(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

**INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**

COURBEVOIE

(11) **N° de publication :** ***3 073 396***

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

(21) **N° d'enregistrement national :** **17 60573**

(51) Int Cl[8] : ***A 61 K 31/121*** *(2017.01), A 61 K 31/045, 31/16, A 61 P 31/10*

# (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 10.11.17.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 17.05.19 Bulletin 19/20.

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

◯ **Demande(s) d'extension :**

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

(72) **Inventeur(s) :** MENARD-SZCZEBARA FLORENCE et CUPFERMAN SYLVIE.

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

(74) **Mandataire(s) :** L'OREAL Société anonyme.

## (54) MELANGE ANTIMICROBIEN CONTENANT DU 4-(3-ETHOXY-4-HYDROXYPHENYL)BUTAN-2-ONE ET UN ACIDE HYDROXAMIQUE, ET COMPOSITION COSMÉTIQUE LE CONTENANT.

(57) L'invention concerne un mélange antimicrobien contenant du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un acide hydroxamique, ainsi qu'une composition cosmétique contenant un tel mélange.

Application au soin, au maquillage et au nettoyage des matières kératiniques.

FR 3 073 396 - A1

La présente invention a pour objet un mélange antimicrobien contenant du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un acide hydroxamique, ainsi qu'une composition cosmétique contenant un tel mélange.

Le 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one (composé cétonique) est une substance intéressante en tant que conservateur de compositions cosmétiques pour protéger les compositions de la contamination microbienne, comme décrit dans la demande WO 2011/039445.

Toutefois, il est souhaitable de pouvoir incorporer ledit composé cétonique en concentration réduite dans des compositions, notamment cosmétiques ou dermatologiques, tout en conservant une bonne performance de conservation antimicrobienne. Il est donc recherché à cet effet des associations du composé cétonique avec d'autres conservateurs présentant une bonne efficacité antimicrobienne.

Les inventeurs ont découvert, de façon inattendue, que l'association du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one avec un acide hydroxamique tel que défini ci-après, en particulier l'acide caprylhydroxamique, permet d'obtenir un mélange antimicrobien présentant une synergie d'activité antimicrobienne, en particulier sur les moisissures, notamment sur *Aspergillus niger*. Les résultats de l'exemple 1 décrit ci-après montrent l'activité antimicrobienne synergique obtenue avec les mesures de concentrations minimales inhibitrices (CMI) faites avec plusieurs mélanges. L'activité antimicrobienne est considérée comme étant synergique lorsque le mélange antimicrobien permet d'obtenir un pourcentage de croissance de la souche inférieur ou égal à 20 %.

De façon plus précise, l'invention a pour objet un mélange antimicrobien comprenant , ou consistué (ou consistant en), de la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un acide hydroxamique, ou de l'un de ses sels, de formule (I) :

$$R\text{-}C(=O)\text{-}NH\text{-}OH \qquad (I)$$

dans laquelle R représente un radical alkyle en $C_5$ à $C_{11}$, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé.

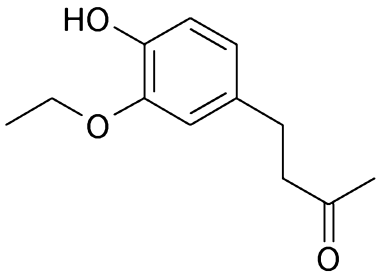
L'invention a également pour objet une composition, notamment cosmétique, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, le dit mélange décrit précédemment.

L'invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique non thérapeutique des matières kératiniques comprenant l'application sur les matières kératiniques d'une composition telle que décrite précédemment. Le procédé peut être un procédé cosmétique de soin ou de maquillage ou de nettoyage des matières kératiniques.

L'invention a également pour objet un procédé de conservation d'une composition comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en particulier une composition cosmétique

ou dermatologique, caractérisé en ce qu'il consiste à incorporer à ladite composition un mélange antimicrobien tel que décrit précédemment.

La 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one est un composé de formule




Les acides hydroxamiques considérés selon l'invention sont des composés de formule générale (I) :

$$R\text{-}C(=O)\text{-}NH\text{-}OH \quad (I)$$

dans laquelle :

R représente un radical alkyle en $C_5$-$C_{11}$, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé.

Ces composés peuvent être obtenus par toute méthode connue de l'homme du métier et, par exemple, suivant les procédés de préparation décrits dans le document WO 2009/070736.

Selon un mode de réalisation, les acides hydroxamiques selon l'invention sont plus particulièrement choisis parmi l'acide caprohydroxamique, l'acide caprylhydroxamique, l'acide caprihydroxamique et l'acide laurylhydroxamique ou leurs mélanges.

Les sels des acides hydroxamiques de formule (I) peuvent être choisis parmi les sels alcalins ou alcalinoterreux tels que sodium, potassium, calcium, magnésium ou les sels d'ammonium.

Selon un mode de réalisation préféré, l'acide hydroxamique utilisé dans une composition conforme à l'invention est l'acide caprylhydroxamique.

Avantageusement, la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et l'acide hydroxamique (I) peuvent être présents dans ledit mélange en des teneurs telles que le ratio pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / acide hydroxamique (I) (de préférence acide caprylhydroxamique) va de 4 à 150, de préférence va de 30 à 130, préférentiellement va de 45 à 130, plus préférentiellement va de 60 à 130, en particulier va de 90 à 130, et notamment va de 95 à 120.

Avantageusement, le mélange antimicrobien comprend du 1,3-propanediol, en particulier selon un ratio pondéral 1,3-propanediol / acide hydroxamique (I) allant de 5 à 20, de préférence allant de 8 à 17, et mieux allant de 10 à 15.

Le mélange antimicrobien selon l'invention présente une synergie d'activité antimicrobienne, en particulier sur les moisissures, notamment sur *Aspergillus niger.*

Préférentiellement, le mélange antimicrobien selon l'invention contient de l'acide caprylhydroxamique.

Selon un mode de réalisation préféré, le mélange antimicrobien contient de l'acide hydroxamique et du 1,3-propanediol. De préférence, un tel mélange a un ratio pondéral pondéral 1,3-propanediol / acide caprylhydroxamique allant de 5 à 20, de préférence allant de 8 à 17, et mieux allant de 10 à 15.

L'invention a aussi pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, le mélange antimicrobien décrit précédemment.

On entend par milieu physiologiquement acceptable, un milieu compatible avec les matières kératiniques d'êtres humains tels que la peau, le cuir chevelu, les cheveux, les ongles. Le dit milieu peut comprendre un ou plusieurs ingrédients additionnels, distinct de l'acide hydroxamique (I) décrit précédemment.

Le composé 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one peut être présent dans la composition selon l'invention, en une teneur allant de 0,01 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition, de préférence allant de 0,01 % à 3 % en poids, préférentiellement allant de 0,01 à 2, 5 % en poids, et plus préférentiellement allant de 0,01 à 2 % en poids.

La composition peut comprendre au moins un ingrédient additionnel choisi parmi l'eau, les huiles, les polyols ayant de 2 à 10 atomes de carbone, les gélifiants, les tensioactifs, les polymères filmogènes, les matières colorantes, les parfums, les charges, les filtres UV, les extraits végétaux, les actifs cosmétiques et dermatologiques, et les sels.

La composition selon l'invention peut comprendre une phase aqueuse.

La composition peut comprendre de l'eau qui peut être présente en une teneur allant de 5 % à 90 % en poids, par rapport au poids total de la composition, et de préférence allant de 35 % à 75% en poids.

La composition peut comprendre en outre un polyol miscible à l'eau à la température ambiante (25 °C) notamment choisi parmi les polyols ayant notamment de 2 à 10 atomes de carbones, de préférence ayant de 2 à 6 atomes de carbone, tels que la glycérine, le propylène glycol, le butylène glycol, le pentylène glycol, l'hexylène glycol, le dipropylène glycol, le diéthylène glycol, la diglycérine.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend du 1,3-propanediol, notamment en une teneur allant de 0,1 à 20 % en poids, par rapport au poids total de la composition, et de préférence allant de 0,1 à 10 % en poids, préférentiellement allant de 0,5 à 5 % en poids.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme d'émulsions huile-dans-eau (H/E) ou eau-dans-huile (E/H) ou multiple (triple : E/H/E ou H/E/H), de solutions huileuses, de gels huileux, de solutions aqueuses, de gels aqueux, de compositions solides. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Les compositions selon l'invention peuvent être plus ou moins fluides et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elles peuvent être éventuellement appliquées sur la peau sous forme d'aérosol. Elles peuvent aussi se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick ou de poudre compacte.

La composition selon l'invention peut notamment se présenter sous la forme :
- d'un produit de maquillage, notamment de la peau du visage, du corps ou des lèvres ou des cils ;
- d'un gel ou lotion après-rasage; de produit de rasage ;
- d'un déodorant (stick, roll-on, aérosol)
- d'une crème dépilatoire;
- sous la forme d'une composition d'hygiène corporelle telle qu'un gel douche ou un shampooing;
- d'une composition pharmaceutique;
- d'une composition solide telle qu'un savon ou un pain de nettoyage;
- d'une composition aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.;
- d'une lotion de mise en plis, d'une crème ou d'un gel coiffant, d'une composition de teinture, d'une composition de permanente, d'une lotion ou d'un gel antichute, d'un après shampooing ;
- d'une composition de soin ou de nettoyage de la peau.

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation d'une composition, notamment cosmétique ou dermatologique, comprenant une étape de mélange du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one, de l'acide hydroxamique (I) décrit précédemment, et d'un ou plusieurs ingrédients additionnels, notamment cosmétiques ou dermatologiques, tels que ceux décrits précédemment.

L'invention est illustrée plus en détail dans l' exemple suivant. Les teneurs des ingrédients sont exprimées en pourcentage pondéral.

**<u>Exemple 1</u> : détermination de la synergie d'activité antimicrobienne en CMI**

La démonstration d'un effet de synergie d'activité antimicrobienne avec un mélange de 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one (appelée substance A) et chlorure d'alkyl($C_{12}$-$C_{14}$)diméthylbenzylammonium (appelée substance B) est réalisé par le calcul de l'indice de synergie (ou FIC index).

**<u>Formule</u>**

FIC Index = (CMIa avec B/CMIa) + (CMIb avec A/CMIb)

Avec :

- CMIa avec B : concentration minimale en produit A dans l'association A + B permettant d'obtenir un effet inhibiteur
- CMIb avec A : concentration minimale en produit B dans l'association A + B permettant d'obtenir l'effet inhibiteur.
- CMIa : concentration minimale inhibitrice du produit A seul.
- CMIb : concentration minimale inhibitrice du produit B seul.

Cette formule a été décrite pour la première fois dans l'article de F.C. Kull, P.C. Eisman, H.D. Sylwestrowka, and R.L. Mayer, Applied Microbiology 9:538-541, 1961.

Pour chaque composé testé seul, la CMI est considérée comme la première concentration permettant l'obtention d'un pourcentage de croissance microbienne inférieur ou égal à 20%.

Concernant les associations testées, CMIa avec b et CMIb avec a sont les concentrations respectives de A et de B dans les associations permettant l'obtention d'un pourcentage de croissance microbienne inférieur ou égal à 20%.

**Interprétation du FIC Index** :
Lorsque la valeur du FIC index est inférieure ou égale à 1, on considère que l'association des composés testés présente un effet synergique.
La synthèse des résultats obtenus est présentée dans les tableaux suivants.
L'association des composés A et B a été testée sur la souche *Aspergillus niger.*

On a utilisé la souche microbienne *Aspergillus niger* ATCC 6275, et un milieu de culture liquide bouillon Sabouraud additionné de monopalmitate de sorbitane polyoxyéthyléné (20 OE) (Tween 40 de chez Croda) et de Phytagel© BioReagent, à double concentration.
On utilise une microplaque 96 puits à une température d'incubation de 32,5 °C.
La durée d'incubation de la microplaque est de 24 à 48h en aérobiose pour *Aspergillus niger* .

**Essais**

Pour chaque composé :
A = composé 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one
B = acide caprylhydroxamique (composé B1) à 7,5 % en poids dans le 1,3-propanediol (vendu sous la dénomination ZEASTAT par la société INOLEX CHEMICAL)

On a préparé une solution mère à 10 % (poids/volume) en mélangeant 1 g de composé dans 9 ml de solution aqueuse d'agar à 1‰ . des dilutions successives ont été effectuées avec la solution d'agar à 1‰.

- Essais des composés A et B seul

50 µL de chacune des solutions filles obtenues contenant le composé A ou B est ajouté dans les puits de la microplaque. On y ajoute également 100µl de bouillon nutritif liquide de

Sabouraud ensemencé par la souche *Aspergillus niger* et 50µL de solution aqueuse d'agar à 1‰ .

- Essais des composés A et B en mélange

50µL de chacune des solutions filles obtenues contenant le composé A et 50µL de chacune des solutions filles obtenues contenant le composé B sont ajoutées dans les puits de la microplaque. On y ajoute également 100µl de bouillon nutritif liquide de Sabouraud ensemencé à double concentration par la souche *Aspergillus niger*.

**Témoin de croissance microbienne**

On a également réalisé un témoin positif de croissance microbienne. Le témoin positif de croissance microbienne correspond au mélange de 100µl d'une solution aqueuse d'agar 1‰ avec 100µl de bouillon nutritif liquide de Sabouraud ensemencé à double concentration par la souche *Aspergillus niger* en l'absence des composés A et B.

**Témoin d'absorbance des composés A et B seul**

On a réalisé parallèlement un témoin d'absorbance des composés A et B seul. Ce témoin correspond à 100µl de bouillon nutritif liquide de Sabouraud stérile à double concentration + 100µl du composé A ou B à double concentration.
Dans les trois cas (témoin absorbance, témoin de croissance et essai) le volume final présent dans chacun des puits de la microplaque est de 200µL.
Dans les deux cas (essai et témoin), l'inoculum représente la concentration de la souche *Aspergillus niger* présente dans le volume final des puits (200µL) et est compris entre 2 et $6.10^5$ ufc/ml en *Aspergillus niger*.
La concentration minimale inhibitrice (CMI) de chaque composé A et B seul et en association a été déterminée de façon connue à l'aide des mesures de densité optique à la longueur d'onde 620nm.

On a obtenu les résultats suivants :

*Aspergillus niger*

| concentrations testées (en % poids) | 0 A | 0,025 A | 0,05 A | 0,1 A | **0,2 A** |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 B | | 62 | 32 | 25 | 10 |
| 0,0125 B | 79 | 36 | 23 | **8 (FIC 0,63)** | 6 |
| 0,025 B | 57 | 22 | **16 (FIC 0,63)** | **11 (FIC 0,75)** | 10 |
| 0,05 B | 28 | **16 (FIC 0,63)** | **14 (FIC 0,75)** | **4 (FIC 1)** | -3 |
| **0,1 B** | 13 | 8 | 10 | 3 | 6 |

| **CMI de A seul en %** | **CMI de B seul en %** | **CMI de chaque composé en mélange** | | **FIC Index** | **Ratio A/B (ratio A/B1)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | A % | B % | | |
| 0,2 | 0,1 | 0,025 | 0,05 | 0,63 | 0,5 ( 6,7 ) |

Les résultats obtenus montrent une synergie de l'activité inhibitrice pour les mélanges :
i) 0,025 % de A et 0,05 % de B (3,75 $10^{-3}$ % de B1) soit ratio A/B1 = 6,7
ii) 0,05 % de A et 0,05 % de B (3,75 $10^{-3}$ % de B1) soit ratio A/B1 =13,3
iii) 0,1 % de A et 0,05 % de B (3,75 $10^{-3}$ % de B1) soit ratio A/B1 = 26,7
iv) 0,05 % de A et 0,025 % de B (1,875 $10^{-3}$ % de B1) soit ratio A/B1 = 26,7
v) 0,1 % de A et 0,025 % de B (1,875 $10^{-3}$ % de B1) soit ratio A/B1 = 53,3
vi) 0,1 % de A et 0,0125 % de B (0,94 $10^{-3}$ % de B1) soit ratio A/B1 = 106

**<u>Exemple 2</u> : détermination de l'activité antimicrobienne du mélange antimicrobien**

L'efficacité antimicrobienne du mélange antimicrobien 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one + chlorphénésine (rapport pondéral respectif de 0,16) a été évaluée par la méthode du Challenge Test.

<u>Protocole</u>
La méthode du challenge-test consiste en une contamination artificielle de l'échantillon par des souches microbiennes de collection (bactéries, levures et moisissures) et en une évaluation du nombre de micro-organismes revivifiables sept jours après l'inoculation.

Afin de mettre en évidence l'effet du mélange antimicrobien l'activité antimicrobienne d'une

formule cosmétique contenant 0,05 % de 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et 0,3 % de chlorphénésine a été comparée avec la même formule seule (témoin), après inoculation d'environ $10^6$ UFC (Unités formant des colonies)/gramme de formule cosmétique.

Formule cosmétique

On a préparé une émulsion huile-dans-eau de soin du visage ayant la composition suivante (teneurs en pourcentage pondéral) :

| | | |
|---|---|---|
| Tristéarate de sorbitan (SPAN 65 V de chez Croda) | | 0,9 % |
| Mélange mono/distéarate (36/64) de glycéryle / stéarate de potassium (Tegin Pellets de chez Goldschmidt) | | 3 % |
| Stéarate de polyéthylèneglycol (40 motifs d'oxyde d'éthylène) | | 2 % |
| **4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one** | | **0,15 %** |
| **Acide caprylhydroxamique en solution à 7,5 % en poids dans le 1,3-propanediol** | | **1,5 %** |
| Propane-1,3-diol | | 2 % |
| Mélange d'huile minérale, de cire microcristalline et de paraffine (VASELINE BLANCHE CODEX 236 de chez Aiglon) | | 4 % |
| Fraction liquide de beure de karité (Shea Olein de chez Olvea) | | 1 % |
| Cyclopentadimethylsiloxane | | 5 % |
| Alcool cétylique | | 4 % |
| Huile de noyau d'abricot | | 0,3 % |
| Polyisobutène hydrogéné (PARLEAM de chez NOF Corporation) | | 7,2 % |
| Myristate de myristyle | | 2 % |
| Acide stéarique | | 1,2 % |
| Caféine | | 0,1 % |
| Acide citrique | | 0,2 % |
| Glycérine | | 3 % |
| Hydroxyde de sodium | | 0,05 % |
| Eau | qsp | 100 % |

Formule témoin A : Formule similaire à la précédente contenant 0,15 % 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et sans acide caprylhydroxamique (1,5 % compensé par l'eau)

Formule témoin B : Formule similaire contenant 1,5 % d'acide caprylhydroxamique (en soltution avec le 1,3-propanediol) et sans 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one (0,15 % compensé par l'eau)

Cultures de microorganismes

5 cultures pures de microorganismes ont été utilisées.

| GERMES | Milieu de repiquage | T° | ATCC |
|---|---|---|---|
| *Escherichia coli* (Ec) | Trypto-caséine soja | 35°C | 8739 |
| *Enterococcus faecalis* (Ef) | Trypto-caséine soja | 35°C | 33186 |
| *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) | Trypto-caséine soja | 35°C | 19429 |
| *Candida albicans* (Ca) | Sabouraud | 35°C | 10231 |
| *Aspergillus niger* (An) | Malt | 35°C | 6275 |

ATCC = American Type Culture Collection

Les souches de bactéries gram - (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*), bactérie gram + (*Enterococcus faecalis*), levure (*Candida albicans*), et moisissure (*Aspergillus niger)* sont ensemencées dans du milieu de repiquage, respectivement la veille de l'inoculation pour les bactéries et la levure, et 5 jours avant l'inoculation pour la moisissure.

Le jour de l'inoculation :
- on prépare respectivement pour les bactéries et la levure, une suspension dans du diluant Tryptone sel, de manière à obtenir au spectrophotomètre une suspension de densité optique comprise entre 35% et 45% de lumière transmise à 544 nm;
- pour la moisissure, on prélève les spores en lavant l'agar avec 6 à 7 ml de solution de récolte et on récupère la suspension dans un flacon ou un tube stérile.

Après avoir homogénéisé la suspension microbienne, on introduit dans chaque pilulier 0,2 ml d'inoculum (les suspensions sont utilisées pures: entre $1\times10^8$ et $3\times10^8$ UFC par ml) et on homogénéise parfaitement à l'aide d'une spatule la suspension microbienne dans les 20 g de produit (= formule cosmétique).

Le taux de micro-organismes présents dans le produit correspond après homogénéisation à une concentration de $10^6$ germes par gramme de produit soit l'inoculation à 1% d'un inoculum à $10^8$ germes par ml.
Après 7 jours de temps de contact entre les germes et le produit à 22°C ± 2°C et à l'obscurité, on réalise des dilutions décimales et on dénombre le nombre de micro-organismes revivifiables restant dans le produit.

<u>Résultats</u>

| | Nb d'UFC/ gramme de produit à T7 jours | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *E.coli* | *P. aeruginosa* | *E. faecalis* | *C. albicans* | *A. niger* |
| Mélange anti-microbien | <200 | <200 | <200 | <200 | 2 E3 |

<200 UFC : seuil de sensibilité de la méthode

## REVENDICATIONS

1. Mélange antimicrobien comprenant de la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un acide hydroxamique de formule (I) :

$$R\text{-}C(=O)\text{-}NH\text{-}OH \qquad (I)$$

dans laquelle R représente un radical alkyle en $C_5$ à $C_{11}$, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé.

2. Mélange selon la revendication précédente, caractérisé en ce que ledit acide hydroxamique est choisi parmi l'acide caprohydroxamique, l'acide caprylhydroxamique, l'acide caprihydroxamique et l'acide laurylhydroxamique ou leurs mélanges.

3. Mélange antimicrobien selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'acide hydroxamique (I) est l'acide caprylhydroxamique.

4. Mélange antimicrobien selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend du 1,3-propanediol.

5. Mélange selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le 1,3-propanediol est présent selon un ratio pondéral 1,3-propanediol / acide hydroxamique (I) allant de 5 à 20, de préférence allant de 8 à 17, et mieux allant de 10 à 15.

6. Mélange selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et l'acide hydroxamique (I) en quantités telles que le rapport pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / acide hydroxamique (I) va de 4 à 150, de préférence va de 30 à 130, préférentiellement va de 45 à 130, plus préférentiellement va de 60 à 130, en particulier va de 90 à 130, et notamment va de 95 à 120.

7. Mélange antimicrobien selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il présente une activité antimicrobienne sur la moisissure *Aspergillus niger*.

8. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, un mélange antimicrobien selon l'une des revendications 1 à 7.

9. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un ingrédient additionnel choisi parmi l'eau, les huiles, les polyols ayant de 2 à 10 atomes de carbone, les gélifiants, les tensioactifs, les polymères filmogènes, les matières colorantes, les parfums, les charges, les filtres UV, les extraits végétaux, les actifs cosmétiques et dermatologiques, et les sels.

10. Composition selon l'une des revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one est présente en une teneur allant de 0,01 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition, de préférence allant de 0,01 % à 3 % en poids, et préférentiellement allant de 0,01 à 2,5 % en poids.

11. Procédé de conservation d'une composition comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en particulier une composition cosmétique ou dermatologique, caractérisé en ce qu'il consiste à incorporer à ladite composition un mélange antimicrobien tel que défini selon l'une des revendications 1 à 7.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

# RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 848185
FR 1760573

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS | | Revendication(s) concernée(s) | Classement attribué à l'invention par l'INPI |
|---|---|---|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | | |
| Y | WO 2011/039445 A1 (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]) 7 avril 2011 (2011-04-07)<br>* page 1, lignes 5-12 *<br>* 1ere structure;<br>page 3, lignes 27-28 *<br>* page 4, lignes 14-23 *<br>* page 5, lignes 16-29 *<br>* pages 6-10; revendications 1-4 *<br>* revendications 1-16 *<br>----- | 1-11 | A61K31/121<br>A61K31/16<br>A61K31/045<br>A61P31/10 |
| Y | WO 2009/070736 A1 (INOLEX INVESTMENT CORP [US]; WINN DANIEL [US])<br>4 juin 2009 (2009-06-04)<br>* revendications 1-30 *<br>* pages 12-25; tableaux 1-5 *<br>----- | 1-11 | |
| Y | FR 2 117 951 A1 (HENKEL & CIE GMBH)<br>28 juillet 1972 (1972-07-28)<br>* revendications 1-2 *<br>* pages 5-8 *<br>----- | 1-11 | |
| | | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) |
| | | | A61K<br>A61Q<br>A61P |

1

| Date d'achèvement de la recherche | Examinateur |
|---|---|
| 27 juin 2018 | Renard, Delphine |

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons
.....
& : membre de la même famille, document correspondant

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**
**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO.** FR 1760573 FA 848185

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 27-06-2018
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | | Date de publication |
|---|---|---|---|---|---|---|
| WO 2011039445 | A1 | 07-04-2011 | CN | 102574761 | A | 11-07-2012 |
| | | | EP | 2483228 | A1 | 08-08-2012 |
| | | | EP | 2821386 | A1 | 07-01-2015 |
| | | | ES | 2520191 | T3 | 11-11-2014 |
| | | | FR | 2950805 | A1 | 08-04-2011 |
| | | | FR | 2950884 | A1 | 08-04-2011 |
| | | | JP | 6012042 | B2 | 25-10-2016 |
| | | | JP | 2013506644 | A | 28-02-2013 |
| | | | JP | 2015145415 | A | 13-08-2015 |
| | | | KR | 20120054102 | A | 29-05-2012 |
| | | | KR | 20140140130 | A | 08-12-2014 |
| | | | PT | 2483228 | E | 16-10-2014 |
| | | | US | 2012251460 | A1 | 04-10-2012 |
| | | | US | 2017096381 | A1 | 06-04-2017 |
| | | | WO | 2011039445 | A1 | 07-04-2011 |
| WO 2009070736 | A1 | 04-06-2009 | EP | 2224973 | A1 | 08-09-2010 |
| | | | EP | 3075401 | A1 | 05-10-2016 |
| | | | ES | 2582555 | T3 | 13-09-2016 |
| | | | PL | 2224973 | T3 | 30-11-2016 |
| | | | US | 2009143489 | A1 | 04-06-2009 |
| | | | US | 2011268676 | A1 | 03-11-2011 |
| | | | US | 2015148421 | A1 | 28-05-2015 |
| | | | US | 2017360035 | A1 | 21-12-2017 |
| | | | WO | 2009070736 | A1 | 04-06-2009 |
| FR 2117951 | A1 | 28-07-1972 | AT | 312169 | B | 27-12-1973 |
| | | | BE | 776405 | A | 08-06-1972 |
| | | | DE | 2060764 | A1 | 22-06-1972 |
| | | | FR | 2117951 | A1 | 28-07-1972 |
| | | | GB | 1317518 | A | 23-05-1973 |
| | | | IT | 995021 | B | 10-11-1975 |
| | | | NL | 7115456 | A | 13-06-1972 |
| | | | ZA | 7108252 | B | 30-08-1972 |

EPO FORM P0465