

EXAMEN EUROPEEN DE QUALIFICATION 2012

Epreuve A(Ch)

Chimie

Cette épreuve contient :

- | | | |
|---|---------------------|---------------------|
| * | Lettre du demandeur | 2012/A(Ch)/FR/1-8 |
| * | Document D1 | 2012/A(Ch)/FR/9-10 |
| * | Document D2 | 2012/A(Ch)/FR/11-16 |



LETTRE DU DEMANDEUR

CosmeTech
Sunset boulevard 1234
Sun City

[001] Notre institut de recherche est spécialisé dans les cosmétiques. Ces derniers mois, nos recherches se sont concentrées sur le développement de nouveaux filtres UV. Nous avons maintenant découvert une nouvelle classe de composés, laquelle, à notre avis, vaut la peine d'être brevetée.

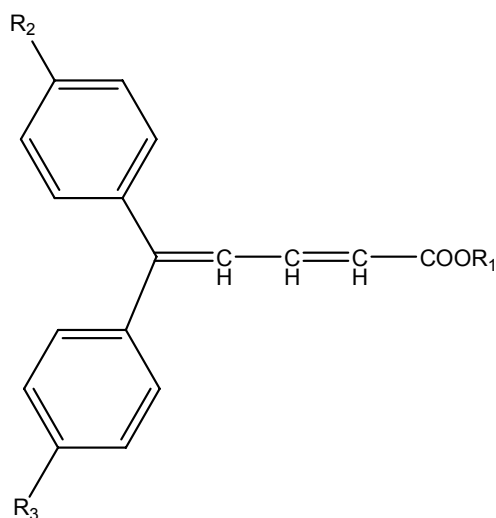
[002] Les écrans solaires sont des compositions cosmétiques qui absorbent les rayonnement ultraviolets (UV). Pour ce faire, on utilise généralement une combinaison de filtres UV-A et UV-B. Toutefois, un problème connu avec les écrans solaires conventionnels est que les filtres interagissent les uns avec les autres. Cela rend les compositions d'écrans solaires instables, et a pour conséquence que leurs propriétés protectrices diminuent considérablement avec le temps.

[003] Ces dernières années, des recherches ont été conduites pour obtenir des filtres UV ayant une stabilité améliorée. Dans ce contexte, la substitution par des groupes hydrophiles de composés à filtre UV connus a donné des écrans solaires plus stables. Ces composés sont solubles dans l'eau et sont donc facilement enlevés de la peau pendant le bain ou la transpiration.

[004] Nous venons d'identifier une nouvelle classe de composés organiques qui absorbent fortement les rayonnements UV-A. Contrairement à la plupart des filtres UV-A, les composés de formule (I) présentent une bonne stabilité quand ils sont utilisés en combinaison avec les filtres UV-B.



[005] Ces composés sont des dérivés du 4,4-diarylbutadiène de formule (I) :



dans lesquels

R_1 représente alkyle, cycloalkyle ou phényle, et

R_2 et R_3 indépendamment l'un de l'autre représentent H, alkyle, halogène, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, OH ou NH_2 .

[006] Nous avons constaté que les composés dans lesquels R_1 est un alkyle supérieur (par exemple R_1 est heptyle (C_7H_{15}), octyle (C_8H_{17}) ou décyle ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}$)) sont des liquides huileux qui s'enlèvent très difficilement au contact de l'eau douce ou de l'eau de mer.

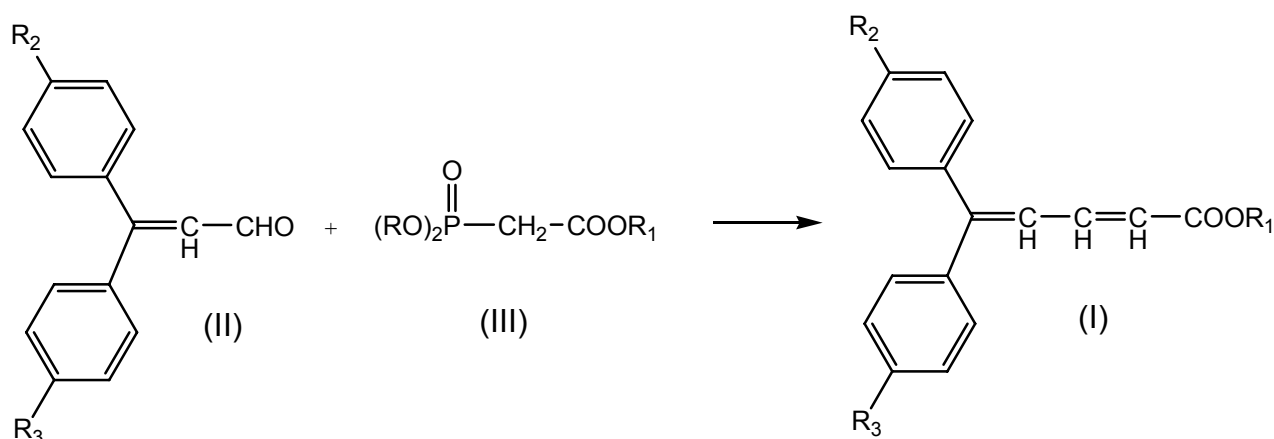
[007] Le terme "alkyle" désigne un groupe hydrocarboné linéaire ou ramifié contenant de 1 à 20, de préférence de 1 à 10, atomes de carbone. Le terme "alkyle supérieur" désigne les groupes alkyles contenant au moins 6 atomes de carbone (par exemple hexyle, heptyle, octyle ou décyle).

[008] Le terme "cycloalkyle" désigne un groupe hydrocarboné monocyclique saturé contenant de 3 à 10, de préférence de 3 à 6, atomes de carbone. De tels groupes sont par exemple le cyclopropyle, le cyclopentyle et le cyclohexyle.

[009] Les composés dans lesquels à la fois R_2 et R_3 sont $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ sont particulièrement préférés.

[010] On peut préparer les composés de formule (I) en faisant réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (III) dans lequel R est $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyle ou phényle.





[011] Les composés de formules (II) et (III) sont disponibles sur le marché, ou sont facilement obtenus par des méthodes connues. La réaction s'effectue en présence d'une base telle que NaH, NaOH ou LiOH. Les solvants préférés pour cette réaction sont les alcools tels que l'éthanol, les éthers tels que l'éther diéthylique, ou les hydrocarbures aromatiques tels que le toluène. Les températures de réaction utilisées de manière préférentielle sont de 0°C à 150°C, en particulier de 10°C à 100°C, et encore plus particulièrement de 20°C à 80°C. On mélange d'abord à 0°C le composé de formule (III) au solvant avant d'ajouter la base. Le composé de formule (II) est ensuite ajouté lentement et le mélange réactionnel est agité pendant une à deux heures à température ambiante. Le composé de formule (I) est extrait de manière conventionnelle. L'utilisation d'éthers comme solvants et/ou du LiOH comme base donne des rendements plus élevés.

[012] Les composés de formule (I) sont utilisés dans des compositions d'écrans solaires à une teneur allant de 0,01 % à 20 %, de préférence de 0,1 % à 10 %, en poids par rapport au poids total de la composition. La composition d'écran solaire doit contenir au moins une phase huileuse. Par conséquent, les huiles ou les émulsions huile dans eau et eau dans huile peuvent être utilisées. Ces émulsions peuvent être sous forme de crèmes, laits ou gels. Les émulsions eau dans huile sont préférées.

Bien que ce type de composition produise une sensation plus grasse, elle laisse un film plus résistant sur la peau. Lorsque des émulsions sont utilisées, la présence d'un émulsifiant est nécessaire. Des émulsifiants particulièrement efficaces sont choisis parmi les sesquioléates, les esters éthoxylés et les polysiloxanes (par exemple le cétyl diméthicone copolyol). L'émulsifiant représente généralement de 0,5 % à 20 % en poids, de préférence de 2 % à 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

[013] Les esters ou triglycérides, et en particulier les triglycérides d'acides gras en C₈-C₁₂ (par exemple "Miglyol 812"), sont typiquement employés en tant que phase huileuse. Les compositions doivent également contenir des additifs supplémentaires tels que stabilisants, épaississants et conservateurs. La teneur totale en additifs varie de 1 % à 80 % en poids, de préférence de 10 % à 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition. Comme exemples typiques de stabilisants pouvant être utilisés, on peut citer les sels métalliques d'acides gras tels que le stéarate de magnésium, le stéarate d'aluminium ou le stéarate de zinc. Des exemples d'épaississants conventionnels sont les acides polyacryliques réticulés, les polysaccharides, notamment la gomme de xanthane et la gomme de guar, les alcools gras (par exemple l'alcool cétylique), les polyacrylates et la polyvinylpyrrolidone. Des conservateurs appropriés sont choisis parmi une solution de formaldéhyde, les dérivés d'EDTA, ou les parabènes tels que le méthylparabène ou le propylparabène.

[014] Formulation d'un écran solaire type :

Filtre UV de formule (I)	2 - 7 % en poids
Filtre UV-B	2 - 7 % en poids
Conservateur	0,05 - 1,0 % en poids
Émulsifiant	4 - 8 % en poids
Épaississant	0,1 - 2 % en poids
Phase Huileuse	40 - 60 % en poids
Eau	15 - 51,85 % en poids



[015] Les compositions peuvent être obtenues par dissolution des composés de formule (I) dans une phase huileuse, ajout des additifs, chauffage, et finalement ajout d'eau sous agitation rapide.

[016] Les compositions peuvent également comprendre d'autres filtres UV-A et/ou UV-B choisis parmi l'acide salicylique, le camphre, la benzophénone ou l'acide p-aminobenzoïque (PABA). L'ajout d'un filtre UV-B résulte en une absorbance totale des rayonnements UV.



[017] Notre invention est illustrée par les exemples suivants :

[018] Exemple 1 :

Synthèse de composés de formule (I)

On ajoute de l'hydroxyde de lithium (LiOH) au composé de formule (III) (10 mmol, R = phényle) dans 50 ml d'éther diéthylique refroidi à 0°C. On agite le mélange pendant 15 minutes. On ajoute au goutte-à-goutte le composé de formule (II) (10 mmol) dans 10 ml d'éther. On agite le mélange réactionnel résultant à température ambiante pendant 1 heure, et on ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M. On extrait la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique. La phase organique est concentrée et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice pour donner le composé de formule (I).

[019] Les composés (1) à (11) testés ci-dessous ont été obtenus par cette méthode.

[020] Exemple 2 :

Les composés ont été testés pour leur photostabilité et leur solubilité dans l'huile. Leur absorbance a également été déterminée.

[021] Tests de photostabilité

Une solution à 3 % dans le Miglyol 812 du composé à analyser est préparée et irradiée pendant 12 heures avec un simulateur solaire à arc au xénon. Après la période d'irradiation, les échantillons sont analysés par comparaison des spectres d'absorption avant et après exposition. Un spectrophotomètre est utilisé pour déterminer l'absorbance. Les résultats sont indiqués en pourcentage de produit restant inchangé. Un résultat d'au moins 90 % indique que les composés peuvent être utilisés dans des compositions d'écrans solaires sans dégradation notable.

[022] Tests de solubilité

Le composé à tester est ajouté, au goutte-à-goutte et sous agitation, à 10 ml d'huile de ricin jusqu'à l'apparition d'une phase supplémentaire. Les composés sont classés solubles (S), peu solubles (PS) ou insolubles (IS).



[023] Mesure de l'absorbance

Une solution contenant le composé de formule (I) dans du Miglyol 812 est appliquée sur une plaque de quartz. Les spectres d'absorption UV sont enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre. Les résultats sont donnés sous la forme de $\lambda_{\max}$, la longueur d'onde à laquelle on observe l'absorbance maximale dans le spectre d'absorption.

Tous les composés absorbent dans la gamme des UV-A, c'est-à-dire entre 320 et 400 nm.

[024] Tableau 1

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	$\lambda_{\max}$ en nm	Stabilité en %	Solubilité
1	C ₅ H ₁₁	F	OH	359	66	PS
2	C ₇ H ₁₅	Si(CH ₃) ₃	Si(CH ₃) ₃	340	98	S
3	C ₈ H ₁₇	C ₂ H ₅	Si(CH ₃) ₃	335	97	S
4	phényle	F	Si(CH ₃) ₃	356	90	S
5	cyclohexyle	Si(CH ₃) ₃	CH ₃	376	95	S
6	C ₁₀ H ₂₁	Cl	Si(CH ₃) ₃	339	92	S
7	C ₈ H ₁₇	OH	NH ₂	325	30	IS
8	C ₂ H ₅	Si(CH ₃) ₃	H	350	97	IS
9	C ₇ H ₁₅	Si(CH ₃) ₃	C ₃ H ₇	340	95	S
10	C ₈ H ₁₇	C ₂ H ₅	H	334	60	S
11	C ₄ H ₉	F	Si(CH ₃) ₃	365	96	PS



[025] Les tests montrent que la présence d'au moins un groupe silyle (Si(CH₃)₃) est essentielle pour obtenir des filtres UV-A dotés d'un bon profil de stabilité.



[026] Exemple 3 :

Préparation de compositions cosmétiques

Composition (1) : Émulsion eau dans huile

Composé (3)	6 g
PABA (filtre UV-B)	2 g
Cétyl diméthicone copolyol (émulsifiant)	7 g
Miglyol 812	40 g
Alcool cétylique (épaississant)	1,5 g
Méthylparabène (conservateur)	0,2 g
Eau distillée	43,3 g

On prépare l'émulsion en dissolvant le composé (3) et le PABA dans du Miglyol 812. On ajoute l'émulsifiant, l'épaississant et le conservateur. On chauffe l'huile résultante à 80°C, et on ajoute de l'eau sous agitation rapide.

[027] Composition (2) : émulsion huile dans eau

Composé (6)	4 g
Benzophénone (filtre UV-B)	7 g
Cétyl diméthicone copolyol (émulsifiant)	7 g
Miglyol 812	60 g
Alcool cétylique (épaississant)	1 g
Méthylparabène (conservateur)	0,6 g
Eau distillée	20,4 g

On prépare l'émulsion en dissolvant le composé (6) et la benzophénone dans du Miglyol 812. On ajoute l'émulsifiant, l'épaississant et le conservateur. On chauffe l'huile résultante à 85°C, et on ajoute l'eau sous agitation rapide.

[028] La stabilité des composés de formule (I) en présence d'un filtre UV-B est déterminée dans les compositions ci-dessus.



[029] Tests de photostabilité pour écrans solaires

On pèse les compositions et on les place entre deux plaques de quartz. La quantité appliquée est de $0,5 \text{ mg/cm}^2$. On irradie les plaques à l'aide d'un simulateur solaire à arc au xénon pendant 30, 90 et 120 minutes. Après la période d'irradiation, les échantillons sont analysés par comparaison des spectres d'absorption avant et après exposition. Un spectrophotomètre est utilisé pour déterminer l'absorbance. L'aire sous la courbe (ASC) est déterminée avant et après l'exposition. Si le rapport $\text{ASC}_{\text{après}}/\text{ASC}_{\text{avant}}$ est supérieur à 0,80, l'écran solaire est jugé photostable.

[030] Tableau 2

	$\text{ASC}_{\text{après}}/\text{ASC}_{\text{avant}}$		
	30 min	90 min	120 min
Composition (1)	0,98	0,94	0,94
Composition (2)	0,99	0,95	0,93

[031] Comme le montre le tableau 2, les compositions ont une bonne photostabilité.

[032] Vous trouverez ci-joints les documents D1 et D2. Nous pensons qu'ils peuvent être pertinents pour notre invention.

[033] Un de nos employés compte présenter les résultats de nos recherches lors d'une conférence la semaine prochaine. Si j'ai bien compris, cela pourrait compromettre la délivrance d'un brevet. Veuillez donc à ce que la demande soit déposée dans les plus brefs délais.

[034] Notez que nous avons pour politique de ne pas payer de taxes de revendications.



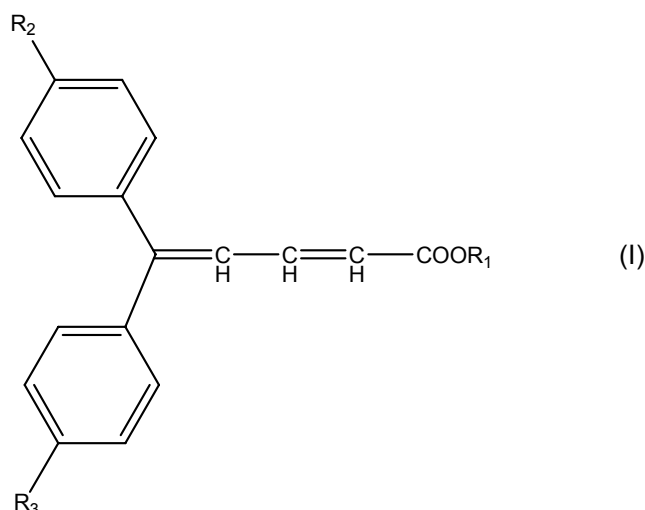
DOCUMENT D1

Advances in Polymers, 1969, 270-273

Réactions de copolymérisation des diarylbutadiènes

[001] Il est connu que les dérivés du butadiène réagissent avec le styrène pour donner des caoutchoucs dotés d'une bonne résistance à l'abrasion et d'une bonne stabilité au vieillissement. Ces caoutchoucs sont particulièrement utilisés dans les pneus de voitures. Nous avons maintenant découvert que les dérivés du butadiène ayant deux groupes aryles copolymérisent facilement avec le styrène pour donner des caoutchoucs durs dotés d'une excellente résistance aux hautes températures.

[002] Les composés sont des dérivés du 4,4-diarylbutadiène de formule (I) :

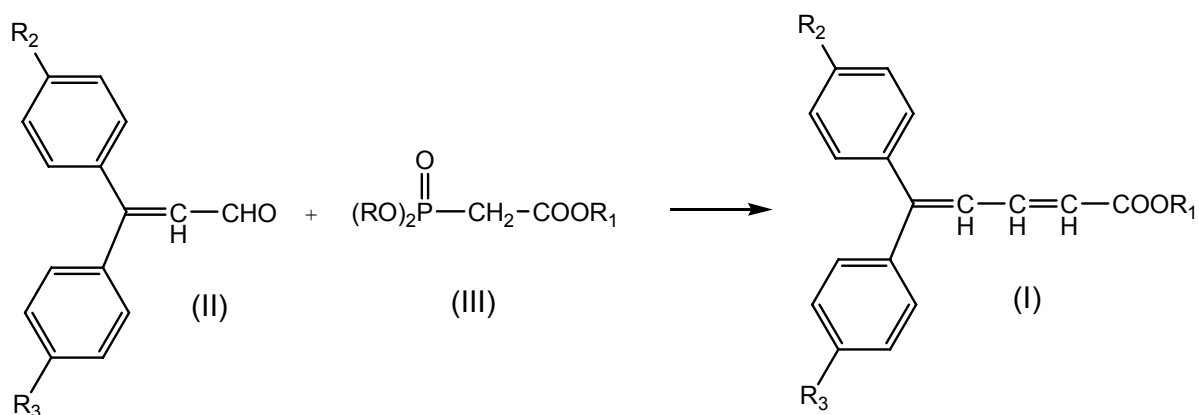


dans lesquels

R_1 représente C_3 - C_{10} -cycloalkyle ou phényle, et

R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, représentent H, C_1 - C_4 -alkyle, halogène, $Si(CH_3)_3$, OH ou NH_2 .

[003] On peut préparer les composés de formule (I) en faisant réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (III) dans lequel R est C₁-C₁₀-alkyle ou phényle. La réaction s'effectue en présence d'une base.



[004] Le procédé a été utilisé pour produire divers composés de formule (I). Les monomères obtenus sont lipophiles, et restent donc dans la phase huileuse pendant la réaction de polymérisation.

[005] Les copolymères sont préparés à partir de 180 g de composé de formule (I), 60 g de styrène, 200 ml d'Isopar M (phase huileuse), 1 g de dodécyle mercaptan (stabilisant), 10 g de savon en paillettes, 340 ml d'eau et 20 ml de solution de persulfate de potassium à 3 % (initiateur). La polymérisation dure dix heures et demie. On ajoute 5 g de phényl-p-naphthylamine en solution savonneuse au mélange réactionnel, et on coagule le polymère en ajoutant une solution aqueuse de sulfate de sodium et d'acide sulfurique. Le polymère est séché en dessiccateur. La conversion est de 85,5 %.

[006] Les copolymères dotés des propriétés les plus prometteuses ont été obtenus à partir d'un composé de formule (I), dans lequel R₁ est phényle, R₂ est méthyle et R₃ est Si(CH₃)₃. Ces copolymères présentent une bonne résistance à l'abrasion et une bonne stabilité au vieillissement, ainsi que des propriétés exceptionnelles à hautes températures.

[007] La copolymérisation d'autres composés de formule (I) avec le styrène a également donné des polymères caoutchouteux dotés de propriétés améliorées à l'abrasion et d'excellentes propriétés à hautes températures.

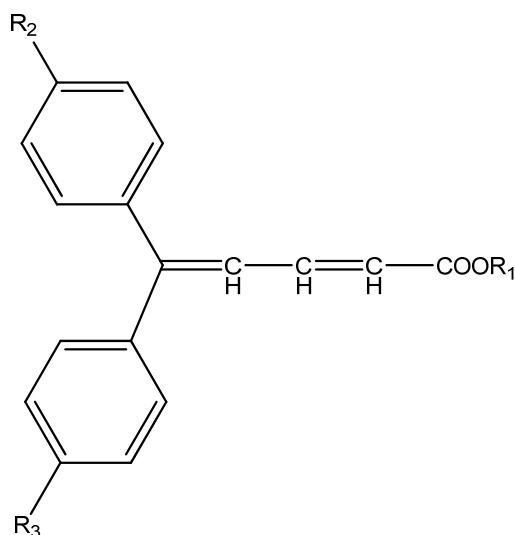


DOCUMENT D2

[001] L'invention porte sur de nouveaux dérivés du diarylbutadiène et leur utilisation comme filtres UV-A dans des compositions cosmétiques.

[002] Pour absorber la plupart des rayonnements UV, les écrans solaires modernes emploient une combinaison de filtres UV-A et UV-B. Au cours de la dernière décennie, des études ont montré que ces filtres peuvent interagir l'un avec l'autre entraînant ainsi une perte d'efficacité des écrans solaires. Nous avons constaté que les dérivés du butadiène avec deux substituants aryles sont d'excellents filtres UV-A dotés de propriétés exceptionnelles en terme de photostabilité.

[003] La présente invention a trait à des diarylbutadiènes de formule (I)



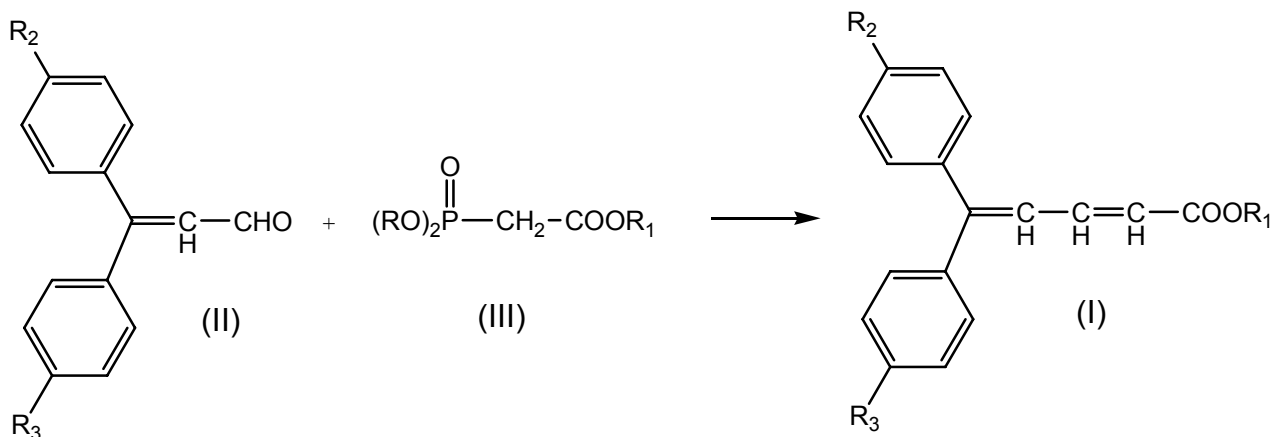
dans lequel

R_1 représente C_1 - C_4 -alkyle pouvant être substitué par OH, NH_2 ou COOH, et R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, représentent H, C_1 - C_4 -alkyle, halogène, $Si(CH_3)_3$, OH ou NH_2 .

[004] Des résultats particulièrement bons sont obtenus avec des composés dans lesquels R_1 est substitué par OH, NH_2 ou COOH.



[005] On peut préparer les composés de formule (I) en faisant réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (III) en présence d'une base, comme décrit dans *Applied Organic Chemistry*, 1995, pages 1748 - 1750.



où R est C_1 - C_{10} -alkyle ou phényle.

[006] La composition selon l'invention comprend de 0,1 à 10 % en poids, de préférence de 0,2 à 5 % en poids, de composé de formule (I). La composition comprend également des excipients cosmétiques appropriés. Les compositions sont généralement des émulsions. Lorsque des émulsions huile dans eau ou eau dans huile sont utilisées, la présence d'un émulsifiant est nécessaire. Des émulsifiants particulièrement efficaces sont choisis parmi les sesquioléates, les esters éthoxylés et les polysiloxanes (par exemple le cétyl diméthicone copolyol).



[007] Les compositions peuvent aussi comprendre d'autres additifs tels que des stabilisants, des épaississants, des conservateurs, des agents hydratants et des parfums. La teneur totale en additifs peut varier de 1 à 80 % en poids, de préférence de 10 à 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition. Des exemples classiques de stabilisants pouvant être utilisés sont les sels métalliques d'acides gras tels que le stéarate de magnésium, le stéarate d'aluminium ou le stéarate de zinc. Des exemples classiques d'épaississants sont les acides polyacryliques réticulés, les polysaccharides, notamment la gomme de xanthane et la gomme de guar, les alcools gras (par exemple l'alcool cétyle), les polyacrylates et la polyvinylpyrrolidone. Des conservateurs appropriés sont choisis parmi une solution de formaldéhyde, les dérivés d'EDTA, ou les parabènes tels que le méthylparabène ou le propylparabène. Les compositions peuvent également comprendre d'autres filtres UV-A et/ou d'autres filtres UV-B supplémentaires choisis parmi l'acide salicylique, le camphre, la benzophénone ou l'acide p-aminobenzoïque (PABA).

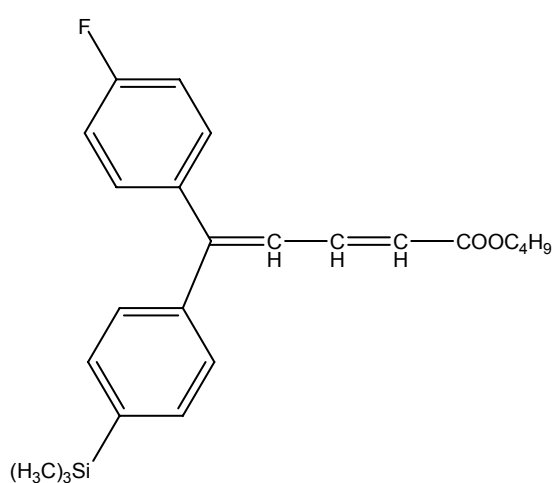
[008] Les compositions préférées sont les émulsions huile dans eau ou eau dans huile, la préférence allant aux émulsions huile dans eau. La phase huileuse est constituée d'esters ou de triglycérides, et particulièrement de triglycérides d'acides gras en C₈-C₁₂.

[009] Les composés revendiqués ont été préparés selon le procédé décrit dans *Applied Organic Chemistry*, 1995, pages 1748 - 1750.

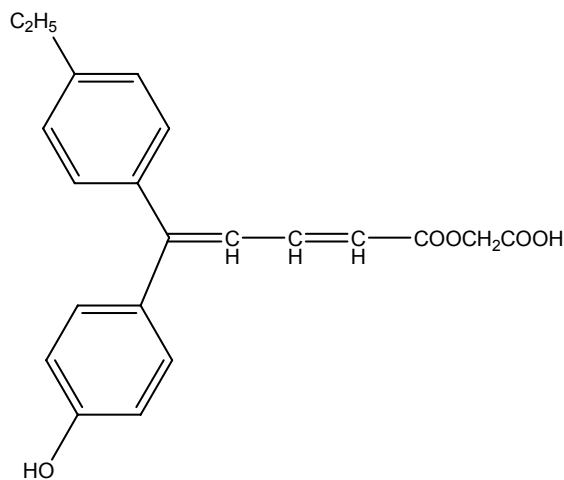
[010] Les composés ont été testés pour leur photostabilité. Leur absorbance a également été déterminée. Les composés selon l'invention absorbent dans la gamme des UV-A et leur photostabilité est de 80 % ou plus.



[011] Les composés (1) et (2) notamment ont des profils de stabilité excellents, avec une photostabilité de 94 % et 97 % respectivement.



Composé (1)



Composé (2)

[012] Les compositions peuvent être obtenues par des méthodes connues. Les compositions suivantes ont été préparées :

[013] Composition (1) : émulsion huile dans eau

Composé (1)	1 g
PABA (filtre UV-B)	2 g
Cétyl diméthicone copolyol (émulsifiant)	2 g
Miglyol 812 (phase huileuse)	12 g
Alcool cétylique (épaississant)	1,7 g
Méthylparabène (conservateur)	0,2 g
Eau distillée	81,1 g

On prépare l'émulsion en dissolvant le composé (1) et le PABA dans du Miglyol 812. On ajoute l'émulsifiant, l'épaississant et le conservateur. On chauffe l'huile résultante à 80°C, et on ajoute l'eau sous agitation rapide.



[014] Composition (2) : émulsion huile dans l'eau

Composé (2)	2 g
Benzophénone (filtre UV-B)	4 g
Cétyl diméthicone copolyol (émulsifiant)	4 g
Miglyol 812 (phase huileuse)	10 g
Alcool cétylique (épaississant)	1 g
Méthylparabène (conservateur)	0,6 g
Eau distillée	78,4 g

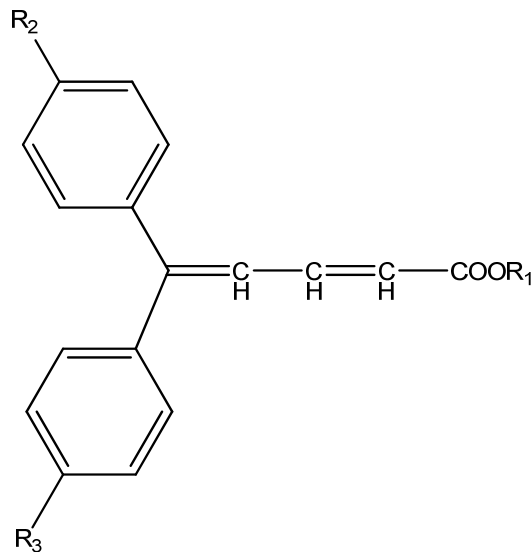
On prépare l'émulsion en dissolvant le composé (2) et la benzophénone dans du Miglyol 812. On ajoute l'émulsifiant, l'épaississant et le conservateur. On chauffe l'huile résultante à 80°C, et on ajoute l'eau sous agitation rapide.

[015] Les nouveaux composés peuvent être utilisés dans des produits formulés pour donner une sensation plus légère et moins grasse, comme les crèmes hydratantes cosmétiques d'usage quotidien.



Revendications

1. Composés de formule (I)



dans lesquels

R₁ représente C₁-C₄-alkyle pouvant être substitué par OH, NH₂ ou COOH, et R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, représentent H, C₁-C₄-alkyle, halogène, Si(CH₃)₃, OH ou NH₂.

2. Compositions cosmétiques comprenant au moins un composé selon la revendication 1, un émulsifiant, un stabilisant, un épaississant et un conservateur.

