PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

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

(51) Classification internationale des brevets 5 :		(11) Numéro de publication internationale:	WO 93/15708
A61K 7/00, 9/127	A1	(43) Date de publication internationale:	19 août 1993 (19.08.93)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00128

(22) Date de dépôt international: 8 février 1993 (08.02.93)

(30) Données relatives à la priorité:
92/01821 18 février 1992 (18.02.92) FR

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

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)* : MORANCAIS, Jean-Luc [FR/FR]; 11, rue Georges-Brassens, F-77330 Ozoir-la-Ferrière (FR). LETY, Alain [FR/FR]; 9, rue de Metz, F-77400 Lagny-sur-Marne (FR). VANLER-BERGHE, Guy [FR/FR]; 40, rue du Général-de-Gaulle, Montjay la Tour, F-77410 Villevaude (FR).

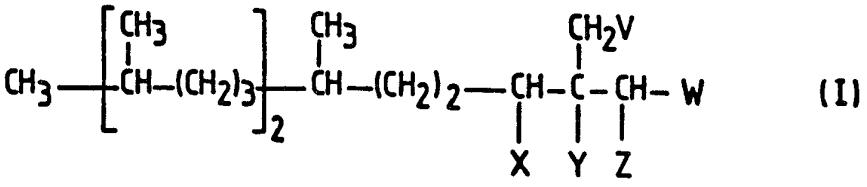
(74) Mandataires: MICHARDIERE, Bernard etc. ; Cabinet Peuscet et Autres, 68, rue d'Hauteville, F-75010 Paris (FR).

(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

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

(54) Title: COSMETIC AND/OR PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A DISPERSION OF LIPIDIC VESICLES, PROCESS FOR THE PREPARATION OF SAID DISPERSION, AND LIPIDIC VESICLE DISPERSION

(54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE ET/OU PHARMACEUTIQUE CONTENANT UNE DISPERSION DE VESICULES LIPIDIQUES, PROCEDE DE PREPARATION DE LADITE DISPERSION ET DISPERSION DE VESICULES LIPIDIQUES



(I)

(57) Abstract

Pharmaceutical and/or cosmetic compositions containing at least one aqueous phase dispersion of vesicles delimited by a lipidic phase membrane containing at least one ionic amphiphilic lipid and/or at least one non-ionic amphiphilic lipid. The vesicles contain an encapsulated phase, characterized in that the vesicle lipidic phase of at least one dispersion contains at least one compound of formula (I) in which W denotes $-CH_2OH$, $-CH_3$, -COOM or $-(CH_2)_2$-COOM, wherein M denotes H, an alkaline metal or an alkaline earth metal, according to the definitions of X, Y, Z and V, selected from a hydrogen atom or a hydroxyl radical. The dispersions used have the advantage of being transparent.

(57) Abrégé

L'invention concerne des compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques contenant au moins une dispersion, dans une phase aqueuse de dispersion, de vésicules délimitées par une membrane de phase lipidique contenant au moins un lipide amphiphile ionique et/ou au moins un lipide amphiphile non-ionique, lesdites vésicules contenant une phase encapsulée, caractérisée par le fait que la phase lipidique des vésicules d'au moins une dispersion contient au moins un composé de formule (I) dans laquelle W représente $-CH_2OH$, $-CH_3$, -COOM ou $-(CH_2)_2$-COOM, où M représente H, un métal alcalin ou un métal alcalino-terreux, suivant les significations de X, Y, Z et V, prises parmi un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle. Les dispersions utilisées ont l'avantage d'être transparentes.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

AT	Autriche	**FR**	France	**MR**	Mauritanie
AU	Australie	**GA**	Gabon	**MW**	Malawi
BB	Barbade	**GB**	Royaume-Uni	**NL**	Pays-Bas
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**NO**	Norvège
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce	**NZ**	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**PL**	Pologne
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**PT**	Portugal
BR	Brésil	**IT**	Italie	**RO**	Roumanie
CA	Canada	**JP**	Japon	**RU**	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CG	Congo			**SE**	Suède
CH	Suisse	**KR**	République de Corée	**SK**	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kazakhstan	**SN**	Sénégal
CM	Cameroun	**LI**	Liechtenstein	**SU**	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tchad
CZ	République tchèque	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**MC**	Monaco	**UA**	Ukraine
DK	Danemark	**MG**	Madagascar	**US**	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	**ML**	Mali	**VN**	Viet Nam
FI	Finlande	**MN**	Mongolie		

COMPOSITION COSMETIQUE ET/OU PHARMACEUTIQUE CONTENANT UNE DISPERSION DE VESICULES LIPIDIQUES, PROCEDE DE PREPARATION DE LADITE DISPERSION ET DISPERSION DE VESICULES LIPIDIQUES

La présente invention concerne une composition cosmétique et/ou pharmaceutique contenant une dispersion de vésicules de lipides amphiphiles ioniques et/ou non-ioniques transparente, un procédé de préparation de ladite dispersion et une dispersion nouvelle utilisée dans ladite composition.

On sait qu'il est possible de préparer des vésicules à partir de certains lipides amphiphiles, c'est-à-dire de molécules constituées d'une partie lipophile et d'une partie hydrophile. Les vésicules obtenues sont délimitées par une membrane de phase lipidique formée d'un feuillet ou de plusieurs feuillets concentriques, ladite membrane définissant un volume interne fermé où est encapsulée une phase, dite phase encapsulée. Les vésicules sont généralement préparées sous forme de dispersion dans une phase aqueuse, dite phase de dispersion. Les lipides amphiphiles peuvent être des lipides ioniques tels que les lécithines naturelles (lécithine d'oeuf, de soja) ou synthétiques (dipalmitoylécithine, lécithine d'oeuf hydrogéné). Les lipides amphiphiles peuvent également être des lipides non-ioniques tels que des dérivés de polyglycérol linéaires ou ramifiés, des éthers de polyglycérol linéaires ou ramifiés, des alcools gras polyoxyéthylénés, des stérols polyoxyléthylénés, des éthers de polyols, des esters de polyols oxyéthylénés ou non, des glycolipides, certains hydroxyamides et autres.

La phase lipidique peut contenir un ou plusieurs lipides amphiphiles ioniques, un ou plusieurs lipides amphiphiles non-ioniques ou, à la fois au moins un lipide amphiphile ionique et au moins un lipide amphiphile non-ionique.

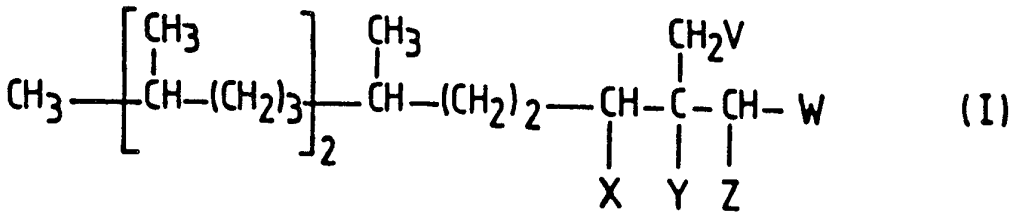
Il est connu d'introduire dans la phase lipidique au moins un principe cosmétiquement et/ou pharmaceutiquement actif lipophile, la nature et la quantité des réactifs introduits étant choisies de façon à ne pas détériorer la stabilité des vésicules. On peut également, de façon connue, introduire des actifs hydrophiles dans la phase aqueuse encapsulée et/ou dans la phase aqueuse de dispersion.

Pour des raisons de présentation, on cherche à préparer des dispersions de vésicules qui soient sensiblement transparentes, car les compositions cosmétiques préparées à partir de dispersions transparentes ont un aspect plus agréable et plus attractif pour l'utilisateur.

La transparence (ou à l'inverse, l'opacité) d'une dispersion, vis-à-vis de la lumière naturelle, est essentiellement fonction de l'indice de réfraction du milieu de dispersion et de celui des particules dispersées, de la concentration, de la taille moyenne et de l'homogénéité en taille de ces particules. Il est notamment possible d'augmenter la transparence d'une dispersion en diminuant la différence entre l'indice de réfraction des particules dispersées et celui du milieu de dispersion et/ou en diminuant la concentration et/ou la dimension des particules dispersées. On peut, bien entendu, améliorer la transparence d'une dispersion de vésicules lipidiques en diluant cette dispersion mais on diminuerait ainsi la concentration en principes actifs de la dispersion, ce qui doit généralement être évité. On a également essayé de réduire la dimension moyenne des vésicules, mais il est alors nécessaire d'utiliser pendant un temps trop important, lors de la préparation des vésicules, des moyens mécaniques puissants tels que des homogénéisateurs sous pression ou des sondes à ultrasons, ce qui conduit à une élévation du prix de revient. On a également songé à diminuer la polydispersité en utilisant des méthodes de classification telles que filtration sous pression ou fractionnement par taille à l'aide de colonnes de chromatographie : mais ces méthodes sont contraignantes et coûteuses.

Selon la présente invention, on a trouvé que l'on améliore considérablement la transparence de dispersions de vésicules dont la phase lipidique contient au moins un lipide amphiphile ionique et/ou au moins un lipide amphiphile non-ionique en introduisant dans ladite phase lipidique au moins un polyol ou un acide isoprénoïque à chaîne phytyle, sans qu'il soit nécessaire de modifier le mode de préparation des vésicules. On a constaté que même des dispersions ayant une forte concentration en lipides, par exemple une concentration supérieure à 5 % en poids, sont alors sensiblement transparentes.

La présente invention a donc pour premier objet une composition cosmétique et/ou pharmaceutique contenant au moins une dispersion, dans une phase aqueuse de dispersion, de vésicules délimitées par une membrane de phase lipidique contenant au moins un lipide amphiphile ionique et/ou au moins un lipide amphiphile non-ionique, lesdites vésicules contenant une phase encapsulée, caractérisée par le fait que, dans au moins une dispersion, la phase lipidique contient au moins un composé de formule



(I)

formule (I) dans laquelle :

- ou bien W représente $-CH_2OH$, -COOM ou $-(CH_2)_2$-COOM, où M représente H, un métal alcalin ou un métal alcalinoterreux, auquel cas X, Y, Z, V, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, avec la condition que, lorsque W représente le groupement $-CH_2OH$, au moins un des radicaux X, Y, Z ou V représente un radical hydroxyle ;

- ou bien W représente le groupement $-CH_3$, auquel cas X, Y, Z et V représentent H ou -OH combinés comme indiqué dans chaque ligne du tableau ci-dessous :

X	Y	Z	V
OH	OH	OH	OH
OH	H	OH	OH
OH	OH	OH	H
H	OH	OH	OH
H	OH	OH	H
H	H	OH	OH
OH	H	OH	H

Les composés de formule (I), que l'on préfère, sont le phytanetriol ou 3,7,11,15-tétraméthyl 1,2,3-trihydroxy hexadécane, l'acide 5,9,13,17 -tétraméthyl octadécanoïque, et les tétrols tels que le 3,7,11,15 -tétraméthyl 1,2,3,4-tétrahydroxy hexadécane ou le 3-hydroxyméthyl 7,11,15-triméthyl 1,2,4-trihydroxy hexadécane obtenus comme sous-produits de la synthèse du phytanetriol par oxydation du phytol à l'eau oxygénée.

Comme expliqué ci-dessus, le premier avantage des dispersions de la composition selon l'invention est que ces dispersions sont transparentes même pour de fortes concentrations en lipides.

On a constaté, par ailleurs, que, dans le cas de la préparation de certaines vésicules, l'introduction d'au moins un composé de formule (I) dans la phase lipidique permettait de diminuer ou de supprimer le cholestérol, qui est couramment utilisé comme lipide constitutif de la paroi des vésicules, dans le but de stabiliser les vésicules. Le remplacement du cholestérol par un (des) composé(s) de formule (I) présente un intérêt sensible car les composés de formule (I) sont très difficilement oxydables, alors que le cholestérol s'oxyde relativement facilement en donnant des produits d'oxydation indésirables. En outre, les dispersions utilisées selon l'invention sont généralement obtenues directement avec un faible indice de polydispersité sans qu'il soit nécessaire, au cours de leur préparation, de recourir à un fractionnement onéreux. Enfin, on a constaté que l'application topique de certaines des dispersions permet de diminuer le module d'élasticité du stratum corneum ce qui présente un intérêt tout particulier en cosmétique.

Les composés de formule (I) sont des composés connus (voir par exemple "Progress in the chemistry of fats and other lipids" Volume XIV, Part 1, pages 5 à 44, Ak Lough, Editeur Ralph T Holman, Pergamon Press). Il est connu par un article de YUE et coll. (Biochimica et Biophysica Acta, Vol. 1047 n° 1 pages 1-102) de préparer une dispersion de vésicules à partir d'une phase lipidique contenant des phospholipides, en particulier la dipalmitoyl phosphatidylcholine et de l'acide phytanique, pour étudier l'influence de l'acide phytanique sur la couche de phospholipide, par résonance magnétique nucléaire. Cette étude montre que la présence d'acide

phytanique dans la membrane vésiculaire provoque une réorientation des couches de phospholipide dans le champ magnétique. Selon un article de R. J. CUSHLEY et coll. (Can. J. of Chemistry Vol. 55 1977 pages 220-226), l'introduction d'acide phytanique dans la phase lipidique de vésicules de lécithine destabiliserait fortement la structure de la membrane vésiculaire. On a aussi proposé d'utiliser le phytanetriol en cosmétique (voir CH-A 399 655, JP-A 63/5050 et JP-A 86/236 737).

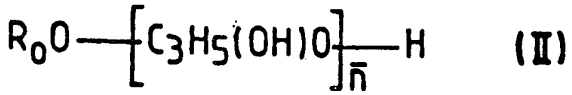
Mais, jusqu'à ce jour, l'utilisation d'une dispersion vésiculaire contenant des composés de formule I dans des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques n'a jamais été proposée et rien ne pouvait suggérer à l'homme de métier les avantages particuliers d'une telle utilisation, en particulier que les dispersions obtenues seraient transparentes.

Dans la phase lipidique constituant la membrane des vésicules, les composés de formule (I) représentent en poids de 5 à 90 % et, de préférence, de 10 à 60 % de la phase lipidique. Pour des quantités inférieures à 5 %, il n'y a pas d'amélioration notable de la transparence. Pour des quantités supérieures à 90 %, les vésicules obtenues ne sont plus assez stables.

La phase lipidique constitutive des membranes des vésicules de la dispersion selon l'invention peut comprendre, de façon connue, au moins un lipide choisi dans le groupe formé par :

A) les lipides non-ioniques ci-après définis :

(1) les dérivés du glycérol, linéaires ou ramifiés, de formule

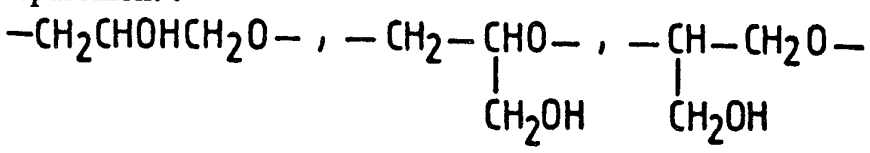


(II)

formule (II) dans laquelle :

- $-C_3H_5(OH)O-$

est représenté par les structures suivantes prises en mélange ou séparément :



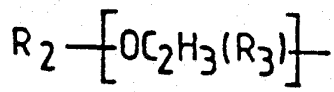
. $\overline{n}$ est une valeur statistique moyenne comprise entre 1 et 6 ou bien n = 1 ou 2 et alors $-C_3H_5(OH)O-$ est représenté par la structure $-CH_2CHOH-CH_2O-$;

. R_o représente :

(a) une chaîne aliphatique, linéaire ou ramifiée saturée ou insaturée, contenant de 12 à 30 atomes de carbone ; ou des radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline ; ou les restes d'alpha-diols à longue chaîne ;

(b) un reste R_1CO, où R_1 est un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, en C_{11}-C_{29} ;

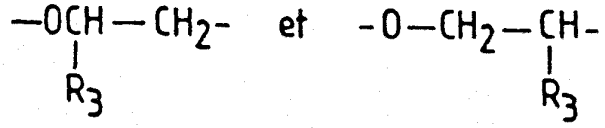
(c) un reste



où :

. R_2 peut prendre la signification (a) ou (b) donnée pour R_o ;

. $-OC_2H_3(R_3)-$ est représenté par les structures suivantes, prises en mélange ou séparément :



où R_3 prend la signification (a) donnée pour R_o ;

(2) les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, comportant deux chaînes grasses ;

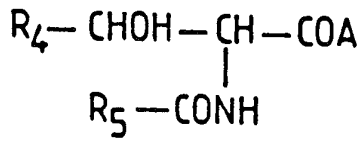
(3) les diols à chaîne grasse ;

(4) les alcools gras oxyéthylénés ou non, les stérols tels par exemple le cholestérol et les phytostérols, oxyéthylénés ou non ;

(5) les éthers et esters de polyols, oxyéthylénés ou non, l'enchaînement des oxydes d'éthylène pouvant être linéaire ou cyclique ;

(6) les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, les éthers et esters de mono ou polysaccharides et notamment les éthers et les esters de glucose ;

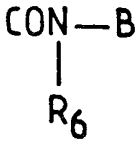
(7) les hydroxyamides décrits dans le brevet français n° 2 588 256 et représentés par la formule :



(III)

formule (III) dans laquelle :

- R_4 désigne un radical alkyle ou alcényle en C_7-C_{21} ;
- R_5 désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C_7-C_{31} ;
- COA désigne un groupement choisi parmi les deux groupements suivants :
  - . un reste



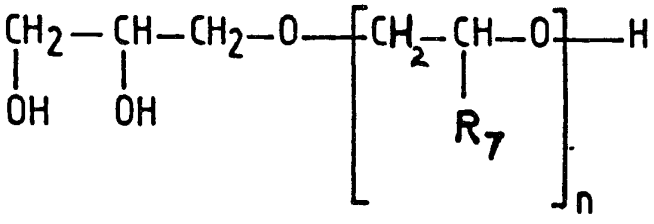
où :

  - . B est un radical alcoyle dérivé d'amines primaires ou secondaires, mono- ou polyhydroxylées ; et
  - . R_6 désigne un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou hydroxyéthyle ; et
  - . un reste -COOZ, où Z représente le reste d'un polyol en C_3-C_7.

(8) les céramides naturels ou de synthèse ;

(9) les dihydroxyalkylamines, les amines grasses oxyéthylénées ;

(10) les dérivés du glycérol décrits dans la demande de brevet PCT n°91/00889 déposée le 13 Novembre 1991 et répondant à la formule :



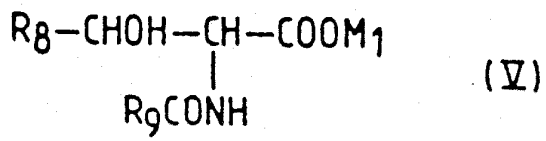
(IV)

formule (IV) dans laquelle R_7 représente un radical alkyle linéaire en C_{14} à C_{18} ou un groupement $-CH_2A$ dans lequel A est $-OR_{14}$, R_{14} représentant un radical alkyle linéaire en C_{10}-C_{18} et, de préférence, en C_{16}, et n représente une valeur statistique moyenne supérieure à 1 et au plus égale à 3 et, en outre, lorsque $R_7 = -CH_2A$, n peut également représenter une valeur réelle (non statistique) égale à 2.

B) les lipides amphiphiles ioniques ci-après définis :

(1) les lipides amphiphiles anioniques tels que :

- les phospholipides naturels, notamment la lécithine d'oeuf ou de soja, ou la sphingomyéline, les phospholipides modifiés par voie chimique ou enzymatique, notamment la lécithine hydrogénée, et les phospholipides de synthèse, notamment la dipalmitoylphosphatidylcholine ;
- des composés anioniques, tels que ceux décrits dans le brevet français n° 2 588 256 et représentés par la formule



(V)

formule (V) dans laquelle :

. R_8 représente un radical alkyle ou alcényle en C_7-C_{21},

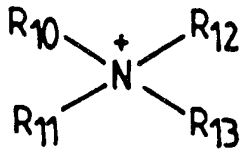
. R_9 représente un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé en C_7-C_{31}, et

. M_1 représente H, Na, K, NH_4 ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine,

(2) des composés anioniques, tels que les esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétylphosphate et le dimyristylphosphate sous forme d'acides ou de sels alcalins ; l'acide heptylnonylbenzène sulfonique ; le sulfate de cholestérol acide et ses sels alcalins et le phosphate de cholestérol acide et ses sels alcalins ; les lysolécithines ; les alkylsulfates, par exemple le cétyl sulfate de sodium ; les gangliosides ;

(3) les lipides amphiphiles cationiques, tels que :

- les composés cationiques dérivés ammonium quaternaire répondant à la formule :



(VI)

avec R_{10} et R_{11}, identiques ou différents, représentant des radicaux alkyle en C_{12} - C_{20} et R_{12} et R_{13}, identiques ou différents, des radicaux alkyle en C_1 - C_4 ;

- les amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire, les esters d'aminoalcools à longue chaîne et leurs sels et dérivés ammonium quaternaire ;

- des lipides polymérisables, comme ceux décrits par Ringsdorf et autres dans "Angewandte Chemie", vol 27, n°1, Janvier 1988, pages 129 et 137.

Les lipides amphiphiles utilisés représentent ensemble, de préférence de 10 à 95 %, plus particulièrement de 40 à 90 %, du poids total de la phase lipidique vésiculaire.

On peut ajouter à la phase lipidique constituant la paroi des vésicules, des additifs non-lipidiques tels que certains polymères comme par exemple les polypeptides et les protéines.

La phase aqueuse de dispersion selon l'invention peut être constituée par de l'eau, ou un mélange d'eau et d'au moins un solvant miscible à l'eau tels que les alcools en C_1-C_7 et les polyols d'alkyle en C_1-C_5. La phase aqueuse de dispersion peut également contenir des composés en solution, tels que des sucres, des sels organiques ou minéraux ou des polymères dans la mesure où ils ne modifient pas ou peu la transparence de la dispersion.

La concentration en phase lipidique totale dans la dispersion est comprise entre 0,01 % et 50 % en poids, de préférence entre 1 % et 20 % en poids par rapport au poids total de la dispersion. Les vésicules dispersées ont des dimensions comprises entre 20 et 3000 nm, de préférence entre 20 et 500 nm.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées même en l'absence de tout actif, comme produits cosmétiques pour le traitement de la peau. On a constaté notamment que, lorsque le composé de formule (I) est le phytanetriol, l'application topique de la composition permet de diminuer le module d'élasticité du stratum corneum.

Mais les compositions selon l'invention peuvent aussi contenir au moins un actif à action cosmétique et/ou pharmaceutique.

De façon connue, on peut introduire dans la phase lipidique des vésicules de la dispersion au moins un composé liposoluble cosmétiquement et/ou pharmaceutiquement actif. Selon l'invention, on peut utiliser tout actif liposoluble dans la mesure où il est compatible avec les composés de formule (I) utilisé(s) et où il ne modifie pas de façon gênante la transparence des compositions. Parmi ceux-ci, on peut citer à titre non limitatif : l'acide rétinoïque, les lipoprotides et les stéroïdes.

La phase encapsulée dans les vésicules est généralement une phase aqueuse. De façon connue, on peut introduire dans la phase encapsulée et/ou dans la phase de dispersion des actifs hydrosolubles. De très nombreux composés de ce type ont été cités dans la littérature. Parmi ceux-ci, on peut citer à titre non limitatif : la glycérine, le sorbitol, l'érythrulose et les antibiotiques.

Des actifs amphiphiles peuvent aussi se répartir entre la phase aqueuse encapsulée et/ou de dispersion et la phase lipidique des vésicules.

Une liste des actifs utilisables dans les compositions selon l'invention est donnée dans le tableau I ci-après :

TABLEAU I

FONCTION	ACTIFS UTILISABLES
Anti-oxydant ou anti-radicaux libres.	Les extraits des plantes suivantes : - Aubépine. - Ginkgo biloba. - Thé vert. - Vigne. - Romarin Les enzymes : - Commercialisées sous la dénomination SB 12 par SEDERMA et constituées par un mélange de lactoferrine et de lactoperoxydase, de glucose oxydase et de thiocyanate de potassium. - Superoxyde dismutase. - Glutathion peroxydase. La superphycodismutase extraite d'algues. Les coenzymes Q, en particulier la coenzyme Q10. Les séquestrants, en particulier des dérivés d'acides polyphosphoniques. Les tanins. Le sélénium et ses dérivés, en particulier la séléniométhionine. Les peptides, par exemple un mélange d'extraits de rate et de thymus, Thiolim et sérum albumine bovine non stabilisée. Les protéines, par exemple l'hémocyanine qui est une protéine cuivrée extraite de l'escargot marin et l'apohémocyanine qui est une protéine analogue sans cuivre. Les flavonoïdes, notamment la catéchine, les proanthocyanidines, les flavanols, les flavones, les isoflavones, les flavanénols, les flavanones, les flavanes et les chalcones. Les caroténoïdes, notamment le ß-carotène et le rocou. L'acide sorbohydroxyamique. Les tocophérols, notamment l'alpha-tocophérol et l'acétate d'alpha-tocophérol. Le palmitate d'ascorbyle. Le gallate de propyle. L'acide caféique et ses dérivés. L'acide ascorbique. L'acide homogentisique. L'acide érythorbique. L'acide nordihydroguaïacétique. Le laurylméthionate de lysine. Le butylhydroxyanisole. Le butylhydroxytoluène. Les substances "SOD like".

TABLEAU I (suite 1)

FONCTION	ACTIFS UTILISABLES
Hydratant ou humectant	Une reconstitution de sueur ("Normal moisturizing factors"-NMF). Le pyroglutamate de sodium. L'acide hyaluronique. Les dérivés de chitosane (carboxyméthylchitine). Le ß-glycérophosphate. Le lactamide. L'acétamide. Le lactate d'éthyle, de sodium et de triéthanolamine. Le pyrrolidone carboxylate de métaux en particulier de Mg, Zn, Fe, Ca ou Na. La thiamorpholinone. L'acide orotique. Les acides carboxyliques alpha-hydroxylés en C_3 à C_{20}, notamment l'acide alpha-hydroxy propionique. Les polyols, notamment l'inositol, le glycérol, la diglycérine, le sorbitol. Les polyolosides, notamment alginate et guar. Les protéines, notamment le collagène soluble et la gélatine. Les lipoprotides choisis parmi les dérivés mono ou polyacylés d'acides aminés ou de polypeptides dans lesquels le reste acide RCO comporte une chaîne hydrocarbonée en C_{13}-C_{19}, notamment l'acide palmitoylcaséinique, l'acide palmitoyl collagénique, le dérivé dipalmitoyl-O-N de l'hydroxyproline, le stéaroyl glutamate de sodium, le stéaroyl tripeptide de collagène, l'oléyltétra et pentapeptide de collagène, le linoléate d'hydroxyproline. L'urée et ses dérivés, notamment la méthylurée. L'extrait de tissu cutané, notamment celui commercialisé sous la dénomination "OSMODYN" par les Laboratoires Serobiologiques de Nancy (LSN) et contenant des peptides, des acides aminés, des saccharides et 17% de mannitol. Plus particulièrement une association de glycérol, d'urée et d'acide palmitoylcaséinique.
Mélanorégulateur : 1) accélérateur de bronzage	Les huiles de bergamote et de citrus. L'alpha-MSH et ses homologues synthétiques. La caféine. Les dérivés de tyrosine, notamment le tyrosinate de glucose et la N-malyltyrosine.

TABLEAU I (suite 2)

FONCTION	ACTIFS UTILISABLES
2) Dépigmentant	L'acide ascorbique ou vitamine C et ses dérivés, notamment l'ascorbyle phosphate de Mg. Les hydroxyacides, notamment l'acide glycolique. L'acide kojique. L'arbutine et ses dérivés. L'hémocyanine (protéine cuivrée de l'escargot marin) et l'apohémocyanine (protéine analogue à la précédente sans cuivre). L'hydroquinone et ses dérivés, notamment le monoalkyl éther et le benzyléther.
Coloration de la peau (brunissage artificiel)	L'ortho diacétylbenzène. Les indoles. La dihydroxyacétone. L'érythrulose. Le glycéraldéhyde. Les gamma-dialdéhydes, notamment l'aldéhyde tartrique.
Liporégulateurs (amincissant et anti-acné, anti-séborrhée)	Les complexes de vitamines et d'oligo-éléments, notamment le complexe vitamine B_6/zinc. L'orizanol. L'acide azélaïque. Les xanthines et alkylxanthines, notamment l'extrait de cola, la caféine et la théophylline. L'adénosine monophosphate cyclique et non cyclique. L'adénosine triphosphate. L'extrait de lierre. L'extrait de marron d'Inde. Les extraits d'algues, notamment l'extrait d'algues rouges (fucus serratus) et le cytofiltrat. L'extrait de ginseng. L'extrait de Centella Asiatica (asiaticoside) contenant de la génine et de l'acide asiatique. La thioxolone (HBT). La S-carboxyméthylcystéine. La S-benzylcystéamine.

TABLEAU I (suite 3)

FONCTION	ACTIFS UTILISABLES
Antivieillissement et anti-rides	Les insaponifiables par exemple de soja et d'avocats. Les acides gras insaturés, notamment l'acide linoléique et l'acide linolénique. Les hydroxyacides, notamment l'acide glycolique. Les facteurs de croissance. Les complexes oligoéléments - vitamines, notamment B_6-Zn. L'acide n-octanoyle-5 salicylique. L'adénosine. Le rétinol et ses dérivés, notamment l'acétate de rétinol et le palmitate de rétinol. Les rétinoïdes, notamment les acides rétinoïques cis ou trans et ceux décrits dans les brevets FR-A-2 570 377 ; EP-A-199636 ; et EP-A- 325540 et la demande de brevet européen 90-402072. L'association de rétinoïdes et de xanthines. L'hydroxyproline. Les acides sialiques. L'extrait de rate, de thymus, Thiolim et sérum albumine bovine non stabilisé vendu sous la dénomination commerciale "SILAB" par la Société "SILAB". Un extrait animal placentaire, notamment l'extrait embryonnaire placentaire de bovidés dans l'eau à 5,5 % stabilisé par 0,2 % d'exyl K100a (matrix). Les protéoglycannes, en particulier le protéoglycanne de cartilage de trachée de bovidés à 5 % stabilisé (protéodermin). Le colostrum. Les facteurs d'oxygénation cellulaire, notamment l'octacosamol.
Anti-UV	Les filtres UV, notamment le paraméthoxycinnamate d'éthyl-2 hexyle ; la benzophénone, le benzylidène-camphre et leurs dérivés, en particulier, la tétrahydroxy-2,2', 4,4'-benzophénone et l'acide hydroxy-2 méthoxy-4 benzophénone-5 sulfonique ; l'acide paraaminobenzoïque, le salicylate de dipropylèneglycol, l'octyl salicylate, les dérivés de dibenzoylméthane vendus sous les marques EUSOLEX 8020 ou PARSOL 1789 et les produits vendus sous les marques EUSOLEX 232, UNIVUL T 150, UNIVUL N 539, ESCALOL 507.

TABLEAU I (suite 4)

FONCTION	ACTIFS UTILISABLES
Kératolytique	L'acide salicylique et ses dérivés, tels que les acides alkylsalicyliques, notamment l'acide n-octanoyl-5 salicylique et le n-dodécanoyl-5, salicylate de N-hexadécyl pyridinium. L'acide rétinoïque. Les enzymes protéolytiques, notamment la trypsine, l'alpha-chymotrypsine, la papaïne, la bromelaine et la pepsine. Le peroxyde de benzoyle. L'urée. Les alpha-hydroxyacides.
Emollient	Esters tels que l'adipate d'isopropyle.
Anti-inflammatoire	Les corticoïdes tels que le 17-acétate de ß-méthasone, l'indométhacine, le ketoprofène, l'acide flufenamique, l'ibuprofene, le dichlofenac, le diflunisal, le fenclofenac, le naproxene, le piroxidam, et le sulindac. Le monostéaryl éther de glycérol (alcool batylique) et le mono-cétyléther de glycérol (alcool chimylique). L'acide glycyrrhétinique et ses sels, notamment d'ammonium. L'alpha-bisabolol (extrait de camomille). La shikonine. Des extraits de plantes, tels qu'eau de bleuet, arnica, aloès. Des extraits de tissu méristématique, notamment l'extrait de racine de chêne. Le plancton.
Rafraichissant	Le menthol. Le lactate de menthyle.
Cicatrisant	L'arbre de peau, extrait de mimosa tenui flora. L'extrait de Centella Asiatica. L'acide ß-glycyrrhétinique. L'hydroxyproline. L'arginine. Un extrait placentaire. Un extrait de levure. Le fagaramide. La N-acétyl hydroxyproline. L'acide acexamique et ses dérivés.

TABLEAU I (suite 5)

FONCTION	ACTIFS UTILISABLES
Protecteur vasculaire	Les flavonoïdes, notamment les dérivés de rutine, tels que l'étoxazorutine et le rutine propylsulfonate de sodium. Les extraits végétaux, notamment l'extrait huileux de Ginkgo biloba, l'extrait de marron d'Inde (escine), de lierre (saponines) et de petit houx. Le nicotinate d'alpha-tocophérol.
Anti-bactérien, antifongique	Le bromure de triméthylcétylammonium. L'acide sorbique. Le peroxyde de benzoyle. Le chlorure de cétylpyridinium. Le chlorure de benzalkonium. L'acide parahydroxybenzoïque et ses sels. Le bromo-2 nitro-2 propanediol-1,3. Le trichloro-3,4,4'-carbanilide. Le trichloro-2,4,4'-hydroxy-2 diphényléther. L'acide déhydroacétique. Un extrait de pamplemousse dans la glycérine et le propylène glycol. La chlorhexidine. L'hexetidine. L'hexamidine.
Agent insectifuge	Le diméthyltoluamide.
Antiperspirant	Le chlorhydrate d'aluminium. Le chlorure d'aluminium. Le complexe lactate de sodium/aluminium chlorhydroxy. Le chlorhydrate de zirconyle.

TABLEAU I (suite 6)

FONCTION	ACTIFS UTILISABLES
Déodorant	L'oxyde de zinc. Le ricinoléate de zinc. L'éthyl-2 hexanediol-1,3. L'hexachlorophène. Le produit vendu sous la marque "IRGASAN DP 300".
Anti-pelliculaire	L'octopyrox. Les omadines. Le goudron de houille. L'hydroxy-1 méthyl-4 triméthyle-2,4,4 pentyl-6 pyridinone-2. Le sulfure de sélénium.
Anti-chute des cheveux	Les inhibiteurs de glucuronidases. Les muccopolysaccharides. Le nicotinate de méthyle ou d'hexyle. La forskaline. Le minoxidil. Les xanthines. Les rétinoïdes.
Colorant capillaire	Les bases et coupleurs d'oxydation. Les colorants directs. Les colorants auto-oxydables.
Agent décolorant pour cheveux	Le peroxyde d'hydrogène.
Réducteur pour permanentes	L'acide thioglycolique. La cystéine. La cystéamine. La N-acétyl cystéine. La N-acétyl cystéamine. Le thioglycolate de glycérol.
Agent conditionneur pour peau et cheveux	Polymères cationiques, cations.

Les dispersions contenues dans les compositions selon l'invention peuvent être préparées par tout mode de préparation connu pour la préparation des vésicules de lipide amphiphile. Divers modes de préparation sont, par exemple décrits dans "Les liposomes en biologie cellulaire et pharmacologie" Editions INSERM/John Libbey Emotext, 1987 pages 6 à 18.

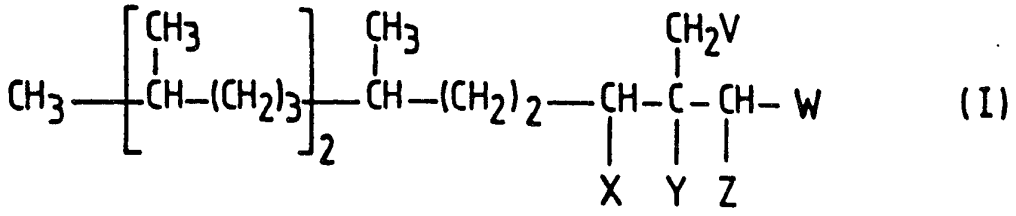
Les dispersions de vésicules selon l'invention sont préparées, de préférence, par le procédé décrit ci-après :

- dans un premier stade, on prépare la phase lipidique devant former la membrane des vésicules par dissolution dans un solvant du (des) lipide(s) amphiphile(s), des composés de formule (I) et, éventuellement un (ou plusieurs) composé(s) cosmétiquement et/ou pharmaceutique-ment actif(s) liposoluble(s) et on évapore le solvant sous pression réduite ;
- dans un second stade, on ajoute la phase aqueuse de dispersion et on homogénéise le mélange par un moyen mécanique du type secouage et/ou ultrasons, pour obtenir la dispersion de vésicules.

L'homogénéisation est effectuée à une température comprise entre 10°C et 120°C, de préférence entre 30 et 80°C.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous la forme de gels, de lotions ou de sérums en ajoutant, de façon connue, dans la phase aqueuse de dispersion des additifs de formulation n'ayant ni activité cosmétique, ni activité dermopharmaceutique propre. Parmi ces additifs, on peut citer les gélifiants, les polymères, les conservateurs, les colorants et les parfums.

La présente invention a également pour objet certaines dispersions de vésicules utilisées dans les compositions, selon l'invention, qui sont nouvelles. La présente invention a, par conséquent, pour objet les dispersions, dans une phase aqueuse de dispersion, de vésicules délimitées par une membrane de phase lipidique contenant au moins un lipide amphiphile ionique et/ou au moins un lipide amphiphile non-ionique, lesdites vésicules contenant une phase encapsulée, caractérisée par le fait que la phase lipidique contient au moins un composé de formule :



(I)

formule (I) dans laquelle :

- ou bien W représente -CH_2OH, -COOM ou -$(CH_2)_2$-COOM, où M représente H, un métal alcalin ou un métal alcalinoterreux, auquel cas X, Y, Z et V, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, avec la condition que, lorsque W représente -CH_2OH, ou COOM, au moins un des radicaux X, Y, Z ou V représente un radical hydroxyle ;

- ou bien W représente un groupement -CH_3, auquel cas X, Y, Z et V représentent H ou -OH combinés comme indiqué dans chaque ligne du tableau ci-dessous :

X	Y	Z	V
OH	OH	OH	OH
OH	H	OH	OH
OH	OH	OH	H
H	OH	OH	OH
H	OH	OH	H
H	H	OH	OH
OH	H	OH	H

Une description plus détaillée de ces dispersions transparentes qui sont utilisées pour la fabrication de compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques a été donnée ci-dessus.

Pour mieux faire comprendre l'objet de l'invention, on va décrire maintenant, à titre d'exemples purement illustratifs et non limitatifs, plusieurs modes de mise en oeuvre.

Dans les exemples donnés ci-après, les dispersions ont été préparées de la façon suivante :

On introduit 1,5 g de phase lipidique ayant la composition donnée dans le tableau II ci-après dans un ballon de 100 ml et on solubilise dans le solvant indiqué dans ledit tableau. Le solvant est ensuite évaporé à 40°C par paliers successifs depuis la pression ambiante jusqu'à environ 500 Pa à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Au film de phase lipidique obtenu, on ajoute 28,5 g de solution d'azoture de sodium (NaN_3) à 0,02 % en poids dans l'eau, pendant le temps et à la température donnés dans le tableau II ci-après.

Le mélange obtenu est agité à l'aide de la secoueuse à bras oscillants commercialisée par la société "PROLABO" sous la dénomination "OSCILL 12".

La dispersion obtenue, portée à la température de 30°C est ensuite traitée pendant 2 mn à l'aide d'un homogénéisateur à ultrasons commercialisé par la société "BRANSON SONIC POWER Co" sous la dénomination "SONIFIER B 30" avec le réglage suivant :

- cycle de travail : 50 %
- réglage de puissance : position 5.

Sur la dispersion obtenue, on a mesuré :

- la granulométrie, avec l'appareil commercialisé par la société "COULTER ELECTRONICS" sous la dénomination "COULTER N4", qui fonctionne sur le principe de la diffusion quasi-élastique de la lumière. La granulométrie des vésicules est caractérisée par un diamètre moyen (d) en nanomètres et un facteur de polydispersité en taille (Q). Ces deux paramètres sont calculés par la méthode des cumulants. Les mesures sont effectuées sur des dilutions contenant environ 0,3 % en poids de dispersion de vésicules.

- la densité optique des dispersions, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible commercialisé par la société "BECKMAN" sous la dénomination "U.V. 5230", la mesure étant effectuée après dilution au quart de la dispersion à l'aide d'une solution d'azoture de sodium à 0,02 % en poids dans l'eau dans une cuve de 0,2 cm d'épaisseur, à 450 nm. Plus la densité optique DO_{450} obtenue est faible, plus la dispersion est transparente.

Des essais comparatifs ont été effectués en l'absence de composé de formule (I) dans la phase lipidique et en présence

d'hexadécanediol,1-2 qui est un polyol non ramifié ayant la même longueur de chaîne que les composés de formule (I).

Les résultats sont donnés dans le tableau II ci-après :

TABLEAU II

Exemple N°	Composition de la phase lipidique	Conditions de préparation		d (nm)	Q polydispersité	DO_{450}
		Solvant utilisé dans préparation phase lipidique	Agitation du mélange			
1*	lipide 1 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,600 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 45°C	174	0,21	0,70
2	lipide 1 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,300 g phytanetriol ..... 0,300 g DCP ..... 0,075 g	8,4 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 45°C	168	0,15	0,24
3*	lipide 1 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,300 g hexadecanediol 1-2 ..... 0,300 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 45°C	155	0,22	0,40

* ne fait pas partie de l'invention

TABLEAU II (suite 1)

Exemple N°	Composition de la phase lipidique	Conditions de préparation		d (nm)	Q polydispersité	DO_{450}
		Solvant utilisé dans préparation phase lipidique	Agitation du mélange			
4*	lipide 2 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,600 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de chloroforme et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 70°C	178	0,35	0,67
5	lipide 2 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,300 g phytanetriol ..... 0,300 g DCP ..... 0,075 g	6,7ml de chloroforme et 0,8 ml de méthanol	2 heures à 70°C	188	0,21	0,38
6*	lipide 2 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,300 g hexadecanediol 1-2 ..... 0,300 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de chloroforme et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 70°C	177	0,25	0,69

* ne fait pas partie de l'invention

TABLEAU II (suite 2)

Exemple N°	Composition de la phase lipidique	Conditions de préparation		d (nm)	Q polydispersité	DO_{450}
		Solvant utilisé dans préparation phase lipidique	Agitation du mélange			
7*	lipide 3 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,600 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 70°C	129	0,26	0,10
8	lipide 3 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,300 g phytanetriol ..... 0,300 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 70°C	104	0,28	0,05
9*	lipide 3 ..... 0,825 g cholestérol ..... 0,300 g hexadecanediol 1-2 ..... 0,300 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 70°C	115	0,25	0,10

* ne fait pas partie de l'invention

TABLEAU II (suite 3)

Exemple N°	Composition de la phase lipidique	Conditions de préparation		d (nm)	Q polydispersité	DO_{450}
		Solvant utilisé dans préparation phase lipidique	Agitation du mélange			
10*	lipide 4 ..... 0,713 g cholestérol ..... 0,712 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de dichlorométhane	2 heures à 70°C	165	0,31	0,68
11	lipide 4 ..... 0,713 g cholestérol ..... 0,277 g phytanetriol ..... 0,435 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 70°C	140	0,16	0,17
12*	lipide 4 ..... 0,713 g cholestérol ..... 0,277 g hexadecanediol 1-2 ..... 0,435 g DCP ..... 0,075 g	6,7 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 70°C	181	0,15	0,65

* ne fait pas partie de l'invention

TABLEAU II (suite 4)

Exemple N°	Composition de la phase lipidique	Conditions de préparation		d (nm)	Q polydispersité	DO_{450}
		Solvant utilisé dans préparation phase lipidique	Agitation du mélange			
13	lipide 4 ..... 0,713 g cholestérol ..... 0,277g mélange (phytanetriol + phytanetétrol) ..... 0,435 g DCP ..... 0,075 g	5 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de méthanol	2 heures à 70°C	133	0,21	0,14
14*	lipide 1 ..... 1,050 g cholestérol ..... 0,375 g DCP ..... 0,075 g	10 ml de dichlorométhane et 2ml de méthanol	2 heures à 45° C	137	0,22	0,39
15	lipide 1 ..... 1,050 g phytanetriol ..... 0,375 g DCP ..... 0,075 g	10 ml de dichlorométhane et 2ml de méthanol	2 heures à 45° C	118	0,21	0,10

* ne fait pas partie de l'invention

Dans ce tableau, les différents constituants sont les suivants :

Lipide 1 : lécithine commercialisée par la société "LUCAS MEYER"sous la dénomination "EPIKURON 200"

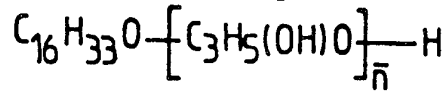
Cholestérol : commercialisé par la société "PROLABO"

DCP : dicétylphosphate de sodium

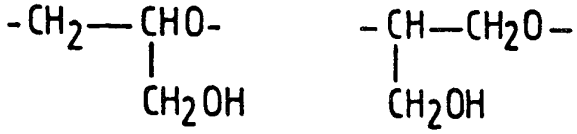
Lipide 2 : lécithine hydrogénée commercialisée par la société "QUEST INTERNATIONAL" sous la dénomination "LECINOL S 10"

Lipide 3 : lipide amphiphile non-ionique : alcool hexadécylique polyoxyéthyléné contenant en moyenne 20 motifs d'oxyde d'éthylène, commercialisé par la société "ICI ATLAS" sous la dénomination "BRIJ 58"

Lipide 4 : lipide amphiphile non-ionique de formule :

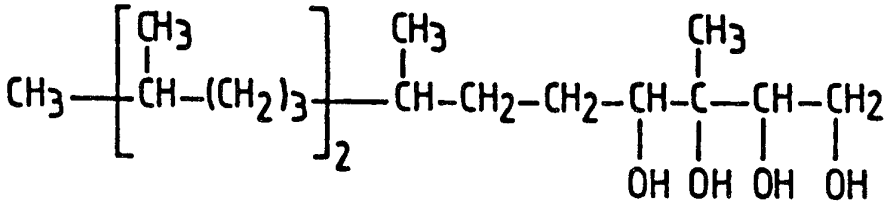


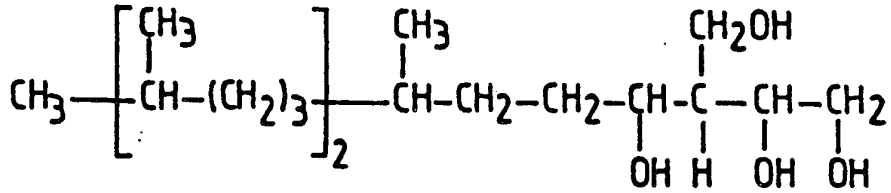
où $-C_3H_5(OH)O-$ est représenté par les structures suivantes prises en mélange ou séparément :



et $\bar{n}$ est une valeur statistique moyenne égale à 3

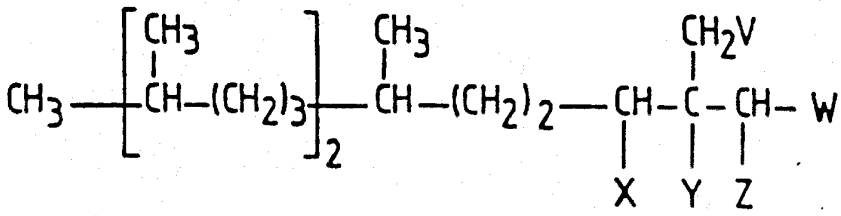
Mélange (phytanetriol + phytanetétrol) : mélange d'environ 1/1 en poids de phytanetriol et d'un tétrol constitué par les isomères suivants pris en mélange ou séparément :





REVENDICATIONS

1 - Composition cosmétique et/ou pharmaceutique contenant au moins une dispersion, dans une phase aqueuse de dispersion, de vésicules délimitées par une membrane de phase lipidique contenant au moins un lipide amphiphile ionique et/ou au moins un lipide amphiphile non-ionique, lesdites vésicules contenant une phase encapsulée, caractérisée par le fait que la phase lipidique d'au moins une dispersion contient au moins un composé de formule :



(I)

formule (I) dans laquelle :

- ou bien W représente $-CH_2OH$, -COOM ou $-(CH_2)_2$-COOM, où M représente H, un métal alcalin ou un métal alcalinoterreux, auquel cas X, Y, Z et V, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, avec la condition que, lorsque W représente $-CH_2OH$, au moins un des radicaux X, Y, Z ou V représente un radical hydroxyle ;

- ou bien W représente un groupement $-CH_3$, auquel cas X, Y, Z et V représentent H ou -OH combinés comme indiqué dans chaque ligne du tableau ci-dessous :

X	Y	Z	V
OH	OH	OH	OH
OH	H	OH	OH
OH	OH	OH	H
H	OH	OH	OH
H	OH	OH	H
H	H	OH	OH
OH	H	OH	H

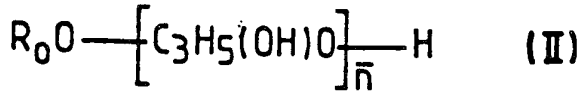
2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le(s) composé(s) de formule (I) est (ou sont) choisi(s) dans le groupe formé par le phytanetriol, l'acide 5,9,13,17-tétraméthyl octadécanoïque, le 3,7,11,15-tétraméthyl 1,2,3,4-tétrahydroxy hexadécane et le 3-hydroxyméthyl 7,11,15-triméthyl 1,2,4-trihydroxy hexadécane.

3 - Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait que le(s) composé(s) de formule (I) représente(nt) 5 % à 90 % en poids de la phase lipidique de la dispersion.

4 - Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que la phase lipidique constitutive des membranes des vésicules comprend au moins un lipide choisi dans le groupe formé par :

A) les lipides non-ioniques ci-après définis :

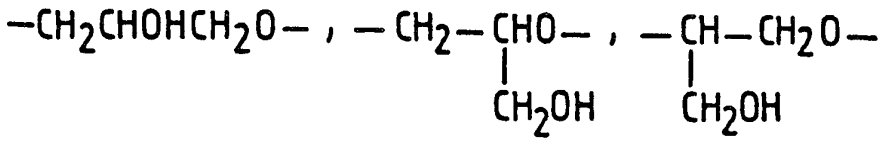
(1) les dérivés du glycérol, linéaires ou ramifiés, de formule



(II)

formule (II) dans laquelle :

- $-C_3H_5(OH)O-$ est représenté par les structures suivantes prises en mélange ou séparément :



- $\bar{n}$ est une valeur statistique moyenne comprise entre 1 et 6 ou bien n = 1 ou 2 et alors $-C_3H_5(OH)O-$ est représenté par la structure $-CH_2CHOH-CH_2O-$;

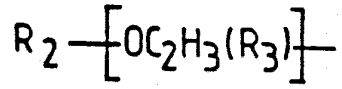
- R_O représente :

(a) une chaîne aliphatique, linéaire ou ramifiée saturée ou insaturée, contenant de 12 à 30 atomes de carbone ; ou des

radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline ; ou les restes d'alpha-diols à longue chaîne ;

(b) un reste R_1CO, où R_1 est un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, en C_{11}-C_{29} ;

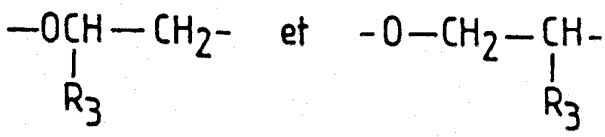
(c) un reste



où :

. R_2 peut prendre la signification (a) ou (b) donnée pour R_o ;

. $-OC_2H_3(R_3)-$ est représenté par les structures suivantes, prises en mélange ou séparément :



où R_3 prend la signification (a) donnée pour R_o ;

(2) les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, comportant deux chaînes grasses ;

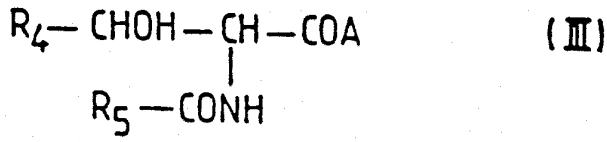
(3) les diols à chaîne grasse ;

(4) les alcools gras oxyéthylénés ou non, les stérols et les phytostérols, oxyéthylénés ou non ;

(5) les éthers et esters de polyols, oxyéthylénés ou non, l'enchaînement des oxydes d'éthylène pouvant être linéaire ou cyclique ;

(6) les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, les éthers et esters de mono ou polysaccharides et notamment les éthers et les esters de glucose ;

(7) les hydroxyamides représentés par la formule :

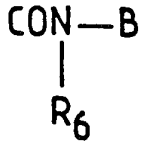


(III)

formule (III) dans laquelle :

- R_4 désigne un radical alkyle ou alcényle en C_7-C_{21} ;

- R_5 désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C_7-C_{31} ;
- COA désigne un groupement choisi parmi les deux groupements suivants :
  - . un reste



où :

. B est un radical alcoyle dérivé d'amines primaires ou secondaires, mono- ou polyhydroxylées ; et

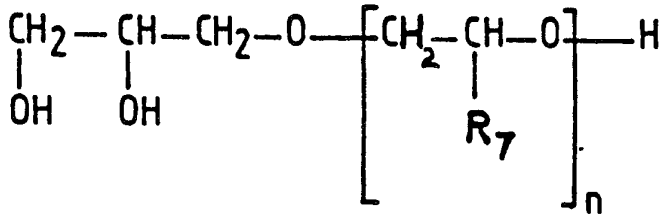
. R_6 désigne un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou hydroxyéthyle ; et

. un reste -COOZ, où Z représente le reste d'un polyol en C_3-C_7 ;

(8) les céramides naturels ou de synthèse ;

(9) les dihydroxyalkylamines, les amines grasses oxyéthylénées ;

(10) les dérivés du glycérol répondant à la formule :



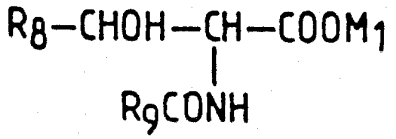
(IV)

formule (IV) dans laquelle R_7 représente un radical alkyle linéaire en C_{14} à C_{18} ou un groupement $-CH_2A$ dans lequel A est $-OR_{14}$, R_{14} représentant un radical alkyle linéaire en C_{10}-C_{18} et, de préférence, en C_{16}, et n représente une valeur statistique moyenne supérieure à 1 et au plus égale à 3 et, en outre, lorsque R_7 = $-CH_2A$, n peut également représenter une valeur réelle (non statistique) égale à 2.

B) les lipides amphiphiles ioniques ci-après définis :

(1) les lipides amphiphiles anioniques suivants :

- les phospholipides naturels, modifiés par voie chimique ou enzymatique, et les phospholipides de synthèse ;
- des composés anioniques, tels que ceux décrits dans le brevet français n° 2 588 256 et représentés par la formule



(V)

formule (V) dans laquelle :

. R_8 représente un radical alkyle ou alcényle en C_7-C_{21},

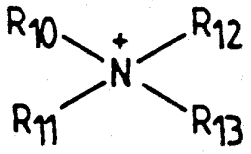
. R_9 représente un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé en C_7-C_{31}, et

. M_1 représente H, Na, K, NH_4 ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine,

(2) des composés anioniques, constituant le groupe formé par les esters phosphoriques d'alcools gras, l'acide heptylnonylbenzène sulfonique, le sulfate de cholestérol acide et ses sels alcalins, le phosphate de cholestérol acide et ses sels alcalins, les lysolécithines, les alkylsulfates et les gangliosides ;

(3) les lipides amphiphiles cationiques, suivants :

- les composés cationiques dérivés ammonium quaternaire répondant à la formule :



(VI)

avec R_{10} et R_{11}, identiques ou différents, représentant des radicaux alkyle en C_{12} - C_{20} et R_{12} et R_{13}, identiques ou différents, des radicaux alkyle en C_1 - C_4 ;

- les amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire, les esters d'aminoalcools à longue chaîne et leurs sels et dérivés ammonium quaternaire ;

- des lipides polymérisables.

5 - Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que la phase aqueuse de dispersion est choisie dans le groupe formé par l'eau et les mélanges d'eau avec au moins un alcool en C_1-C_7 et/ou un polyol d'alkyle en C_1-C_5.

6 - Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que la phase lipidique totale de la dispersion représente entre 0,01 % et 50 % en poids par rapport au poids total de la dispersion.

7 - Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que le(s) lipide(s) amphiphile(s) représente(nt) entre 10 et 95 % en poids par rapport au poids total de la phase lipidique.

8 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que le(s) lipide(s) amphiphile(s) représente(nt) de 40 à 90 % du poids total de la phase lipidique.

9 - Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que les vésicules ont des dimensions comprises entre 20 et 3 000 nm.

10 - Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait que les vésicules ont des dimensions comprises entre 20 et 500 nm.

11 - Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un actif à action cosmétique et/ou pharmaceutique.

12 - Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait que la phase lipidique des vésicules de la dispersion contient au moins un composé liposoluble cosmétiquement et/ou pharmaceutiquement actif.

13 - Composition selon l'une des revendications 11 ou 12, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée contient au moins un composé hydrosoluble cosmétiquement et/ou pharmaceutiquement actif.

14 - Composition selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisée par le fait que la phase aqueuse de dispersion contient au moins un composé hydrosoluble cosmétiquement et/ou pharmaceutiquement actif.

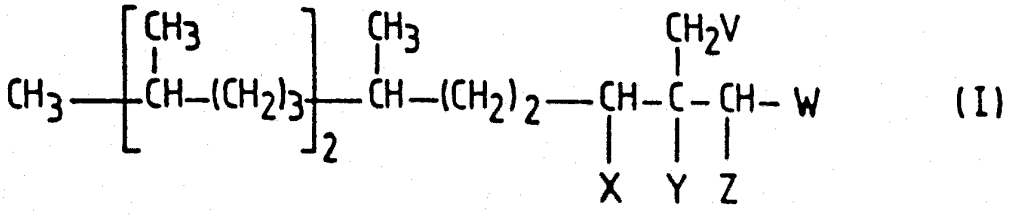
15 - Composition selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un additif de formulation assurant sa présentation sous forme de gel, de lotion ou de sérum.

16 - Procédé de préparation d'une dispersion contenue dans la composition selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait que :

- on prépare la phase lipidique par dissolution dans un solvant des différents constituants de ladite phase lipidique et on évapore le solvant sous pression réduite ;
- on ajoute la phase aqueuse de dispersion et on homogénéise le mélange par un moyen mécanique et/ou à l'aide d'ultrasons, pour obtenir la dispersion de vésicules.

17 - Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que l'homogénéisation est effectuée à une température comprise entre 10 et 120°C.

18 - Dispersion, dans une phase aqueuse de dispersion, de vésicules délimitées par une membrane de phase lipidique contenant au moins un lipide amphiphile ionique et/ou au moins un lipide amphiphile non-ionique, lesdites vésicules contenant une phase encapsulée, caractérisée par le fait que la phase lipidique d'au moins une dispersion contient au moins un composé de formule :



(I)

formule (I) dans laquelle :

- ou bien W représente $-CH_2OH$, -COOM ou $-(CH_2)_2$-COOM, où M représente H, un métal alcalin ou un métal alcalinoterreux, auquel cas X, Y, Z et V, identiques ou différents, représentent un

atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, avec la condition que, lorsque W représente -CH_2OH ou COOM, au moins un des radicaux X, Y, Z ou V représente un radical hydroxyle ;

- ou bien W représente un groupement -CH_3, auquel cas X, Y, Z et V représentent H ou -OH combinés comme indiqué dans chaque ligne du tableau ci-dessous :

X	Y	Z	V
OH	OH	OH	OH
OH	H	OH	OH
OH	OH	OH	H
H	OH	OH	OH
H	OH	OH	H
H	H	OH	OH
OH	H	OH	H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.^{5} A61K7/00; A61K9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.^{5} A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIOCHEM. BIOPHYS. ACTA, LIPIDS AND LIPID METABOLISM Vol. 1047, No. 1, 1990, pages 1-10 YUE, YUNSHI ET AL. 'DEUTERIUM NMR STUDY OF THE INTERACTION OF PHYTANIC ACID AND PHYTOL WITH THE HEAD GROUP REGION OF A PHOSPHOLIPID BILAYER. EVIDENCE OF MAGNETIC ORIENTATION.' see page 2, column 2 --- -/--	1,2,4, 16,17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 June 1993 (21.06.93)	8 July 1993 (08.07.93)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00128

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CAN. J. CHEM. Vol. 55, No. 2, 1977 pages 220 - 226 CUSHLEY ET AL. 'STRUCTURE AND STABILITY OF VITAMIN E - LECITHIN AND PHYTANIC ACID - LECITHIN BILAYERS STUDIED BY 13 C AND 31P NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE' (cited in the application) see the whole document	1,2
A	EP, A, 0 343 444 (BAYER AG) 29 November 1989 see the whole document	1-15
A	DE, A, 1 149 700 (HOFFMANN-LAROCHE & CO. AG) 6 June 1963 see the whole document	1,2
A	EP, A, 0 154 977 (HOFFMANN-LAROCHE & CO. AG) 18 September 1985 *pages 1-4; pages 26, 27 examples 32,33*	1,2,5, 11,12
A	EP, A, 0 287 876 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 26 October 1988 see the whole document	1-15
A	WO, A, 8 706 460 (L'OREAL) 5 November 1987 see the whole document	1-18
A	EP, A, 0 423 011 (L'OREAL) 17 April 1991 see the whole document	1-15
A	EP, A, 0 422 978 (L'OREAL) 17 April 1991 see the whole document	1-18
A	GB, A, 2 189 457 (L'OREAL) 28 October 1987 see the whole document	1-18
A	EP, A, 0 444 983 (L'OREAL) 4 September 1991 see the whole document	1-18

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9300128 SA 70272

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/06/93
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0343444	29-11-89	DE-A- 3817623	30-11-89
DE-A-1149700		None	
EP-A-0154977	18-09-85	AU-B- 574440	07-07-88
		AU-A- 3971085	19-09-85
		CA-A- 1264162	02-01-90
		US-A- 4694084	15-09-87
		JP-A- 60215693	29-10-85
EP-A-0287876	26-10-88	DE-A- 3711841	27-10-88
		DE-A- 3877800	11-03-93
		JP-A- 63258804	26-10-88
		US-A- 4900545	13-02-90
WO-A-8706460	05-11-87	FR-A- 2597345	23-10-87
		AU-B- 597361	31-05-90
		AU-A- 7285787	24-11-87
		CH-A- 668181	15-12-88
		DE-A,C 3713493	29-10-87
		EP-A,B 0265468	04-05-88
		GB-A,B 2199494	13-07-88
		JP-B- 4004284	27-01-92
		JP-T- 63501639	23-06-88
		NL-T- 8720193	01-03-88
		US-A- 5137725	11-08-92
EP-A-0423011	17-04-91	FR-A- 2653015	19-04-91
		CA-A- 2026763	13-04-91
		CA-A- 2027501	13-04-91
		EP-A- 0422978	17-04-91
		JP-A- 3178930	02-08-91
		JP-A- 3207443	10-09-91
		US-A- 5192544	09-03-93
EP-A-0422978	17-04-91	FR-A- 2653015	19-04-91
		CA-A- 2026763	13-04-91
		CA-A- 2027501	13-04-91
		EP-A- 0423011	17-04-91
		JP-A- 3178930	02-08-91

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9300128
SA 70272

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 21/06/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0422978		JP-A- 3207443	10-09-91
		US-A- 5192544	09-03-93
GB-A-2189457	28-10-87	FR-A- 2597346	23-10-87
		AU-B- 590703	09-11-89
		AU-A- 7186087	29-10-87
		CA-A- 1304996	14-07-92
		CH-A- 672073	31-10-89
		DE-A,C 3713492	29-10-87
		JP-A- 63023737	01-02-88
		NL-A- 8700957	16-11-87
EP-A-0444983	04-09-91	FR-A- 2658721	30-08-91
		JP-A- 4234805	24-08-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No PCT/FR 93/00128

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

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

CIB 5 A61K7/00; A61K9/127

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée[8]

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	A61K

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

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS[10]

Catégorie °	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire,[12] des passages pertinents [13]	No. des revendications visées [14]
A	BIOCHEM. BIOPHYS. ACTA, LIPIDS AND LIPID METABOLISM vol. 1047, no. 1, 1990, pages 1 - 10 YUE ,YUNSHI ET AL. 'DEUTERIUM NMR STUDY OF THE INTERACTION OF PHYTANIC ACID AND PHYTOL WITH THE HEAD GROUP REGION OF A PHOSPHOLIPID BILAYER. EVIDENCE OF MAGNETIC ORIENTATION.' voir page 2, colonne 2 --- -/--	1,2,4, 16,17

° Catégories spéciales de documents cités:[11]

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

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

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

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

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

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

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
21 JUIN 1993	08.07.93
Administration chargée de la recherche internationale	**Signature du fonctionnaire autorisé**
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	GAC G.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS [14] (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie °	Identification des documents cités, [16] avec indication, si nécessaire des passages pertinents [17]	No. des revendications visées [18]
A	CAN. J. CHEM. vol. 55, no. 2, 1977, pages 220 - 226 CUSHLEY ET AL. 'STRUCTURE AND STABILITY OF VITAMIN E - LECITHIN AND PHYTANIC ACID - LECITHIN BILAYERS STUDIED BY 13C AND 31P NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE' cité dans la demande voir le document en entier	1,2
A	EP,A,0 343 444 (BAYER AG) 29 Novembre 1989 voir le document en entier	1-15
A	DE,A,1 149 700 (HOFFMANN-LAROCHE & CO. AG) 6 Juin 1963 voir le document en entier	1,2
A	EP,A,0 154 977 (HOFFMANN-LAROCHE & CO AG) 18 Septembre 1985 *Pages 1-4 ; Pages 26,27 exemples 32,33*	1,2,5, 11,12
A	EP,A,0 287 876 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 26 Octobre 1988 voir le document en entier	1-15
A	WO,A,8 706 460 (L'OREAL) 5 Novembre 1987 voir le document en entier	1-18
A	EP,A,0 423 011 (L'OREAL) 17 Avril 1991 voir le document en entier	1-15
A	EP,A,0 422 978 (L'OREAL) 17 Avril 1991 voir le document en entier	1-18
A	GB,A,2 189 457 (L'OREAL) 28 Octobre 1987 voir le document en entier	1-18
A	EP,A,0 444 983 (L'OREAL) 4 Septembre 1991 voir le document en entier	1-18

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

FR 9300128
SA 70272

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 21/06/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0343444	29-11-89	DE-A-	3817623	30-11-89
DE-A-1149700		Aucun		
EP-A-0154977	18-09-85	AU-B-	574440	07-07-88
		AU-A-	3971085	19-09-85
		CA-A-	1264162	02-01-90
		US-A-	4694084	15-09-87
		JP-A-	60215693	29-10-85
EP-A-0287876	26-10-88	DE-A-	3711841	27-10-88
		DE-A-	3877800	11-03-93
		JP-A-	63258804	26-10-88
		US-A-	4900545	13-02-90
WO-A-8706460	05-11-87	FR-A-	2597345	23-10-87
		AU-B-	597361	31-05-90
		AU-A-	7285787	24-11-87
		CH-A-	668181	15-12-88
		DE-A,C	3713493	29-10-87
		EP-A,B	0265468	04-05-88
		GB-A,B	2199494	13-07-88
		JP-B-	4004284	27-01-92
		JP-T-	63501639	23-06-88
		NL-T-	8720193	01-03-88
		US-A-	5137725	11-08-92
EP-A-0423011	17-04-91	FR-A-	2653015	19-04-91
		CA-A-	2026763	13-04-91
		CA-A-	2027501	13-04-91
		EP-A-	0422978	17-04-91
		JP-A-	3178930	02-08-91
		JP-A-	3207443	10-09-91
		US-A-	5192544	09-03-93
EP-A-0422978	17-04-91	FR-A-	2653015	19-04-91
		CA-A-	2026763	13-04-91
		CA-A-	2027501	13-04-91
		EP-A-	0423011	17-04-91
		JP-A-	3178930	02-08-91

EPO FORM P0472

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

FR 9300128
SA 70272

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 21/06/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0422978		JP-A- 3207443	10-09-91
		US-A- 5192544	09-03-93
GB-A-2189457	28-10-87	FR-A- 2597346	23-10-87
		AU-B- 590703	09-11-89
		AU-A- 7186087	29-10-87
		CA-A- 1304996	14-07-92
		CH-A- 672073	31-10-89
		DE-A,C 3713492	29-10-87
		JP-A- 63023737	01-02-88
		NL-A- 8700957	16-11-87
EP-A-0444983	04-09-91	FR-A- 2658721	30-08-91
		JP-A- 4234805	24-08-92

EPO FORM P0472