

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

①① **N° de publication :** **3 070 108**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
②① **N° d'enregistrement national :** **17 57742**
⑤① Int Cl⁸ : **A 01 N 35/02** (2017.01), A 01 N 47/44, A 01 P 1/00,
A 61 K 8/35

①②

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ MELANGE ANTIMICROBIEN CONTENANT DU 4-(3-ETHOXY-4-HYDROXYPHENYL)BUTAN-2-ONE ET UN SEL DE POLYHEXAMETHYLENE BIGUANIDE, ET COMPOSITION COSMETIQUE LE CONTENANT.

②② **Date de dépôt :** 18.08.17.

③③ **Priorité :**

④③ **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 22.02.19 Bulletin 19/08.

④⑤ **Date de la mise à disposition du public du brevet d'invention :** 30.08.19 Bulletin 19/35.

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) :** MALET GAEL et CUPPERMAN SYLVIE.

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

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

FR 3 070 108 - B1



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

5 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
10 cet effet des associations du composé cétonique avec d'autres composés présentant une efficacité antimicrobienne.

Les inventeurs ont découvert, de façon inattendue, que l'association du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one avec un sel de polyhexaméthylène biguanide, en particulier le
15 sel chlorhydrate, 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 %.

Les demandes FR-A-2962328 et FR-A- 2973229 décrivent une composition cosmétique
25 pour traiter les odeurs corporelles liées à la transpiration humaine comprenant un composé 2-alcoxy-4-alkylcétonéphénol, et éventuellement un actif déodorant additionnel tel que les sels de polyhexaméthylène biguanide.

Ces documents ne décrivent pas spécifiquement un mélange antimicrobien constitué de l'association du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one avec un sel de polyhexaméthylène biguanide, et ne suggèrent pas non plus qu'un tel mélange présente une activité antimicrobienne synergique sur les moisissures, notamment sur *Aspergillus niger*.
30

De façon plus précise, l'invention a pour objet un mélange antimicrobien comprenant , ou constitué (ou consistant en), de la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un sel de polyhexaméthylène biguanide.
35

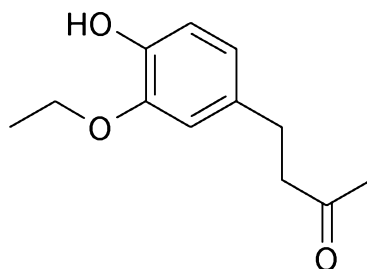
L'invention a également pour objet une composition, notamment cosmétique, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, le dit mélange décrit précédemment.

40 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.

5 L'invention a aussi 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.

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



Le sel de polyhexaméthylène biguanide peut être un sel choisi parmi chlorhydrate, borate, acétate, gluconate, sulfonate, tartrate, citrate, et en particulier chlorhydrate.

15 De préférence, on utilise le chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide (nom CTFA : polyaminopropyl biguanide), tel que celui vendu sous la dénomination COSMOCIL® CQ par la société Lonza (solution aqueuse à 20 % MA de composé).

20 Avantageusement, le sel de polyhexaméthylène biguanide a un poids moléculaire moyen en poids (Mw) pouvant aller de 1000 à 50000, de préférence de 1000 à 20000, préférentiellement allant de 1000 à 10000, et plus préférentiellement allant de 1000 à 5000.

25 Avantageusement, la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et le sel de polyhexaméthylène biguanide sont présents dans ledit mélange en une teneur telle que le ratio pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / sel de polyhexaméthylène biguanide va de 5 à 75, de préférence va de 15 à 60, préférentiellement va de 20 à 55.

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

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le sel de polyhexaméthylène biguanide présent dans le mélange antimicrobien est le chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide.

35

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

5 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 du composé cétonique et dudit sel de polyhexaméthylène biguanide.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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 1,3-propanediol, le butylène glycol, le pentylène glycol, l'hexylène glycol, le dipropylène glycol, le diéthylène glycol, la diglycérine.

30 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.

35 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.

40

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, dudit sel de polyhexaméthylène biguanide, 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.

Exemple 1 : 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 de chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide (appelée substance B) est réalisé par le calcul de l'indice de synergie (ou FIC index) selon la formule suivante :

$$\text{FIC Index} = (\text{CMIa avec B/CMIa}) + (\text{CMIb avec A/CMIb})$$

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%.

5 **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*.

10

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 Phytigel© BioReagent, à double concentration.

On utilise une microplaque 96 puits à une température d'incubation de 32,5 °C.

15

La durée d'incubation de la microplaque est de 24 à 48h en aérobiose.

Essais

Pour chaque composé :

A = composé 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one

20

B = composé chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide (en solution aqueuse à 20 % matière active) vendu sous la dénomination COSMOCIL® CQ par la société Lonza

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‰.

25

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

30

- Essais des composés A + 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 Sabouraudensemencé à double concentration par la souche *Aspergillus niger*.

35

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 Sabouraudensemencé à double concentration par la souche *Aspergillus niger* en l'absence des composés A et B.

40

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*.

5

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.

10

On a obtenu les résultats suivants : (pourcentage massiques en matière active)

Aspergillus niger

concentra- tions testées (en % poids)	0 A	0,0625 A	0,125 A	0,25 A/5
0 B		85	48	7
0,0025 B	91	7 (FIC 0,375)	3 (FIC 0,625)	2
0,005 B	47	2 (FIC 0,5)	2 (FIC 0,75)	1
0,01 B	24	2 (FIC 0,75)	2 (FIC 1)	2
0,02 B	8	2	-6	2

CMI de A seul en %	CMI de B seul en %	CMI de composé chaque en mé- lange		FIC Index	
		A %	B %		
0,25	0,02	0,0625	0,0025	0,375	Ratio A/B = 25

Les résultats obtenus montrent une synergie de l'activité inhibitrice pour les mélanges :

- 20
- i) 0,0625 % de A et 0,0025 % de B soit ratio A/B = 25
 - ii) 0,125 % de A et 0,0025 % de B soit ratio A/B = 50
 - iii) 0,0625 % de A et 0,005 % de B soit ratio A/B = 12,5
 - iv) 0,125 % de A et 0,005 % de B soit ratio A/B = 25
 - v) 0,0625 % de A et 0,01 % de B soit ratio A/B = 6,25
 - vi) 0,125 % de A et 0,01 % de B soit ratio A/B = 12,5

25

REVENDICATIONS

1. Mélange antimicrobien comprenant de la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un sel de polyhexaméthylène biguanide.
5
2. Mélange selon la revendication précédente, caractérisé en ce qu'il comprend du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un sel de polyhexaméthylène biguanide en quantités telles que le rapport pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / sel de polyhexaméthylène biguanide va de 5 à 75, de préférence va de 15 à 60, préférentiellement va de 20 à 55.
10
3. Mélange antimicrobien selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il présente une activité antimicrobienne sur la moisissure *Aspergillus niger*.
- 15 4. Mélange antimicrobien selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le sel de polyhexaméthylène biguanide est choisi parmi chlorhydrate, borate, acétate, gluconate, sulfonate, tartrate, citrate.
- 20 5. Mélange antimicrobien selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le sel de polyhexaméthylène biguanide est le sel chlorhydrate.
6. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, un mélange antimicrobien selon l'une des revendications 1 à 5.
- 25 7. 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.
- 30 8. Composition selon l'une des revendication 6 ou 7, 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.
- 35 9. Procédé de traitement cosmétique non thérapeutique de soin et/ou de maquillage et/ou de nettoyage des matières kératiniques comprenant l'application sur lesdites matières kératiniques d'une composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 8.
- 40 10. 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 5.

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 2015/265666 A1 (MODAK SHANTA M [US] ET AL) 24 septembre 2015 (2015-09-24)

WO 2011/039445 A1 (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]) 7 avril 2011 (2011-04-07)

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