Il s'agit en particulier du gluconate ou du sulfate de cuivre, mais de préférence du gluconate de cuivre à une concentration comprise entre 0,2 et 20 % en poids et de préférence entre 2,5 et 7,5 %.

Selon un mode de réalisation préféré, on introduit en outre dans la composition, un agent kératolytique à une concentration comprise par exemple entre 0,5 et 10 % en poids, et de préférence entre 1 et 3 %.

Cet agent kératolytique peut être notamment l'urée ou un hydroxyacide carboxylique tel que l'acide glycolique ou préférentiellement l'acide salicylique ou ses dérivés et en particulier l'acide n-octanoyl-5 salicylique.

Selon l'invention la composition à action dépigmentante peut donc être du type binaire, ternaire ou quaternaire.

Parmi les associations faisant partie de l'invention, on peut citer notamment :

- acide caféique + acide kojique + acide salicylique ou l'un de ses dérivés
- acide caféique + acide kojique + hydroquinone
- acide caféique + acide kojique + gluconate de cuivre
- acide caféique + acide kojique + hydroquinone + gluconate de cuivre
- acide caféique + hydroquinone
- acide caféique + hydroquinone + gluconate de cuivre
- acide caféique + gluconate de cuivre
- acide caféique + acide kojique,

les quatre premières étant particulièrement préférées.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des compositions décrites ci-dessus, par mélange, selon les méthodes usuelles, du ou des ingrédients actifs avec le véhicule et les autres ingrédients éventuellement présents.

L'invention a en outre pour objet l'utilisation de l'acide caféique (ou un des ses esters ou amides), éventuellement en association avec les autres ingrédients mentionnés ci-dessus, comme principe actif dans la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique à action dépigmentante.

Les compositions selon l'invention peuvent bien entendu contenir d'autres ingrédients usuels en cosmétologie ou en dermo-pharmacie, tels que des agents humectants, des conservateurs, des colorants, des parfums, des agents de pénétration tels que le monoéthyléther de diéthylèneglycol, etc...

Ces compositions sont appliquées par voie topique chez l'homme, en quantité correspondant aux doses d'application usuelles pour le type de composition considéré (gel, crème, lotion, etc...). Par exemple, dans le cas d'une crème, on utilise de 0,5 à 3 mg, et notamment de 1 à 2 mg de crème par cm^2 de peau et par application, à raison d'une ou deux applications par jour.

ETUDE "IN VITRO"

On a étudié "in vitro" l'efficacité de diverses associations selon l'invention en dosant par spectrophotométrie visible (475 nm) la quantité de dopachrome formée au cours de la chaîne de réactions d'oxydation de la tyrosine. Ces réactions d'oxydation sont catalysées "in vitro" par la tyrosinase de champignons, en présence d'un co-substrat (par exemple la L-dopa en petite quantité) pour initier la réaction d'hydroxylation de la L-tyrosine en L-dopa, laquelle est ensuite oxydée catalytiquement en dopaquinone, puis en dopachrome, produit intermédiaire avant les réactions d'oxydation non enzymatiques aboutissant à la formation des mélanines.

On suit donc la concentration en dopachrome formée au cours du temps, en présence de divers inhibiteurs de l'activité tyrosinasique.

Les concentrations en inhibiteurs sont exprimées en % molaire par rapport à la concentration en tyrosine présente dans le milieu réactionnel.

L'effet d'inhibition peut s'exprimer, par rapport à la courbe témoin (absence d'inhibiteur), par un abaissement de la quantité de dopachrome formée et/ou par un ralentissement de la cinétique de formation de la dopachrome.

Dans le premier cas, cet abaissement se traduit par une diminution du niveau maximum de densité optique atteint (cas des produits actifs qui sont plutôt limiteurs de dopachrome formée), et dans l'autre cas, par une diminution de la pente tangente à l'origine (cas des produits actifs qui sont plutôt ralentisseurs de formation de la dopachrome).

Les courbes des figures I à V illustrent l'effet inhibiteur de différentes substances et associations de substances selon l'invention.

Protocole expérimental

Réactifs :

A - Tampon phosphate 0,1M pH = 6,5

B - Solution mère de L-tyrosine à 2.10^{-3}M dans A

C - Solution mère de L-dopa à 10^{-4}M dans A

D - Solution mère de tyrosinase de champignons à 2.400 unités/ml dans A

E - Solution mère de l'inhibiteur à 10^{-2}M dans A

(Les solutions C et D sont à préparer le jour même)

Mesures

- cuve de référence : 3ml de A
- cuve d'essai : 1ml de B
  0,1ml de C
  1,85ml de A+E
- homogénéiser et équilibrer à 25°C
- ajouter 0,05ml de D
- mélanger rapidement et déclencher la cinétique d'absorbance à 475nm.

On va maintenant donner à titre d'illustration n'ayant aucun caractère limitatif plusieurs exemples de compositions dépigmentantes selon l'invention :

EXEMPLE 1 : Crème dépigmentante

Acide caféique	1,27 %
Acide kojique	1 %
Acide n-octanoyl-5-salicylique	2 %
Triéthanolamine	1,3 %
Huile de jojoba	3 %
Mélange d'éthyl-2 hexanoate de cétostéaryle et de myristate d'isopropyle	3 %
Isoparaffine hydrogénée	3 %
Acide stéarique	2 %
Alcool cétylstéarylique	1,5 %
Myristate d'isopropyle	3 %
Conservateur	0,4 %
Tampon	0,71 %
Sel disodique de l'acide éthylène diamine-tétracétique hydraté (2 H_2O)	0,1 %
Filtres UVA-UVB	2 %
Parfum	0,4 %
Polymère carboxyvinylique	0,6 %
Monoéthyl éther de diéthylèneglycol	7,5 %
Eau déminéralisée stérile	58,22 %
Stéarate de polyéthylèneglycol	3 %
Mélange de monostéarate de glycéryle et de stéarate de polyéthylèneglycol	3 %
Mélange d'alcool cétylstéarylique et d'alcool cétylstéarylique oxyéthyléné	3 %

Cette crème a été testée cliniquement sur un groupe de 21 sujets âgés de 45 à 65 ans, présentant des taches de sénescence au niveau des mains.

Le traitement, d'une durée de 2 mois, consistait en une application biquotidienne sur une main, l'autre main servant de témoin. On utilisait 2 mg de crême par cm^2 de peau à chaque application.

A la fin du traitement, une évaluation quantitative a été réalisée à l'aide d'un chromamètre CR 200 (MINOLTA) au niveau des taches traitées et des taches non traitées.

On calcule la variation absolue de couleur, toutes nuances confondues, entre les temps T = 0 et T = 2 mois, de la manière suivante :

$$\Delta E = \sqrt{\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2},$$

L, a et b étant les coordonnées définissant l'espace colorimétrique utilisé (Δ signifie:variation de).

Les résultats sont les suivants :

	Main traitée	Main non traitée
ΔE	2,31	2,8
% d'inhibition par rapport à la main non traitée	21,6	

L'efficacité subjective de cette crème est de 60 %.

La tolérance est de 100 %.

EXEMPLE 2 : Crème dépigmentante

Acide caféique	1,27 %
Acide kojique	1 %
Hydroquinone	2 %
Triéthanolamine	1,3 %
Huile de jojoba	3 %
Mélange d'éthyl-2 hexanoate de cétostéaryle et de myristate d'isopropyle	3 %
Isoparaffine hydrogénée	3 %
Acide stéarique	2 %
Alcool cétylstéarylique	1,5 %
Myristate d'isopropyle	3 %
Conservateur	0,4 %
Tampon	0,71 %
Sel disodique de l'acide éthylène diamine-tétracétique hydraté ($2H_2O$)	0,1 %
Filtres UVA-UVB	2 %
Parfum	0,4 %
Polymère carboxyvinylique	0,6 %
Monoéthyl éther de diéthylèneglycol	7,5 %
Eau déminéralisée stérile	58,22 %
Stéarate de polyéthylèneglycol	3 %
Mélange de mono-stéarate de glycéryle et de stéarate de polyéthylèneglycol	3 %
Mélange d'alcool cétylstéarylique et d'alcool cétylstéarylique oxyéthyléné	3 %

EXEMPLE 3 : Crème dépigmentante

Acide caféique	1,27 %
Hydroquinone	2 %
Triéthanolamine	1,3 %
Huile de jojoba	3 %
Mélange d'éthyl-2 hexanoate de cétostéaryle et de	

myristate d'isopropyle	3 %
Isoparaffine hydrogénée	3 %
Acide stéarique	2 %
Myristate d'isopropyle	3 %
Alcool cétylstéarylique	1,5 %
Conservateur	0,4 %
Tampon	0,71 %
Sel disodique de l'acide éthylène diamine-tétracétique hydraté ($2H_2O$)	0,1 %
Filtres UVA-UVB	2 %
Parfum	0,4 %
Polymère carboxyvinylique	0,6 %
Monoéthyl éther de diéthylèneglycol	7,5 %
Eau déminéralisée stérile	61,22 %
Stéarate de polyéthylèneglycol	3 %
Mélange de mono-stéarate de glycéryle et de stéarate de polyéthylèneglycol	3 %
Mélange d'alcool cétylstéarylique et d'alcool cétylstéarylique oxyéthyléné	1 %

EXEMPLE 4 : Lotion dépigmentante

Acide caféique	2,35 %
Hydroquinone	2 %
Gluconate de cuivre	6 %
Tampon	0,3 %
Sel di-sodique de l'acide éthylène diamine-tétracétique hydraté ($2\ H_2O$)	4,1 %
Acide éthylène diamino tétraméthylène phosphonique	0,1 %
Diméthylsulfoxyde	42,8 %
Eau déminéralisée stérile	42,35 %

EXEMPLE 5 : Lotion dépigmentante

Acide caféique	1,6 %
Acide kojique	1,25 %
Hydroquinone	2 %

Gluconate de cuivre.....	4 %
Acide éthylène diamine tétraméthylène phosphonique.....	0,1 %
Tampon.....	0,3 %
Sel disodique de l'acide éthylène diamine-tétracétique hydraté (2 H_2O).....	3,3 %
Diméthylsulfoxyde.....	43,9 %
Eau déminéralisée stérile.....	43,55 %

EXEMPLE 6 : Lotion dépigmentante

Acide caféique.....	2,5 %
Acide kojique.....	2 %
Gluconate de cuivre.....	6,5 %
Tampon.....	0,3 %
Sel disodique de l'acide éthylène diamine-tétracétique hydraté (2 H_2O).....	5,6 %
Acide éthylène diamine tétraméthylène phosphonique.....	0,1 %
Diméthylsulfoxyde.....	41,6 %
Eau déminéralisée stérilisée.....	41,4 %

EXEMPLE 7 : Lotion dépigmentante

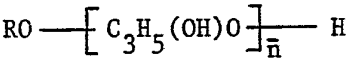
Acide caféique.....	8 %
Tampon.....	0,15 %
Acide éthylène diamine tétraméthylène phosphonique.....	0,1 %
Diméthylsulfoxyde.....	68,8 %
Eau déminéralisée stérile.....	22,95 %

EXEMPLE 8 :

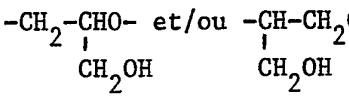
On prépare selon l'invention une dispersion vésiculaire sous forme d'une crème en procédant de la façon suivante :

Dans un bécher on introduit les produits suivants :

- Lipide amphiphile non ionique de formule :



dans laquelle : $-C_3H_5(OH)O-$ représente une des structures suivantes ou un mélange de celles-ci :



R étant un radical hexadécyle,

et $\bar{n}$ ayant une valeur statistique

moyenne égale à 3 ..... 3,75 g

- Cholestérol ..... 3,75 g

On procède au mélange de ces deux produits par fusion à une température de 110°C sous atmosphère d'azote, puis on ramène la température du mélange fondu à 90°C.

A celui-ci on ajoute alors :

- Acide n-octanoyl-5-salicylique ..... 0,5 g

Après homogénéisation du mélange on ajoute alors les produits suivants :

- Glycérine ..... 3,0 g
- Eau déminéralisée ..... 19,3 g

On homogénéise ensuite le mélange à une température de 70°C à l'aide d'un ultradisperseur du type VIRTIS.

On ajoute alors :

- Acide kojique ..... 1,0 g
- Eau déminéralisée ..... 23,02 g

Après homogénéisation du mélange à l'aide de l'ultradisperseur, à une température de 40°C, on ajoute ensuite :

- Acide caféique ..... 1,27 g
- Monoéthyléther de diéthylèneglycol ..... 7,5 g

puis homogénéise à nouveau à la même température.

On obtient ainsi une dispersion de vésicules lipidiques dont la taille moyenne est d'environ 0,2 micron.

Après avoir amené la température à 25°C, on ajoute alors :

- Huile de vaseline ..... 14 g
- Huile de silicone volatile ..... 10 g

On homogénéise à l'aide de l'ultradisperseur et on ajoute enfin les produits suivants :

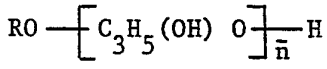
- Parfum ..... 0,4 g
- Polymère carboxyvinylique vendu sous la dénomination de "CARBOPOL 940" par la Société GOODRICH ..... 0,4 g
- Triéthanolamine ..... 1,5 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle ..... 0,2 g
- Eau déminéralisée ..... 10,41 g

On obtient ainsi une crème de couleur beige.

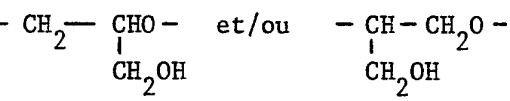
EXEMPLE 9 :

On prépare selon l'invention une dispersion vésiculaire sous forme d'une crème en procédant de la façon suivante :

- Lipide amphiphile non ionique de formule :



dans laquelle $C_3H_5(OH)O-$ représente une des structures suivantes ou un mélange de celles-ci :



R étant un radical hexadécyle,

et $\bar{n}$ ayant une valeur statistique moyenne égale à 3 ..... 3,75 g

- Cholestérol ..... 3,75 g

On procède au mélange de ces deux produits par fusion à une température de 110°C sous atmosphère d'azote, puis on ramène la température du mélange fondu à 90°C.

A celui-ci on ajoute alors :

- Acide n-octanoyl salicylique ..... 0, 5 g

Après homogénéisation du mélange on ajoute alors les produits suivants :

- Glycérine ..... 3, 0 g
- Eau déminéralisée ..... 14, 5 g

On homogénéise ensuite le mélange à une température de 70°C à l'aide d'un ultradisperseur du type VIRTIS.

On ajoute alors :

- Hydroquinone ..... 2 g
- Métabisulfite de sodium ..... 0,17 g
- Sulfite de sodium ..... 0,27 g
- Acide citrique ..... 0, 2 g
- Eau déminéralisée ..... 26,12 g

Après homogénéisation du mélange à l'aide de l'ultradisperseur, à une température de 40°C, on ajoute ensuite :

- Acide caféique ..... 1,27 g
- Monoéthyléther de diéthylèneglycol ..... 7,5 g

puis homogénéise à nouveau à la même température.

On obtient ainsi une dispersion de vésicules lipidiques dont la taille moyenne est d'environ 0,2 micron.

Après avoir amené la température à 25°C, on ajoute alors :

- Huile de vaseline ..... 14 g
- Huile de silicone volatile ..... 10 g

On homogénéise à l'aide de l'ultradisperseur et on ajoute enfin les produits suivants :

- Parfum ..... 0,4 g
- Polymère carboxyvinylique vendu sous la dénomination de "CARBOPOL 940" par la Société GOODRICH ..... 0,4 g
- Triéthanolamine ..... 1,4 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle ..... 0,2 g
- Eau déminéralisée ..... 10,51 g

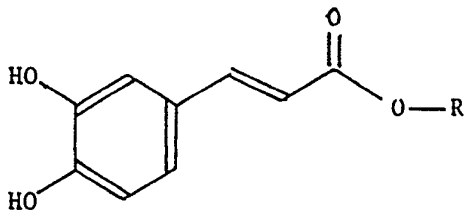
On obtient ainsi une crème de couleur beige.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique ou cosmétique ayant une action dépigmentante par application topique, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un véhicule approprié pour une telle application, une quantité efficace d'acide caféique ou de l'un de ses esters ou amides.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,1 à 8 % en poids d'acide caféique ou de l'un de ses esters ou amides par rapport au poids total de la composition.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que les esters de l'acide caféique répondent à la formule générale suivante :

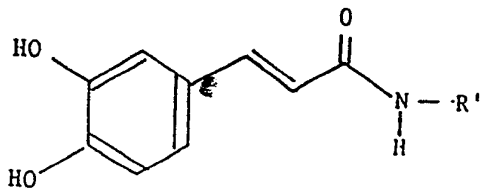


(1)

dans laquelle :

R représente un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone.

4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que les amides de l'acide caféique répondent à la formule générale suivante :



(2)

dans laquelle :

R' représente un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre une substance choisie parmi l'hydroquinone ou un éther d'hydroquinone, l'acide kojique, un sel hydrosoluble de cuivre, ou un mélange de ces substances.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait qu'elle contient de l'hydroquinone ou un éther d'hydroquinone à une

concentration comprise entre 0,2 et 6 % en poids par rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait qu'elle contient de l'acide kojique à une concentration comprise entre 0,1 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait qu'elle contient ledit sel hydrosoluble de cuivre à une concentration molaire équivalente à celle de l'acide caféique ou de ses dérivés.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 et 8, caractérisée par le fait que le sel hydrosoluble de cuivre est le gluconate de cuivre.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un agent kératolytique.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée par le fait que ledit agent kératolytique est choisi parmi l'urée et un acide carboxylique hydroxylé.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que ledit acide hydroxylé est choisi parmi l'acide salicylique ou l'un de ses dérivés ou l'acide glycolique.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 et 11, caractérisée par le fait que le dérivé de l'acide salicylique est l'acide n-octanoyl-5 salicylique.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisée par le fait que ledit agent kératolytique est présent à une concentration comprise entre 0,5 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient l'association acide caféique, acide kojique et acide n-octanoyl-5-salicylique.

16. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une lotion, d'une crème, d'un lait, d'un gel, d'un masque, de microsphères ou nanosphères ou encore de dispersions vésiculaires.

17. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un

ingrédient pris dans le groupe constitué par un agent humectant, un agent conservateur, un colorant, un parfum ou un agent de pénétration.

18. Procédé de traitement cosmétique en vue d'améliorer l'aspect esthétique de la peau, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau une quantité suffisante d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.

19. Utilisation de l'acide caféique ou de l'un de ses esters ou amides comme composé actif pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des hyperpigmentations pathologiques ou accidentelles.

FIG.1

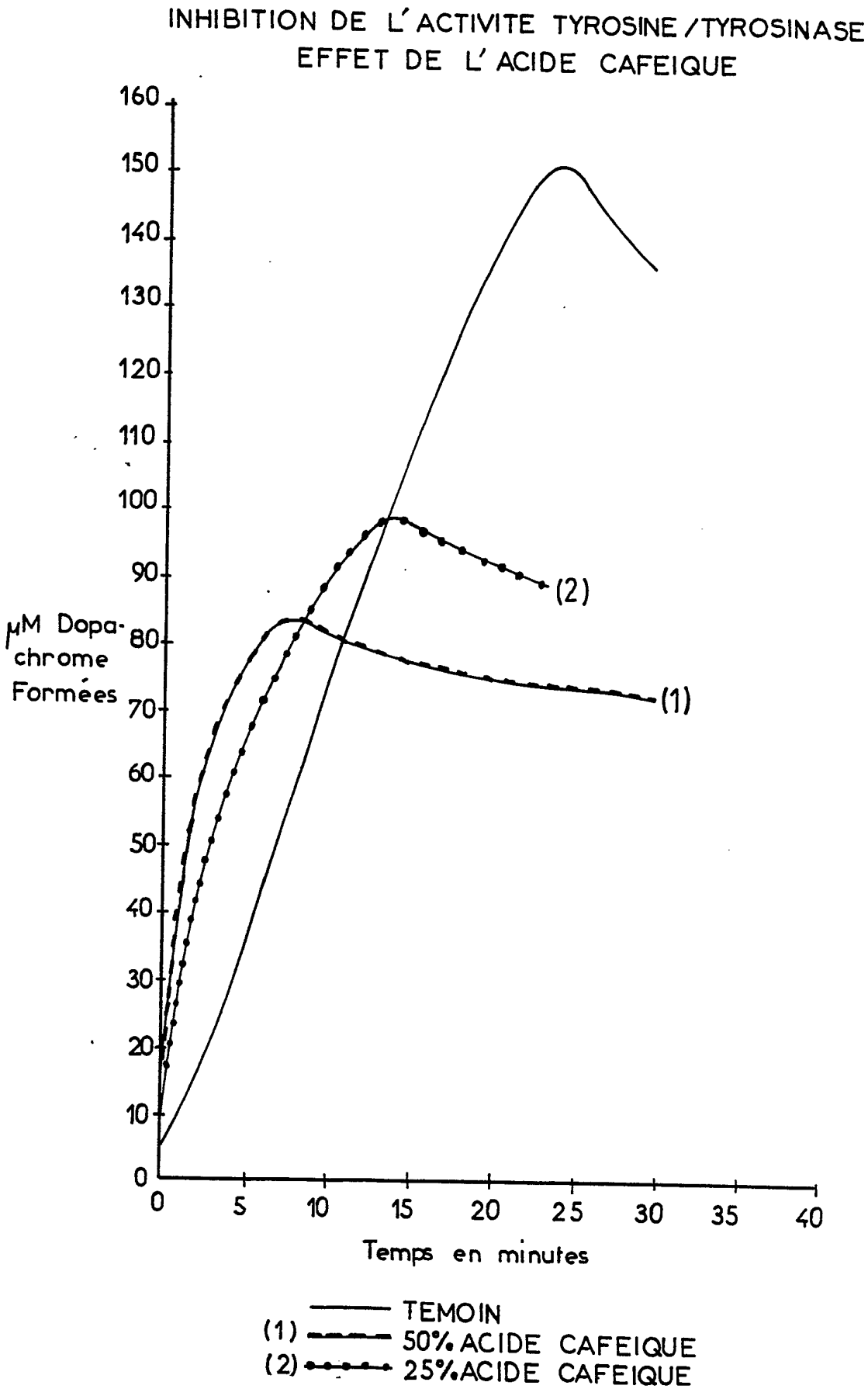
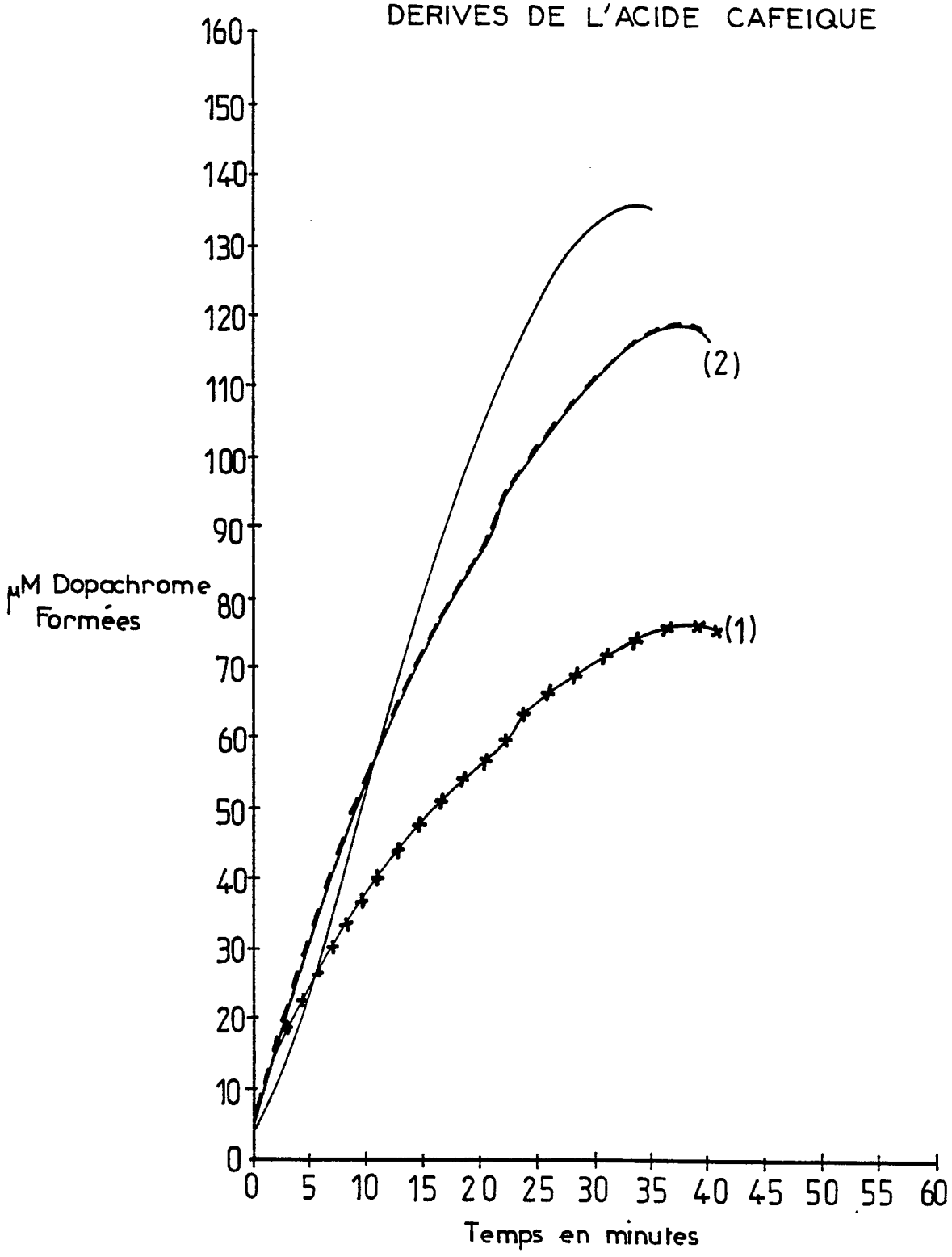

INHIBITION DE L'ACTIVITE TYROSINE/TYROSINASE
EFFET DE L'ACIDE CAFEIQUE
µM Dopa-chrome Formées
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Temps en minutes
(1)
(2)
TEMOIN
(1) 50% ACIDE CAFEIQUE
(2) 25% ACIDE CAFEIQUE

FIG.2

INHIBITION DE L'ACTIVITE TYROSINE/TYROSINASE
DERIVES DE L'ACIDE CAFEIQUE



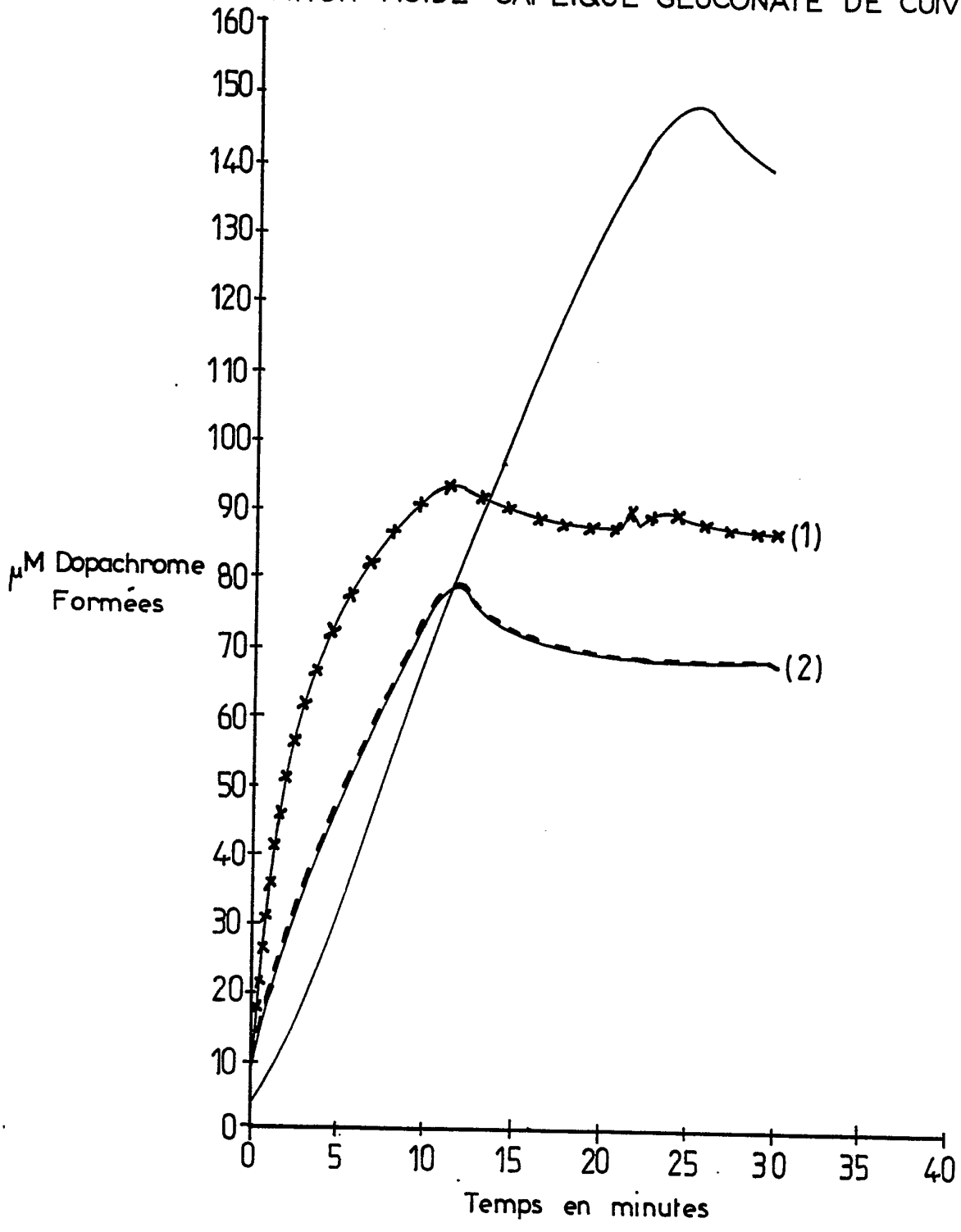
——— TEMOIN

(1) ✱✱✱✱ 50% Amide de l'acide caféique en C6

(2) – – – – 50% Amide de l'acide caféique en C8

FIG.3

INHIBITION DE L ACTIVITE TYROSINE / TYROSINASE
ASSOCIATION ACIDE CAFEIQUE GLUCONATE DE CUIVRE



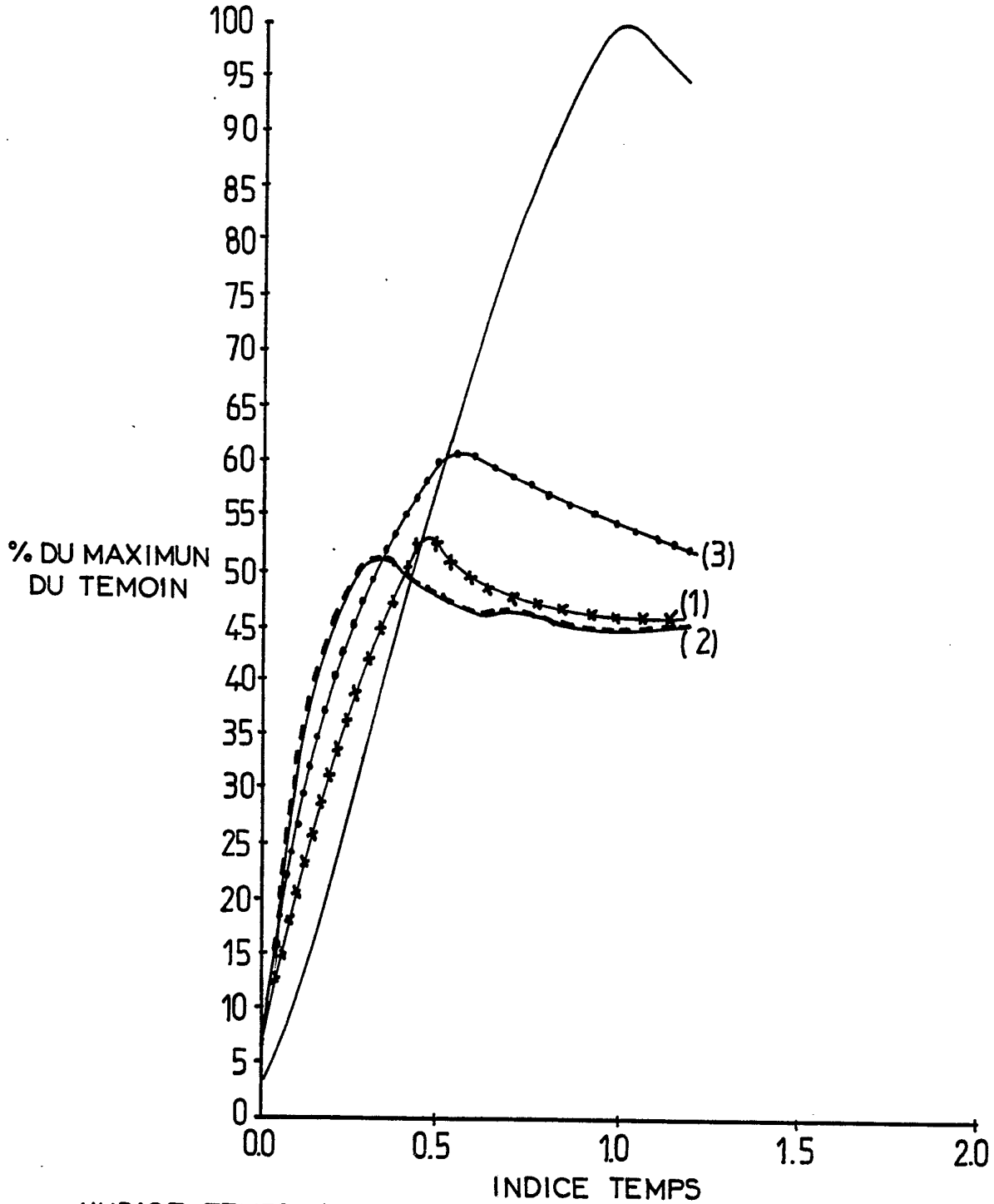
TEMOIN

(1) 50% ACIDE CAFEIQUE

(2) 25% ACIDE CAFEIQUE + 25% GLUCONATE DE CU

FIG.4

INHIBITION DE L'ACTIVITE TYROSINE /TYROSINASE
ASSOCIATIONS A BASE D'ACIDE CAFEIQUE

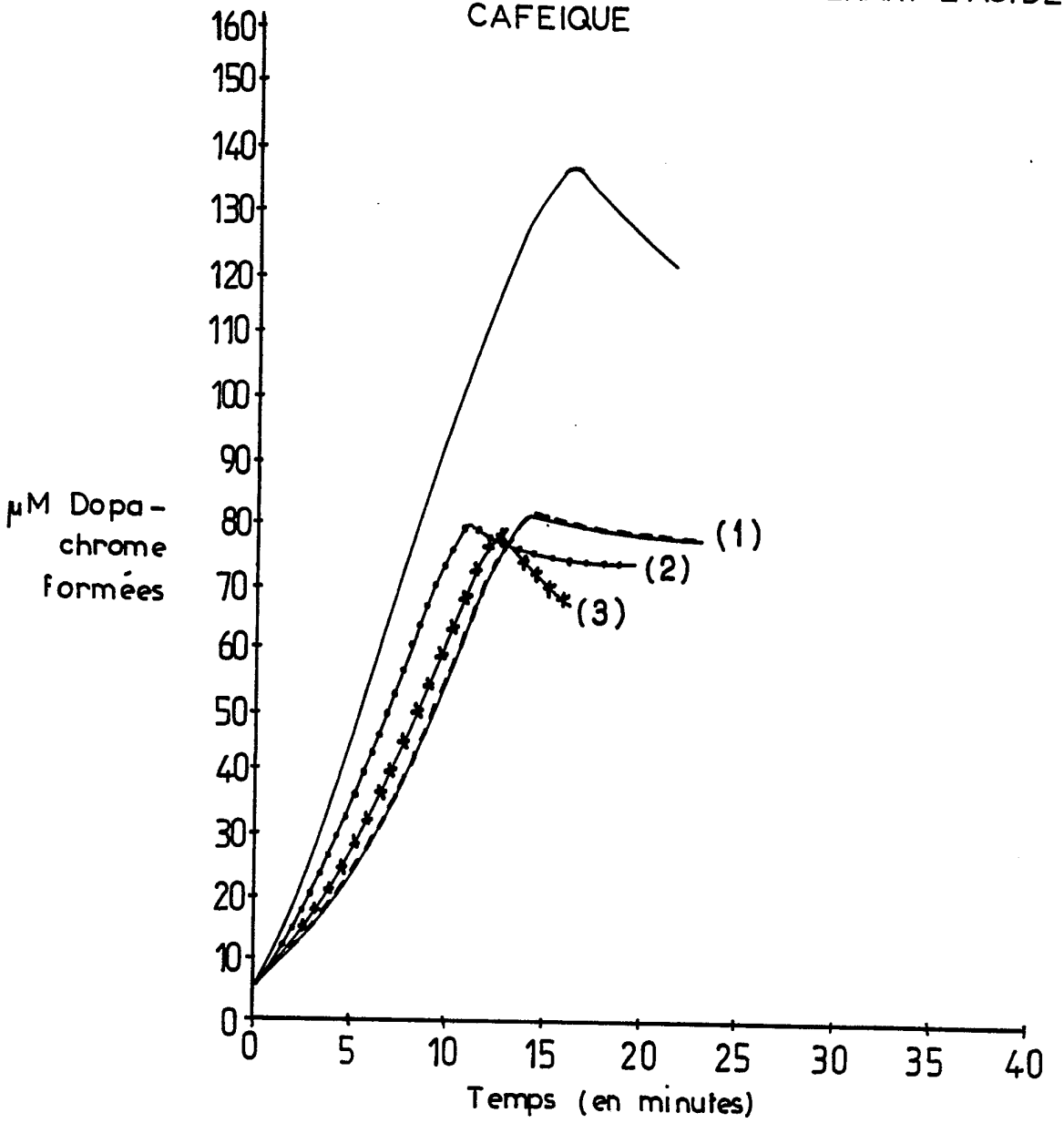


INDICE TEMPS
(INDICE TEMPS=1 POUR LA CONCENTRATION MAXIMALE DU TEMOIN

——— TEMOIN
(1) ***** 25% ACIDE CAFEIQUE + 25% GLUCONATE DE CUIVRE
(2) – – – 25% ACIDE CAFEIQUE + 25% HYDROQUINONE
(3) •—•—• 25% ACIDE CAFEIQUE + 5% ACIDE KOJIQUE

FIG.5

INHIBITION DE L'ACTIVITE TYROSINE/TYROSINASE
ASSOCIATIONS A 3 ET 4 COMPOSANTS CONTENANT L'ACIDE CAFEIQUE



TEMOIN

(1) 20% HYDROQUINONE
15% ACIDE CAFEIQUE +
15% ACIDE KOJIQUE

(2) 20% HYDROQUINONE +
10% ACIDE CAFEIQUE +
10% ACIDE KOJIQUE +
10% GLUCONATE DE CUIVRE

(3) 16.5% ACIDE CAFEIQUE +
16.5% ACIDE KOJIQUE +
17.5% GLUCONATE DE CUIVRE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 90/00760

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.[5] A61K 7/48, 31/19, 31/22, 31/165

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl.[5]	A61K

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
X	FR, A, 1533371 (SCEOPUL) 19 July 1968 see page 2,left-hand column,lines 1-7;example 4	1-2,15-17
Y	FR, A, 2613622 (CARIEL et al.) 14 October 1988 see page 3,table I;page 5,table II	1-2,16-19
Y	Patent Abstracts of Japan, vol. 11,No. 349 (C-456)(2796), 14 November 1987 & JP, A, 62120312 (POLA CHEM IND. INC.) 1 June 1987 see the abstrcat	1-2,16-19
Y	Patent Abstracts of Japan, vol. 6,No. 44 (C-95) (922) 19 March 1982 & JP, A, 56161315 (ICHIMARU BOUEKI K.K.) 11 December 1981 see the abstract	1-2,16-19
A	FR, A, 2390160 (HENKEL) 8 December 1978 see examples 6-10;claims	1-19

---

* Special categories of cited documents: [10]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
13 February 1991 (13.02.91)	07 March 1991 (07.03.91)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
EUROPEAN PATENT OFFICE	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9000760 SA 41455

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 25/02/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 1533371		None	
FR-A- 2613622	14-10-88	EP-A- 0362450	11-04-90
FR-A- 2390160	08-12-78	DE-A- 2721394	23-11-78
		DE-A- 2744326	12-04-79
		BE-A- 866956	13-11-78
		JP-A- 54129133	06-10-79
		NL-A- 7804290	14-11-78
		AT-B- 355217	25-02-80

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00760

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) [7]

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB[5]: A 61 K 7/48, 31/19, 31/22, 31/165

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée [8]

Système de classification	Symboles de classification
CIB[5]	A 61 K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté [9]

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS [10]

Catégorie *	Identification des documents cités,[11] avec indication, si nécessaire, des passages pertinents [12]	N° des revendications visées [13]
X	FR, A, 1533371 (SCEOPUL) 19 juillet 1968 voir page 2, colonne de gauche, lignes 1-7; exemple 4	1-2,15-17
	--	
Y	FR, A, 2613622 (CARIEL et al.) 14 octobre 1988 voir page 3, tableau I; page 5, tableau II	1-2,16-19
	--	
Y	Patent Abstracts of Japan, volume 11, no. 349 (C-456)(2796), 14 novembre 1987 & JP, A, 62120312 (POLA CHEM IND. INC.) 1 juin 1987 voir le résumé	1-2,16-19
	--	
Y	Patent Abstracts of Japan, volume 6, no. 44 (C-95)(922), 19 mars 1982	1-2,16-19
	./.	

* Catégories spéciales de documents cités: [11]

«A» document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

«E» document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

«L» document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

«O» document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

«P» document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

«T» document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

«X» document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

«Y» document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

«&» document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
13 février 1991	07. 03. 91
Administration chargée de la recherche internationale	**Signature du fonctionnaire autorisé**
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Mme M. S. KOWALCZYK

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)

Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
	& JP, A, 56161315 (ICHIMARU BOUEKI K.K.) 11 décembre 1981 voir le résumé --	
A	FR, A, 2390160 (HENKEL) 8 décembre 1978 voir exemples 6-10; revendications --------	1-19

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9000760
SA 41455

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 25/02/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A- 1533371		Aucun	
FR-A- 2613622	14-10-88	EP-A- 0362450	11-04-90
FR-A- 2390160	08-12-78	DE-A- 2721394	23-11-78
		DE-A- 2744326	12-04-79
		BE-A- 866956	13-11-78
		JP-A- 54129133	06-10-79
		NL-A- 7804290	14-11-78
		AT-B- 355217	25-02-80

EPO FORM P0472

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