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 6 : **A61K 7/48, 7/06, 31/00**

A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 99/27902**

(43) Date de publication internationale: 10 juin 1999 (10.06.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02571

(22) Date de dépôt international: 30 novembre 1998 (30.11.98)

(30) Données relatives à la priorité:
97/15087 1er décembre 1997 (01.12.97) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC [FR/FR]; 75, quai d'Orsay, F–75321 Paris Cedex 07 (FR).

(72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant *(US seulement)*: STOLTZ, Corinne [FR/FR]; 250, rue Charenton, F–75012 Paris (FR).

(74) Mandataire: CONAN, Philippe; L'Air Liquide S.A., 75, quai d'Orsay, F–75321 Paris Cedex 07 (FR).

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

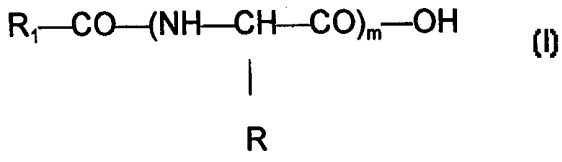
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING AN AMINO ACID N–UNDECYLENOYL; APPLICATION IN COSMETICS

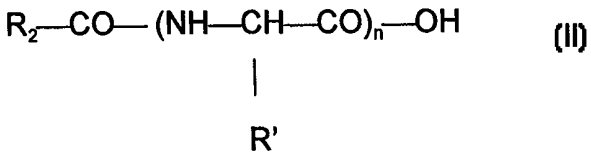
(54) Titre: COMPOSITION COMPORTANT UN N–UNDECYLENOYL AMINOACIDE; APPLICATION EN COSMETIQUE

(57) Abstract

The invention concerns a composition characterised in that it comprises optionally a compound of formula (I) or its topically acceptable salts, in which: R_1 represents an octanoyl radical, R represents an amino acid characterising chain and m ranges between 1 and 5, and at least a compound of formula (II) or its topically acceptable salts, in which: R_2 represents an undecylenoyl; R' represents an amino acid characterising chain and n ranges between 1 and 5. The invention is applicable in cosmetics.



(I)



(II)

(57) Abrégé

Composition caractérisée en ce qu'elle comprend éventuellement un composé de formule (I), ou ses sels topiquement acceptables, dans laquelle R_1 représente un radical octanoyle, R_1 représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5, et au moins un composé de formule (II), ou ses sels topiquement acceptables, dans laquelle R_2 représente un radical undécylènoyle, R' représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et n est compris entre 1 et 5. Application en cosmétique.

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.

AL	Albanie	**ES**	Espagne	**LS**	Lesotho	**SI**	Slovénie
AM	Arménie	**FI**	Finlande	**LT**	Lituanie	**SK**	Slovaquie
AT	Autriche	**FR**	France	**LU**	Luxembourg	**SN**	Sénégal
AU	Australie	**GA**	Gabon	**LV**	Lettonie	**SZ**	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	**GB**	Royaume-Uni	**MC**	Monaco	**TD**	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	**GE**	Géorgie	**MD**	République de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbade	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tadjikistan
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**MK**	Ex-République yougoslave de Macédoine	**TM**	Turkménistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce			**TR**	Turquie
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**ML**	Mali	**TT**	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**MN**	Mongolie	**UA**	Ukraine
BR	Brésil	**IL**	Israël	**MR**	Mauritanie	**UG**	Ouganda
BY	Bélarus	**IS**	Islande	**MW**	Malawi	**US**	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	**IT**	Italie	**MX**	Mexique	**UZ**	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	**JP**	Japon	**NE**	Niger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Pays-Bas	**YU**	Yougoslavie
CH	Suisse	**KG**	Kirghizistan	**NO**	Norvège	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**NZ**	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			**PL**	Pologne		
CN	Chine	**KR**	République de Corée	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstan	**RO**	Roumanie		
CZ	République tchèque	**LC**	Sainte-Lucie	**RU**	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Soudan		
DK	Danemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suède		
EE	Estonie	**LR**	Libéria	**SG**	Singapour		

COMPOSITION COMPORTANT UN N-UNDECYLENOYL AMINOACIDE; APPLICATION EN COSMETIQUE

L'invention a pour objet une composition anti-microbienne, son utilisation dans la préparation de compositions cosmétiques et les compositions ainsi obtenues.

La plupart des problèmes liés à la peau tels que les pellicules, les comédons, les kystes, les « points noirs », ou toutes autres manifestations affectant l'esthétique du corps humain, sont liés à la présence de germes bactériens qui, notamment à cause de leurs enzymes, induisent une réaction de celle-ci comme par exemple, une inflammation.

Parmi ces problèmes de peau, on peut citer l'acné, qui est une affection cutanée fréquente touchant, à la date de dépôt de la présente demande de brevet, environ cinq millions de personnes dans ce pays; la forme la plus fréquente est l'acné polymorphe juvénile qui apparaît à la puberté.

L'acné se déclenche au niveau du follicule pilo-sébacé en provoquant simultanément l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé, l'hypersécrétion sébacée ainsi que la prolifération bactérienne au niveau du follicule pilo-sébacé

L'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé conduit à son obstruction, qui à son tour favorise l'implantation d'un germe retrouvé fréquemment dans cette pathologie: le Propionibacterium acnes.

L'hypersécrétion sébacée est un facteur constant au cours de l'acné; elle provient d'une sensibilité accrue de la glande sébacée aux androgènes, ce qui conduit à la sécrétion plus importante de sébum. En raison de l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé, l'élimination du sébum est gênée, voire empêchée, et cela induit la formation de comédons et de microkystes fermés. Le sébum ainsi accumulé dans un follicule devient alors un lieu de

prolifération bactérienne. Le sébum, riche en triglycérides, est alors très rapidement dégradé en acides gras libres (AGL) par les lipases provenant des germes bactériens. Les acides gras libres ainsi formés, s'oxydent au contact de l'oxygène de l'air, notamment en peroxydes, qui entretiennent, voir aggravent, l'inflammation locale.

Que ce soit sur une peau saine ou acnéique, la flore bactérienne que l'on rencontre à la surface de celle-ci ou à l'intérieur des comédons est qualitativement la même: il s'agit de levures telles que Pityrosporum ovale et Pityrosporum orbiculare, de staphylocoques tels que Staphylococus epidermis, Staphylococus capitis ou Staphylococus hominis ou encore de propionibactéries telle que Propionibacterium acnes.

Propionibacterium acnes produit des lipases qui sont capables d'hydrolyser les triglycérides du sébum en acides gras libres. Les acides gras libres sont connus pour être comédogènes, c'est à dire qu'il peuvent provoquer une hyperkératose folliculaire. Ainsi, la colonisation du follicule par ces bactéries détermine une autre source de matière comédogènique qui, par la suite, provoquera le développement de micro-comédons. Propionibacterium acnes est aussi responsable de l'accumulation de leucocytes neutrophiles et indirectement de lymphocytes mononucléaires, entraînant ainsi le développement d'une inflammation et la mise en jeu d'une réponse immunitaire.

Les staphylocoques précédemment nommés colonisent aussi bien les peaux saines que les lésions acnéiques, dans lesquelles on les rencontre avec une fréquence comparable à celle de Propionibacterium acnes ; 70 à 75% des comédons sont colonisés, soit par des staphyloccoques, soit par des propionibactéries avec en moyenne 10^4 à 10^5 bactéries par comédons. Le fait que les comédons soient ouverts (points noirs) ou fermés (microkystes) ne semble pas avoir d'influence qualitative sur la prolifération de ces deux types

de bactéries. Staphylococus epidermis sécrète l'élastase, responsable des lésions d'élastolyse périfolliculaire.

Les Pityrosporum, tel que ceux précédemment nommés, sont présents en des quantités du même ordre que les staphylocoques ou que les propionibactéries ; bien qu'aérobies, on peut les rencontrer dans les couches profondes du follicule ainsi que dans les comédons fermés.

Selon la directive du Conseil de la Communauté Economique Européenne N°76/768/CEE du 27 Juillet 1976 modifiée par la directive N°93/35/CEE du 14 Juin 1993, on entend par « produit cosmétique » toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire ongles, lèvres et organes génitaux) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect et/ou de corriger les odeurs corporelles et/ou de les protéger ou de les maintenir en bon état.

Du fait de la plus en plus grande prise en compte des problèmes de pollution liés à la vie moderne, notamment dans les lieux fortement urbanisés, l'aspect protection de la peau est devenu prépondérant dans la recherche de nouveaux produits cosmétiques. En réponse aux agressions ou aux sensations d'agression de la peau, on a développé le concept de produit cosmétique apaisant.

De manière générale, on appelle produit apaisant ou formulation cosmétique apaisante, tout produit en formulation qui procure une sensation de bien-être de la peau, que ce soit notamment une sensation de douceur, d'élasticité, et/ou de réconfort ressentie par le sujet grâce à l'application dudit produit sur sa peau.

Ils ont la particularité d'agir selon plusieurs mécanismes dermopharmacologiques, ce qui les rend très efficaces comme produits cosmétiques apaisants sur tous les types de peaux. C'est ainsi qu'ils possèdent

à la fois une activité hydratante, une activité germicide et anti-microbienne, une activité anti-inflammatoire que ce soit en inhibant les radicaux libres formés notamment par le rayonnement ultraviolet ou en inhibant des enzymes, tels que les lipases, la lipooxygénase, la 5-alpha-réductase qui est notamment responsable de la production de sébum, l'élastase et la hyaluronidase qui sont notamment responsables de la dégradation de la matrice tissulaire et une activité antagoniste de la substance P.

Les composés à structure lipoaminoacide, comme par exemple ceux décrits dans les demandes internationales de brevet publiées sous les numéros WO92/20647, WO92/21318, WO94/26694 et WO94/27561, sont, en raison de leur structure amphiphile, des vecteurs biologiques particulièrement intéressants en tant que régulateurs de la physiologie cutanée et s'avèrent appropriés à de multiples applications, notamment en cosmétique.

Cependant, pour protéger les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques des contaminations microbiennes, il est usuel d'y inclure des conservateurs chimiques comme le phénoxyéthanol et ses dérivés, le paraben et ses dérivés ou des composés qui, par décomposition lente, produisent du formol.

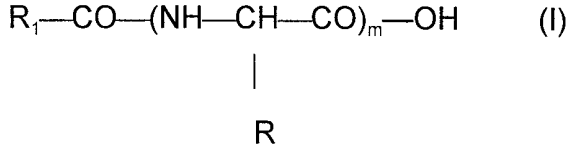
De tels composés présentent l'inconvénient d'entraîner chez certains utilisateurs des réactions d'intolérance.

Afin de réduire l'occurrence de tels effets secondaires, on a recherché à remplacer ces composés par d'autres moins irritants, sans pour autant affaiblir la protection des compositions cosmétiques contre les contaminations microbiennes .

La demande de brevet européen publiée sous le numéro EP 0 747 047 divulgue des associations de lipoaminoacides avec des monoalkyléthers de glycérol qui ne provoquent pas d'intolérance cutanée tout en présentant une activité anti-microbienne au moins aussi efficace que celle des compositions de l'art antérieur.

Dans le cadre de ses recherches pour améliorer la conservation des compositions cosmétiques, la demanderesse a développé de nouvelles compositions dont la protection anti-microbienne est potentialisée, et dont l'activité pour traiter les états cutanés déséquilibrés à cause de proliférations de germes spécifiques, est conservée, voire améliorée par la présence de composés agissant en synergie, et dont le caractère apaisant n'est pas affecté.

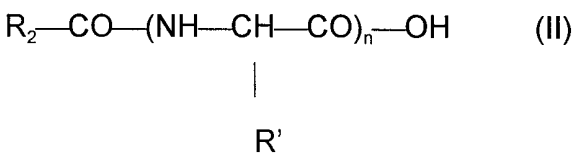
L'invention a pour objet une composition comprenant éventuellement un composé de formule (I)



(I)

ou ses sels topiquement acceptables,

dans laquelle R_1-CO représente un radical octanoyle, R représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5, et au moins un composé de formule (II)



(II)

ou ses sels topiquement acceptables

dans laquelle R_2—CO représente un radical undécènoyle, R' représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et n est compris entre 1 et 5.

Par sel topiquement acceptable, on entend tout sel de l'acide de formule (I) ou de l'acide de formule (II) biologiquement acceptable pour la peau et/ou les muqueuses, c'est à dire tout sel pouvant notamment régler le pH de la composition à une valeur comprise entre 3 et 8 et de préférence environ égale à 5, c'est à dire à un pH voisin de celui de la peau.

Il peut s'agir notamment de sels alcalins tels que les sels de sodium, de potassium ou de lithium, de sels alcalino-terreux tels que les sels de calcium,

de magnésium ou de strontium; il peut aussi s'agir de sels métalliques tels que les sels divalents de zinc ou de manganèse ou encore les sels trivalents de fer, de lantane, de cérium ou d'aluminium.

Les composés de formule (I) et de formule (II) présents dans la composition objet de la présente invention, peuvent être sous forme d'acides libres ou sous formes partiellement ou totalement salifiées.

L'expression « chaîne caractérisante » utilisée dans le cadre de la présente demande désigne la chaîne principale non fonctionnelle de l'acide aminé considéré.

Pour un acide aminé représenté par la formule générale

H_2N-CHR-COOH,

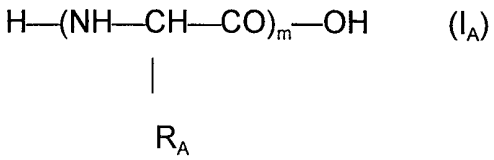
la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par R.

R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre notamment la chaîne caractérisante d'un des acides aminés choisis parmi la glycine, l'alanine, la sérine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, la valine, la thréonine, l'arginine, la lysine, la proline, la leucine, la phénylalanine, l'isoleucine, l'histidine, la tyrosine, le tryptophane, l'asparagine, la cystéine, la cystine, la méthionine, l'hydroxyproline, l'hydroxylysine et l'ornithine.

L'invention a plus particulièrement pour objet la composition telle que décrite précédemment pour laquelle, dans les formules (I),et (II) ; R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre la chaîne caractérisante de la glycine, de l'alanine, de l'acide glutamique ou de l'acide aspartique.

Par éventuellement un composé de formule (I) et au moins un composé de formule (II), on indique que la composition selon l'invention contient au moins composé de formule (II) ou, au moins un composé de formule (II) en combinaison avec au moins un composé de formule (I).

Les composés de formule (I) et de formule (II) sont généralement obtenus par acylation de composés de formule (I_A)



$$H\text{—}(NH\text{—}CH\text{—}CO)_m\text{—}OH \qquad (I_A)$$
$$\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad R_A$$

ou de leur sels, dans laquelle R_A représente un des radicaux R ou R' tels que définis précédemment, eux-mêmes obtenus par hydrolyse totale ou partielle de protéines de toutes origines. Ces protéines peuvent être d'origine animale, telles que, par exemple, le collagène, l'élastine, la protéine de chair de poissons, la gélatine de poissons, la kératine ou la caséine, d'origine végétale, telles que, par exemple, celles issues du soja, du tournesol, de l'avoine, du blé, du maïs, de l'orge, de la pomme de terre, du lupin, de la féverolle, de l'amande douce, de la soie, ou encore obtenues à partir de chorelles (algues unicellulaires), d'algues roses ou de levures.

Cette hydrolyse peut être réalisée par exemple par chauffage à des températures comprises entre 60 et 130°C d'une protéine placée dans un milieu acide ou alcalin.

Cette hydrolyse peut également être réalisée par voie enzymatique avec une protéase, couplée éventuellement à une post-hydrolyse alcaline ou acide.

Quand m et/ou n est supérieur à 1, R et/ou R' représentent plusieurs des chaînes caractérisantes des acides aminés, selon la protéine hydrolysée et le degré d'hydrolyse.

Dans une variante préférée de la présente invention, lorsque la composition ne comprend qu'un seul composé de formule (II) et éventuellement un seul composé de formule (I), m et n sont égaux à 1 et lorsque la composition comprend un mélange de composés de formule (II) et éventuellement un mélange de composés de formule (I), les degrés moyens de condensation des acides aminés N-acylés dans ces mélanges sont inférieurs à 2.

La réaction d'acylation permettant d'obtenir les composés de formules (I) et (II) précitées peut être réalisée par voie chimique en milieu alcalin (pH de 8 à 10) selon la réaction de Schotten Bauman ou par voie enzymatique et l'homme de métier pourra se reporter notamment à la référence Surfactant Science Series, volume 7, Anionic Surfactants, partie II, chapitre 16, pages 581 à 617 (Marcel Dekker - 1976).

D'une façon générale, le mode de réalisation actuellement préféré pour la préparation des composés lipoaminoacides de formules (I) et (II) comprend les étapes suivantes :

a) Acylation en milieu alcalin (pH 8 à 10) d'un excès de mélange d'acides aminés (mélange extemporané ou obtenu par hydrolyse complète d'une protéine) par un acide gras (ou un mélange d'acides gras), sous forme de chlorure d'acide ou d'anhydride.

Le rapport acides aminés/chlorure acide est de préférence de 1,05 à 1,30 équivalents.

La température d'acylation optimale se situe vers 80° C mais varie d'un acide aminé à l'autre entre 60 et 110° C.

La durée d'acylation dépend de l'équipement utilisé (taille, agitation); elle est de 2 heures environ pour une masse acylée de 500 kg et de 5 heures environ pour une masse acylée de 5 000 kg.

b) Cassage de l'acylat alcalin par acidification pour décanter les impuretés solubles dans l'eau et relarguer l'acylat organique acide (pH optimal de 0,5 à 3 selon les acides aminés).

c) Purification par lavage à l'eau ou avec addition d'électrolytes ou de co-solvant pour favoriser la décantation.

Outre les principes actifs, de formule (I) et de formule (II), la composition selon l'invention comprend des véhicules minéraux ou organiques couramment utilisés dans la fabrication de compositions destinées à être formulées en préparations à usage cosmétique et/ou pharmaceutique : on peut

citer par exemple l'eau ou les mélanges eau/alcool tels que les solutions aqueuses d'éthanol, de propanol ou d'isopropanol.

Dans un aspect préféré de la présente invention la composition telle que décrite précédemment comprend de 15 % à 60% et, plus particulièrement, de 20 % à 40 % en poids d'un mélange d'au moins un composé de formule (I) et d'au moins un composé de formule (II) ou leurs sels topiquement acceptables, tel que le rapport pondéral composé de formule (I)/composé e formule (II) est inférieur ou égal à 10 et supérieur ou égal à 0,1, et est de préférence inférieur ou égal à 5 et supérieur ou égal à 0,2.

Dans une variante particulière de la présente invention, le rapport pondéral composé de formule (I) / composé de formule (II) est supérieur ou égal à 0,4 et inférieur ou égal à 2,5 et est de préférence égal à 1.

Dans une autre variante préférée de la présente invention, la composition telle que définie précédemment comprend de 15 % à 60 % et, plus particulièrement de 20 % à 40 % en poids d'undécylènoyl glycine et ne contient pas d'octanoyl glycine.

Dans une autre variante particulière de la présente invention, la composition telle que définie précédemment comprend de l'octanoyl glycine et de l'undécylénoyl glycine.

La composition objet de la présente invention peut aussi comprendre, outre le principe actif de formule (II) ou, outre le mélange principe actif de formule (II) et principe actif de formule (I), tels que définis précédemment, des composés à activité germicide, et/ou d'autres composés à activité apaisante et/ou inflammatoire.

Dans une autre variante de la présente invention, la composition comprend outre le principe actif de formule (II) ou le mélange de composés de formule (I) et de formule (II), tels que définis précédemment, un ou plusieurs composés choisis parmi le gluconate de zinc, les constituants d'un extrait ou d'une teinture de matières végétales riches en tannins, ou l'aspartate mixte de magnésium et de potassium,

ou les composés de formule (III)

$$R_3—CHOH—CH_2OH \qquad (III)$$

ou leurs sels topiquement acceptables,

dans laquelle R_3 représente un radical aliphatique linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 6 à 16 atomes de carbone tel que l'octanediol-1,2.

Dans la définition précédente, les mots « extrait » et « teinture » sont utilisés dans leurs sens respectifs tels qu'ils sont établis dans l'édition de 1997 de la Pharmacopée Européenne ; les extraits (extracts) sont des préparations concentrées, liquides, solides ou de consistance intermédiaire, généralement obtenues à partir de matières premières végétales ou animales séchées. Les teintures (tincturae) sont des préparations généralement obtenues à partir de matières premières végétales ou animales séchées.

Par « extraits » ou « teintures » de matières premières végétales riches en tannins, on désigne notamment les extraits ou teintures de rathania, de thé, de cannelle, de saules ou de hamamelis. Ces extraits ou teintures sont disponibles dans le commerce. Certains sont inscrits aux pharmacopées française et/ou européenne.

Dans une variante préférée de la présente invention, lorsque la composition telle que définie précédemment comprend un extrait ou une teinture de matières végétales riches en tannins, il s'agit d'un extrait de cannelle.

Lorsque de l'aspartate mixte de magnésium et potassium est présent dans la composition objet de la présente invention, cette composition en contient 0,5 % à 5 % en poids.

Lorsque le gluconate de zinc est présent dans la composition objet de la présente invention, cette composition en contient de 0,1 % à 10 % en poids et, plus particulièrement, de 0,5 % à 5 % en poids.

Lorsqu'un ou plusieurs composés de formule (III) est présent dans la composition objet de la présente invention, cette composition en contient de 15 à 60 % en poids.

Lorsqu'un ou plusieurs extraits ou teintures de matières végétales riches en tannins sont présents dans la composition objet de la présente invention, cette composition en contient de 0,1 % à 10 % en poids et, plus particulièrement de 0,5 % à 5 % en poids.

Selon la Pharmacopée Européenne, les extraits peuvent être sous forme d'extraits fluides, d'extraits mous ou fermes ou d'extraits secs.

Dans la définition précédente de la composition selon l'invention, les pourcentages pondéraux en constituants de l'extrait ou de la teinture correspondent aux pourcentages pondéraux en résidu sec, ledit résidu sec étant obtenu par évaporation du solvant et dessiccation dudit extrait ou de ladite teinture à des conditions opératoires auxquelles l'altération des constituants est minime.

La composition selon l'invention est utilisée en cosmétique. Comme le montrent les exemples suivants, la composition selon l'invention se caractérise de façon inattendue par une activité anti-microbienne accrue à pH5. Ces exemples démontrent notamment que l'undécylénoyl glycine présente un large spectre d'activités bactériostatiques et de fongistatiques. Ils montrent aussi que l'association de l'octanoyl glycine avec l'undécylénoyl glycine permet de formuler des produits sans conservateur ou au moins de réduire nettement les concentrations en conservateurs chimiques. Ceci permet de l'utiliser notamment, pour apaiser et/ou protéger les peaux sensibles, hydrater les peaux sèches, ralentir le vieillissement de la peau et /ou traiter les peaux à tendance acnéique et/ou les peaux séborrhéiques ; la composition selon l'invention peut donc être utilisée comme traitement complémentaire au traitement médical de l'acné.

La composition cosmétique telle que définie précédemment comprenant de l'undécylénoyl glycine et, éventuellement, de l'octanoyl glycine est particulièrement appropriée à la restauration du manteau acide de la peau.

En effet, il est reconnu que les peaux saines présentent un pH acide, dû essentiellement à la présence de lipoprotéines naturelles d'origine métabolique. Or, les diverses agressions provoquent très souvent une décarboxylation de ces lipoprotéines conduisant à une basification du pH cutané par formation d'amines toxiques pour la peau. Les peaux « malades » ont alors un pH plus basique que les peaux « normales ». Cette modification du pH cutané est souvent suivie d'une perturbation de la flore saprophyte de la peau, qui peut s'appauvrir au bénéfice de la prolifération de germes pathogènes par exemple.

Les exemples exposés ci-après montrent que l'undécylénoyl glycine participe à la restauration du manteau acide de la peau de façon beaucoup plus efficace que l'acide lactique généralement utilisé.

La composition selon l'invention est aussi utilisée pour la désinfection de la peau et des muqueuses. Dans ce cas il peut s'agir d'un simple acte d'hygiène corporelle ou d'un traitement complémentaire au traitement médical d'une infection.

La composition selon l'invention est aussi utilisée dans le traitement du cuir chevelu notamment comme actif antipelliculaire.

La composition cosmétique telle que définie précédemment comprenant de l'undécylénoyl glycine et éventuellement de l'octanoyl glycine est particulièrement appropriée au traitement anti-pelliculaire, ainsi que le montrent les exemples exposés ci-après.

Ces utilisations constituent aussi en elles-mêmes un objet de la présente invention.

Selon l'utilisation, la composition telle que décrite précédemment est mise en oeuvre à des concentrations différentes et dans une formulation appropriée à cette utilisation; de telles compositions cosmétiques se présentent

habituellement sous forme de solutions aqueuses, de solutions alcooliques diluées, ou d'émulsions simples ou multiples, telles que les émulsions eau dans huile (E/H), huile dans eau (H/E) ou eau dans huile dans eau (E/H/E). Comme formulation cosmétique on peut citer, les crèmes, les laits, les lotions, les toniques, les lingettes, les gels douches, les savons, les savons liquides, les syndets, les produits d'hygiène intime, ou les shampooings, les produits déodorants, les produits de maquillage, ou les produits démaquillants.

De telles formulations sont connues de l'homme du métier; leur préparation sont décrites, par exemple, dans les demandes de brevet publiées sous les numéros, WO92/06778, WO93/28204, WO95/13863, WO95/35089, WO96/22109, WO 98/09611, WO 98/22207, WO 96/37285 ou WO98/47610.

L'invention a donc aussi pour objet une formulation cosmétique susceptible d'être obtenue par dilution du 1/10 jusqu'au 1/20000 de la composition telle que décrite précédemment, dans un ou plusieurs excipients cosmétiquement acceptables, et notamment une formulation cosmétique sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s., comprenant comme émulsionnant, une composition auto-émulsionnable à base d'alcools gras.

Comme composition auto-émulsionnable préférée, on peut par exemple citer le MONTANOV™ 68 ou le MONTANOV™ 202 commercialisé par la société SEPPIC.

Le terme dilution employé dans ce qui précède, englobe dans son acception la plus large, toutes les étapes permettant de passer de la composition telle que définie précédemment à la formulation cosmétique destinée à être commercialisée.

Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique est une lotion pour traiter les peaux à tendance acnéique.

Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique est une formule moussante ou un shampooing antipelliculaire.

L'invention a particulièrement pour objet une formulation cosmétique comprenant éventuellement de 0,001% à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (I) et de 0,001 % à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (II), désiré jusqu'à 1 % en poids d'au moins un extrait ou une teinture de matières premières végétales riches en tannins choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saules, ou de hamamelis, si désiré jusqu'à 1% de gluconate de zinc.

L'invention a tout particulièrement pour objet une formulation cosmétique comprenant comme principe actif, éventuellement de 0,5 % à 5 % en poids d'un composé de formule (I_1)

$$R_1—CO—NH—CH_2—COOH \qquad (I_1)$$

ou un de sels topiquement acceptables et de 0,5 % à 5 % en poids d'un composé de formule (II_1)

$$R_2—CO—NH—CH_2COOH \qquad (II_1)$$

ou de ses sels topiquement acceptables

formules (I) et (II) dans lesquelles R_1—CO et R_2—CO sont tels que définis précédemment, si désiré de 0,5 % à 2 % en poids d'octanediol, si désiré, jusqu'à 0,2 % en poids de constituants d'un extrait de matière première végétale choisis parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saules, ou de hamamelis, si désiré jusqu'à 0,2 % en poids de gluconate de zinc, et si désiré jusqu'à 0,2 % en poids d'aspartate mixte de potassium et de sodium.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLES

A) PREPARATION DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION

a) On mélange sous agitation les composés suivants :

• Lipacide™ UG, commercialisé par la Société SEPPIC dont le principe actif est l'undécylénoyl glycine,

• Lipacide™ C8G, commercialisé par la Société SEPPIC, dont le principe actif est l'octanoyl glycine.

•Octanediol SJ®,

• Glycérine,

•Tris (Tris hydroxyméthyl aminométhane ou trométhamine) en quantité suffisante pour obtenir un pH d'environ 5,0 à 6,0

• eau

On obtient une solution liquide, stable, inodore et hydrosoluble dont le pH est d'environ 5,6 à 6.0.

Après filtration sur un filtre à membrane (environ 3η), on obtient une composition A contenant environ :

- 12,5 % en poids de Lipacide™ UG
- 12,5 % en poids de Lipacide™ C 8G
- 10 % en poids de glycérine.

b) En mettant en oeuvre le procédé décrit en a), mais en ajoutant avant filtration sur membrane, une solution aqueuse d'un extrait sec de cannelle commercialisé par la Société ALBAN MULLER INTERNATIONAL, on obtient respectivement, la composition A_1, contenant environ :

Composition A_1	12,5 % en poids de Lipacide™ C8G
	12,5 % en poids de Lipacide™ UG
	10 % en poids de glycérine
	3 % en poids de constituants de l'extrait sec de cannelle

B) MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANTI-MICROBIENNE DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION

B-1) activité antimicrobienne du Lipacide™ UG

L'activité inhibitrice sur la croissance de diverses souches a été évaluée en déterminant la concentration minimum inhibitrice (CMI) du composé à tester. Les mesures ont été réalisées à pH 5 en milieu liquide ou à pH 7 en milieu solide.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

GERMES	LIPACIDE™ UG (CMI en % de matière active)
Bactéries Gram+	
Staphylococcus aureus (pH 5)	0,01%
Staphylococcus epidermidis (pH 5)	0,05%
Staphylococcus haemolyticus (pH 5)	0,025%
Micrococcus luteus (pH 5)	0,001%
Corynebacterium xerosis (pH 5)	0,001%
Enterococcus faecium (pH 7)	0,125%
Propionibacteirum acnes (pH 7)	0,05%
Bactéries Gram-	
Pseudomonas aeruginosa (pH 5)	0,075%
Lactobacillus plantarum (pH 7)	0,25%
Levures et champignons	
Candida albicans (pH 5)	0,05%
Aspergillus niger (pH 5)	0,25%
Pytyrosporum (pH 5)	0,01%

Ces résultats montrent que le composé testé présente un large spectre d'activité.

B-2) Synergie antimicrobienne entre le Lipacide™ UG et les agents conservateurs et entre le Lipacide™ UG et le Lipacide ™ C86.

On a déterminé les CMI en milieu liquide, avec un temps d'incubation de 72 heures à 30°C, à pH 7 (bouillon Trypticase soja tamponné), du Lipacide™ UG seul, du conservateur testé seul, ainsi que du mélange des deux produits La comparaison des résultats consignés dans les tableaux suivants fait apparaître nettement une synergie anti-microbienne qui autorise ainsi une réduction de la concentration nécessaires en conservateurs chimique dans les compositions.

B-2-1 Synergie Lipacide™ UG / Phénoxy éthanol.

	CMI en % de matière active à pH 7			
	Lipacide™ UG seul (A)	Phénoxyéthanol seul (B)	(A)+(B)	Réduction de la concentration en (B)
Staphylococcus aureus	0,25%	0,5%	0,125 % (A)+ 0,0625 % (B)	0,5/0,0625 = 8
Enterococcus faecium	0,125%	1%	0,0625 % (A)+ 0,5 % (B)	2
Lactobacillus plantarum	0,25%	1%	0,078 % (A)+ 0,0625 % (B)	16
Pseudomonas aeruginosa	4%	0,5%	0,5 % (A)+ 0,0625 % (B)	8
Candida albicans	0,25%	0,5%	0,125 % (A)+ 0,125 % (B)	4
Aspergillus niger	0,125%	0,25%	0,0625 % (A)+ 0,125 % (B)	2

B-2-2 Synergie Lipacide™ UG / SEPICIDE HB (mélange de méthylparaben, d'éthylparaben, de propylparaben, de butylparaben et de phénoxyéthanol).

	CMI en % de matière active à Ph 7			
	Lipacide™ UG seul (A)	Sepicide HB (C)	(A)+(C)	Réduction de la concentration en (C)
Staphylococcus aureus	0,25%	1%	0,0625% (A) + 0,0625% (C)	1/0,0625 = 16
Enterococcus faecium	0,125%	1%	0,0312% (A) + 0,125% (C)	8
Lactobacillus plantarum	0,25%	0,25%	0,125% (A) + 0,0625% (C)	4
Pseudomonas aeruginosa	4%	1%	1% (A) + 0,0625% (C)	16
Candida albicans	0,25%	0,125%	0,125% (A) + 0,256% (B)	8
Aspergillus niger	0,125%	0,0625%	0,625% (A) + 0,312% (B)	2

B-2-3) Synergie LIPACIDE™ UG / LIPACIDE™ C8G

La composition A est diluée dans l'eau pour obtenir la composition A_2 contenant 0,05 % en poids d'undécylènoyl glycine et 0,05 % en poids d'octanoyl glycine et la composition A_3 contenant 0,125 % en poids d'undécylènoyl glycine et 0,125 % en poids d'octanoyl glycine.

On obtient les résultats suivants (CMI à pH5).

	(II_1) undécylènoyl glycine seul	(I_1) octanoyl glycine seul	combinaison (I) + (II) (50/50)
Staph. aureus	0,01 %	0,025 %	0,005 % (II_1) + 0,005 % (I_1)
Aspergillus Niger	0,25 %	2,5 %	0,125 % (I_1) + 0,125 % (II_1)

Ces résultats font apparaître une synergie de l'activité anti-microbienne inhérente aux combinaisons des produits (I) + (II), que ce soit sur des bactéries gram +, ou sur des champignons.

B-3) Etude "In Vivo" de la restauration cutanée en présence de Lipacide™ UG

Après détermination du pH initial de la peau des avant bras de six personnes, trois zones cutanées sont alcalinisées à l'aide d'un tampon (pH = 10,4). Le pH cutané est mesuré après la basification, sur les trois zones. On applique alors les produits ;

-une zone est non traitée (zone 1) ;

-une zone est traitée par une émulsion à 1% de Lipacide™ UG (pH = 4) (Zone 2);

-une zone est traitée par de l'acide lactique (pH = 4) (zone 3)

Les valeurs de pH cutané des différentes zones sont mesurées 15minutes, 30 minutes, 1 heure, 2 heures et 4 heures après le traitrement. Les résultats obtenus sonts les suivants :

	Zone 1 (témoin)	Zone 2 (invention) Δ pH par rapport au témoin (en %)	Zone 3 (état de la technique)
Avant alcalinisation	Environ 5,1	0	0
Après alcalinisation	Environ 9,4	0	0
15 minutes	Environ 9,5	-30%	-22%
30 minutes	Environ 9,5	-28%	-19%
1 heure	Environ 9,4	-22%	-11%
2 heures	Environ 9,4	-19,5%	-2% (non significatif)
4 heures	Environ 9,4	-16%	-6% (non significatif)

Ce résultats montrent que le Lipacide™ UG permet de restaurer l'acidité de la peau à long terme puisqu' après 4 heures la baisse de pH cutanée observée est encore de -16%; a contraire la baisse de pH induite par l'acide lactique devient non significative après 1 heure.

B-4) Etude "In Vivo" de l'efficacité antipelliculaire du Lipacide™ UG

Cette évaluation est faite en mesurant l'efficacité pendant 28 jours, d'une lotion capillaire contenant 2% de Lipacide™ UG sur 10 sujets présentant un état pelliculaire caractérisé

Avant le début du traitement, un shampooing neutre est remis à chaque volontaire afin qu'il utilise pendant 15 jours. Cette étape préliminaire permet d'éliminer les personnes ne présentant que des pellicules irritatives, pour ne garder que les volontaires présentant des pellicules dues à la présences de germes .

A J = 0 et J = 28 jours, les volontaires viennent au laboratoire ayant effectué un dernier shapooing effectué 3 jours avant. Un shampooing est alors réalisé, avec recueil des squames qui sont séchés et pesés.

Les résultats obtenus sont les suivants :

	J = 0	J = 28	ΔJ28- J0	Δ
Pesée des squames (en mg)	8,8 ± 1,9	5,2 ± 1,1	3,7 ± 1,1	-42%

Ces résultats démontrent l'efficacité antipelliculaire du Lipacide™ UG

REVENDICATIONS

1. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend éventuellement un composé de formule (I) :

$$R_1—CO—(NH—\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}—CO)_m—OH \qquad (I)$$

ou ses sels topiquement acceptables,

dans laquelle R_1 représente un radical octanoyle, R_1 représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5, et au moins un composé de formule (II)

$$R_2—CO— (NH—\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{CH}}—CO)_n—OH \qquad (II)$$

ou ses sels topiquement acceptables,

dans laquelle R_2 représente un radical undécylènoyle, R' représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et n est compris entre 1 et 5.

2. Composition telle que définie à la revendication 1, pour laquelle, dans les formules (I) et (II), R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre la chaîne caractérisante de la glycine, de l'alanine, de l'acide glutamique ou de l'acide aspartique.

3. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que lorsque la composition ne comprend qu'un seul composé de formule (II) et éventuellement un seul composé de formule (I), m et n sont égaux à 1 et lorsque la composition comprend un mélange de composés de formule (I), les degrés moyens de condensation des acides aminés N-acylés dans ces mélanges sont inférieurs à 2.

4. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend de 15 % à 60 % et plus

particulièrement de 20 % à 40 % en poids d'undécylénoyl glycine et qu'elle ne comprend pas de composé de formule (I).

5. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'octanoyl glycine et de l'undécylénoyl glycine.

6. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant de 15 % à 60 % et notamment de 20 à 40 % en poids d'un mélange d'au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels topiquement acceptables, et de 15 % à 60 % et notamment de 20 % à 40 % en poids d'au moins un composé de formule (II) ou un de ses sels topiquement acceptables, tel que rapport pondéral composé de formule (I)/composé de formule (II) est inférieur ou égal à 10 et supérieur ou égal à 0,1, et est de préférence inférieur ou égal à 5 et supérieur ou égal à 0,2.

7. Composition telle que définie à la revendication 6, pour laquelle le rapport pondéral composé de formule (I) / composé de formule (II) est supérieur ou égal à 0,4 et inférieur ou égal à 2,5 et est de préférence égal à 1.

8. Composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 5, comprenant éventuellement en poids d'octanoyl glycine et de 20 % à 40 % en poids d'undécylènoyl glycine.

9. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre de 0,1 % à 10 % en poids et de préférence de 0,5 à 5 % de gluconate de zinc.

10. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre de 0,1 % à 10 % en poids et notamment 0,5 % à 5 % en poids d'au moins un extrait et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riches en tannins.

11. Composition telle que définie à la revendication 10 dans laquelle l'extrait de matières végétales riches en tannins est un extrait de cannelle.

12. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre de 0,5 % à 5 % en poids d'aspartate mixte de magnésium et de potassium.

13. Composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 12 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre de 15 % à 60 % en poids et de préférence de 20 à 40 % d'un composé de formule (III), tel que l'octanediol-1,2.

14. Utilisation de la composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 13 en cosmétique.

15. Utilisation selon la revendication 14 pour apaiser /ou protéger les peaux sensibles, pour hydrater les peaux sèches, et/ou pour ralentir le vieillissement de la peau, et/ou traiter le cuir chevelu, et/ou pour restaurer le manteau acide de la peau.

16. Utilisation selon la revendication 14 pour désinfecter la peau et les muqueuses.

17. Utilisation selon la revendication 12 pour traiter les peaux à tendance acnéique et/ou les peaux sébborhéiques.

18. Formulation cosmétique susceptible d'être obtenue par dilution du 1/10 jusqu'au 1/20000 de la composition telle que définie par l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans un ou plusieurs excipients cosmétiquement acceptables.

19. Formulation telle que définie à la revendication 18 sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s. comprenant comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base d'alcools gras.

20. Formulation telle que définie à la revendication 18, sous forme d'une lotion pour traiter les peaux à tendance acnéique.

21. Formulation telle que définie à la revendication 18 sous forme d'une formule moussante ou un shampooing antipelliculaire.

22. Formulation cosmétique comprenant à titre de principe actif de 0,001 à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (I) et de 0,001% à 6%

en poids d'au moins un composé de formule (II), désiré jusqu'à 1 % en poids d'au moins un extrait et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riches en tannins choisis parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saules ou de hamamélis si désiré jusqu'à 1 % de gluconate de zinc.

23. Formulation cosmétique comprenant comme principe actif, éventuellement, de 0,5 % à 5 % en poids d'un composé de formule (I_1)

$$R_1—CO—NH—CH_2—COOH \qquad (I_1)$$

ou un de ses sels cosmétiquement acceptables et de 0,5 % à 5 % en poids d'un composé de formule (II_1)

$$R_2—CO—NH—CH_2COOH \qquad (II_1)$$

ou un de ses sels cosmétiquement acceptables,

formules (I_1) et (II_2) dans lesquelles les groupes R_1CO et R_2CO sont tels que définis à la revendication 1, de si désiré 0,5 % à 2 % en poids de constituants d'un extrait de matières premières végétales choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saule, ou de hamamelis, si désiré jusqu'à 0,2 % en poids de gluconate de zinc, et si désiré jusqu'à 0,2 % d'aspartate mixte de potassium et de magnésium.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ational Application No
PCT/FR 98/02571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K7/06 A61K31/00

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)
IPC 6 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 practical. 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	FR 2 747 309 A (J. MORELLE ET AL.) 17 October 1997 ---	1
X	DE 22 03 228 A (AJINOMOTO CO., INC.) 28 September 1972 voir exemple 8, composé 14 see claim 1 ---	1
X	BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS" (SERVEUR: STN); Abrégé 82: 103 149, Colombus, OH, USA; & JP 49 093 521 (MORINAGA MILK IND. CO., Ltd) 5 septembre 1974 XP002091434 see the whole document -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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
28 January 1999	10/02/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Glikman, J-F

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int ional Application No
PCT/FR 98/02571

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2747309 A	17-10-1997	NONE	
DE 2203228 A	28-09-1972	CA 1004978 A	08-02-1977
		CH 581947 A	30-11-1976
		FR 2122610 A	01-09-1972
		GB 1356873 A	19-06-1974
		US 3947589 A	30-03-1976
		CA 980686 A	30-12-1975

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 98/02571

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 A61K7/06 A61K31/00

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 747 309 A (J. MORELLE ET AL.) 17 octobre 1997 ---	1
X	DE 22 03 228 A (AJINOMOTO CO., INC.) 28 septembre 1972 voir exemple 8, composé 14 voir revendication 1 ---	1
X	BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS" (SERVEUR: STN); Abrégé 82: 103 149, Colombus, OH, USA; & JP 49 093 521 (MORINAGA MILK IND. CO., Ltd) 5 septembre 1974 XP002091434 voir le document en entier -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"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 après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
28 janvier 1999	10/02/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Glikman, J-F

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de internationale No
PCT/FR 98/02571

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2747309 A	17-10-1997	AUCUN	
DE 2203228 A	28-09-1972	CA 1004978 A	08-02-1977
		CH 581947 A	30-11-1976
		FR 2122610 A	01-09-1972
		GB 1356873 A	19-06-1974
		US 3947589 A	30-03-1976
		CA 980686 A	30-12-1975