



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07C 43/11, 43/178, 43/23 C07D 317/22, A61K 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/08685 (43) Date de publication internationale: 29 mai 1992 (29.05.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00889 (22) Date de dépôt international: 13 novembre 1991 (13.11.91) (30) Données relatives à la priorité: 90/14149 14 novembre 1990 (14.11.90) FR 91/10128 8 août 1991 (08.08.91) 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) : ZYSMAN, Alexandre [FR/FR]; 6, rue George-Eastman, F-75013 Paris (FR). SEBAG, Henri [FR/FR]; 22, rue Erlanger, F-75016 Paris (FR). RIBIER, Alain [FR/FR]; 2, boulevard Jourdan, F-75014 Paris (FR). VANLERBERGHE, Guy [FR/FR]; 40, rue du Général-de-Gaulle, Montjay-la-Tour, F-77410 Villevaude (FR). MAHIEU, Claude [FR/FR]; 90, avenue de Villiers, F-75017 Paris (FR). BERTHELOT, Claude [FR/FR]; 155, allée du Colonel Fabien, F-93320 Les Pavillons-sous-Bois (FR).		(74) Mandataire: MICHARDIERE, Bernard; Cabinet Peuscet, 68, rue d'Hauteville, F-75010 Paris (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec une requête en rectification selon la règle 91.1)f).</i>
(54) Title: AMPHIPHILIC NON-IONIC, GLYCEROL-DERIVED COMPOUNDS, A METHOD FOR PREPARING SAME, CORRESPONDING INTERMEDIATE COMPOUNDS AND COMPOSITIONS CONTAINING SAID COMPOUNDS (54) Titre: COMPOSES AMPHIPHILES NON-IONIQUES DERIVES DU GLYCEROL, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION, COMPOSES INTERMÉDIAIRES CORRESPONDANTS ET COMPOSITIONS CONTENANT LESDITS COMPOSES $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{O} - \left[\text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{R}}}{\text{CH}} - \text{O} \right] - \text{H} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array} \quad (I)$ $\text{O} - \overset{\text{O}}{\underset{\cdot}{\text{C}}} - \text{R}' \quad (II)$ (57) Abstract Non-ionic amphiphilic, glycerol-derived compounds having formula (I), where R is a radical selected from the group consisting of C₄₋₂₈ branched or linear alkenyl or alkyl radicals or mixtures thereof, or is a -CH₂A grouping in which A is -OR', -SR, (II) where R' is a saturated or unsaturated hydrocarbonated radical and n represents an average statistical value $\bar{n}$ greater than 1 and equal to or less than 6; and, when R' is a -CH₂A radical, n is also 2. These compounds are surface-active agents and some may form vesicles. (57) Abrégé Composés amphiphiles non-ioniques dérivés du glycérol ayant pour formule (I), formule dans laquelle R représente un radical pris dans le groupe formé par les radicaux alkyle ou alcényle, linéaires ou ramifiés en C₄₋₂₈ ou leurs mélanges, ou représente un groupement -CH₂A dans lequel A représente -OR', -SR', (II), R' représentant un radical hydrocarboné saturé ou insaturé et n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 6 et, lorsque R' est un radical -CH₂A, n est également une valeur égale à 2. Ces composés sont des agents tensioactifs et certains d'entre eux sont susceptibles de former des vésicules.		

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.

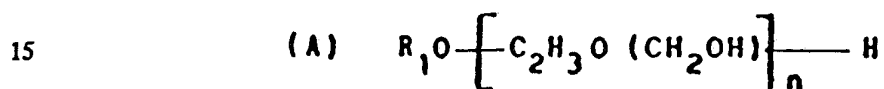
AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie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

⁺ Toute désignation de "SU" produit ses effets dans la Fédération de Russie. On ignore encore si une telle désignation produit ses effets dans les autres Etats de l'ancienne Union soviétique.

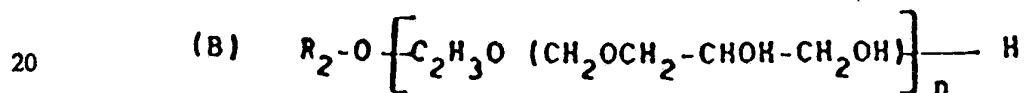
COMPOSES AMPHIPHILES NON-IONIQUES DERIVES DU GLYCEROL, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, COMPOSES INTERMEDIAIRES CORRESPONDANTS ET COMPOSITIONS CONTENANT LESDITS COMPOSES.

5 L'invention concerne des composés amphiphiles non-ioniques dérivés du glycérol comportant plusieurs chaînes lipophiles, leur procédé de préparation, des composés intermédiaires de la préparation desdits composés amphiphiles obtenus dans ledit procédé de préparation et des compositions contenant lesdits composés.

10 On connaît déjà, par les brevets français 1 477 048 et 1 484 723, des composés amphiphiles non-ioniques du glycérol ne comportant qu'une chaîne lipophile fixée sur une chaîne hydrophile et qui ont pour formules :

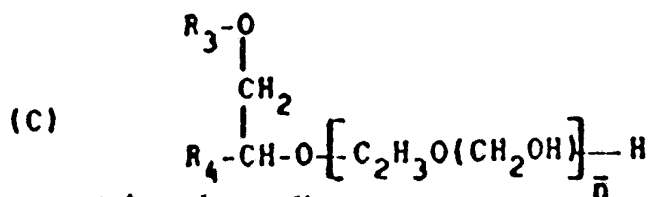


dans laquelle R_1 est un radical alkyle et n est un nombre inférieur à 10, et



où R_2 est un radical alkyle et n est un nombre inférieur ou égal à 5.

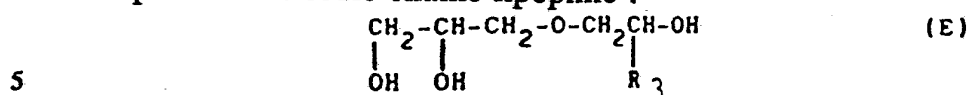
On connaît également par le brevet français 2 482 128 des composés amphiphiles non-ioniques dérivés du glycérol comportant
25 deux chaînes lipophiles, qui ont pour formule :



30 où R_3 et R_4 peuvent être des radicaux alkyle et $\bar{n}$ est une valeur statistique moyenne comprise entre 2 et 20.

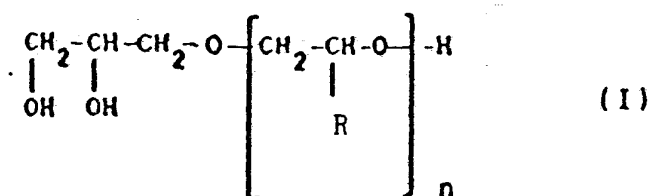
Ces composés connus peuvent être utilisés comme agents tensioactifs, comme agents émulsifiants ou, dans le cas des composés de formules (A) et (C), pour la fabrication de vésicules non-ioniques.

On connaît, par l'article MURAMATSU et SCHMID (Chem. Phys. Lipids 1972,9(2), p.123-132), le composé de formule (E) comportant une seule chaîne lipophile :



formule dans laquelle R₃ est un radical hydrocarboné en C₁₄ ou C₁₅.

La présente invention concerne des composés amphiphiles non-ioniques dérivés du glycérol, caractérisés par le fait qu'ils ont la formule (I) :

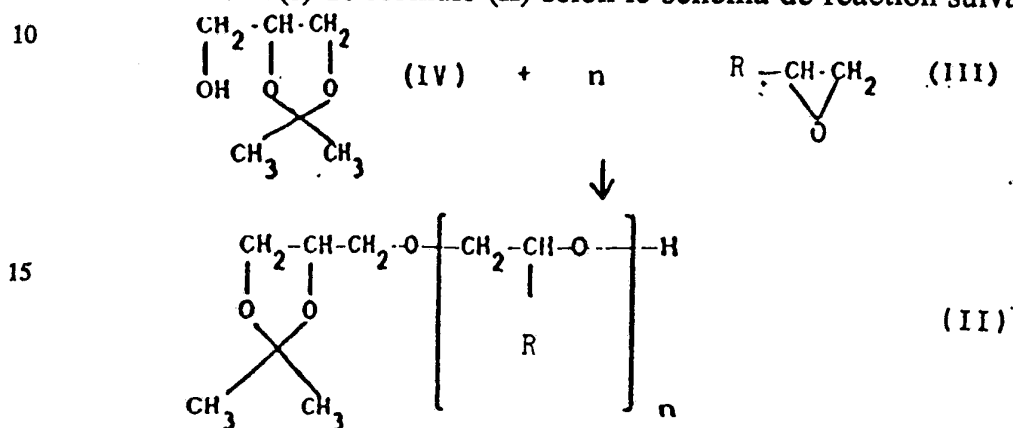


formule dans laquelle R représente un radical pris dans le groupe formé par les radicaux alkyle ou alcényle, linéaires ou ramifiés en C₄-C₂₈ et leurs mélanges, ou représente un groupement-CH₂A dans lequel A représente -OR', -SR' ou -O-C-R', R' représentant un radical hydrocarboné saturé ou insaturé, et n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 6 et, lorsque R est -CH₂A, n est également une valeur égale à 2. Le radical hydrocarboné R' est de préférence un radical alkyle linéaire en C₈ - C₂₂, un radical alkyle ramifié en C₈ - C₃₆, un radical alcényle en C₁₈ ou un radical alkylaryle à chaîne alkyle linéaire ou ramifié en C₈ - C₁₆ ; dans le radical alkylaryle, le groupe aryle est, de préférence, un groupe phényle ; le radical alcényle est, avantageusement un radical octadécène-9 yle ou octadécanediène-9,12 yle. Lorsque R est -CH₂A, A est de préférence OR'.

Des composés de formule (I) préférés sont ceux où R représente un radical alkyle linéaire en C₁₄ - C₁₈ ou un groupement -CH₂A dans lequel A est OR', R' représentant un radical linéaire en C₁₀ - C₁₈, et n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 3, et, lorsque R représente -CH₂A, est également une valeur égale à 2.

La présente invention a également pour objet la préparation des composés de formule (I) par un procédé en deux stades avec formation de produit(s) intermédiaire(s), caractérisé par le fait que :

- dans un premier stade, on fait réagir, en présence d'un catalyseur basique, de l'isopropylidèneglycérol de formule (IV) avec un époxyde de formule (III) dans lequel R a la même signification que dans la formule (I), pour obtenir un (des) produit(s) intermédiaire(s) de formule (II) selon le schéma de réaction suivant :



R et n ayant la même signification que dans la formule (I)

et

- dans un second stade, on hydrolyse le(les) produit(s) intermédiaire(s) de formule (II) obtenu(s) et l'on sépare le(les) composé(s) de formule (I) du mélange réactionnel.

Au premier stade du procédé de préparation, le catalyseur basique utilisé est, de préférence, choisi dans le groupe formé par les métaux alcalins, les hydrures de métaux alcalins, les hydroxydes alcalins, les alcoolates alcalins, les amines, les fluorures de métaux alcalins tels que KF, RbF, CsF, ces fluorures étant de préférence absorbés sur alumine. On utilise, de préférence, un alcoolate alcalin, en particulier le tert-butylate de potassium. La quantité de catalyseur basique utilisée est, avantageusement, comprise entre 0,5 et 100 %, de préférence entre 4 et 40 %, en moles par rapport à l'isopropylidèneglycérol de formule (IV).

Au premier stade, on opère, de préférence, de la manière décrite ci-après. On mélange d'abord au moins une partie de

l'isopropylidèneglycérol de formule (IV) et le catalyseur basique sous atmosphère inerte, par exemple sous atmosphère d'azote, et on chauffe à une température comprise entre 50 et 190°C, de préférence voisine de 150°C. Le mélange est, de préférence, effectué en l'absence de solvant, mais des solvants comme le diméthylformamide ou la méthylpyrrolidone peuvent être utilisés.

Dans le mélange obtenu, on ajoute l'époxyde de formule (III), éventuellement dissous dans le reste d'isopropylidèneglycérol de formule (IV). Cette addition peut s'effectuer soit d'un coup, soit progressivement, généralement sur une période comprise entre 30 minutes et 2 heures.

Au second stade, le (les) produit(s) intermédiaire(s) obtenu(s) de formule (II) est (sont) ensuite hydrolysé(s). Cette hydrolyse est, de préférence, effectuée en présence d'un catalyseur acide. Celui-ci peut être un acide minéral comme les acides chlorhydrique, fluorhydrique, sulfurique ou phosphorique ou un acide organique comme l'acide acétique ou oxalique. La réaction d'hydrolyse est, de préférence, effectuée à une température comprise entre 25°C et 100°C.

Un solvant peut être utilisé pour effectuer la réaction d'hydrolyse. Ce solvant est, par exemple, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'heptane, l'hexane, l'acétone, des éthers tels que l'éther éthylique ou isopropylique ou les mono- ou diéthers de glycol tels que le diglyme.

Après la réaction d'hydrolyse, le mélange est filtré, puis le filtrat est chauffé sous pression réduite pour éliminer les produits volatils et recueillir le(les) composé(s) de formule (I).

La présente invention a également pour objet, à titre de produit industriel nouveau, les composés non-ioniques intermédiaires de formule (II) obtenus au premier stade du procédé de préparation des composés de formule (I).

Les composés de formule I selon l'invention peuvent être utilisés pour la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, en particulier dermopharmaceutiques.

Tous les composés de formule I sont des tensioactifs. Ils peuvent donc être utilisés comme tels dans les compositions. Ils peuvent, par conséquent, être utilisés comme agents dispersants, agents émulsionnants ou agents de lavage.

5 La présente invention a donc pour objet une composition cosmétique ou pharmaceutique contenant au moins un composé de formule I utilisé comme tensioactif. On peut utiliser comme agent tensioactif un ou plusieurs composés de formule I ou on peut les utiliser en association avec des agents tensioactifs classiques.

10 De façon connue, les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques peuvent être des compositions huileuses sous forme liquide, de gel ou de solides d'aspect cireux. Dans ces compositions, les composés de formule I sont avantageusement utilisés comme dispersants.

15 Ces compositions peuvent également être des émulsions de type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau dans lesquelles les composés de formule I peuvent être utilisés comme agent émulsionnant. On peut associer un ou plusieurs composés de formule I à d'autres agents émulsionnants classiques tels que des acides gras ou des alcools gras
20 polyoxyéthylénés, des alkyléthers de polyglycérol, des esters d'acide gras et de sorbitan polyoxyéthylénés ou non, des esters d'acide gras et de sorbitol polyoxyéthylénés ou non, l'huile de ricin polyoxyéthylénée, des sels d'acides gras et d'amines ou de métaux polyvalents, des alkylsulfates polyoxyéthylénés ou non et des
25 alkylphosphates polyoxyéthylénés ou non.

De façon connue, la phase grasse des émulsions utilisées en cosmétique ou en pharmacie contient essentiellement des huiles ou des cires. Parmi les huiles on peut citer, de façon non limitative, les huiles minérales telles que la vaseline, les huiles animales telles que
30 les huiles de baleine, de phoque, de foie de flétan, de foie de morue, de thon, de vison, les huiles végétales telles que les huiles d'amande, d'arachide, de germe de blé, de maïs, d'olive, de jojoba, de sésame et de tournesol et les huiles de silicone. Parmi les cires on peut citer de façon non limitative la cire de sipol, la lanoline, la lanoline
35 hydrogénée, la lanoline acétylée, la cire d'abeille, la cire de

candellila, la cire microcristalline, la paraffine, la cire de carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone et les huiles hydrogénées concrètes à 25°C. Les huiles et les cires peuvent également être choisies parmi les esters d'acides gras en C₁₂ à C₂₂, saturés ou insaturés et d'alcools ou polyols inférieurs
5 comme l'isopropanol, le glycol ou le glycérol, ou d'alcools gras en C₈-C₂₂, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, ou encore d'alcane diols - 1,2 en C₁₀ - C₂₂.

Les compositions dans lesquelles les composés de formule I
10 sont utilisés comme tensioactifs contiennent de préférence de 0,5 à 50 % et plus généralement de 0,5 à 25 % en poids de composé de formule I par rapport au poids total de la composition.

Dans les compositions selon l'invention, les produits ou mélanges de composés (I) peuvent être associés à d'autres agents de
15 surface ioniques ou non-ioniques, à des polymères naturels ou synthétiques, ioniques ou non-ioniques, à des huiles ou des cires, à des protéines plus ou moins hydrolysées, à des épaississants, à des nacrants, à des émoullients, à des hydratants, à des colorants, à des agents réducteurs ou oxydants, à des conservateurs, à des parfums, à
20 des filtres anti-UV, à des solvants, à des propulseurs ou à des produits actifs pharmaceutiques ou parapharmaceutiques.

Certains composés de formule (I), en particulier ceux où R représente un radical alkyle linéaire en C₁₄ - C₁₈ ou représente -CH₂A, A étant -OR' et R' représentant un radical alkyle linéaire
25 en C₁₀ - C₁₈, et n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 3, et, lorsque R représente -CH₂A, est également égal à 2, sont des lipides amphiphiles non-ioniques capables de former des vésicules à structure lamellaire.

De façon connue, ces vésicules sont caractérisées par une
30 structure en feuillets constitués de couches de phase lipidique encapsulant une phase aqueuse.

Ces vésicules sont, de façon connue, préparées sous forme de dispersion dans une phase aqueuse. On trouvera une liste non limitative de divers modes de préparation dans "Les liposomes en

biologie cellulaire et pharmacologie" Editions INSERM/John Libbey Eurotext, 1987, pages 6 à 18.

Les vésicules obtenues sont donc constituées d'une phase lipidique constituée d'un ou plusieurs feuillets encapsulant une phase E et elles sont dispersées dans une phase aqueuse de dispersion D.

Les vésicules formées avec les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical alkyle linéaire en C₁₄ - C₁₈ ou représente -CH₂A, A étant -OR' et R' représentant un radical alkyle linéaire en C₁₀ - C₁₈, et n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 3, et, lorsque R représente -CH₂A, est également égal à 2, possèdent dans l'ensemble un bon taux de gonflement, une faible perméabilité et une bonne stabilité. De façon surprenante, les composés préférés de formule (I) pour lesquels R représente un groupe alkyle linéaire en C₁₄ ou un groupe -CH₂A, A étant -OR' et R' représentant un groupe alkyle linéaire en C₁₆ permettent d'obtenir, en présence d'un véhicule cosmétique, des dispersions de vésicules ayant une viscosité plus élevée que celle obtenue en utilisant les composés de formule (A) définis ci-dessus comportant une seule chaîne lipophile. En effet, il est connu que les actifs cosmétiques couramment introduits dans les phases vésiculaires ont un effet fluidifiant et engendrent une chute de viscosité des compositions.

L'utilisation de ces dispersions de vésicules obtenues avec les composés de formule (I) préférés permet donc de préparer des crèmes épaisses, riches en principes actifs, en limitant l'effet fluidifiant des actifs cosmétiques.

La présente invention a donc également pour objet une composition cosmétique ou pharmaceutique contenant, dispersées dans une phase aqueuse D, des vésicules délimitées par un ou plusieurs feuillets formés d'une phase lipidique contenant au moins un composé de formule (I) dans laquelle R représente un radical alkyle linéaire en C₁₄ - C₁₈, de préférence un radical alkyle linéaire en C₁₄, ou représente -CH₂A, A étant OR' et R' représentant un

radical alkyle linéaire en C₁₀ - C₁₈, de préférence un radical alkyle linéaire en C₁₆, et n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 3, et, lorsque R est -CH₂A est également égal à 2.

5 De façon connue, on peut associer dans la phase lipidique, aux lipides amphiphiles non-ioniques de formule (I), d'autres lipides amphiphiles ioniques et/ou lipides amphiphiles non-ioniques.

Les lipides amphiphiles ioniques, qui peuvent être mélangés dans la phase lipidique aux lipides amphiphiles de formule (I) sont, 10 de préférence, choisis dans le groupe formé par les phospholipides naturels, modifiés par voie chimique ou enzymatique, ou de synthèse, les composés anioniques et les gangliosides.

Parmi les phospholipides naturels, on peut citer la lécithine d'oeuf ou de soja, et la sphingomyéline ; parmi les phospholipides de 15 synthèse, on peut citer la dipalmitoyl-phosphatidylcholine et parmi les phospholipides modifiés, on peut citer la lécithine hydrogénée.

Parmi les composés anioniques, on peut citer ceux qui sont représentés par la formule :



formule dans laquelle :

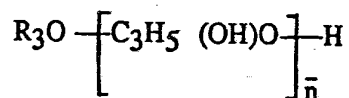
R₁ représente un radical alkyle ou alcényle en C₇ - C₂₁ ;

R₂ représente un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C₇ - C₃₁ ; et

25 M représente H, Na, K, NH₄ ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine.

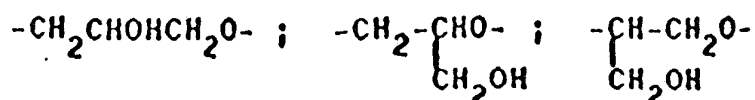
Les lipides amphiphiles non-ioniques, qui peuvent être mélangés dans la phase lipidique aux lipides amphiphiles sont, de préférence, choisis dans le groupe formé par :

30 (1) les dérivés de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, de formule :



dans laquelle :

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

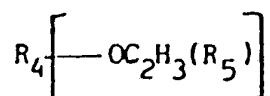


5 $\bar{n}$ est une valeur statistique moyenne comprise entre 2 et 6 ;
 R_3 représente :

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

10 (b) un reste R'_3CO , où R'_3 est un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, en $C_{11} - C_{17}$;

(c) un reste



15 où

. R_4 peut prendre la signification (a) ou (b) donnée pour R_3 ;

. $-OC_2H_3(R_5)-$ est représenté par les structures suivantes, prises en mélange ou séparément :



20

où R_5 prend la signification (a) donnée pour R_3 ;

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

(3) les alcools gras polyoxyéthylénés et les stérols et
 25 phytostérols polyoxyéthylénés ;

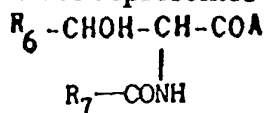
(4) les éthers de polyols ;

(5) les esters de polyols, oxyéthylénés ou non ;

(6) les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique ;

(7) les hydroxyamides représentés par la formule :

30



dans laquelle :

- R_6 désigne un radical alkyle ou alcényle en $C_7 - C_{21}$;

- R7 désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C7 - C31 ;

- COA désigne un groupement choisi parmi les deux groupements suivants :

5 . un reste CON-B
R8

où

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

10 R8 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 C3 - C7.

Dans les dérivés de polyglycérol, le radical R3 aliphatique
15 linéaire saturé est, de préférence, un radical lauryle, myristyle, cétyle, stéaryle, arachidyle, béhényle, lignocéryle ou un mélange de ces radicaux ; et le radical R3 aliphatique non saturé est avantageusement un radical palmitoléyle, oléyle, linoléyle, arachidonyle.

20 Les composés définis au point (3) ci-dessus sont avantageusement des alcools en C12 - C22 portant 2 à 20 unités oxyde d'éthylène (O.E.). Le stérol est, avantageusement le cholestérol ; il peut être substitué par 2 à 20 unités d'O.E. De même, le phytostérol peut être substitué par 2 à 20 moles d'O.E.

25 Les éthers de polyols définis au point (4) ci-dessus sont, de préférence, des alkyl éthers de polyol en C2 - C7.

Les esters de polyols définis au point (5) ci-dessus sont avantageusement des esters de sorbitol.

30 Les glycolipides utilisables comme lipides amphiphiles non- ioniques sont avantageusement les cérébrosides.

On peut avantageusement incorporer, de façon connue, dans la phase lipidique au moins un additif, qui permet de diminuer la perméabilité des vésicules, et/ou au moins un lipide chargé destiné à

améliorer la stabilité des vésicules, en prévenant leur floculation et leur fusion, et à permettre l'augmentation du taux d'encapsulation.

On peut notamment citer parmi ces additifs ou lipides chargés utilisables :

- 5 - les stérols et leurs dérivés, par exemple oxyéthylénés, plus particulièrement le cholestérol, le sulfate de cholestérol acide et ses sels alcalins et le phosphate de cholestérol acide et ses sels alcalins ;
- les alcools et diols à longue chaîne ;
- les amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium
- 10 quaternaire ;
- les dihydroxyalkylamines ;
- les amines grasses polyoxyéthylénées ;
- les esters d'aminoalcools à longue chaîne et leurs sels et dérivés ammonium quaternaire ;
- 15 - les esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétylphosphate et le dimyristylphosphate sous forme acides ou de sels alcalins;

Les compositions obtenues avec les composés selon l'invention peuvent contenir, de façon connue, un ou plusieurs composé(s) actif(s) ayant une activité cosmétique et/ou dermatopharmaceutique, qui, selon leurs caractéristiques de solubilité, peuvent avoir différentes localisations. Par exemple, dans le cas des dispersions de vésicules contenant une phase aqueuse encapsulée, si les actifs sont liposolubles, on les introduit dans la phase lipidique constituant le(s)

20 feuillet(s) des vésicules ; si les actifs sont hydrosolubles, on les introduit dans la phase aqueuse encapsulée des vésicules ; si les actifs sont amphiphiles, ils se répartissent entre la phase lipidique et la phase aqueuse encapsulée avec un coefficient de partage, qui varie selon la nature de l'actif amphiphile et les compositions respectives

30 de la phase lipidique et de la phase aqueuse encapsulée. De façon générale, les actifs sont mis en place dans la phase lipidique des feuillets et/ou dans la phase encapsulée par les feuillets.

Dans le cas des émulsions de type huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile contenant un composé de formule I comme agent

35 émulsionnant, les composés liposolubles sont introduits dans la phase

huileuse et les composés hydrosolubles dans la phase aqueuse. De même, les actifs amphiphiles se répartissent entre la phase aqueuse et la phase huileuse.

Des actifs hydrosolubles sont, par exemple, la glycérine, le
5 sorbitol, l'érythrulose et les antibiotiques ; des actifs liposolubles
sont, par exemple, l'acide rétinoïque, les lipoprotides et les
stéroïdes.

Les actifs introduits peuvent avoir des activités cosmétiques
et/ou dermatopharmaceutiques (ou "fonctions") très variables qui sont
10 données dans le tableau ci-après.

TABLEAU

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 β-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 nordihydroguaiacétique. Le laurylméthionate de lysine. Le butylhydroxyanisole. Le butylhydroxytoluène. Les substances "SOD like".

TABLEAU (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 β-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 ou Ca. La thiamorpholinone. L'acide orotique. Les acides carboxyliques alpha-hydroxylés en C₃ à C₂₀, notamment l'acide alpha-hydroxy propionique. Les polyols, notamment l'inositol, le glycérol, la diglycérine, le sorbitol. Les polyoloses, 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 C₁₃-C₁₉, 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-malytyrosine.

TABLEAU (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 B₆/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 (suite 3)

FONCTION	ACTIFS UTILISABLES
Antivieillessement et anti-rides	Les insaponifiables par exemple de soja et d'avocats. Les acides gras insaturés, notamment l'acide linoléique et l'acide linoléique. Les hydroxyacides, notamment l'acide glycolique. Les facteurs de croissance. Les complexes oligoéléments - vitamines, notamment B₆-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 protéoglycane 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 (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 rétinolique. 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 β-méthasone, l'indométhacine, le ketoprofène, l'acide flufenamique, l'ibuprofène, le dichlofenac, le diflunisal, le fenclofenac, le naproxène, 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.
Rafrichissant	Le menthol. Le lactate de menthyle.
Cicatrisant	L'arbre de peau, extrait de mimosa tenui flora. L'extrait de Centella Asiatica. L'acide β-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 (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 (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.

On peut inclure un ou plusieurs des actifs, définis ci-dessus, les différents actifs pouvant être tous lipophiles, hydrosolubles ou amphiphiles ou appartenir à au moins deux de ces catégories. Les actifs introduits peuvent avoir la même fonction ou des fonctions différentes. Il faut noter que certains actifs ont plusieurs fonctions.

Dans la composition contenant des vésicules dispersées dans une phase aqueuse, la phase aqueuse de dispersion des vésicules peut également contenir au moins un actif hydrosoluble et/ou au moins un actif amphiphile.

La phase aqueuse de dispersion peut contenir, de façon connue, une dispersion de gouttelettes d'un liquide non miscible à l'eau, que les vésicules stabilisent. Par conséquent, en présence de vésicules de lipides amphiphiles ioniques et/ou de lipides amphiphiles non-ioniques, il n'est pas nécessaire d'introduire un émulsionnant usuel.

Selon la présente invention, le liquide non miscible à l'eau, qui peut être présent sous forme de dispersion dans la phase aqueuse de dispersion, est constitué par tout liquide non miscible à l'eau connu de façon générale pour pouvoir être introduit dans la phase aqueuse de dispersion de vésicules de lipides ioniques ou non-ioniques ; il peut notamment être choisi dans le groupe formé par :

- une huile animale ou végétale formée par des esters d'acide gras et de polyols, en particulier les triglycérides liquides, par exemple les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisin, de jojoba, de sésame, de noisette, les huiles de poisson, le tricaprocaprylate de glycérol, ou une huile végétale ou animale de formule $R_9 \text{ COOR}_{10}$, formule dans laquelle R_9 représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R_{10} représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, par exemple l'huile de purcellin ;

- des huiles essentielles, naturelles ou synthétiques, telles que, par exemple, les huiles d'eucalyptus, de lavandin, de lavande, de vétiver, de litsea cubeba, de citron, de santal, de romarin, de camomille, de sarriette, de noix de muscade, de cannelle, d'hysope, de carvi, d'orange, de géraniole, et de cade ;

- des hydrocarbures, tels que l'hexadécane et l'huile de paraffine ;
- des carbures halogénés, notamment des fluorocarbures tels que des fluoroamines, par exemple la perfluorotributylamine, des hydrocarbures fluorés, par exemple le perfluoro-décahydronaphtalène, des fluoroesters et des fluoéthers ;
- des silicones, par exemple les polysiloxanes, les polydiméthylsiloxanes et les fluorosilicones ;
- des esters d'acide minéral et d'un alcool ;
- des éthers et des polyéthers.

Le liquide non miscible à l'eau peut contenir un ou plusieurs actifs lipophiles.

Les compositions selon l'invention peuvent aussi contenir, de façon connue, des additifs de formulation n'ayant ni activité cosmétique, ni activité dermatopharmaceutique propre, mais utiles pour la formulation des compositions sous forme de lotion, crème ou sérum. Ces additifs sont, en particulier, pris dans le groupe formé par les gélifiants, les polymères, les conservateurs, les colorants, les opacifiants et les parfums. Parmi les gélifiants utilisables, on peut citer les dérivés de cellulose tels que l'hydroxyéthylcellulose, les dérivés d'algues tels que le satiagum, des gommages naturelles, telles que l'adragante, et des polymères synthétiques, en particulier les mélanges d'acides polycarboxyvinyles commercialisés sous la dénomination commerciale "CARBOPOL" par la société GOODRICH. Ces additifs sont plus particulièrement ajoutés dans une phase aqueuse, par exemple la phase aqueuse de dispersion de vésicules ou la phase aqueuse d'une émulsion huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile.

Les exemples donnés ci-après, à titre illustratif et nullement limitatif, permettront de mieux comprendre l'invention.

Dans ces exemples ci-après, les époxydes de formule (III) sont connus et décrits notamment dans BEILSTEIN HANDBOOK of ORGANIC CHEMISTRY (4ème édition, Fifth Supplementary Series, Volume 7 - part 3, EV 17/1, pages 11 et 12 et pages 159 à 170.

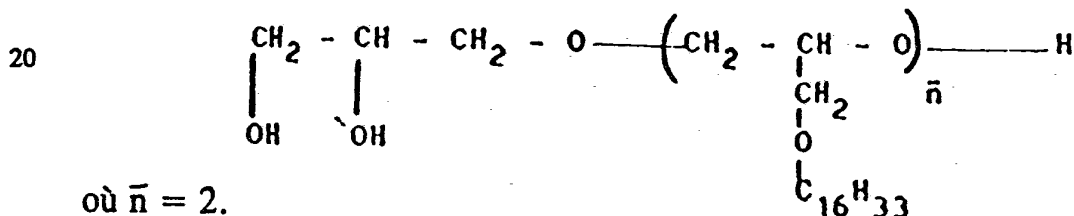
Les éthers d'alkyle (ou alkylène) et de glycidyle (ou oxiranes d'alkyl (ou alkylène) oxyméthyle) ont été préparés, de façon connue, par action d'épichlorhydrine sur l'alcool correspondant en présence de BF₃ puis neutralisation par une solution aqueuse de soude (voir
 5 ULBRICHT et al., COLLECT. CZECH. CHEM. COMM. 29 (1964), pages 1466, 1467, 1473).

Les époxydes de formule (III) pour lesquels R est un radical alkyle, peuvent notamment être préparés à partir des oléfines par réaction avec l'acide monoperoxyphthalique selon EDDY et al.
 10 (Journal of America Oil Chemical Society, 40, (1963), page 92). Ces produits sont aussi disponibles industriellement purs ou en mélanges, notamment auprès des sociétés PEROXID CHEMIE G.m.b.H. (Munich) ou VIKING CHEMICAL COMPANY (Minneapolis).

Dans les exemples donnés ci-après n représente une valeur statistique moyenne et n une valeur exacte.

EXEMPLES 1 A 20 : PREPARATION DE COMPOSES DE FORMULE I

EXEMPLE 1 : PREPARATION DU COMPOSE DE FORMULE

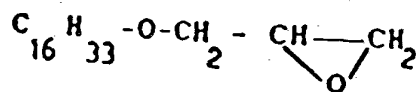


où $\bar{n} = 2$.

Le mode opératoire est le suivant :

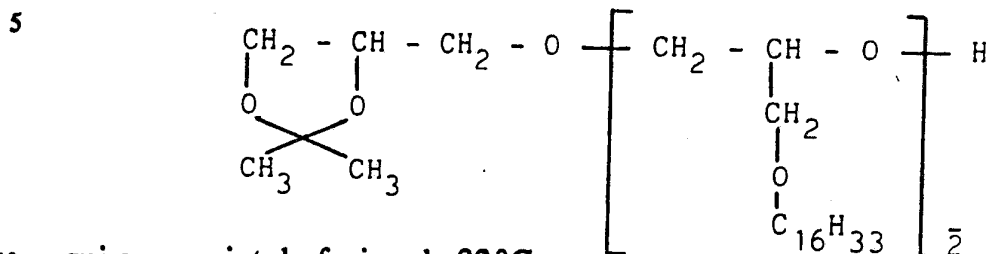
25 1er stade :

On introduit dans un réacteur 2,3 g (0,02 mole) de tert-butylate de potassium et on le dissout dans 19,5 g (0,145 mole) d'isopropylidèneglycérol en chauffant le mélange à 150°C sous azote. On introduit ensuite à vitesse constante en deux heures
 30 86,43 g (0,29 mole) d'éther d'hexadécyle et de glycidyle ou oxirane d'hexadécyloxyméthyle de formule :



fondu en maintenant la température à 150°C. Après la fin de l'addition, on poursuit le chauffage pendant 2 heures.

Après neutralisation et lavage à l'eau, on obtient un mélange brut contenant un produit intermédiaire de formule :



qui a un point de fusion de 32°C.

2ème stade :

On laisse refroidir le mélange brut obtenu au premier stade jusqu'à 60°C, puis on ajoute 400 ml d'isopropanol. La température de la solution est ajustée à 40°C. On ajoute ensuite 12 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 N et on maintient le mélange réactionnel pendant deux heures à 40°C. Le mélange obtenu est filtré, puis concentré à l'évaporateur rotatif à 80°C sous pression réduite, afin d'éliminer l'isopropanol.

On laisse refroidir le produit pâteux obtenu qui fige à température ambiante. On obtient 98 g d'une cire jaune clair ayant un point de fusion de 54,2°C.

L'analyse par chromatographie en phase supercritique et détection par ionisation de flamme montre que le produit a la composition suivante (les pour-cent correspondant à la proportionnalité directe de la surface mesurée des pics) : composé dans lequel :

n = 1	35,9 %
n = 2	41,8 %
n = 3	18,5 %
n = 4	3,6 %

EXEMPLE 2 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle R = -CH₂A, A = -OR', R' = C₁₆H₃₃ et $\bar{n} = 1,5$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 en utilisant :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 1,17 g (0,010 mole) de tert-butylate de potassium
- 44,7 g (0,15 mole) d'éther d'hexadécyle et de glycidyle
- 225 ml d'isopropanol
- 5 - 3,4 ml d'une solution concentrée d'HCl ($d = 1,19$)

Le produit obtenu est un liquide ambré qui se solidifie en donnant une cire ayant un point de fusion de 55°C .

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :

10 composé dans lequel :

$n = 1$	54,2 %
$n = 2$	36,1 %
$n = 3$	9,6 %

15 EXEMPLE 3 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = -\text{CH}_2\text{A}$, $\text{A} = -\text{OR}'$, $\text{R}' = \text{C}_{16}\text{H}_{33}$ et $\bar{n} = 2,5$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 en utilisant :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 20 - 1,96 g (0,0175 mole) de tert-butylate de potassium
- 74,5 g (0,25 mole) d'éther d'hexadécyle et de glycidyle
- 200 ml d'isopropanol
- 3,96 ml d'une solution concentrée d'HCl ($d = 1,19$)

25 Le produit obtenu est, à température ambiante, une cire de couleur ambrée ayant un point de fusion de $51,6^{\circ}\text{C}$.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit obtenu a la composition suivante :

composé dans lequel :

30

$n = 1$	22,2 %
$n = 2$	43,9 %
$n = 3$	27,8 %
$n = 4$	5,9 %

35 EXEMPLE 4 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = -CH_2A$, $A = -OR'$, $R' = C_{16}H_{33}$ et $\bar{n} = 3$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 en utilisant :

- 33 g (0,25mole) d'isopropylidèneglycérol
- 5 - 5,9 g (0,052 mole) de tert-butylate de potassium
- 223,5 g (0,75 mole) d'éther d'hexadécyle et de glycidyle
- 1 litre d'isopropanol
- 11 ml d'une solution concentrée d'HCl ($d = 1,19$)

Le produit obtenu est, à température ambiante, une cire brun clair, ayant un point de fusion de $51,9^\circ C$.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit obtenu a la composition suivante :

composé dans lequel :

15	$n = 1$	12 %
	$n = 2$	37 %
	$n = 3$	34 %
	$n = 4$	17 %

EXEMPLE 5: PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = -CH_2A$, $A = -OR'$, $R' = C_{12}H_{25}$ et $\bar{n} = 3$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 en utilisant :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 25 - 2,3 g (0,021 mole) de tert-butylate de potassium
- 72,6 g (0,3 mole) d'éther de dodécyle et de glycidyle
- 350 ml d'isopropanol
- 4,25 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$) et 5 ml d'eau

On obtient un produit qui est une huile jaune.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :

composé dans lequel :

	$n = 1$	20 %
35	$n = 2$	40 %

n = 3	25 %
n = 4	11 %
n = 5	4 %

EXEMPLE 6: PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = -CH_2A$, $A = -OR'$, $R' = C_8H_{17}$ et $\bar{n} = 4$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 en utilisant :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 3,14 g (0,028 mole) de tert-butylate de potassium
- 74,4 g (0,4 mole) d'éther d'octyle et de glycidyle
- 350 ml d'isopropanol
- 4,8 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$) et 5 ml d'eau

Dans le second stade, on chauffe au reflux de l'isopropanol pendant 2 heures.

Le produit obtenu est une huile brune.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :

composé dans lequel :

n = 1	25,9%
n = 2	34,1 %
n = 3	21,5 %
n = 4	11,5 %
n = 5	10,7 %
n = 6	7,0 %
n = 7 à 12	traces décelables

EXEMPLE 7 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = -CH_2A$, $A = -OR'$, $R' = C_{10}H_{21}$ et $\bar{n} = 3$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 2,3 g (0,021 mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute :

- 68 g (0,32 mole) d'éther de décyle et de glycidyle

A la fin de l'addition, on maintient le chauffage pendant 2 heures à 120°C puis pendant 2 heures à 130°C.

5 Dans le second stade, on ajoute :

- 350 ml d'isopropanol

- 4,3 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$)
et 5 ml d'eau

On chauffe au reflux de l'isopropanol pendant 3 heures.

10 Le produit obtenu est une huile brune.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :
composé dans lequel :

	$n = 1$	34,3 %
15	$n = 2$	42,0 %
	$n = 3$	17,7 %
	$n = 5$	5,8 %

EXEMPLE 8 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

20 dans laquelle $R = -CH_2A$, $A = -OR'$, $R' = C_4H_9-\underset{\substack{| \\ C_2H_5}}{CH}-CH_2-$ et $\bar{n} = 5$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 en utilisant :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 25 - 3,9 g (0,035mole) de tert-butylate de potassium
- 93 g (0,5 mole) d'éther de 2-éthylhexyle et de glycidyle
- 400 ml d'isopropanol
- 5,4 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$)
et 5 ml d'eau

30 Dans le second stade, on chauffe au reflux de l'isopropanol pendant deux heures.

Le produit obtenu est une huile brune.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :

composé dans lequel :

	n = 1	10,0%
	n = 2	25,0 %
	n = 3	21,0 %
5	n = 4	14,5 %
	n = 5	11,0 %
	n = 6	11,0 %
	n = 7	7,5 %
	n = 8 à 13	traces

10 EXEMPLE 9 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = -CH_2A$, $A = -OR'$, $R' = C_{18}H_{37}$ et $\bar{n} = 2$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

15 Dans un premier stade, on mélange :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 1,57 g (0,014mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 65,2 g (0,2 mole) d'éther d'octadécyle et de glycidyle

20 A la fin de l'addition, on poursuit le chauffage à 150°C pendant 4 heures. On ajoute au mélange 0,5 g de tert-butylate de potassium et on poursuit le chauffage à 150°C pendant 2 heures.

Dans un second stade, on ajoute :

- 300 ml d'isopropanol
- 25 - 4 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$) et 4 ml d'eau

On chauffe au reflux de l'isopropanol pendant deux heures.

Le produit obtenu est une cire beige ayant un point de fusion de 59,1°C.

30 L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :
composé dans lequel :

	n = 1	38 %
	n = 2	27 %
35	n = 3	23 %

n = 4 9 %

n = 5 3 %

EXEMPLE 10 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

5 dans laquelle R = -CH₂A, A = -OR', R' = C₃-(CH₂)₇-CH = CH-(CH₂)₈-, $\bar{n} = 2$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans un premier stade, on mélange :

- 10 - 6,6 g (0,05 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 1,57 g (0,014mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 32,4 g (0,1 mole) d'éther d'oléyle et de glycidyle

A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est chauffé à
15 150°C pendant 5 heures.

Dans un second stade, on ajoute :

- 150 ml d'isopropanol
- 2,5 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique (d = 1,18)
et 2,5 ml d'eau

20 On chauffe à 80°C pendant 4 heures.

Le produit obtenu est une huile brune.

Le spectre RMN¹³ C est en accord avec la formule.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode
qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :

25 composé dans lequel :

n = 1 27 %

n = 2 37 %

n = 3 26 %

n = 4 8 %

30 n = 5 2 %

EXEMPLE 11 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle R = -CH₂A, A = -OR', R' = isostéaryle (*) $\bar{n} = 2$

(*) le radical isostéaryle est un mélange de radicaux alkyle isomères
35 en C₁₈.

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 5 - 3,0 g (0,027mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 70 g (0,2 mole) d'éther d'isostéaryle et de glycidyle

Après l'addition, on chauffe pendant 5 heures à 150°C.

Dans le second stade, on ajoute :

- 10 - 350 ml d'isopropanol et
- 4,2 ml d'une solution concentrée d'HCl ($d = 1,18$)

On chauffe pendant 4 heures à 60°C.

Le produit obtenu est une huile brune.

- 15 L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante : composé dans lequel :

n = 1	27 %
n = 2	44 %
n = 3	21 %
20 n = 4	6 %
n = 5	2 %

EXEMPLE 12 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = -CH_2A$,

- 25 - $A = -OR'$, $R' = CH_3-(CH_2)_9-\underset{\substack{| \\ C_8H_{17}}}{CH}-CH_2-$ et $n = 2$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 30 - 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol
- 2,25 g (0,02mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 70,8 g (0,2 mole) d'éther de 2-octyldodécyle et de glycidyle

- 35 A la fin de l'addition, on poursuit le chauffage à 150°C pendant 2 heures.

Dans le second stade, on mélange :

- 350 ml d'isopropanol et
- 4,2 ml d'une solution concentrée d'HCl ($d = 1,18$)

On chauffe à 80°C pendant 4 heures.

5 Le produit obtenu est une huile brune.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante : composé dans lequel :

	$n = 1$	22 %
10	$n = 2$	40 %
	$n = 3$	29 %
	$n = 4$	9 %

EXEMPLE 13 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

15 dans laquelle $R = -\text{CH}_2\text{A}$,

- $\text{A} = -\text{OR}'$, $\text{R}' = \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7\underset{\text{C}_6\text{H}_{13}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ et $\bar{n} = 2$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

20 Dans le premier stade, on mélange :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol et
- 4,4 g (0,04mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 59,6 g (0,2 mole) d'éther de 2-hexyldécyle et de glycidyle

25 A la fin de l'addition, on poursuit le chauffage à 150°C pendant 6 heures.

Dans le second stade, on ajoute :

- 350 ml d'isopropanol
- 7,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée ($d = 1,18$)

30 On chauffe à 80°C pendant 2 heures.

Le produit obtenu est une huile brune.

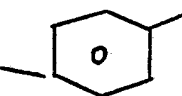
L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante : composé dans lequel :

35	$n = 1$	19,0 %
----	---------	--------

n = 2	23,0 %
n = 3	25,0 %
n = 4	15,0 %
n = 5	9,5 %
5 n = 6	4,5 %
n = 7	3,0 %
n = 8	1,0 %

EXEMPLE 14 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

10 dans laquelle $R = -CH_2A$, $A = -OR'$, $R' = C_9H_{19}$
et $\bar{n} = 2$



Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 15 - 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol et
- 3,3 g (0,03 mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 56 g (0,2 mole) d'éther de nonylphényle et de glycidyle

20 A la fin de l'addition, on poursuit le chauffage à 150°C pendant
2 heures.

Dans le second stade, on ajoute :

- 300 ml d'isopropanol
- 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée ($d = 1,19$)

On chauffe au reflux de l'isopropanol pendant 2 heures.

25 Le produit obtenu est une huile brune très visqueuse.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :
composé dans lequel :

30 n = 1	15 %
n = 2	32 %
n = 3	31 %
n = 4	16 %
n = 5	6 %
n = 6	traces

EXEMPLE 15 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = C_{10}H_{21}$; $\bar{n} = 3$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol et
- 6,74 g (0,06 mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 55,2 g (0,3 mole) de 1,2-époxydodécane

Après addition, le chauffage est poursuivi à 180°C pendant 6 heures.

Dans le second stade, on ajoute :

- 300 ml d'isopropanol et
- 15 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6 N

On chauffe au reflux du solvant pendant 3 heures.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante : composé dans lequel :

n = 1	22 %
n = 2	45 %
n = 3	25 %
n = 4	8 %

EXEMPLE 16 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = C_{12}H_{25}$ et $\bar{n} = 3$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol et
- 2,36 g (0,021 mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 63,6 g (0,3 mole) de 1,2-époxytétradécane

Après addition, on poursuit le chauffage pendant 2 heures à 140°C. On ajoute alors 2,36 g de tert-butylate de potassium et on poursuit le chauffage pendant 4 heures à 140°C.

Dans le second stade, on ajoute :

- 5 - 300 ml d'isopropanol et
- 15 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6 N

On chauffe au reflux du solvant pendant 3 heures.

On obtient 71,5 g d'un produit cireux jaune.

10 L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante : composé dans lequel :

	n = 1	17 %
	n = 2	40 %
	n = 3	23 %
15	n = 4	9 %
	n = 5	4 %
	n = 6	4 %
	n = 7	3 %

20 EXEMPLE 17 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle $R = C_{14}H_{29}$ et $\bar{n} = 2$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 25 - 33 g (0,25 mole) d'isopropylidèneglycérol et
- 3,92 g (0,035 mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 132 g (0,50 mole) de 1,2-époxyhexadécane

Après addition, on chauffe à 140°C pendant 2 heures.

30 Dans le second stade, on ajoute :

- 660 ml d'isopropanol et
- 7,35 ml d'une solution d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$)

On maintient le mélange pendant 4 heures à 60°C.

On obtient 127,5 g d'un produit brun clair.

L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante : composé dans lequel :

5	$n = 1$	37 %
	$n = 2$	40 %
	$n = 3$	17 %
	$n = 4$	6 %

EXEMPLE 18 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

10 dans laquelle $R = C_{14}H_{29}$ et $\bar{n} = 3$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 33 g (0,25 mole) d'isopropylidèneglycérol et
- 15 - 5,9 g (0,052 mole) de tert-butylate de potassium

On ajoute ensuite :

- 180 g (0,75 mole) de 1,2-époxyhexadécane

Après addition, on poursuit le chauffage à 140°C pendant 2 heures.

20 Dans le second stade, on ajoute :

- 1 litre d'isopropanol et
- 11 ml d'acide chlorhydrique concentré

On chauffe pendant 4 heures à 60°C.

On obtient 174 g d'un produit brun clair.

25 L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante : composé dans lequel :

30	$n = 1$	20 %
	$n = 2$	44 %
	$n = 3$	24 %
	$n = 4$	6 %
	$n = 5$	6 %

EXEMPLE 19 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

35 dans laquelle $R = C_{16}H_{33}$ et $\bar{n} = 2$

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 9,9 g (0,075 mole) d'isopropylidèneglycérol et
- 5 - 1,77 g (0,016 mole) de tert-butyle de potassium

On ajoute ensuite :

- 40,2 g (0,15 mole) de 1,2-époxyoctodécane

A la fin de l'addition, on poursuit le chauffage à 180°C pendant 4 heures.

- 10 Dans le second stade, on ajoute :

- 300 ml d'isopropanol et
- 3,71 ml d'acide chlorhydrique concentré

On chauffe pendant 2 heures à 80°C.

On obtient 44 g d'un produit brun.

- 15 L'analyse chromatographique effectuée par la même méthode qu'à l'exemple 1 montre que le produit a la composition suivante :
composé dans lequel :

	n = 1	48 %
	n = 2	38 %
20	n = 3	8 %
	n = 4	6 %

EXEMPLE 20 : PREPARATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I)

dans laquelle R est un mélange de radicaux alkyle en C₂₂ - C₂₆

- 25 Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Dans le premier stade, on mélange :

- 13,2 g (0,1 mole) d'isopropylidèneglycérol et
- 1,57 g (0,014 mole) de tert-butylate de potassium

- 30 On ajoute ensuite :

- 85,4 g (0,2 mole) de "VIKLOX 24-28" (qui est un mélange d'époxydes de formule (III) dans laquelle R est un mélange de radicaux en C₂₂ à C₂₆ commercialisé par la Société VIKING). On maintient le chauffage pendant 4 heures à 140°C.

On ajoute à nouveau 1,57 g de tert-butylate de potassium et on poursuit le chauffage à 140°C pendant 4 heures.

Dans le second stade, on ajoute :

- 300 ml d'isopropanol et
- 5 - 6 ml d'acide chlorhydrique concentré

On chauffe pendant 4 heures à reflux du solvant.

On obtient 63 g d'un produit beige qui fige à la température ambiante et dont le point de fusion est de 75-80°C.

10 EXEMPLE 21 : PREPARATION DES COMPOSES DE FORMULE I

dans lesquels $R = -CH_2A$, $A = OR'$, $R' = C_{16} - H_{33}$ et $n = 1$ (non compris dans l'invention) et $n = 2$.

L'éther d'hexadécyle et de glycidyle (50 g ; 0,17 mole) est solubilisé dans 44,25 g (3,35 moles) d'isopropylidèneglycérol.
15 D'autre part, 44,25 g (3,35 moles) d'isopropylidèneglycérol sont introduits dans un réacteur avec 1,5 g (0,013 mole) et de tert-butylate de potassium. On chauffe le milieu réactionnel à 140°C et à cette température, on introduit la solution d'éther d'hexadécyle et de glycidyle dans l'isopropylidèneglycérol pendant 2 heures. On
20 chauffe pendant encore 1 heure à 140°C après l'addition. Après refroidissement, on ajoute 120 ml d'une solution de NaCl (10 g dans 150 ml d'eau). On décante et on élimine la phase aqueuse ; à la phase organique, on ajoute 350 ml d'hexane. On effectue une nouvelle décantation. On élimine une petite phase brune. La phase
25 organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium. On élimine le solvant sous une pression réduite de 53×10^2 Pascals, puis l'isopropylidèneglycérol sous une pression réduite de $1,3 \times 10^2$ Pascals.

On recueille le produit final avec un rendement de 94 %.

30 Ce produit est soumis à une distillation à 150°C.

On isole le composé dans lequel $n = 1$ au niveau des produits légers avec un rendement de 90 % ; c'est une huile limpide quasi incolore, qui fige à température ambiante.

Les produits lourds contiennent essentiellement le composé dans lequel $n = 2$. Ils sont mis en solution dans le méthanol au reflux puis additionnés d'acide chlorhydrique concentré (pour 589 g de résidu, 53 ml HCl 5 N et 250 ml de méthanol). Le mélange est maintenu au reflux pendant 3 heures ; puis on laisse refroidir pendant une nuit.

Le précipité est recueilli par filtration puis dissous dans l'acétate d'éthyle et filtré à chaud pour éliminer l'insoluble (250 ml d'acétate d'éthyle pour 50 g de produit brut). On laisse recristalliser pendant une nuit à 8°C puis on filtre sur verre fritté. Le gâteau essoré est recristallisé une seconde fois dans 200 ml de solvant.

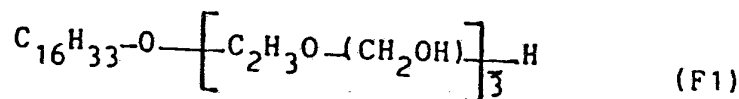
Après séchage, on obtient 24,7 g d'une poudre beige claire ayant pour point de fusion 54,1°C.

L'analyse chromatographique en phase super-critique et détection par ionisation de flamme indique la présence résiduelle de 7 % en poids de composé dans lequel $n = 1$ et 6,5 % de composé dans lequel $n = 3$, le reste étant constitué par le composé dans lequel $n = 2$ (les pour-cent correspondant à la proportionnalité de la surface mesurée des pics).

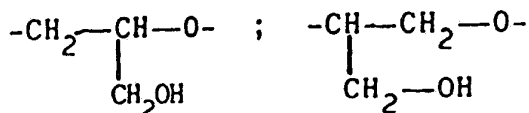
EXEMPLES 22 A 29 : FORMULATIONS

EXEMPLE 22 (comparatif)

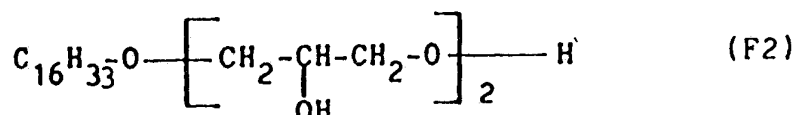
On a préparé des dispersions de vésicules à partir de composés amphiphiles non-ioniques de formule (I) selon l'invention dans laquelle n a des valeurs différentes, R est $C_{14}H_{29}$ ou R est $-CH_2A$, A étant $-OR'$, R' étant $C_{16}H_{33}$ et, à titre comparatif, avec trois composés amphiphiles non-ioniques ne faisant pas partie de l'invention, de formule :



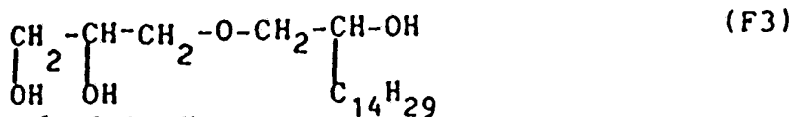
-C₂H₃O(CH₂OH)- représentant les structures suivantes prises en mélange ou séparément :



5



et



10

comportant une seule chaîne lipophile.

1) PREPARATION DES PHASES VESICULAIRES

Dans un bécher en verre, on pèse les produits suivants :

- amphiphile non-ionique 9,00 g
- 15 - cholestérol 5,25 g
- dicétylphosphate 0,75 g

On réalise le mélange de ces trois produits par fusion à la température de 100°C sous atmosphère d'azote. Puis, on ramène la température du mélange fondu à 90°C.

- 20 On ajoute 30 g d'eau déminéralisée et on homogénéise le mélange obtenu à la température de 90°C.

- i) A une première fraction du produit obtenu correspondant à 15 g de lipides, on ajoute de l'eau déminéralisée et on disperse à 70°C à l'aide d'un ultradisperseur de type "VIRTIS" pendant 4 minutes à la vitesse de 40000 t/min, de façon à obtenir une dispersion (c) de vésicules à 15 % en poids de lipides ; les vésicules ne sont pas chargées en produits actifs. On mesure ensuite la viscosité de la dispersion (c) de vésicules au moins 18 heures après sa fabrication.

- 30 ii) A une seconde fraction du produit obtenu correspondant à 15 g de lipides, on ajoute 5,57 g de glycérine et 24 g d'eau déminéralisée.

- A la température de 70°C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur du type "VIRTIS" pendant 4 minutes à la vitesse
- 35 de 40000 t/min.

On ajoute alors :

- 13,94 g d'une solution aqueuse à 20 % en poids de poly -alanine ;
- 9,3 g d'une solution aqueuse à 1 % en poids de lactate de monométhyl trisilanol vendu par la Société Jean D'AVEZ sous la
- 5 dénomination commerciale "LASILIUM" ;
- 0,56 g de stabilisateur constitué de diazolidinyl-urée vendue par la Société SUTTON sous la dénomination commerciale "GERMALL II" ;
- 0,56 g de stabilisateur constitué par un mélange de
- 10 méthylchloroisothiazolinone et de méthylisothiazolinone vendu par la Société ROHM et HAAS sous la dénomination commerciale "KATHON CG" dissous dans 1 g d'eau déminéralisée.

A la température de 40°C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur "VIRTIS" pendant 2 minutes à la vitesse de

15 40000 t/min.

On constate qu'avec le produit de formule (F3) ne faisant pas partie de l'invention, il n'est pas possible d'obtenir des vésicules dans les conditions utilisées.

Avec les autres composés, on obtient une dispersion (a) de

20 vésicules chargées en produits actifs, de tailles inférieures à 0,3 micron, dont on mesure la viscosité au moins 18 heures après la fabrication.

2) ADDITION D'UNE PHASE GRASSE POUR LA PREPARATION D'UNE CREME

On ajoute à la dispersion (a) de vésicules chargées en produits

25 actifs :

- 27,9 g d'huile de macadamia ; et
- 18,6 g d'huile de silicone volatile.

A la température de 30°C, on homogénéise le tout à l'aide d'un

30 ultradisperseur du type "VIRTIS" pendant 4 minutes à la vitesse de 40000 t/min. On obtient ainsi une crème (b) blanche épaisse, dont on mesure la viscosité au moins 18 heures après la fabrication.

Les résultats des différentes mesures de viscosité sont donnés dans le tableau I ci-après.

TABLEAU I

AMPHIPHILE NON-IONIQUE	NOMBRE DE CHAINES LIPOPHILES	VISCOSITE DE LA DISPERSION (a) (Pascals.secondes)	VISCOSITE DE LA DISPERSION (c) (Pascals.secondes)	VISCOSITE DE LA CREME (b) (Pascals.secondes)
$C_{16}H_{33}O-[C_2H_3O-(CH_2OH)]_3-H$	1	0,02	-	0,11
$C_{16}H_{33}O-[CH_2-CH(OH)-CH_2-O]_2-H$	1	0,02	2,4	0,15
$HO-[CH-CH_2]_n-OCH_2-CH(OH)-CH_2OH$ O-C ₁₆ H ₃₃	1,5 (ex 2) 2 (ex 1) 2 (ex 21) 2,5 (ex 3) 3 (ex 4)	0,2 1 0,3 0,4 0,13	- 2 - - -	0,60 0,66 0,94 2,33 3,75
$HO-[CH-CH_2]_{C_{14}H_{32}}O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$	2 (ex 17) 3 (ex 18)	0,10 0,70	- -	0,30 0,66
* Ne fait pas partie de l'invention				

Sur ce tableau, on constate que les dispersions de vésicules chargées en produits actifs préparées à partir d'amphiphiles à plusieurs chaînes grasses selon l'invention présentent une viscosité plus élevée que celles obtenues à partir de vésicules comportant des amphiphiles à une seule chaîne ; que la viscosité des mêmes vésicules non chargées en actif en solution dans l'eau est du même ordre de grandeur ; et que, par contre, la viscosité en présence d'une phase grasse est nettement plus élevée. Les composés amphiphiles à plusieurs chaînes lipophiles limitent donc dans les crèmes l'effet fluidifiant des actifs cosmétiques utilisés.

EXEMPLE 23 - Crème de jour anti-âge pour le visage

1ère phase : Préparation de la dispersion de vésicules

Dans un bécher de verre, on pèse les produits suivants :

- lipide amphiphile non-ionique de l'exemple 17..... 4,8 g
- 15 - cholestérol 2,8 g
- dicétylphosphate 0,4 g

On réalise le mélange des lipides par fusion à la température de 100°C sous atmosphère d'azote. Puis, on ramène la température du mélange fondu à 90°C. On ajoute 27,0 g d'eau déminéralisée et on homogénéise le mélange obtenu à la température de 90°C.

On ajoute alors les composés suivants :

- glycérine 3,0 g
- L-hydroxyproline..... 1,0 g
- D-panthénol 1,5 g
- 25 - guanosine 0,01 g
- conservateur q.s.
- solution aqueuse à 20 % de poly-β-alanine préparée selon le brevet FR-A-2508795 7,5 g
- polyphosphonate commercialisé sous la dénomination
- 30 "DEQUEST 2046" par la société MONSANTO
- CHEMICAL 0,8 g
- hydrolysate lactique commercialisé sous la dénomination "LACTOLAN LS" par la société
- LABORATOIRES SEROBIOLOGIQUES 5,0 g
- 35 - L-serine 0,2 g

A la température de 70°C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur de type "VIRTIS" pendant 4 minutes à la vitesse de 40000 t/min. On obtient ainsi une dispersion de vésicules.

2ème phase : Formulation de la crème

- 5 A la dispersion obtenue, on ajoute les substances suivantes :
- parahydroxybenzoate de propyle..... 0,05 g
 - huile de macadamia 7,0 g
 - concentrats naturels de tocophérols commercialisés par la société PROCHIMEX..... 4,0 g
 - 10 - 2-éthylhexyl méthoxy cinnamate commercialisé sous la dénomination de "PARSOL MCX" par la société GIVAUDAN..... 0,5 g
 - 2-hydroxy 4-méthoxy benzophénone commercialisée sous la dénomination "UVINUL M 40" par la société
 - 15 BASF 0,5 g
 - huile de silicone volatile 7,5 g
 - glycérides de vitamine F commercialisés par la société DUBOIS 3,0 g
 - solution aqueuse de superoxyde dismutase vendue par
 - 20 la société PENTAPHARM à 5000 unités par ml 1,0 g
 - parfum..... 0,2 g
 - acide polyacrylique réticulé commercialisé sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la société GOODRICH 0,5 g
 - 25 - parahydroxybenzoate de méthyle 0,2 g
 - L-lysine monohydrate 1,0 g
 - eau q.s.p 100,0 g

A la température de 40°C, on homogénéise le mélange à l'aide de l'ultradisperseur "VIRTIS" pendant 2 minutes à la vitesse de 40000 t/min. On obtient ainsi une crème ayant une viscosité de 6 pascals.secondes et un pH de 6,5.

Le lipide de l'exemple 17 peut être remplacé par ceux des exemples 1 ou 18.

EXEMPLE 24 : CREME DE JOUR HYDRATANTE POUR LE
35 VISAGE

On prépare la crème comme dans l'exemple 23.

Dans la 1ère phase, on prépare une dispersion de vésicules ayant la composition suivante :

- lipide amphiphile non-ionique de l'exemple 1 3,6 g
- 5 - cholestérol 2,1 g
- dicetyl phosphate 0,3 g
- acétate d'alpha tocophérol 0,3 g
- glycérine 5,0 g
- eau 35,0 g
- 10 - stabilisateur constitué par un mélange de
méthylchloroisothiazolinone et de méthylisothiazolinone
vendu par la Société ROHM et HAAS sous la
dénomination "KATHON CG" 0,05 g
- stabilisateur constitué de diazolidinyl-urée vendu par
15 la société SUTTON sous la dénomination
commerciale "GERMALL II" 0,3 g
- acide citrique 0,02 g
- eau 1,0 g

20 Dans la 2ème phase, on ajoute à la dispersion les composés suivants :

- huile de macadamia 10,0 g
- octyl dodecanol vendu sous la dénomination
"EUTANOL G" par la société HENKEL 5,0 g
- huile de silicone volatile 5,0 g
- 25 - 2-éthylhexyl méthoxy cinnamate commercialisé sous
la dénomination de "PARSOL MCX" par la Société
GIVAUDAN 0,5 g
- 2-hydroxy 4-méthoxy benzophénone commercialisée sous
la dénomination "UVINUL M 40" par la Société BASF 0,5 g
- 30 - paraoxybenzoate de propyle 0,05 g
- acide polyacrylique réticulé commercialisé sous la
dénomination "CARBOPOL 940" par la société
GOODRICH 0,5 g
- paraoxybenzoate de méthyle 0,2 g
- 35 - triéthanolamine 0,48 g

- eau qsp 100 g

EXEMPLE 25

On prépare un bâton de rouge à lèvres ayant la composition suivante :

- | | | |
|----|------------------------------------|--------|
| 5 | - ozokérite | 12,0 g |
| | - cire microcristalline | 4,0 g |
| | - cire de Candellila..... | 6,0 g |
| | - composé de l'exemple 9 | 5,0 g |
| | - huile de Jojoba..... | 10,0 g |
| 10 | - huile de ricin | 20,0 g |
| | - lanoline..... | 15,0 g |
| | - lanoline acétylée..... | 9,0 g |
| | - huile de vaseline..... | 9,0 g |
| | - D and C Red 7 calcium lake | 4,2 g |
| 15 | - D and C Red 7 barium lake | 2,3 g |
| | - FDC Yellow 5 | 0,8 g |
| | - bioxyde de titane | 2,5 g |
| | - butylhydroxytoluène | 0,2 g |
| | - parfum q.s. | |

- 20 On mélange les huiles à une température de 50 à 60°C. Les pigments et laques organiques sont broyés dans la phase huileuse.

On ajoute alors les cires fondues puis le parfum.

La composition est alors coulée dans un moule.

EXEMPLE 26

- 25 On prépare une émulsion eau-dans-l'huile de la façon suivante :

On mélange par chauffage à 80°C :

- | | |
|----|--|
| | - 25 g d'huile de paraffine |
| | - 2 g de monooléate de sorbitan polyoxyéthyléné à 20 moles d'O.E. vendu sous la dénomination "TWEEN 80" par la société ICI |
| 30 | - 2 g du composé de l'exemple 11. |

On ajoute lentement, sous agitation, 71 g d'eau distillée chauffée à 70°C. On laisse refroidir à température ambiante sous vive agitation pendant 10 minutes.

- 35 On obtient une émulsion eau-dans-l'huile fine, homogène et stable.

EXEMPLE 27 : BAUME APRES RASAGE

Dans un premier stade, on prépare une dispersion vésiculaire de la façon suivante :

On réalise par fusion à la température de 90 - 95°C, le mélange des produits suivants :

- lipide de l'exemple 17 1,9 g
- stéaroylglutamate mono sodique vendue sous la
dénomination d'"ACYL GLUTAMATE HS 11" par la
société AJINOMOTO 0,2 g
- 10 - cholestérol 1,9 g

On ajoute 8 g d'eau déminéralisée et on homogénéise le mélange obtenu.

Puis on ajoute, à température ambiante, les composés suivants :

- parahydroxybenzoate de méthyle 0,1 g
- 15 - diméthylol-1,3 diméthyl-5,5 hydantoïne vendu sous la
dénomination de "GLYDANT" par la Société GLYCO 0,055 g MA
- eau déminéralisée 12,0 g

On agite pour obtenir une dispersion de vésicules.

On ajoute les substances suivantes pour obtenir le baume :

- 20 - lanoline liquide protégée vendue sous la
dénomination de "STELLANOL" par la société STELLA ... 1,0 g
- mélange de polydiméthylsiloxane, α ω -dihydroxylé/
cyclotétradiméthyl siloxane / cyclopentadiméthyl
siloxane (14/48,2/37,8) vendu sous la dénomination
- 25 "DOW CORNING QCF2-1671" par la société DOW
CORNING 5,0 g
- parfum 0,5 g
- polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination de
"CARBOPOL 940" par la société GOODRICH 0,2 g
- 30 - triéthanolamine qs pH 6,5
- eau déminéralisée qsp 100,0 g

On constate que, dans le baume, les vésicules restent stables.

EXEMPLE 28 : CREME AUTO-BRONZANTE

On prépare, comme dans l'exemple 27, une crème contenant des vésicules de lipides non-ioniques ayant la composition suivante :

- lipide de l'exemple 17 3,8 g
 - cholestérol 3,8 g
 - stéaroylglutamate mono sodique vendu sous la
dénomination d'"ACYL GLUTAMATE HS 11" par la
 - 5 Société AJINOMOTO 0,4 g
 - eau déminéralisée 16,0 g
 - glycérine 2,0 g
 - dihydroxyacétone 5,0 g
 - conservateurs qs
 - 10 - eau déminéralisée 24,0 g
 - huile de vaseline vendue sous la dénomination de
"SIDEPALENE BC 15" par la Société GEERAERT
MATTHYS 15,0 g
 - parfum qs
 - 15 - hydroxyéthylcellulose hydrophobe vendue sous la
dénomination de "NATROSOL PLUS GRADE 330 CS"
par la société AQUALON 0,5 g
 - eau déminéralisée qsp 100,0 g
- On constate que les vésicules restent stables dans la crème.
- 20 Le lipide de l'exemple 17 pourrait être remplacé par celui de
l'exemple 1.

EXEMPLE 29 : CREME SOLAIRE

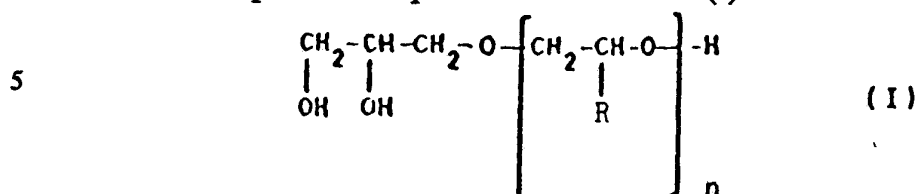
On prépare comme dans l'exemple 27, une crème contenant des
vésicules de lipides non-ioniques.

- 25 - lipide de l'exemple 1 4,8 g
- cholestérol 2,8 g
- stéaroylglutamate monosodique vendu sous la
dénomination d'"ACYL GLUTAMATE HS 11" par la
Société AJINOMOTO 0,4 g
- 30 - eau déminéralisée 16,0 g
- conservateurs qs
- eau déminéralisée 24,0 g
- huile de vaseline vendue sous la dénomination de
"SIDEPALENE BC 15" par la société GEERAERT
MATTHYS 15,0 g
- 35

- paraméthoxycinnamate de 2-éthylhexyle vendu sous la
dénomination "PARSOL MCX" par la Société
GIVAUDAN 4,0 g
 - 2-hydroxy 4-méthoxybenzophénone vendu sous la
5 dénomination "UVINUL M40" par la Société BASF 2,0 g
 - parfum qs
 - polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination
de "CARBOPOL 940" par la Société GOODRICH 0,4 g
 - eau déminéralisée qsp..... 100,0 g
- 10 On constate que, dans la crème, les vésicules restent stables.

REVENDICATIONS

1 - Composés amphiphiles non-ioniques dérivés du glycérol, caractérisés par le fait qu'ils ont la formule (I):



formule dans laquelle :

- R représente un radical pris dans le groupe formé par les radicaux alkyle ou alcényle, linéaires ou ramifiés, en C₄ - C₂₈ et leurs mélanges ou représente un groupement -CH₂A dans lequel A représente -OR', -SR' ou -O-C(=O)-R', R' représentant un radical hydrocarboné saturé ou insaturé et

- n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 6 et, lorsque R est -CH₂A, représente également une valeur égale à 2.

2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical hydrocarboné R' est un radical alkyle linéaire en C₈ - C₂₂, un radical alkyle ramifié en C₈ - C₃₆, un radical alcényle en C₁₈ ou un radical alkylaryle à chaîne alkyle linéaire ou ramifié en C₈ - C₁₆.

3 - Composé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que dans le radical alkylaryle le groupe aryle est un radical phényle.

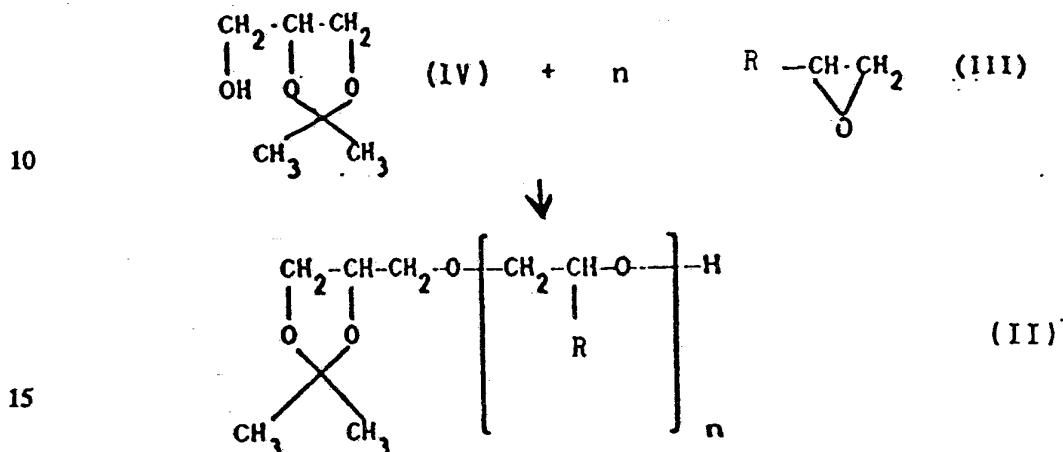
4 - Composé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le radical alcényle est un radical octadécène-9 yle ou octadécanediène 9,12 yle.

5 - Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical R représente un radical alkyle linéaire en C₁₄ - C₁₈ ou un groupement -CH₂A dans lequel A est OR', R' représentant un radical alkyle linéaire en C₁₀ - C₁₈ et n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 3 et, lorsque R représente -CH₂A est également égal à 2.

6 - Procédé de préparation de composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 5 par un procédé en deux stades avec formation de produit intermédiaire, caractérisé par le fait que :

- dans un premier stade, on fait réagir, en présence d'un catalyseur basique, de l'isopropylidèneglycérol de formule (IV) avec un époxyde de formule (III) dans lequel

R a la même signification que dans la formule (I), pour obtenir un (des) produit(s) intermédiaire(s) de formule (II) selon le schéma de réaction suivant :



R et n ayant la même signification que dans la formule (I) et

- dans un second stade, on hydrolyse le (les) produit(s) intermédiaire(s) de formule (II) obtenu(s) et l'on sépare le (les) composé(s) de formule (I) du mélange réactionnel.

7 - Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le fait que le catalyseur basique utilisé au premier stade est choisi dans le groupe formé par les métaux alcalins, les hydrures de métaux alcalins, les hydroxydes alcalins, les alcoolates alcalins et les fluorures de métaux alcalins.

8 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que le catalyseur basique est le tert-butylate de potassium.

9 - Procédé selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé par le fait que la quantité de catalyseur basique utilisée est comprise entre 4 et 40 % en moles par rapport à l'isopropylidèneglycérol de formule (IV).

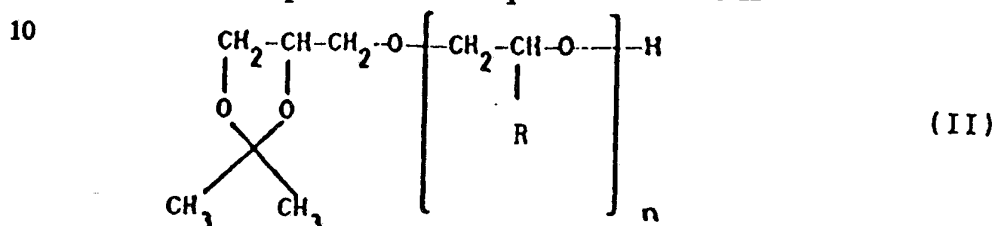
10 - Procédé selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisé par le fait qu'au premier stade, on mélange au moins une partie de

l'isopropylidèneglycérol de formule (IV) et le catalyseur basique sous atmosphère inerte, on chauffe à une température comprise entre 50 et 150°C et on ajoute l'époxyde de formule (III).

11 - Procédé selon l'une des revendications 6 à 11, caractérisé par le fait qu'au second stade, l'hydrolyse est effectuée en présence d'un catalyseur acide.

12 - Procédé selon l'une des revendications 8 à 12, caractérisé par le fait que l'on effectue l'hydrolyse en présence d'un solvant.

13 - Composés non-ioniques de formule II



15 formule dans laquelle R et n ont la même signification que dans la revendication .

14 - Composition cosmétique et/ou dermatopharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5.

20 15 - Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une composition huileuse, d'un gel, d'une cire, d'une émulsion eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau.

16 - Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle renferme également d'autres agents tensioactifs ioniques ou non-ioniques, des polymères naturels ou synthétiques, ioniques ou non-ioniques, des huiles ou des cires, des protéines plus ou moins hydrolysées, des épaississants, des nacrants, des émollients, des hydratants, des colorants, des agents réducteurs ou oxydants, des conservateurs, des parfums, des filtres anti-UV, des solvants, des propulseurs ou des produits actifs pharmaceutiques ou parapharmaceutiques.

17 - Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,5 à 50 % et, de préférence de 0,5 à 25 % de composé de formule (I).

18 - Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une émulsion huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile et qu'elle contient, en outre, des huiles ou cires et, éventuellement, d'autres agents tensioactifs émulsionnants différents de ceux de formule (I).

19 - Composition selon la revendication 18, caractérisée par le fait que l'autre agent tensioactif émulsionnant, est constitué par les acides gras ou alcools gras polyoxyéthylénés, les alkyléthers de polyglycérol, les esters d'acide gras et de sorbitan polyoxyéthylénés ou non, les esters d'acides gras et de sorbitol polyoxyéthylénés ou non, l'huile de ricin polyoxyéthylénée, les sels d'acides gras et d'amines ou de métaux polyvalents, les alkylsulfates polyoxyéthylénés ou non, et des alkylphosphates polyoxyéthylénés ou non.

20 - Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un actif cosmétique et/ou dermatopharmaceutique.

21 - Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle contient, dispersées dans une phase aqueuse D, des vésicules délimitées par un ou plusieurs feuilletts d'une phase lipidique contenant au moins un composé de formule I dans laquelle R représente un radical alkyle linéaire en C₁₄ - C₁₈ ou représente -CH₂A, A étant OR' et R' représentant un radical alkyle linéaire en C₁₀ - C₁₈ et n représente une valeur statistique moyenne $\bar{n}$ supérieure à 1 et au plus égale à 3 et, lorsque R est -CH₂A, est également égal à 2.

22 - Composition selon la revendication 21, caractérisée par le fait que dans la phase lipidique, aux lipides amphiphiles non-ioniques de formule I, sont associées d'autres lipides ioniques et/ou lipides non-ioniques.

23 - Composition selon l'une des revendications 21 ou 22, caractérisée par le fait que la phase lipidique des vésicules incorpore des additifs qui permettent de diminuer la perméabilité des vésicules et/ou des lipides chargés destinés à améliorer la stabilité des vésicules.

24 - Composition selon la revendication 23, caractérisée par le fait que les additifs ou les lipides chargés sont choisis dans le groupe formé par les stérols et leurs dérivés, les alcools et diols à longue chaîne, les amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne et leurs sels et dérivés ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcool gras.

25 - Composition selon l'une des revendications 21 à 24, caractérisée par le fait que les vésicules contiennent au moins un actif cosmétique et/ou dermopharmaceutique dans la phase lipidique et/ou dans la phase encapsulée.

26 - Composition selon l'une des revendications 21 à 25, caractérisée par le fait que la phase aqueuse de dispersion des vésicules contient au moins un actif cosmétique et/ou dermopharmaceutique hydrosoluble et/ou au moins un actif amphiphile.

27 - Composition selon la revendications 25, caractérisée par le fait que les parois des vésicules contiennent au moins un actif cosmétique et/ou dermopharmaceutique liposoluble.

28 - Composition selon l'une des revendications 21 à 27, caractérisée par le fait que la phase aqueuse de dispersion contient une dispersion de gouttelettes d'un liquide non miscible à l'eau.

29 - Composition selon la revendication 28, caractérisée par le fait que le liquide non miscible à l'eau contient au moins un actif cosmétique et/ou dermopharmaceutique liposoluble.

30 - Composition selon la revendication 28, caractérisée par le fait que le liquide non miscible à l'eau est choisi dans le groupe formé par les huiles animales ou végétales formées par des esters d'acides gras et de polyols, les huiles essentielles, naturelles ou synthétiques, les hydrocarbures halogénés, les silicones, les esters d'acide minéral et d'un alcool, les éthers et les polyéthers.

31 - Composition selon l'une des revendications 20 à 30, caractérisée par le fait que l'actif cosmétique et/ou dermopharmaceutique est choisi dans le groupe formé par les anti-

oxydants ou les anti-radicaux libres, les agents hydratants ou humectants, les agents monorégulateurs accélérateur de bronzage, les agents monorégulateurs dépigmentant, les agents de coloration de la peau, les liporégulateurs, les agents anti-vieillessement et anti-rides, les agents anti-UV, les agents kératolytiques, les emollients, les agents anti-inflammatoires, les agents rafraîchissants, les agents cicatrisants, les agents protecteurs vasculaire, les agents antibactériens, les agents antifongiques, les agents insectifuges, les agents antiperspirant, les agents déodorants, les agents anti-pelliculaires, les anti-chutes des cheveux, les colorants capillaires, les agents décolorants pour cheveux, les réducteurs pour permanente, les agents conditionneurs pour la peau et les cheveux.

32 - Composition selon l'une des revendications 14 à 32, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un additif de formulation n'ayant ni activité cosmétique, ni activité dermopharmaceutique.

33 - Composition selon la revendication 32, caractérisée par le fait que l'additif de formulation est choisi parmi les gélifiants, les polymères, les conservateurs, les colorants, les opacifiants et les parfums.

AVEC UNE REQUETE EN RECTIFICATION SELON LA REGLE 91.1.(f).

OBJET : Demande PCT/FR 91/00889
déposée le 13.11.1991 au nom de L'OREAL

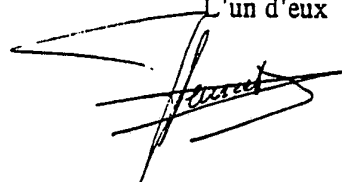
Messieurs,

Nous sollicitons de votre part la correction d'une erreur matérielle. A la page 36, ligne 24 les termes "et $\bar{n} = 2$ " ont été omis.

Cette correction est évidente au vu du mode opératoire selon lequel on utilise 0,1 mole d'isopropylidèneglycérol pour 0,2 mole de "VIKLOX 24-28" qui est un mélange d'époxydes de formule (III).

Nous vous prions d'agréer, Messieurs, l'expression de nos meilleurs sentiments.

Pour les Associés
L'un d'eux

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. L. L.', written over a horizontal line.

P.J. Page 36 modifiée (en trois exemplaires)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00889

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
IPC ⁵ : C07C 43/11; C07C 43/178; C07C 43/23; C07D 317/22; A61K 7/48		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC ⁵	C07C; C07D	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0283165 (PROCTER & GAMBLE) 21 September 1988 see the whole document	1-33

A	EP, A, 0066107 (KAO SOAP) 8 December 1982 see page 3, line 6 - page 4, line 7; page 11, line 5 - page 14, line 24; examples; claims	1-33

A	EP, A, 0071019 (KAO SOAP) 9 February 1983 see claims	1-33

A	GB, A, 2144122 (KAO SOAP) 27 February 1985 see claims	1-33

* Special categories of cited documents: ¹⁰ "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 "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		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
3 March 1992 (03.03.92)	12 March 1992 (12.03.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9100889
SA 53709**

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. 03/03/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0283165	21-09-88	US-A- 4976953	11-12-90
		JP-A- 63290812	28-11-88

EP-A-0066107	08-12-82	JP-C- 1454790	25-08-88
		JP-A- 57197236	03-12-82
		JP-B- 63002416	19-01-88

EP-A-0071019	09-02-83	JP-C- 1515898	24-08-89
		JP-A- 58013530	26-01-83
		JP-B- 63066297	20-12-88
		AT-T- E7688	15-06-84
		US-A- 4504464	12-03-85

GB-A-2144122	27-02-85	JP-B- 3031186	02-05-91
		JP-A- 60028944	14-02-85
		DE-A- 3427093	07-02-85
		FR-A, B 2549826	01-02-85
		US-A- 4576967	18-03-86

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 91/00289

I. CLASSIFICATION 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 C07C43/11; A61K7/48 C07C43/178; C07C43/23; C07D317/22		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07C ; C07D	
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 ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	EP,A,0 283 165 (PROCTER & GAMBLE) 21 Septembre 1988 voir le document en entier ---	1-33
A	EP,A,0 066 107 (KAO SOAP) 8 Décembre 1982 voir page 3, ligne 6 - page 4, ligne 7; page 11, ligne 5 - page 14, ligne 24; exemples; revendications ---	1-33
A	EP,A,0 071 019 (KAO SOAP) 9 Février 1983 voir revendications ---	1-33
A	GB,A,2 144 122 (KAO SOAP) 27 Février 1985 voir revendications ---	1-33
^o 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'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'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
03 MARS 1992		12 MAR 1992
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		ZERVAS B. <i>Brigitte Zervas</i>

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

FR 9100889
SA 53709

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. 03/03/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0283165	21-09-88	US-A- 4976953	11-12-90
		JP-A- 63290812	28-11-88
EP-A-0066107	08-12-82	JP-C- 1454790	25-08-88
		JP-A- 57197236	03-12-82
		JP-B- 63002416	19-01-88
EP-A-0071019	09-02-83	JP-C- 1515898	24-08-89
		JP-A- 58013530	26-01-83
		JP-B- 63066297	20-12-88
		AT-T- E7688	15-06-84
		US-A- 4504464	12-03-85
GB-A-2144122	27-02-85	JP-B- 3031186	02-05-91
		JP-A- 60028944	14-02-85
		DE-A- 3427093	07-02-85
		FR-A,B 2549826	01-02-85
		US-A- 4576967	18-03-86