

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

**2 804 863**

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

②1 N° d'enregistrement national :

**00 01652**

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48

①2

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 10.02.00.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 17.08.01 Bulletin 01/33.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *C3D Société à responsabilité limitée*  
— FR.

⑦2 Inventeur(s) : DAMPEIROU CHRISTIAN.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : GEFIB.

⑤4 NOUVELLES COMPOSITIONS DEPIGMENTANTES ET LEUR PROCÉDE D'OBTENTION.

⑤7 L'invention se rapporte au domaine des nécessités de  
la vie et plus particulièrement au domaine de la cosméto/  
dermatologie et plus précisément de la cosméceutique.

L'invention concerne plus particulièrement des composi-  
tions destinées à la dépigmentation de la peau ou à combat-  
tre les hyperpigmentations ou les dyspigmentations de la  
peau dans lesquelles le principe actif dépigmentant est ren-  
forcé d'une manière synergique par l'adjonction d'un autre  
principe actif à action décolorante, sous forme d'une com-  
position présentée sous forme de deux préparations qui ne  
se mélangent qu'au moment de la délivrance.

Utilisation en cosmétologie comme dépigmentant et/ou  
en dermatologie pour lutter contre les hyperpigmentations  
ou les dyspigmentations

**FR 2 804 863 - A1**



## NOUVELLES COMPOSITIONS DEPIGMENTANTES ET LEUR PROCEDE D'OBTENTION

La présente invention se rapporte au domaine des nécessités de la vie et plus  
5 particulièrement au domaine de la cosméto/dermatologie et plus précisément de la  
cosmécéutique.

L'invention concerne plus particulièrement des compositions destinées à la  
dépigmentation de la peau dans lesquelles le principe actif dépigmentant est renforcé  
10 d'une manière synergique par l'adjonction d'un autre principe actif, à action décolorante.

L'invention concerne spécifiquement des compositions cosmétologiques à action  
dépigmentante, dans lesquelles on inclut séparément un principe actif inhibiteur de la  
tyrosinase choisi dans le groupe constitué par l'acide kojique, l'acide 3-méthyl kojique,  
15 l'acide fusarique, la 5-hydroxy 2-hydroxy méthyl  $\gamma$ -pyridone, le maltol, l'isomaltol et le 5-  
éthyl maltol, et un composé libérant du peroxyde d'hydrogène, dans un excipient ou un  
véhicule approprié pour l'application sur la peau, les muqueuses ou les téguments.

La présente invention concerne aussi un produit sensiblement plus simple permettant  
20 de délivrer une préparation cosmétique à deux constituants sans que les phases fluides  
visqueuses ne se mélangent ou tout au moins qu'elles ne se mélangent que lors de la  
sortie d'un récipient tel qu'un tube ou un flacon souple, par pression.

La présente invention a été réalisée en formant deux gels consistants, distincts, placés  
25 l'un au-dessus de l'autre dans le récipient et présentant des propriétés rhéologiques  
similaires de façon à réaliser un écoulement fluide simultané.

Ce dispositif s'applique tout particulièrement aux compositions dépigmentantes objet de  
l'invention.

30 Dans les compositions dépigmentantes utilisées jusqu'ici, le problème technique à  
résoudre était d'obtenir une action durable et prolongée de l'inhibiteur de tyrosinase.  
Les dérivés phénoliques et surtout polyphénoliques usuels (hydroquinone, acide  
cafféique, acide chlorogénique, arbutoside) sont aisément oxydables et de ce fait leur

action est fugace. Une augmentation de la concentration en principe actif ne résout pas ce problème et peut entraîner des phénomènes de toxicité.

5 Il était donc important de trouver un composé qui manifeste une action dépigmentante par inhibition de la tyrosinase d'une manière prolongée, et en même temps un composé qui renforce cette action dépigmentante d'une manière synergique sans altérer les propriétés de la molécule dépigmentante.

10 Ce problème a été résolu selon l'invention en additionnant dans une composition cosmétique un inhibiteur de tyrosinase du type mentionné ci-dessus, d'un dérivé libérant du peroxyde d'hydrogène, ladite composition étant présentée sous forme de deux préparations distinctes ne se mélangeant qu'au moment de l'emploi et conservant ainsi chacun des constituants dans des conditions de complète stabilité.

15 On connaît déjà un grand nombre de références de littérature qui décrivent des dispositifs de distribution d'une préparation médicinale ou cosmétique à deux composants, formés de deux conteneurs distincts et dont le contenu global vient sur l'orifice de distribution par pression ou par actionnement d'un piston ou d'une vis sans fin, pour s'y mélanger.

20 On a décrit notamment (EP377.287) un dispositif de distribution double formé d'un sachet contenant une composition à deux composants qui sont séparés par une cloison placée dans une partie cylindrique et comprimée contre la paroi terminale comportant une sortie et une lame coupante, de telle sorte que le sachet est déchiré et que la  
25 composition est expulsée en totalité par la sortie.

On a également décrit (EP331.617) la réalisation de compositions dentifrices formées d'une association de deux composants l'un étant un gel pigmenté à forte teneur en eau, et l'autre étant une pâte dentifrice blanche, dont les formulations sont différentes, dans  
30 un dispositif qui empêche la migration du gel coloré à l'interface des deux composants. Cette séparation est obtenue par des consistances de gels très différentes.

On a également décrit dans le document (EP256.012) un procédé pour mélanger intimement deux composants difficilement miscibles disposés dans deux compartiments  
35 de stockage distincts. En exerçant une pression externe sur l'emballage, les

composants s'écoulent dans un récipient commun tout en étant soigneusement mélangés.

On a décrit aussi dans le brevet français 2.705.088 un système de cartouches  
5 comprenant au moins deux chambres disposées de façon concentrique l'une par rapport à l'autre, chaque chambre comportant une douille présentant un orifice de sortie, chacun de ceux-ci étant encastré l'un dans l'autre et séparés l'un de l'autre par une paroi en forme de corde.

10 On connaît encore des dispositifs de dosage et de mélange d'au moins deux composants à caractère pâteux dont les moyens de distribution sont constitués par des pompes à engrenage.

Dans tous ces dispositifs on est amené à utiliser des pâtes de viscosités différentes  
15 pour éviter que les différentes couches ne se mélangent et surtout pour que l'aspect bi-phasique soit conservé malgré la pression exercée sur le récipient.

Le procédé utilisé pour la réalisation des compositions selon l'invention est sensiblement plus simple et plus efficace.

20 Comme principe actif dépigmentant on accorde la préférence au Maltol, à l'isomaltol ou au 5-éthyl Maltol.

Comme composé peroxydé libérant du peroxyde d'hydrogène, on nommera en premier  
25 lieu l'eau oxygénée sous forme libre ou combinée à un support inerte, comme les combinaisons peroxyde d'hydrogène / acétanilide ou / urée, les peroxydes organiques comme le peroxyde de benzoyle, le peroxyde de thényle, le peroxyde de cumène ; les persels organiques comme, les performiates, les peracétates ou les perbenzoates, les dérivés peroxydiques minéraux comme les percarbonates, les perborates, les  
30 persilicates ou les perphosphates. On peut également utiliser des peroxydes de N-oxyle d'amine tertiaire. D'une manière préférée on utilise de l'eau oxygénée et surtout de l'eau oxygénée à 20 à 100 volumes, et d'une manière particulièrement préférée de l'eau oxygénée à 30 volumes.

Les compositions selon l'invention se présentent sous forme de deux préparations fluides distinctes de viscosité élevée qui ne se mélangent qu'au moment de la délivrance du produit.

- 5 Les compositions selon l'invention se présentent en particulier sous forme de deux gels de rhéologie équivalente, aqueux ou non aqueux, non ou peu miscibles au cours ou après leur préparation et disposés en deux couches parallèles ou concentriques dont l'une au moins présente une viscosité élevée.
- 10 L'excipient visqueux sera un dérivé d'alcool cétylique ou un carbomer, de préférence une qualité pharmaceutique comme le polymère acrylique commercialisé sous la marque Carbopol 941 ou Carbopol 1322 (Goodrich). Ce peut être aussi un produit gélifiant naturel comme la gomme Xanthane, la gomme Guar, la gomme Gellan, les dérivés chimiques de gomme naturelle comme la gomme Guar cationique, ou des dérivés de la
- 15 cellulose comme la méthylcellulose, l'éthylcellulose, la ( $\beta$ -hydroxy éthyl) cellulose, l'(hydroxy propyl) cellulose, l'hydroxypropyl méthyl cellulose et autres dérivés similaires.

On utilise de préférence de la cire Lanette et notamment celle commercialisée sous la dénomination Lanette C16. Le gel contient également des agents émulsionnants du

20 type tensioactif, des agents stabilisants, des agents émoullissants et des agents de régulation du pH.

D'une manière appropriée le gel contenant le composé inhibiteur de tyrosinase est d'une viscosité plus faible comprise entre 400 et 4.000 m Pas. Au contraire, le gel

25 contenant le composé libérant le peroxyde d'hydrogène sera de consistance plus élevée.

La préparation peut contenir en outre des extraits de plante, notamment celles riches en phénols, en polyphénols ou en tannins, comme par exemple un extrait de racine de

30 scutellaria ou de racine de mûrier, un extrait d'Aloè ferox ou de Reglisse (*Glycyrrhiza glabra*) ou bien l'acide tannique lui-même.

La préparation peut également contenir un ou plusieurs acides hydroxylés comme l'acide glycolique, l'acide glucinique, l'acide muconique, l'acide malique ou l'acide

35 lactique.

La préparation peut également renfermer des agents photoprotecteurs notamment contre les rayons UV A et UV B. On citera à cet effet des agents organiques comme l'acide p-amino benzoïque, des caroténoïdes ou des extraits de thé, ou bien des agents minéraux comme le dioxyde de titane micronisé en suspension dans la diméthicone.

5 Le peroxyde d'hydrogène est utilisé de préférence sous forme d'eau oxygénée de concentration allant de 10 à 100 volumes, comme par exemple l'eau oxygénée à 20 volumes ou à 30 volumes. On peut évidemment utiliser le peroxyde d'hydrogène sous une forme moins concentrée (à 5 volumes par exemple), ou sous une forme plus  
10 concentrée (à 45 volumes par exemple), à la seule condition que la préparation finale ne soit pas irritante.

L'agent antibactérien utilisé pour assurer la conservation et prévenir une attaque bactérienne est un paraben ou un sel d'ammonium quaternaire (sel de cetyl pyridinium  
15 ou de benzododecinium). On peut utiliser aussi avantageusement une diazolidinylurée commercialisée sous les dénominations Germaben II ou III.

La préparation peut également renfermer un ou des agents régulateurs du pH comme un agent tampon pH 6 – 6,5, ou un agent neutralisant comme un carbonate de métal  
20 alcalin ou un hydroxyde de métal alcalin. De préférence le pH de la composition se situe entre 5,0 et 6,5 et de préférence entre 5,10 et 6,0.

La préparation contient encore des dérivés de silicone qui améliorent la texture de la préparation, la douceur au toucher et à l'étalement, la fluidité de la préparation, comme  
25 la diméthicone, le diméthiconol, la siméthicone et des silicones similaires.

La préparation contient encore un ou des agents émulsionnants comme le stéarate de sorbitane ou le cocoate de sucrose. Il peut encore contenir un ou des agents co-émulsionnants c'est-à-dire des composés présents à trop petites doses pour être  
30 émulsionnants mais dont l'action tensioactive faible est suffisante pour être efficace. Un exemple en est le phosphate de cétyle, sel de potassium commercialisé sous la dénomination Amphisol K.

Les compositions selon l'invention peuvent en outre être additionnées d'un colorant,  
35 d'un pigment, d'un parfum ou d'un produit donnant un aspect nacré.

Les compositions selon l'invention trouvent un emploi en cosmétique pour assurer une dépigmentation de la peau et des teguments ainsi que dans les cas d'hyperpigmentation ou de pigmentation irrégulière.

- 5 Les compositions selon l'invention trouvent également un emploi en dermatologie pour le traitement de l'hyperactivité melanocytaire et d'hyperpigmentation liée à la prolifération des mélanocytes. On citera à cet égard le traitement des éphélides ou taches de son, du lentigo solaire et du lentigo de la vieillesse. On citera tout particulièrement le traitement des taches pigmentaires qui apparaissent sur la face  
10 supérieure des mains, notamment chez les personnes âgées, sur les avant-bras, et sur le visage. Cette manifestation se traduit par une hyperpigmentation de la couche basse de l'épiderme et par une augmentation du nombre de melanocytes.

La composition selon l'invention sera à cette fin appliquée de 1 à 4 fois par jour sur la  
15 partie concernée pendant 30 jours à 90 jours consécutivement.

Les compositions selon l'invention ne manifestent aucune toxicité ni aucune intolérance locale. Elles ne sont pas allergisantes.

20

### **EXEMPLE 1**

Préparation d'une crème bicouche à base de Maltol.

#### 25 Crème n° 1

Lanette 16 (alcool cetylique)	2
Incroquat Behenyl TMC (mélange de chlorure de béhényltrimonium et d'alcool cétearylique)	2
30 Lecinol S-10 (lecithine hydrogénée)	0,30
Amphisol K (Cetyl phosphate de potassium)	1
Transcutol (ethoxydiglycol)	2,50
Glycyrrhétinate de stéaryle	0,15
Cetiol OE (éther dicaprylique)	2
35 Cosmacol ELI (lactate d'alkyle en C <sub>12</sub> – C <sub>13</sub> )	2,50

	DC – 1403 fluide (mélange de diméthiconol et de diméthicone )	0,75
	Salcare SC96 (mélange de dicaprate de propylène Glycol <sub>1</sub> de polyquaternium-37 et PPG-1 Trideceth-6)	2
5	Complexe Photoprotecteur	5
	Propylène Glycol	2
	Arlatone 2121 (mélange de stearate de sorbitane et de Cocoate de sucrose)	4
	Germaben II	0,70
10	Eau qs	
	Acide Gluconique	3
	Acide Glycolique	
	ou Acide lactique	5
	Acide Tannique (Tanlex VB)	2,5
15	Maltol	2,20
	Arbutoside	2
	Parfum fleurs	0,30
	(parfum Lotus AF3817)	
	Hydroxyde de sodium qsp pH	5,20
20	Skinone = agent dépigmentant à base d'acide Kojique	10

### Crème n° 2

	Eau oxygénée à 30 volumes	4 g
25	Eau qsp	79,38 g
	EDTA	0,20 g
	Germaben II	0,70 g
	Acide phosphorique	0,015 g
	Emulsium Δ (agent tensioactif formé d'alcool cétylique, de stéarate de glyceryle PEG 75 et de stéarate de cetéaryl 20 OE)	
30	Amphisol K (potassium cétyl phosphate)	0,70
	Isononanoate d'isononanoyle	5
	Cire Lanette C16	2
35	Hydroxyde de sodium à 32 % qsp pH voisin	5,0

**EXEMPLE 2**

Crème bicouche à base d'acide Kojique

Crème n° 1

5	Eau oxygénée à 30 volumes	8
	Eau qsp	158,77 g
	EDTA	0,42
	Germaben II	1,4
	Acide orthophosphorique	0,03
10	Emulsium Δ	16
	Amphisol K	1,4
	Isononanoate d'isononanoyle	10
	Cire Lanette C16	4
	NaOH à 33 %	0,147 g
15	La préparation est ajustée à un pH de	5,13

Crème n° 2

	Alcool cetylique	4
	Lécithine hydrogénée	0,30
20	Amphisol K	1
	Ether dicaprylique	1
	DC – 1401	2
	Propylène glycol	2
	Acide Kojique	10 g
25	EDTA	0,5 g
	Sulfite de sodium	0,3 g
	Metabisulfite de potassium	0,3 g
	Acide Glycolique	8,5 g
	Tanlex VB	2 g
30	Extrait de pamplemousse	0,75 g
	Extrait de mûre blanche	3 g
	Extrait de citron dans le butylène glycol	2,5 g
	H <sub>2</sub> O	80,5 g

**REVENDICATIONS**

1. Nouvelles compositions destinées à la dépigmentation de la peau dans lesquelles le principe actif dépigmentant est renforcé par l'adjonction d'un autre composé libérant du peroxyde d'hydrogène.  
5
2. Nouvelles compositions destinées à la dépigmentation de la peau selon la revendication 1, dans lesquelles le principe actif dépigmentant est choisi dans le groupe constitué par l'acide Kojique, l'acide 3-méthyl Kojique, l'acide fusarique, la 5-hydroxy 2-hydroxy méthyl  $\gamma$ -pyridone, le maltol, l'isomaltol et le 5-ethylmaltol.  
10
3. Nouvelles compositions destinées à la dépigmentation de la peau selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lesquelles le composé libérant du peroxyde de l'hydrogène est choisi dans le groupe constitué par l'eau oxygénée, les combinaisons d'eau oxygénée sur un support inerte, les peroxydes organique, les persels organiques, les composés peroxydiques minéraux et les peroxydes de N-oxyde d'amine tertiaire.  
15
4. Nouvelles compositions selon les revendications 1 à 3, dans lesquelles le principe actif dépigmentant est le maltol.  
20
5. Nouvelles compositions selon les revendications 1 à 3, dans lesquelles le principe actif dépigmentant est le 5-ethylmaltol.
- 25 6. Nouvelles compositions selon les revendications 1 à 5, dans lesquelles le composé libérant du peroxyde d'hydrogène est l'eau oxygénée concentrée à 20 à 100 volumes.
7. Nouvelles compositions selon les revendications 1 à 6, dans lesquelles le composé libérant du peroxyde d'hydrogène est de l'eau oxygénée à 30 volumes.  
30
8. Nouvelles compositions selon les revendications 1 à 7, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme de deux préparations fluides distinctes, de viscosité élevées, disposées en deux couches qui ne se mélangent qu'au moment de la délivrance.  
35

9. Nouvelles compositions selon la revendication 8, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme de deux gels de rhéologies équivalents, aqueux ou non aqueux, peu miscibles ou non miscibles au cours ou après leur préparation.
- 5 10. Nouvelles compositions selon la revendications 8 ou la revendication 9, dans lesquelles les préparations fluides sont disposées en deux couches parallèles ou concentriques.
- 10 11. Nouvelles compositions selon l'une des revendications 8 à 10, dans lesquelles l'une au moins des préparations fluides présente une viscosité élevée.
12. Nouvelles compositions selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre des extraits de plantes, notamment celles riches en phénols, en polyphénols ou en tannins.
- 15 13. Nouvelles compositions selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisées en ce qu'elles renferment un ou des agents régulateurs du pH.
- 20 14. Nouvelles compositions selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre des dérivés de silicone.
- 25 15. Nouvelles compositions selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisées en ce qu'elles renferment un ou des agents émulsionnant et éventuellement un ou des agents co-émulsionnants.
16. Nouvelles compositions selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un additif choisi dans le groupe formé des colorants, des pigments, des parfums et des produits donnant un aspect nacré.

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes			
X	EP 0 419 901 A (SANSHO SEIYAKU KK) 3 avril 1991 (1991-04-03) * page 2, ligne 50 - page 3, ligne 10 * * page 4, ligne 17-20,29 * * exemples 2-6 * * revendication 1 *	1-3,6,7, 14-16	A61K7/48	
Y	---	1-7, 12-16		
Y	FR 2 736 263 A (C3D SARL) 10 janvier 1997 (1997-01-10) * page 2, ligne 19-33 * * page 5, ligne 1-7 * * exemples 1,3 * * revendications 1,10,11 *	1-7, 12-16		
A	US 5 609 875 A (HADAS NIRA) 11 mars 1997 (1997-03-11) * abrégé * * exemple 7 *	1-16		
A	EP 0 422 466 A (SANSHO SEIYAKU KK) 17 avril 1991 (1991-04-17) * abrégé * * exemples 1,3,5 *	1-16		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	WO 98 58628 A (MARY KAY INC) 30 décembre 1998 (1998-12-30) * abrégé * * exemples 3,4 *	1-16		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur		
8 novembre 2000		Bazzanini, R		
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		

1