COMPOSITION COSMETIQUE DESTINEE A BLOQUER LA PIGMENTATION DE LA PEAU INDUITE PAR LES RAYONNEMENTS UV

L'invention a pour objet une composition cosmétique topique destinée à bloquer la pigmentation de la peau induite par les rayonnements UV. Dans un premier mode de réalisation, cette composition est utilisée en l'absence de filtres UVA et UVB, sur les peaux claires lorsqu'on cherche à limiter au maximum le phénomène de pigmentation. Dans ce cas, la composition s'adresse plus particulièrement aux populations asiatiques. Dans un second mode de réalisation, la composition contient en outre des filtres UVA et UVB et trouve au moins deux indications. La première indication est son utilisation comme agent anti-bronzant. Là encore, le marché concerné est plutôt le marché asiatique mais également le marché de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. La seconde indication correspond aux peaux développant des phénomènes d'hyperpigmentation en réponse aux effets des rayons UV.

Les mélanines sont les pigments responsables de la coloration de la peau. Elles sont obtenues par mélange de quantité variable de deux sortes de pigments : les phaeomélanines et les eumélanines. Les eumélanines (mélanines vraies) sont des pigments de couleur noire ou brune, absorbant totalement la lumière et exerçant donc un réel pouvoir photoprotecteur. Les phaeomélanines (mélanines rouges) sont des pigments jaunes orangés qui ont un pouvoir protecteur plus faible. Les peaux très claires, rousses (phototype I) contiennent majoritairement des phaeomélanines.

Les mélanines sont fabriquées à partir de tyrosine, en présence de tyrosinase dans les mélanocytes, lesquels sont localisés dans la couche basale de l'épiderme. Il s'agit du processus de mélanogénèse. La synthèse des mélanines est plus particulièrement effectuée dans les mélanosomes, lesquels sont transportés jusqu'à l'extrémité des dendrites des mélanocytes puis transférés dans les kératinocytes. La présence des mélanines à la surface de la peau permet d'absorber une partie des rayonnements visibles et UV.

Dans les populations asiatiques, il est de tradition de garder la peau la plus claire possible. Avant même de se préoccuper de l'incidence du rayonnement UV, on cherche

avant tout à stopper la pigmentation de la peau, c'est-à-dire à inhiber la production de la mélanine en vue d'éclaircir le teint. Pour ce faire, de nombreuses compositions à base d'hydroquinone notamment ont été proposées, l'hydroquinone agissant directement sur le processus de mélanogénèse en stoppant la synthèse de mélanine par inhibition de l'activité de la tyrosinase. Cette molécule présente l'inconvénient d'être mal tolérée et est responsable d'irritation lorsqu'elle est utilisée en excès. Elle peut en outre détruire les mélanocytes, entraînant la formation de tâches blanches totalement dépigmentées et ce, de façon irréversible. En Europe, depuis janvier 2001, l'utilisation cosmétique de l'hydroquinone a été restreinte en raison de sa toxicité et n'est utilisable que sous prescription médicale.

Le Demandeur a maintenant mis au point une nouvelle composition cosmétique qui se distingue des produits de l'art antérieur en ce qu'elle contient des éléments stoppant la mélanogénèse non seulement :

- par voie directe en inhibant la synthèse des mélanines par inhibition de l'activité de la tyrosinase,
- mais également par voie indirecte en inhibant la production de médiateurs par les kératinocytes, dans la mesure où certains médiateurs dont la production par les kératinocytes est stimulée par les rayonnements UV, prennent également part au processus de mélanogénèse.

Ces médiateurs sont les suivants :

Il s'agit tout d'abord de l'α-MSH (alpha-melanocyte stimulating hormone) qui est une hormone neuropeptidique, produite par les kératinocytes irradiés et qui joue un rôle majeur dans la pigmentation photo-induite. Sa fixation sur les récepteurs MC-1 à la surface des mélanocytes, induit une prolifération des mélanocytes, une accentuation de leur dendricité, mais aussi une augmentation de l'activité de la tyrosinase et une induction de production d'eumélanines.

Il s'agit ensuite de l'endothéline-1 (ET-1) qui est un peptide de 21 acides aminés ayant un fort pouvoir vasoconstricteur. Il agit également sur les récepteurs mélanocytaires (ETA et ETB) induisant ainsi une augmentation de la prolifération et de la dendricité des mélanocytes, et stimulant la mélanogenèse.

Il s'agit enfin du Stem cell Factor (SCF) qui est produit par les kératinocytes et se fixe sur son récepteur c-kit à la surface des mélanocytes. L'expression de SCF est augmentée lors d'une irradiation UV, induisant alors l'augmentation du nombre et la dendricité des mélanocytes ainsi que de la mélanogenèse.

Il a en outre été montré qu'ET-1 et SCF agissaient en synergie sur l'activation de la mélanogénèse.

A la connaissance du Demandeur, personne n'avait encore pensé à aborder le problème de la pigmentation photo induite en inhibant la stimulation des kératinocytes (action indirecte) combinée à une inhibition classique de l'activité de la tyrosinase (action directe).

L'invention a donc dans un premier temps pour objet une composition cosmétique qui se caractérise en ce qu'elle contient, au sein d'un véhicule cosmétique :

- au moins un agent bloquant la fixation de l'α-MSH sur les récepteurs MC-1 présents à la surface des mélanocytes,
- au moins un agent bloquant la synthèse d'ET-1,
- au moins un agent inhibiteur de la synthèse du SCF,
- au moins un agent inhibiteur de l'activité de la tyrosinase.

L'homme du métier saura déterminer les candidats potentiels remplissant les fonctions envisagées en effectuant des tests adéquats. Pour l'α-MSH, il peut s'agir de mesurer l'effet inhibiteur de la molécule candidate sur la stimulation de la synthèse de mélanine dans des cultures de mélanocytes humains normaux. Pour ET-1 et SCF, il peut s'agir de mesurer l'effet inhibiteur de la molécule candidate sur la sécrétion d'ET-1 et de SCF par les kératinocytes humains normaux. Pour la tyrosinase, les tests classiques se font

in tubo, c'est-à-dire sans cellules : on met de la tyrosinase en présence d'un substrat, qui change de couleur quand la tyrosinase est activée. En présence d'un actif inhibant l'activité de la tyrosinase, le changement de couleur ne se fait pas (ou moins).

Cette composition est plus particulièrement utilisée comme agent anti-pigmentant.

Dans un mode de réalisation avantageux, l'agent bloquant la fixation de l'α-MSH sur les récepteurs MC-1 est l'hexapeptide 2 biomimétique et/ou le nonapeptide-1 obtenus par synthèse chimique, ayant une affinité pour le récepteur de l'α-MSH. En pratique, l'agent bloquant la fixation de l'α-MSH, en particulier les deux peptides susmentionnés représentent entre 0.00001 et 1% en poids de la composition, de préférence entre 0.0001 et 0.0004% en poids.

De même, l'agent bloquant la synthèse d'ET-1 est avantageusement de l'andrographolide se présentant de préférence sous la forme d'un extrait de feuilles d'*Andrographis paniculata.* En pratique, il représente entre 0.001 et 10%, de préférence entre 0.01 et 0.1% en poids de la composition.

De même, l'agent inhibiteur de la synthèse du SCF et de l'activité de la tyrosinase est le même et est avantageusement un extrait aqueux d'une algue dénommée *Palmaria palmata,* contenant de préférence entre 5 et 50% en poids de matière sèche. L'extrait représente en pratique entre 0.01 et 25% en poids de la composition, idéalement entre 1 et 4% en poids.

Par ailleurs et il s'agit du second aspect de l'invention, à la connaissance du Demandeur, aucune des compositions non pigmentantes de l'art antérieur ne permet de limiter, voire de stopper le bronzage ou le phénomène d'hyperpigmentation induit par le rayonnement solaire. Cette hyperpigmentation se traduit notamment par l'apparition de taches brunes désignées « lentigo seniles ».

Pour résoudre ce problème, la composition cosmétique de l'invention contient en outre au moins un filtre UVB et UVA et/ou UVA/UVB et éventuellement au moins un écran minéral.

En d'autres termes l'invention consiste dans ce cas à bloquer la pénétration de la majeure partie des rayons UV au moyens de filtres UVA et UVB, ou d'écran minéraux, puis à inhiber directement (inhibition de la stimulation de l'activité de la tyrosinase) et indirectement (inhibition de la stimulation des mélanocytes par les médiateurs sécrétés par les kératinocytes) la production et l'expression de mélanine déclenchées par la partie restante des UV ayant pénétré à travers la peau.

En agissant sur les principaux facteurs intervenant dans le processus de mélanogénèse, la composition de l'invention peut être utilisée comme produit anti bronzant pour les peaux peu ou faiblement pigmentées, en particulier pour le marché asiatique, ou comme produit destiné à lutter contre l'hyperpigmentation photo-induite par les UV.

Les écrans minéraux et les filtres UVB ou UVA/UVB sont destinés à limiter la pénétration des UVB dans la peau. En fonction de la nature des filtres, de 70 à 98% du rayonnement sera stoppé. La capacité de protection de la peau vis-à-vis des UVB est caractérisée par l'indice SPF. Cet indice correspond, pour une irradiation UVB donnée, après application de filtre UVB ou UVB/UVA, au rapport entre la dose d'UV déclenchant un érythème sur la peau protégée et la dose d'UV déclenchant un érythème sur la peau non protégée. A titre d'exemple, un indice SPF de 20 signifie qu'il faut 20 fois plus d'UV pour déclencher un érythème, donc revient à dire que 95% des rayons UVB sont stoppés. Un indice de 50 signifie que 98% des rayons UVB sont stoppés. Dans l'invention, le ou les filtres UVB et/ ou UVA/UVB sont choisis pour conférer à la composition un indice SPF d'une valeur minimum de 20 avantageusement d'au moins 50.

L'homme du métier sera à même de choisir les composants adéquats et leurs proportions pour obtenir de tels indices conformément aux normes internationales en

vigueur (Colipa, FDA), en particulier les filtres organiques UVB ou UVA choisis dans le groupe comprenant :

- les dérivés de l'acide para-aminobenzoïque :
  - PABA,
  - Ethyl PABA,
  - Ethyl Dihydroxypropyl PABA (Amerscreen® P vendu par Amerchol),
  - Ethylhexyl Diméthyl PABA vendu notamment sous le nom « ESCALOL® 507 »,
  - Glyceryl PABA,
  - PEG-25 PABA vendu sous le nom « UVINUL® P25 »
- les dérivés salicyliques :
  - Homosalate vendu sous le nom « EUSOLEX® HMS »,
  - Ethylhexyl Salicylate vendu sous le nom « NEO HELIOPAN® OS »,
  - Dipropyleneglycol Salicylate vendu sous le nom « DIPSAL ®»,
  - TEA Salicylate vendu sous le nom « NEO HELIOPAN® TS »
- les dérivés du dibenzoylméthane :
  - Butyl Methoxydibenzoylmethane,
  - Isopropyl Dibenzoylmethane.
- les dérivés cinnamiques :
  - Ethylhexyl Methoxyciannamate vendu notamment sous le nom commercial « ESCALOL 557 », « NEOHELIOPAN TYPEAV », « UVINUL MC80 »
  - Isopropyl Methoxy cinnamate,
  - Isoamyl Methoxy cinnamate vendu sous le nom commercial « NEO HELIOPAN® E 1000 »,
  - Cinoxate,
  - DEA Methoxycinnamate,
  - Glyceryl Ethylhexanoate Dimethoxycinnamate.

  Dérivés de β-β'-diphénylacrylate :
  - Octocrylene vendu notamment sous le nom commercial « UVINUL® N539 »,
  - Etocrylene vendu notamment sous le nom commercial « UVINUL® N35 »

- les dérivés de la benzophénone :
    - Benzophenone-1 vendu sous le nom commercial « UVINUL® 400 »,
    - Benzophenone-2 vendu sous le nom commercial « UVINUL® D50 »,
    - Benzophenone-3 ou Oxybenzone vendu sous le nom commercial « UVINUL® M40 »,
    - Benzophenone-4 vendu sous le nom commercial « UVINUL® MS40 »,
    - Benzophenone-5,
    - Benzophenone-6 vendu sous le nom commercial « HELISORB® 11 »,
    - Benzophenone-8 vendu sous le nom commercial « SPECTRA-SORB® UV-24 »,
    - Benzophenone-9 vendu sous le nom commercial « UNIVUL® DS-49 »,
    - Benzophenone-12.
- les dérivés du benzylidène camphre :
    - 4-Methylbenzylidene camphor vendu sous le nom « EUSOLEX® 6300 »,
- les dérivés de benzimidazole :
    - Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid vendu notamment sous le nom commercial « EUSOLEX® 232 »,
    - Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetra-Sulfonate vendu sous le nom commercial « NEO HELIOPAN® AP »
- les dérivés de triazine :
    - Ethylhexyl triazone vendu notamment sous le nom commercial « UVINUL® T150 »,
    - Diethylhexyl Butamido Triazone vendu sous le nom commercial « UVASORB® HEB »,
    - (Bis- Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine) Tinosorb S
- les dérivés de benzotriazole :
    - Drometrizole Trisiloxane vendu sous le nom « SILATRIZOLE® »,
    - Methylène bis-Benzotriazol Tetramethylbutylphénol vendu sous forme solide sous le nom commercial « MIXXIM ®BB/100 » ou sous forme micronisée en dispersion aqueuse sous le nom commercial « TINOSORB® M »

- les dérivés anthraniliques :
    - Menthyl anthranilate vendu sous le nom commercial « NEO HELIOPAN® MA »
- les dérivés d'imidazolines :
    - Ethylhexyl Dimethoxybenzylidene Dioxoimidazoline Propionate.

    Dérivés de benzalmalonate :
    - Polyorganosiloxane à fonctions benzalmalonate vendu sous la dénomination commerciale « PARSOL® SLX »
- Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate (vendu sous la dénomination commerciale Uvinul® A+)
- et leurs mélanges.

La composition de l'invention peut en outre comprendre des nacres, des pigments, ou bien encore de nanopigments (taille moyenne des particules primaires : généralement entre 5 nm et 100 nm, de préférence entre 10 nm et 50 nm) d'oxydes métalliques enrobés ou non, comme par exemple des nano-pigments d'oxyde de titane (amorphe ou cristallisé sous forme rutile et/ou anatase), de fer, de zinc, de zirconium ou de cérium et leurs mélanges qui sont tous des agents photoprotecteurs UV bien connus en soi. Des agents d'enrobage classiques sont par ailleurs l'alumine et/ou le stéarate d'aluminium.

En pratique, ces filtres représentent entre 2 et 40% en poids de la composition, de préférence entre 15 et 30% en poids de la composition.

Dans tous les cas, les filtres UVA/UVB sont avantageusement choisis dans le groupe comprenant :

- Bis- Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine : Tinosorb S
- Methylène bis-Benzotriazol Tetramethylbutylphénol : Tinosorb M

Les écrans minéraux seront sont avantageusement choisis dans le groupe :

- TiO2
- ZnO

La composition cosmétique de l'invention est en général appliquée par voie topique.

Elle peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique sur la peau notamment sous forme d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'une émulsion siliconée, d'une microémulsion ou nanoémulsion. Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect entre autres d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum ou d'un gel.

La composition de l'invention peut contenir les véhicules habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les matières grasses, les émulsionnants et co-émulsionnants, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres hydrophiles et lipophiles, les matières colorantes, les neutralisants, les agents pro-pénétrants, et les polymères.

L'invention vise également des procédés de traitement cométique de la peau visant soit à dépigmenter, soit à stopper le bronzage, soit à bloquer l'hyperpigmentation induite par les UV par application topique de la composition précédemment décrite.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront bien des exemples de réalisation suivants.

Exemple 1 : Mise en évidence de l'activité dépigmentante d'une formulation cosmétique sur explants de peau humaine maintenus en survie

BUT DE L'ETUDE

Cette étude a pour but d'évaluer l'activité dépigmentante de la formulation de l'invention après irradiation UVA/B (simulateur solaire) chronique sur explants de peau humaine maintenus en survie. L'effet dépigmentant des produits à tester est mis en évidence par mesure au spectrocolorimètre.

FORMULE TESTEE

Eau purifiée	qsp 100%
Dipropylene glycol	4
Polyacrylamide	0,8
C13-14 Isoparaffin	0,4
Laureth-7	0,11
Andrographis paniculata	0,05
Hexapeptide 2	0,0004
Palmaria palmata	2
Conservateur	qs

PROTOCOLE

1. Préparation des explants

15 explants de peau humaine (de phototype intermédiaire) sont préparés et maintenus en survie dans du milieu spécifique. Les explants sont répartis comme suit (3 explants par condition) :

- Témoin « **T** » : non traité, non irradié
- Contrôle Formulation « **F** » : traité, non irradié
- Témoin + UV « **T UV** » : non traité, irradié
- Formulation 1 + UV « **F UV** » : traité, irradié

2. Traitement

Le produit (1.5g/cm^2) est appliqué en topique sur les explants à l'aide d'une petite spatule ou de disques de papier filtre. Les explants sont traités tous les deux jours.

3. Irradiations UVA/B chroniques

Les lots « T UV », « F UV » reçoivent quotidiennement, pendant 8 jours, une irradiation UVA de 1,125 J/cm^2 (6-8% d'UVB) correspondant au spectre d'irradiation solaire.

Les irradiations sont réalisées 30 minutes après le traitement avec le produit, pour éviter un éventuel effet filtre.

4. Mesures au spectrocolorimètre

La mesure de l'intensité de la coloration de la peau est effectuée à J0 puis à J8, par colorimétrie. Les résultats sont exprimés en calculant la variation de l'indice ITA :

ITA° = [ArcTan ((L* - 50) / b*)] x 180 / 3,1415

Avec : - L* : représente la clarté (du sombre au pâle)

- b* : représente la gamme des bleus au jaunes

Cette valeur permet de classer les différentes couleurs de peau (plus l'ITA augmente, plus la peau s'éclaircit):

- Peau claire : 55>ITA>41
- Peau intermédiaire : 41>ITA>28
- Peau mate : 28>ITA>10

RESULTATS

Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus :

	Pigmentation J0	Pigmentation J8	Variation (%)
Témoin T	36,8 ± 1,3	36,7 ± 1,3	-0.4%
Formulation F	34,0 ± 1,6	37,6 ± 1,2	+11% **(A)**
Témoin irradié TUV	38,1 ± 1,4	21,2 ± 1,2	-44%
Formulation irradié FUV	36,9 ± 1,6	37,3 ± 1,8	+1% **(B)**

- La couleur des explants témoins ne varient pas.
- Traités par la formulation de l'invention, leur teinte s'éclaircit de manière significative (+11%) **(A)**
- L'irradiation UV chronique stimule l'apparition du bronzage, d'où une pigmentation beaucoup plus forte après 8j (la peau passe d'une couleur intermédiaire à une couleur mate). Traités par l'invention, les explants gardent leur teinte d'origine **(B)**

La formulation de l'invention, en « déroutant » le processus de mélanogénèse, bloque la pigmentation des explants induite par l'exposition solaire **(B),** et dépigmente les zones pigmentées (effet reverse) **(A).**

Exemple 2 : Formulations galéniques

1 : crème éclaircissante solaire

Eau purifiée	qsp 100%
Ethylhexyl Methoxycinnamate (Parsol® MCX)	7, 00
Butyl Methoxydibenzoylmethane (Eusolex® 9020)	3,00
TiO2 Micronisé (MT100 TZ)	5,00
Bis- Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine (Tinosorb®S)	2,00
Methylène bis-Benzotriazol Tetramethylbutylphénol (Tinosorb® M)	4,00
Andrographis paniculata	0,10
Héxapeptide 2.....	0,0004
Palmaria palmata	1,50
Paraffine Liquide.....	16,00
Ethylhexanoate d'alcool cétostéarylique	4,00
Sesquioléate de sorbitol	1,00
Acide Stearique	3,00
Alcool Stéarylique	1,70
Stéarate de Glycerol	1,50
Cire d'abeille.....	1,00
Triéthanolamine	0,88
Polymère acrylique.....	0,20
Conservateur	qs
Parfum.....	qs

2 : Sérum Eclaircissant

Eau purifiée	qsp 100%
Glycerides Caprylique/Caprique éthoxylés 6 moles	3,50
Gomme xanthane	0,50
Polysorbate 20	1,20
Andrographis paniculata	0,10
Héxapeptide 2	0,002
Palmaria palmata	1,00
Hyaluronate de Sodium	0,10
Conservateur	qs
Parfum	qs

3 : Crème dépigmentante

Eau purifiée	qsp 100%
Amidon de Maïs Modifié	5,50
Andrographis paniculata	0,10
Nonapeptide-1	0,005
Palmaria palmata	1,20
Isododécane	5,00
Polymère Methacrylate de Methyl	1,925
Dicaprylate/Dicaprate de Propylène Glycol	1,52
Isodecyl Neopentanoate	1,50
Stearate de Glycerol	1,30
Stearate Peg ethoxylé 100 moles	1,00
Acide Stearique	1,00
Pyridoxine Hcl	0,50
Gluconate de Zinc	0,50
Hydroxyde de Sodium	0,32
Conservateur	qs
Parfum	qs

CLAIMS

1. Topical cosmetic composition characterised in that it comprises in a cosmetic carrier:

- at least hexapeptide 2 and/or nonapeptide 1, as a blocking agent of the binding of α-MSH onto MC-1 receptors,
- at least andrographolide, as a blocking agent of the synthesis of ET-1,
- at least an aqueous extract of *Palmaria palmata*, as an inhibiting agent of the synthesis of SCF and of the synthesis of tyrosinase activity.

2. Cosmetic composition according to claim 1 characterised in that hexapeptide 2 and/or nonapeptide 1 forms between 0.00001 and 1% by weight of the composition, preferably between 0.0001 and 0.0004% by weight.

3. Cosmetic composition according to one of claims 1 to 2, characterised in that the andrographolide is in the form of an extract of *Andrographis paniculata* leaves.

4. Cosmetic composition according to claim 3, characterised in that the *Andrographis paniculata* leaf extract forms between 0.001 and 10% by weight of the composition.

5. Cosmetic composition according to claim 1, characterised in that the aqueous extract of *Palmaria palmata* forms between 0.01 and 25% by weight of the composition.

6. Composition according to claim 1, characterised in that:

- the agent blocking α-MSH binding onto the MC-1 receptor is hexapeptide 2
- the agent blocking ET-1 synthesis is an *Andrographis paniculata* leaf extract,
- the agent inhibiting the SCF synthesis and melanin activity is the same and is an aqueous extract of *Palmaria palmata.*

7. Cosmetic composition according to one of claims 1 to 6, characterised in that it comprises in addition:

- at least one UVB and/or UVB/UVA filter,
- at least one UVA filter,
- possibly at least one mineral screen.

8. Cosmetic composition according to claim 7, characterised in that the nature of the organic UVB or UVA/UVB filters and their proportion is selected to give the composition an SPF of at least 20, to advantage at least 50.

9. Cosmetic composition according to claim 7, characterised in that the organic UVA or UVB filters are selected from the group including para-aminobenzoic acid derivatives, salicylic acid derivatives, dibenzoylmethane derivatives, cinnamic derivatives, benzophenone derivatives, benzylidene camphor derivatives, benzimidazole derivatives, triazine derivatives, benzotriazole derivatives, anthranilic derivatives, imidazoline derivatives, diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate and mixes of them, these filters forming between 2 and 40% by weight of the composition.

10. Cosmetic composition according to claim 7, characterised in that the mineral screens are selected from the group including TiO_2 and ZnO.

11. Cosmetic use of the composition forming the subject of one of the claims 1 to 7 as an anti-pigmenting agent.

12. Cosmetic use of the composition forming the subject of one of the claims 7 to 10 as an anti-tanning agent.

13. Cosmetic use of the composition forming the subject of one of the claims 7 to 10 as an agent preventing UV induced hyperpigmentation.