

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 septembre 2013 (12.09.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/132083 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 8/11 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01)
A61K 8/14 (2006.01) A23L 1/00 (2006.01)
A61Q 90/00 (2009.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2013/054786
- (22) Date de dépôt international :
8 mars 2013 (08.03.2013)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
12 52115 8 mars 2012 (08.03.2012) FR
- (71) Déposant : CAPSUM [FR/FR]; Héliopolis - Bâtiment C 3
allée des Maraichers, F-13013 Marseille (FR).
- (72) Inventeurs : BIBETTE, Jérôme; 37 rue Henri Barbusse,
F-75005 Paris (FR). DELMAS, Thomas; Résidence Char-
treuse, 15 rue Marengo, 5^e étage, Bât B, F-13006 Marseille
(FR). SANTANACH CARRERAS, Enric; 17 promenade
Georges Pompidou, F-13008 Marseille (FR). ROLLAND,
Leslie; 37, rue Camille Desmoulins, F-94230 Cachan (FR).
- (74) Mandataires : DOMENEGO, Bertrand et al.; Cabinet
Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75009 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : DISPERSION CONTAINING DISPERSED BODIES, EACH COMPRISING AN INTERNAL DROP AND A MEMBRANE

(54) Titre : DISPERSION COMPRENANT DES CORPS DISPERSÉS, CHACUN COMPORTANT UNE GOUTTE INTERNE ET UNE MEMBRANE

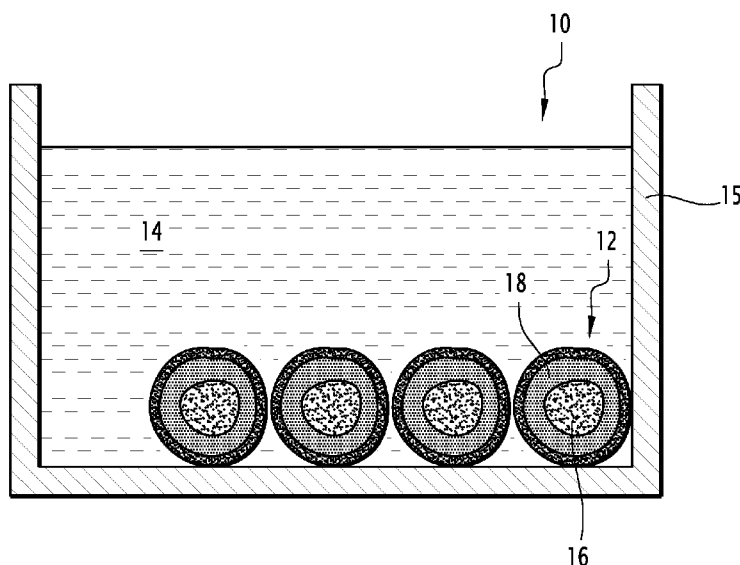


FIG. 1

(57) Abstract : The invention relates to a dispersion (10) containing a plurality of dispersed bodies (12) in a continuous phase (14). Each dispersed body (12) comprises an internal drop (16) receiving an active material (20). Each dispersed body (12) comprises, around the internal drop (16), a membrane (18) formed of an intermediate phase that is immiscible with the continuous phase (14) and totally surrounds the internal drop (16). Said dispersion is characterized in that the ratio R1 of the mean thickness (e) of the membrane (18) over the mean transverse dimension (Dc) of the active volume defined by the inner drop (16) and the membrane (18) is greater than 0.05 and is advantageously less than 0.5. Said dispersion is also characterized in that the ratio R2 of the partition coefficient of the active material (20), between the intermediate phase forming the membrane (18) and the internal phase forming the internal drop (16), over the viscosity of the membrane (18) is less than 1 s⁻¹/Pa⁻¹.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2013/132083 A1



Dispersion (10) comprenant une pluralité de corps (12) dispersés dans une phase continue (14), chaque corps dispersé (12) comportant une goutte interne (16) formée d'une phase interne miscible avec la phase continue (14), la goutte interne (16) recevant un produit actif (20), chaque corps dispersé (12) comportant, autour de la goutte interne (16), une membrane (18) formée d'une phase intermédiaire immiscible avec la phase continue (14) et entourant totalement la goutte interne (16), caractérisée en ce que le rapport R1 de l'épaisseur moyenne (e) de la membrane (18) sur la dimension transversale moyenne (Dc) du volume actif délimité par la goutte interne (16) et la membrane (18) est supérieur à 0,05, et est avantageusement inférieur à 0,5, et en ce que le rapport R2 du coefficient de partage du produit actif (20) entre la phase intermédiaire formant la membrane (18) et la phase interne formant la goutte interne (16) sur la viscosité de la membrane (18) est inférieur à $1 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$.

DISPERSION COMPRENANT DES CORPS DISPERSÉS, CHACUN COMPORTANT UNE GOUTTE INTERNE ET UNE MEMBRANE

La présente invention concerne une dispersion comprenant une pluralité de corps dispersés dans une phase continue, chaque corps dispersé comportant une goutte interne formée d'une phase interne, la goutte interne recevant un produit actif, chaque corps dispersé comportant, autour de la goutte interne, une membrane formée d'une phase intermédiaire et entourant totalement la goutte interne.

La dispersion selon l'invention est destinée à encapsuler de manière stable pendant une période de temps significative, par exemple supérieure à une semaine, un produit actif généralement miscible avec une phase continue, en vue de sa délivrance ultérieure et/ou de sa protection vis-à-vis de molécules présentes dans la phase externe.

Le produit actif est par exemple un produit actif cosmétique, un produit biologiquement actif ou un produit actif comestible.

Il est connu d'encapsuler des molécules susceptibles d'être instables au sein d'un milieu donné, dans des corps dispersés dans le milieu, afin de limiter le contact entre le milieu et la molécule avant l'utilisation de la molécule. Ceci permet de préserver l'activité de la molécule, tout en la délivrant directement dans un milieu adéquat.

A cet effet, des dispersions comprenant des particules microniques ou submicroniques ont été conçus, par exemple dans le domaine pharmaceutique, en particulier pour la délivrance d'agents anticancéreux par voie parentérale.

De telles dispersions présentent néanmoins une capacité d'encapsulation et de rétention qui peut être très limitée, en particulier lorsque le produit actif à encapsuler est hydrophile. En outre, les dispersions contenant les produits actifs peuvent être complexes à préparer et à formuler pour garantir un taux d'encapsulation satisfaisant et une stabilité dans le temps.

Un but de l'invention est de fournir une dispersion qui présente des propriétés de rétention et de stabilité améliorées, notamment pour des produits actifs hydrophiles, et qui soit néanmoins facile à fabriquer.

A cet effet, l'invention a pour objet une dispersion du type précité, caractérisée en ce que le rapport R1 de l'épaisseur moyenne de la membrane sur la dimension transversale moyenne du volume actif délimité par la goutte interne et la membrane est supérieur à 0,05, et est avantageusement inférieur à 0,5, et en ce que le rapport R2 du coefficient de partage du produit actif entre la phase intermédiaire formant la membrane et la phase interne formant la goutte interne sur la viscosité de la membrane est inférieur à $1 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$.

La dispersion selon l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes prise(s) isolément ou suivant toutes combinaisons techniquement possibles :

- 5 - le rapport R1 de l'épaisseur moyenne de la membrane sur la dimension transversale moyenne du volume actif est compris entre 0,08 et 0,45, notamment entre 0,1 et 0,4, et en ce que le rapport R2 du coefficient de partage du produit actif entre la membrane et la goutte interne sur la viscosité de la membrane est inférieur à $0,5 \text{ s} \cdot \text{Pa}^{-1}$, notamment inférieur à $0,2 \text{ s} \cdot \text{Pa}^{-1}$;
- 10 - le volume actif de chaque corps dispersé présente une dimension transversale moyenne supérieure à 0,5 mm, notamment comprise entre 1 mm et 5 mm ;
- la goutte interne est formée par une phase interne aqueuse, la membrane étant formée par une phase intermédiaire huileuse ;
- la phase huileuse est formée à base d'une huile choisie parmi le groupe comprenant les huiles de silicone, les huiles minérales, les esters d'acides gras et/ou
15 d'alcool gras, les huiles végétales, et les huiles compatibles avec les esters tels que les solvants apolaires, leurs mélanges et / ou leur forme gélifiée ;
- l'écart d'épaisseur de la membrane sur toute la surface externe de la goutte interne est inférieur à 30 % ;
- chaque corps dispersé comporte une enveloppe externe entourant la membrane,
20 l'enveloppe externe présentant une épaisseur inférieure à celle de la membrane ;
- l'enveloppe externe est formée d'une couche de polyélectrolyte gélifié ;
- le produit actif est choisi parmi un produit actif cosmétique, un produit biologiquement actif ou un produit actif comestible ou leurs mélanges ;
- la phase interne est miscible avec la phase continue ;
- 25 - la phase intermédiaire est immiscible avec la phase continue.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une dispersion telle que définie plus haut pour l'encapsulation d'un produit actif, notamment d'un produit actif cosmétique pendant une durée supérieure à une semaine, avantageusement supérieure à un mois.

Le terme « A est miscible avec B » signifie généralement que la solubilité de A
30 dans B est supérieure à 0,01 % en masse. A l'inverse, le terme « A est immiscible avec B » signifie que la solubilité de A dans B est inférieure à 0,05 % en masse.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre, donnée uniquement à titre d'exemple, et faite en se référant aux dessins annexés, sur
lesquels :

- 35 - la figure 1 est une vue schématique d'une première dispersion selon l'invention disposée dans un premier récipient ;

- la figure 2 est une vue agrandie d'un exemple de corps dispersé encapsulant un produit actif dans une dispersion selon l'invention ;

- la figure 3 est une vue schématique de côté, prise en coupe partielle d'un exemple de dispositif de fabrication de la dispersion visible sur la figure 1 ;

5 - la figure 4 est un graphe illustrant l'absorbance dans la phase continue dans une dispersion selon l'invention, dans laquelle un produit actif absorbant a été encapsulé dans la phase dispersée ;

- la figure 5 est une vue analogue à la figure 4 pour une dispersion selon l'invention contenant un autre produit actif absorbant ; et

10 - la figure 6 est un deuxième exemple d'un corps dispersé dans une dispersion selon l'invention.

Une première dispersion 10 selon l'invention est illustrée par la figure 1. La dispersion 10 comprend une pluralité de corps 12 dispersés et une phase continue 14 recevant les corps dispersés 12. La dispersion 10 est reçue dans un récipient 15.

15 Comme illustré par la figure 2, chaque corps dispersé 12 comporte une goutte interne 16 formée d'une phase interne miscible avec la phase continue 14 et une membrane 18 d'encapsulation liquide formée d'une phase intermédiaire, immiscible avec la phase continue 14.

La goutte interne 16 et la membrane 18 forment ensemble un volume actif.

20 Dans l'exemple représenté sur la figure 2, chaque corps dispersé 12 comporte avantageusement une enveloppe extérieure 19 entourant la membrane 18 du corps dispersé 12.

Selon l'invention, la dispersion 10 comporte au moins un produit actif 20 reçu dans la goutte interne 16, le produit 20 étant encapsulé dans le corps dispersé 12.

25 Dans un exemple avantageux, la phase continue 14 est une phase aqueuse. A cet effet, elle contient au moins 60 % en masse d'eau.

En variante, la phase continue 14 est visqueuse, pouvant se présenter sous la forme d'un gel ou d'une crème à base aqueuse présentant une viscosité supérieure à 1000 mPa.s. Cette viscosité est généralement comprise entre 2000 mPa.s et 20000 mPa.s notamment comprise entre 4000 mPa.s et 15000 mPa.s. Ces viscosités sont mesurées par la méthode suivante :

30 On utilise un viscosimètre de type Brookfield DV-II avec un mobile (Spindle) de taille (No.) 05. On place environ 150 g de solution dans un bécher de 250 ml de volume, ayant un diamètre d'environ 7 cm de façon à ce que la hauteur du volume occupée par les 150 g de solution soit suffisante pour arriver à la jauge marquée sur le mobile.

35

Ensuite, on démarre le viscosimètre sur une vitesse de 10 RPM et on attend que la valeur affichée sur l'écran soit stable.

Comme illustré par la figure 2, chaque corps dispersé 12 présente une forme sensiblement sphérique. Le volume actif formé par la goutte interne 16 et par la membrane 18 présente une dimension transversale moyenne D_c , supérieure à 0,5 mm, et inférieure à 8 mm, préférentiellement inférieure à 5 mm

Les corps dispersés 12 présentent avantageusement une distribution monodispersée. A cet égard, la polydispersité en taille des corps dispersés 12, mesurée par le coefficient de variation C_v constitué du rapport de l'écart type de la dimension transversale moyenne des corps dispersés 12 sur la moyenne de dimension transversale moyenne des corps dispersés 12 est inférieur à 10%, et notamment compris entre 1% et 5%.

Les dimensions transversales moyennes D_c de chaque corps dispersé 12 et du volume actif et la polydispersité sont mesurées avantageusement sur au moins sept corps 12 à l'aide du logiciel de traitement d'images « Image J » sur la base d'un cliché des corps dispersés 12 pris en vue de dessus avec un appareil photo numérique.

L'aire A de chaque corps 12 est déterminée à l'aide du logiciel « Image J » et la dimension transversale D_c moyenne est calculée en considérant que l'aire est un disque par l'équation $A = \pi (D_c/2)^2$.

La goutte interne 16 est avantageusement formée d'une phase miscible avec la phase continue 14. Dans l'exemple représenté sur les figures, la goutte interne 16 est formée d'une phase aqueuse comportant au moins 70% en masse d'eau.

La goutte interne 16 présente avantageusement une forme sphérique. En variante, la goutte interne 16 présente une forme elliptique ou ovoïde.

La viscosité de la phase interne 16 est par exemple inférieure à 50 000 mPa.s et de préférence inférieure à 30 000 mPa.s. Le cœur 40 est à base d'une phase majoritairement aqueuse ou au contraire d'une phase majoritairement huileuse.

Cette viscosité est avantageusement mesurée par la méthode décrite plus haut.

En variante, la phase interne peut être gélifiée dans le but d'y suspendre des particules solides (paillettes, nacres, particules d'oxydes métalliques ou minéral (silice, carbonates...)).

La pression osmotique dans la goutte interne 16 est sensiblement égale à la pression osmotique dans la phase externe 14.

Ainsi la différence de pression osmotique entre la goutte interne 16 et la phase externe 14 est inférieure à 10 % de la pression osmotique dans la goutte interne 16. Ces pressions osmotiques sont mesurées par la méthode suivante :

Un osmomètre est utilisé (par exemple le Cryoscopic Osmometer OSMOMAT 030 de chez Gonotec) pour mesurer la pression osmotique. Un échantillon de 50 µL de la phase continue, ou un échantillon de la phase interne extraite des capsules, est introduite dans un eppendorf de 1,5mL. Cet eppendorf est enclenché sur l'appareil. L'appareil refroidit alors l'échantillon jusqu'à cristalliser l'échantillon. La valeur obtenue de la température de cristallisation permet alors de mesurer la pression osmotique de l'échantillon en osmol/kg.

Comme indiqué plus haut, chaque goutte interne 16 peut contenir un ou plusieurs produits actifs 20 cosmétiques, biologiquement actifs, ou comestibles.

Dans une variante, la goutte interne 16 comprend un principe actif cosmétique tel que le hyaluronate de sodium ou d'autres molécules hydratantes/réparatrices, des vitamines, des enzymes, des actifs anti-rides, anti-âge, protecteurs/anti radicalaires, antioxydants, apaisants, adoucissants, anti irritants, tenseurs/lissants, émollients, amincissants, anti capitons, raffermissant, gainants, drainants, anti inflammatoires, dépigmentants, blanchissants, autobronzants, exfoliants, stimulant le renouvellement cellulaire ou stimulant la microcirculation cutanée, absorbants ou filtrants les UV, antipelliculaires.

La goutte interne 16, au-delà d'une solution simple, peut par exemple être une crème, une émulsion, une lotion, un gel et une huile pour la peau (mains, visage, pieds, etc.), un fond de teint (liquide, pâte) une préparation pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels, etc.), un produit de soins capillaires (teintures capillaires et décolorants), un produit de nettoyage (lotions, poudres, shampoings), un produit d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles), un produit de coiffage (lotions, laques, brillantines), un produit pour le rasage (savons, mousses, lotions, etc.), un produit destiné à être appliqué sur les lèvres, un produit solaire, un produit de bronzage sans soleil, un produit permettant de blanchir la peau, un produit antirides.

Dans une autre variante, la goutte interne 16 comprend un produit biologiquement actif choisi avantageusement parmi les anticoagulants, les anti-thrombogéniques, les agents anti-mitotiques, les agents anti-prolifération, antiadhésion, anti-migration, les promoteurs d'adhésion cellulaire, les facteurs de croissance, les molécules antiparasitaires, les anti-inflammatoires, les angiogéniques, les inhibiteurs de l'angiogenèse, les vitamines, les hormones, les protéines, les antifongiques, les molécules antimicrobiennes, les antiseptiques ou les antibiotiques.

En variante, la goutte interne 16 contient des agents réactifs tels que des protéines ou des réactifs destinés à former un bioréacteur, ou à former des cellules artificielles pour des implants.

Dans une autre variante, la goutte interne 16 contient un produit comestible. Les produits comestibles propres à être consommés par un être humain ou par un animal sont avantageusement des purées de légumes ou de fruits telles que la purée de mangue, de la purée de poire, de la purée de coco, de la crème d'oignons, de poireaux, de carottes, ou d'autres préparations pouvant mélanger plusieurs fruits ou légumes. En variante, il s'agit d'huiles telles qu'une huile alimentaire, du type huile d'olive, huile de soja, huile de grains de raisin, huile de tournesol, ou toute autre huile extraite des végétaux.

La goutte interne 16 peut comprendre également des excipients, tels que des épaississants, ou des modificateurs de rhéologie. Ces épaississants sont par exemple des polymères, des cross-polymères, des microgels, des gommes ou des protéines, dont des polysaccharides, des celluloses, des polyosides, des polymères et co-polymères à base de silicone, des particules colloïdales (silice, argiles, latex...).

La goutte interne 16 est macroscopique. Son volume est avantageusement compris entre 1 % et 75 % du volume total du corps dispersé 12 et est notamment compris entre 1 % en volume et 60% en volume total du volume du corps dispersé 12.

La membrane intermédiaire 18 est disposée autour de la goutte interne 16. La totalité de la surface externe de la goutte interne 16 est couverte de la membrane intermédiaire 18, de sorte que la goutte interne 16 ne comporte aucune région découverte.

Comme on l'a vu plus haut, la membrane intermédiaire 18 est immiscible avec la goutte interne 16. Ainsi, la solubilité de la membrane intermédiaire 18 dans la goutte interne 16 est inférieure à 0,05 % en masse, voire inférieure à 0,02% en masse.

Lorsque la phase continue 14 est aqueuse, la membrane 18 est par exemple formée d'une ou plusieurs huiles choisies parmi le groupe comprenant les huiles de silicone, les huiles minérales, les esters d'acides gras et/ou d'alcool gras, les huiles végétales, et les huiles compatibles avec les esters tels que les solvants apolaires. Ces huiles pouvant être utilisées seules, en mélange ou encore sous la forme gélifiée.

La membrane intermédiaire 18 peut ainsi également comprendre des excipients, tels que des épaississants, ou des modificateurs de rhéologie. Ces épaississants sont par exemple des polymères, des cross-polymères, des microgels, des gommes ou des protéines, dont des polysaccharides, des celluloses, des polyosides, des polymères et co-polymères à base de silicone, des particules colloïdales (silice, argiles, latex...).

La gélification d'huile végétale peut ainsi être réalisée à l'aide de Creagel Crystal SUN (Creation couleurs) ou encore Transgel 110PDI (Aiglon). Parallèlement, la gélification d'huile de silicone, par exemple le diméthicone, peut être réalisée par ajout

d'un gélifiant de type crosspolymer de silicone, par exemple le KSG 15 ou USG107A de Shin Etsu.

La membrane 18 présente une épaisseur sensiblement constante. Avantageusement, la variation d'épaisseur maximale de la membrane 18 est inférieure à 30% de l'épaisseur moyenne de la membrane 18.

Cette variation d'épaisseur est par exemple mesurée en prenant six mesures d'épaisseurs suivant trois axes perpendiculaires.

Le corps dispersé 12 comporte ainsi une structure isotrope. Ceci résulte également de l'équilibre de la pression osmotique entre l'extérieur du corps dispersé 12 et de la goutte interne 16.

L'épaisseur de la membrane 18 est par exemple comprise entre 0,1 mm et 3 mm, et notamment entre 0,3 mm et 2 mm.

Elle présente avantageusement une viscosité adaptée avec une contrainte seuil permettant la suspension sans crémage de la goutte interne 16 dans la membrane 18.

La membrane 18 présente généralement une viscosité inférieure à 200 000 mPa.s et notamment inférieure à 50 000 mPa.s, avantageusement inférieure à 30 000 mPa.s, telle que mesurée par la méthode décrite précédemment.

La membrane 18 est avantageusement liquide. Dans une variante, la membrane 18 est réalisée à base d'une phase thixotrope, qui est à l'état liquide et déstructurée lorsqu'elle s'écoule (durant le procédé de fabrication par exemple), mais qui est sensiblement solide ou gélifiée au repos.

Par « liquide lorsqu'elle s'écoule », on entend que le comportement de la phase intermédiaire est visqueux, c'est à dire que la déformation du matériau ne dépend pas seulement de la contrainte appliquée mais également de la durée pendant laquelle cette contrainte est appliquée. Une façon de caractériser ce comportement est par un test de fluage à l'aide d'un rhéomètre sur l'échantillon, on applique une contrainte caractéristique des écoulements mis en jeu pendant la fabrication et on trace la courbe de déformation en fonction du temps (données obtenus avec le logiciel du rhéomètre). Si la courbe a une pente non nulle aux temps longs (plus de 30 secondes), la phase intermédiaire peut être considérée comme étant liquide. Si cette pente est nulle, la phase intermédiaire peut être considérée comme étant solide.

Par « solide ou gélifiée au repos », on entend que le comportement de la phase intermédiaire solide ou gélifiée au repos, c'est à dire la déformation du matériau dépend seulement de la contrainte appliquée. Une façon de caractériser ce comportement est par un test de fluage à l'aide d'un rhéomètre, sur l'échantillon, on applique une contrainte caractéristique de celles subies par la membrane au repos en fonction du temps (données

obtenus avec le logiciel du rhéomètre). Si la courbe a une pente nulle aux temps longs (plus de 30 secondes), la phase intermédiaire peut être considérée comme étant solide. Si cette pente est non nulle, la phase intermédiaire peut être considérée comme étant liquide.

5 Dans une variante, la membrane 18 peut elle aussi contenir des produits actifs.

Enfin, l'ensemble des phases utilisées peuvent en outre contenir des molécules d'intérêt cosmétique tels que des actifs, des colorants, des stabilisants, des conservateurs, des agents modificateurs choisis parmi les agents de texture, de viscosité, de pH, de force osmotique ou des modificateurs d'indice de réfraction.

10 Selon l'invention, le rapport R1 de l'épaisseur moyenne e de la membrane 18 sur la dimension transversale moyenne D_c du volume actif formé par la goutte interne 16 et la membrane 18 est supérieur à 0,05. Ce rapport R1 est avantageusement compris entre 0,05 et 0,5, de préférence entre 0,08 et 0,45, et encore plus préférentiellement de 0,1 à 0,4.

15 Par ailleurs, le rapport R2 du coefficient de partage du produit actif 20 contenu dans la goutte interne 16, entre la membrane liquide 18 et la goutte interne 16, sur la viscosité de la membrane 18 est inférieur à $1 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$, et est notamment inférieur à 0,5, pour être encore plus préférentiellement inférieur à $0,2 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$.

20 Ainsi, dans un mode de réalisation préférentiel de l'invention, R1 est compris entre 0,05 et 0,5, et R2 est inférieur à $1 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$.

Dans un autre mode avantageux, R1 est compris entre 0,08 et 0,45, et R2 est inférieur à $0,5 \text{ Pa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Dans encore un autre mode préférentiel, R1 est compris entre 0,1 et 0,4, et R2 est inférieur à $0,2 \text{ Pa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

25 Les inventeurs ont constaté de manière particulièrement surprenante que les rapports R1 et R2 dans les gammes précitées conduisaient à une rétention particulièrement efficace du produit actif 20 contenu dans la goutte interne 16 par la membrane externe 18, en évitant le risque de fuite à travers la membrane 18.

30 La dimension transversale moyenne D_c du volume actif du corps dispersé 12 et l'épaisseur e de la membrane 18 peuvent être déterminées par la méthode suivante.

35 Les échantillons comprenant une dizaine de corps dispersés 12 sont déposées sur une plaque. Une caméra Vého Discovery VMS 001 reliée à un ordinateur est placée de manière à pouvoir observer l'échantillon par le dessus, et donc voir les corps 12 sur la plaque. La couleur de la plaque sera choisie de manière à obtenir le meilleur contraste entre les corps 12 et la plaque.

Le logiciel d'acquisition utilisé est Astra Image Webcam Video Grabber. Un cliché est alors enregistré afin de pouvoir mesurer l'aire du volume actif des corps 12 et l'aire correspondant aux gouttes internes des corps 12.

Les clichés enregistrés sont par la suite exploités avec ImageJ. Les mesures d'aire sont obtenues en pixels, puis converties en unités métriques grâce à l'utilisation d'un étalon. En considérant une forme sphérique, on peut alors déterminer des valeurs moyennes de D_c et e en moyennant les valeurs obtenues sur l'ensemble des corps 12 de l'échantillon caractérisé. A cet effet, les formules : Aire (volume interne) = $\Pi * (D_c/2)^2$ et Aire (gouttière interne) = $\Pi * (d_{\text{goutte interne}}/2)^2$ sont utilisées, ce qui permet d'en déduire D_c et $d_{\text{goutte interne}}$. e est calculé par la formule $2e = D_c - d_{\text{goutte interne}}$.

Le rapport du coefficient de partage C_p du produit actif 20 entre la membrane 18 et la goutte interne 16 est obtenu en déterminant le coefficient de partage de ce produit actif 20 entre une phase homologue à la phase intermédiaire constituant la membrane 18 et une phase homologue à la phase interne constituant la goutte interne 16. Le rapport C_p est calculé par l'équation suivante :

$$C_p = K = \frac{[\text{actif dans la phase membrane}]}{[\text{actif dans la phase interne}]}$$

En particulier, lorsque la goutte interne 16 est aqueuse et lorsque la membrane 18 est huileuse, le rapport C_p peut être estimé en utilisant le $\log P = \log K$ avec :

$$C_p = K = \frac{[\text{actif dans l'octanol}]}{[\text{actif dans l'eau}]}$$

Le $\log P$ (dit coefficient de partage octanol/eau d'une molécule) donne une estimation de l'hydrophobie de la molécule considérée et a l'avantage d'être référencé/tabulé et donc d'être facilement accessible pour la plupart des molécules classiques. De plus, la valeur du $\log P$ (= $\log(K)$) peut être évaluée simplement grâce à des logiciels de modélisation moléculaire facilement accessible sur internet comme par exemple sur www.molispiration.com, www.vcclab.org/lab/alogps/start.html ...

Une détermination expérimentale est possible par la méthode suivante : on pèse une quantité précise de l'actif et on la solubilise dans une des deux phases d'eau ou d'octanol. On met ensuite en contact sous agitation deux volumes équivalents des 2 phases. Les concentrations du produit actif dans chacune des deux phases sont ensuite menées après équilibre thermodynamique du système. Cette mesure de concentration peut par exemple être effectuée par mesure directe de l'absorbance, si la molécule absorbe la lumière, ou par chromatographie liquide. Cette mesure est effectuée par exemple à 22 °C.

Le coefficient K est alors déterminé expérimentalement par le rapport de la concentration de l'actif dans l'octanol sur celle dans l'eau.

A l'inverse, lorsque la phase interne constituant la goutte interne 16 est une phase huileuse et la phase intermédiaire constituant la membrane liquide est une phase aqueuse, le coefficient de partage C_p peut être estimé par le coefficient $\log P = \log K'$ avec $K' = 1/K = [\text{actif dans l'eau}] / [\text{actif dans l'octanol}]$.

5 La viscosité η de la membrane 18 est déterminée par la méthode suivante :

Pour mesurer la viscosité de la membrane, il est possible d'extraire avec une seringue la membrane 18 sur plusieurs corps 12, puis d'effectuer une mesure telle que décrite plus haut. En variante, les corps dispersés 12 sont mélangés et / ou détruits, et le mélange obtenu est centrifugé pour séparer la phase huileuse de la phase aqueuse. La phase (huileuse ou aqueuse) constituant la membrane 18 est alors récupérée, et une mesure de viscosité est effectuée comme décrit précédemment.

Dans le cas où la membrane 18 est huileuse, et dans le cas où la goutte interne 16 est aqueuse, le coefficient K est généralement inférieur à 1, notamment inférieur à 10^{-1} , de préférence inférieur à 10^{-2} et la viscosité de la membrane 18 est généralement comprise entre 0,001 Pa.s et 200 Pa.s, de préférence entre 0,01 Pa.s et 200 Pa.s.

A l'inverse dans le cas où la membrane 18 est aqueuse, et que la goutte interne 16 est huileuse, le coefficient K' est généralement inférieur à 1, notamment inférieur à 10^{-1} , de préférence inférieur à 10^{-2} . La viscosité de la membrane 18 est généralement comprise entre 0,001 Pa.s et 200 Pa.s, de préférence entre 0,01 Pa.s et 200 Pa.s..

20 Dans un mode de réalisation particulier, chaque corps dispersé 12 comporte une enveloppe extérieure 19 réalisée à base d'un polymère gélifié.

L'enveloppe extérieure 19 est avantageusement formée par une monocouche d'un matériau homogène gélifié.

L'enveloppe gélifiée 19 des corps 12 comprend un gel contenant de l'eau et au moins un polyélectrolyte réactif aux ions multivalents. L'enveloppe 19 peut contenir en outre un agent tensioactif.

Par « polyélectrolyte réactif aux ions polyvalents », on entend, au sens de la présente invention un polyélectrolyte susceptible de passer d'un état liquide dans une solution aqueuse à un état gélifié sous l'effet d'un contact avec une solution gélifiante contenant des ions multivalents tels que des ions d'un métal alcalino-terreux choisis par exemple parmi les ions calcium, les ions baryum, les ions magnésium.

Dans l'état liquide, les chaînes individuelles de polyélectrolyte sont sensiblement libres de s'écouler les unes par rapport aux autres. Une solution aqueuse de 2% en masse de polyélectrolyte présente alors un comportement purement visqueux aux gradients de cisaillement caractéristiques du procédé de mise en forme. La viscosité de cette solution à cisaillement nul est entre 50 mPa.s et 10000 mPa.s avantageusement

entre 3000 mPa.s et 7000 mPa.s, Cette viscosité aux gradients de cisaillements caractéristiques des écoulements mises en jeu lors de la fabrication des corps 12 est par exemple mesurée à l'aide d'un rhéomètre à contrainte, ou déformation, imposée à la température de fabrication, 25°C par exemple. Pour les mesures on utilisera une
5 géométrie cône-plan de diamètre compris entre 10 et 50 mm, et un angle du cône de 2° maximum.

Les chaînes individuelles de polyélectrolyte dans l'état liquide présentent avantageusement une masse molaire supérieure à 65000 g/moles.

Dans l'état gélifié, les chaînes individuelles de polyélectrolyte forment, avec les
10 ions multivalents, un réseau tridimensionnel cohérent qui retient le cœur liquide et empêche son écoulement. Les chaînes individuelles sont retenues les unes par rapport aux autres et ne peuvent pas s'écouler librement les unes par rapport aux autres. Dans cet état, la viscosité du gel formé est infinie. De plus, le gel a un seuil de contrainte à l'écoulement. Ce seuil de contrainte est supérieur à 0,05 Pa. Le gel possède également
15 un module d'élasticité non-nul et supérieur à 35 kPa.

Le gel tridimensionnel de polyélectrolyte contenu dans l'enveloppe 19 emprisonne de l'eau et l'agent tensioactif lorsqu'il est présent. La teneur massique du polyélectrolyte dans l'enveloppe 19 est par exemple comprise entre 0,5 % et 5 %.

Le polyélectrolyte est de préférence un polymère biocompatible inoffensif pour le
20 corps humain. Il est par exemple produit biologiquement.

Avantageusement, il est choisi parmi les polysaccharides, les polyélectrolytes de synthèse à base d'acrylates (polyacrylate de sodium, de lithium, de potassium ou d'ammonium, ou polyacrylamide), les polyélectrolytes de synthèse à base de sulfonates (poly(styrène sulfonate) de sodium, par exemple). Plus particulièrement, le polyélectrolyte
25 est choisi parmi un alginat d'alcalino-terreux, tel qu'un alginat de sodium ou un alginat de potassium, une gellane ou une pectine.

Les alginates sont produits à partir d'algues brunes appelées « laminaires », désignées par le terme anglais « sea weed ».

De tels alginates présentent avantageusement une teneur en α -L-gulonate
30 supérieure à environ 50%, de préférence supérieure à 55%, voire supérieure à 60%.

L'agent tensioactif, lorsqu'il est présent, est avantageusement un tensioactif anionique, un tensioactif nonionique, un tensioactif cationique ou un mélange de ceux-ci. La masse moléculaire de l'agent tensioactif est comprise entre 150 g/mol et 10000 g/mol, avantageusement entre 250 g/mol et 1500 g/mol.

Dans le cas où le tensioactif est un tensioactif anionique, il est par exemple choisi
35 parmi un alkylsulfate, un alkyle sulfonate, un alkylarylsulfonate, un alkylphosphate alcalin,

un dialkylsulfosuccinate, un sel d'alcalino-terreux d'acides gras saturés ou non. Ces tensioactifs présentent avantageusement au moins une chaîne hydrocarbonée hydrophobe présentant un nombre de carbones supérieur à 5, voire 10 et au moins un groupement anionique hydrophile, tel qu'un sulfate, un sulfonate ou un carboxylate lié à une extrémité de la chaîne hydrophobe.

Dans le cas où le tensioactif est un tensioactif cationique, il est par exemple choisi parmi un sel d'halogénure d'alkylpyridium ou d'alkylammonium comme le chlorure ou le bromure de n-éthylododecylammonium, le chlorure ou le bromure de cétylammonium (CTAB). Ces tensioactifs présentent avantageusement au moins une chaîne hydrocarbonée hydrophobe présentant un nombre de carbones supérieur à 5, voire 10 et au moins un groupement cationique hydrophile, tel qu'un cation d'ammonium quaternaire.

Dans le cas où le tensioactif est un tensioactif nonionique, il est par exemple choisi parmi des dérivés polyoxyéthylénés et/ou polyoxypropylénés des alcools gras, des acides gras, ou des alkylphénols, des arylphénols, ou parmi des alkyls glucosides, des polysorbates, des cocamides.

La teneur massique en agent tensioactif dans l'enveloppe est supérieure à 0,001% et est avantageusement supérieure à 0,1 %.

Dans cet exemple, l'enveloppe 19 est constituée exclusivement de polyélectrolyte, d'agent tensioactif lorsqu'il est présent, et d'eau. La somme des teneurs massiques en polyélectrolyte, en agent tensioactif, et en eau est alors égale à 100%.

L'enveloppe 19 est fine. A cet effet, le rapport volumique R_v du volume du cœur formé par la goutte interne 16 et la membrane 18 sur le volume de l'enveloppe 19 est supérieur à 2, et est notamment supérieur à 5. Ce rapport R_v est avantageusement inférieur à 50.

Le rapport R_v est par exemple compris entre 5 et 10.

Ainsi, l'épaisseur de l'enveloppe 19 est notamment inférieure à 0,3 mm, et est par exemple comprise entre 0,025 mm et 0,1 mm.

Comme illustré par la Figure 1, l'enveloppe 19 présente une tenue mécanique propre, notamment lorsqu'elle est disposée dans un liquide tel que de l'eau ou dans un gaz.

Ainsi, l'enveloppe 19 permet au corps 12 de résister à des contraintes en cisaillement et en compression. En particulier, la force maximale de résistance à la compression du corps 12 est avantageusement supérieure à 40 mN, notamment supérieure à 90 mN et peut dans certains cas être supérieure à 200 mN, par exemple comprise entre 400 mN et 600 mN.

Ainsi, pour une phase intermédiaire à base de carraghénanes, la force est de l'ordre de 50 mN, pour une phase intermédiaire à base de hyaluronate de sodium, la force peut être comprise entre 100 et 150 mN, pour une huile végétale, la force peut être par exemple comprise entre 150 et 200 mN et pour un crosspolymère, la force est comprise
5 entre 400 et 600 mN.

Cette force maximale de résistance à la compression est mesurée par la méthode suivante.

On dépose le corps 12 sur une balance de précision à l'aide d'un piston qui avance à une vitesse contrôlée (de l'ordre de 2 millimètres/mn). La balance est reliée à un
10 ordinateur avec un logiciel qui enregistre la masse en fonction du temps. La masse enregistrée augmente au fur et à mesure que le piston comprime le corps 12 jusqu'à ce que le corps 12 éclate.

La masse mesurée au maximum est multipliée par l'accélération de la pesanteur, pour obtenir la force correspondante.

15 Comme on l'a vu plus haut, l'enveloppe 19 recouvre totalement la membrane intermédiaire 18. La goutte interne 16 et la membrane 18 sont totalement confinées au sein de l'enveloppe 19.

La dispersion 10 est par exemple fabriquée par un procédé tel que décrit dans la demande française n° 1061404 de la Demanderesse. Ce procédé est par exemple mis en
20 œuvre dans un appareil 30 représenté sur la Figure 3.

Comme illustré sur cette Figure, l'appareil 30 comprend une double enveloppe extérieure 32 et un conduit interne 34 disposé dans la double enveloppe 32 afin de co-extruder une série de corps liquides 35. Chaque corps liquide 35 comporte une goutte interne 16, une membrane 18 entourant la goutte interne 16, la membrane 18 étant
25 revêtue d'une pellicule 36 d'une première solution 38 de polyélectrolyte non gélifié destiné à former l'enveloppe 19 après gélification.

L'appareil 30 comporte en outre un ensemble de gélification de la pellicule 36, formé dans cet exemple par un bain de gélification 42, disposé sous la double enveloppe 32, à l'écart de celle-ci, et un bain de rinçage et de stockage (non représenté).

30 L'appareil 30 comprend en outre des moyens 44 d'amenée de la première solution 38 dans la double enveloppe 32, des moyens 46 d'amenée d'une phase intermédiaire destinée à former la membrane 18 dans la double enveloppe 32 et des moyens 48 d'amenée d'une phase interne destinée à former la goutte interne 16 dans le conduit interne 34.

35 Dans cet exemple, la double enveloppe 32 comprend un tube extérieur 50 et un tube intermédiaire 52 disposés co-axialement dans le tube extérieur 50. Le tube extérieur

50 et le tube intérieur 52 délimitent entre eux une chambre annulaire 54 extérieure de circulation de la première solution 38. La chambre annulaire extérieure 54 est raccordée en amont aux moyens 44 d'amenée de première solution.

Le tube extérieur 50 et le tube intérieur 52 s'étendent suivant un axe vertical A-A'.
5 Ils débouchent vers le bas par une ouverture 56 de formation de chaque corps liquide 35.

Le conduit interne 34 est disposé dans le tube intermédiaire 52. Dans cet exemple, le conduit interne 34 est monté co-axialement dans le tube 52 le long de l'axe A-A'. Il définit, avec le tube intermédiaire 52, une chambre annulaire intermédiaire 58 raccordée en amont aux moyens d'amenée 46 de phase intermédiaire.

10 Le conduit interne 34 délimite en outre intérieurement une lumière 59 de circulation de phase interne raccordée en amont aux moyens d'amenée 48 de phase interne.

Dans cet exemple, la lumière 59 du conduit 34 débouche par une ouverture aval 60 de distribution de phase interne qui est située sensiblement au même niveau que
15 l'ouverture 56 de formation de gouttes. En variante, cette ouverture 60 est décalée axialement par rapport à l'ouverture 56.

L'angle formé par l'axe local du conduit interne 34, pris au niveau de l'ouverture aval 60 et du tube interne 52, pris au niveau de la même ouverture peut être compris entre 0° et 90°.

20 De même, la chambre annulaire intermédiaire 58 débouche avantageusement au même niveau que l'ouverture 56.

Les moyens d'amenée 44, 46, 48 comportent chacun par exemple un pousse seringue, une pompe péristaltique ou un autre système générateur de pression contrôlant le débit comme par exemple un pot à pression couplé d'un débitmètre et d'un système de
25 régulation du débit.

Un premier procédé de fabrication d'une série de corps 12 pour une dispersion 10 selon l'invention, mis en œuvre dans l'appareil 30, va maintenant être décrit.

Le procédé comprend une étape de formation d'au moins une goutte interne 16 de phase interne dans la phase intermédiaire, puis une étape de formation d'un corps liquide
30 35 constitué d'une membrane 18 de phase intermédiaire contenant la goutte interne 16. La membrane 18 est enrobée d'une pellicule 36 de première solution 38 par coextrusion dans l'appareil 30.

Le procédé comprend ensuite une étape de chute du corps liquide 35 à travers un volume d'air, et une étape de trempage du corps 35 dans le bain de gélification 42, suivie
35 par une étape de rinçage/stockage dans un bain de rinçage.

Initialement, la première solution 38 contenant du polyélectrolyte à gélifier, la solution de phase intermédiaire, et la solution de phase interne sont préparées et sont introduites respectivement dans les moyens 44 d'amenée de première solution 38, dans les moyens 46 d'amenée de phase intermédiaire et dans les moyens 48 d'amenée de phase interne.

Le produit actif 20 est reçu dans la phase interne.

En fonction du coefficient de partage du produit actif entre la phase interne et la phase intermédiaire, une phase intermédiaire de viscosité appropriée est choisie pour que le rapport $R2$ défini plus haut soit inférieur à $1 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$, ou dans les gammes définies plus haut.

Puis, les moyens 44, 46, 48 sont activés pour convoyer en continu de la phase interne dans la lumière 59 du conduit 34, de la phase intermédiaire dans la chambre annulaire intermédiaire 58 et de la solution 38 de polyélectrolyte à gélifier dans la chambre annulaire extérieure 54.

Dans le premier procédé selon l'invention, tel qu'illustré par la Figure 1, la goutte 16 de phase interne présente dans la phase intermédiaire se forme en même temps que la membrane 18 de phase intermédiaire couverte par la pellicule 36 de solution 38. Cette formation simultanée se déroule directement à la sortie de la double enveloppe 32, au niveau de l'ouverture 56.

Les débits respectifs de phase interne, de phase intermédiaire, et de solution de polyélectrolyte à gélifier sont choisis en fonction des dimensions respectives de la goutte interne 16, de la membrane 18 et de l'enveloppe 19 souhaitée. En particulier, ces débits sont commandés pour que le rapport $R1$ défini plus haut soit supérieur à 0,05 ou dans les gammes définies ci dessus.

Ainsi, le réglage relatif et indépendant des débits amenés permet de régler l'épaisseur de l'enveloppe 19, et la taille relative de la goutte 16 et de la membrane 18.

Au niveau de l'ouverture 56, un corps liquide 35 sensiblement sphérique constitué d'une membrane 18 contenant une goutte interne 16, la membrane 18 couverte d'une pellicule de solution 38 se forme progressivement.

La pellicule 36 de solution 38 entoure totalement la goutte intermédiaire 20. En outre, le polyélectrolyte contenu dans la solution 38 est maintenu dans son état liquide non gélifié.

Lorsque le poids du corps 35 est supérieur à sa force de retenue par capillarité sur la double enveloppe 32, le corps 35 se détache de la double enveloppe 32 et tombe dans le bain de gélification 42 par gravité, à travers un volume d'air. La pellicule 36 de solution à gélifier 38 entre alors au contact de la solution gélifiante contenue dans le bain 42.

Au contact des ions multivalents provenant du réactif gélifiant, les chaînes individuelles de polyélectrolyte présentes dans la solution 38 se raccordent les unes aux autres pour former un réseau réticulé qui emprisonne de l'eau et éventuellement l'agent tensio-actif contenu dans la solution 38.

5 Une enveloppe gélifiée 19 telle que définie plus haut et propre à retenir la membrane 18 et la goutte interne 16 est ainsi réalisée. L'enveloppe 19 présente une tenue mécanique propre, c'est-à-dire qu'elle est capable d'entourer totalement la membrane 18 et de la retenir pour l'empêcher de diffuser à travers l'enveloppe 19, même lorsque le corps 12 est disposé dans un gaz tel que l'air ambiant.

10 Ensuite, un autre corps 35 se forme à l'extrémité inférieure de la double enveloppe 32 et les étapes décrites précédemment sont reproduites pour ce corps 35.

Dans une variante avantageuse, représentée sur la figure 6, chaque corps dispersé 12 est dépourvu d'enveloppe extérieure 19. La membrane liquide 18 est directement au contact de la phase continue 14 dans toute sa surface extérieure. La goutte interne 16 est séparée de la phase continue 14 par la membrane 18.

Selon l'invention, les rapports R1 et R2 sont dans les gammes définies plus haut.

Dans cette variante, les corps 12 sont obtenus par exemple par dépolymérisation de l'enveloppe extérieure 19, après la formation du corps 12 telle que décrite dans le procédé de la figure 3.

20 Dans une variante, la phase continue 14 contient au moins un composé susceptible de réagir avec le produit actif 20 présent dans la goutte interne 16. La membrane 18 protège ainsi le produit actif 20 du contact avec ce composé.

Des exemples de réalisation de dispersion 10 selon l'invention vont maintenant être illustrés.

25 Dans un premier exemple, un corps dispersé 12 est fabriqué avec une goutte interne 16 aqueuse, une membrane intermédiaire 18 huileuse, de sorte que le rapport R1 est égal à 0,38.

Ceci est par exemple obtenu avec un corps dispersé 12 comportant un volume actif de diamètre moyen D_c égal à 4.35 mm et une épaisseur e de membrane 18 égale à 1.66 mm. Les corps 12 sont dispersés dans une phase continue aqueuse 14.

Le produit actif introduit dans la goutte interne 16 est formé par un polymère de dextran présentant une masse moléculaire de 2000 k Daltons.

35 Une membrane 18 de viscosité égale à 23200 mPa.s (à 10 tours par minute) et d'épaisseur égale à 1,66 mm est formée autour de la goutte interne 16. Cette membrane 18 est à base d'un mélange d'huile silicone (produit KF 96A-6cs (diméthicone) de Shin Etsu) (19% en masse) et d'un crosspolymer de silicone (produit KSG15 de Shin Etsu

formé d'un mélange de diméthicone, vinyl diméthicone crosspolymer et cyclopentasiloxane) (81% en masse).

Le coefficient de partage K du dextran, mesuré par le rapport de la concentration en dextran dans l'octanol sur le rapport de la concentration en dextran dans l'eau est inférieur à 10^{-2} . R2 est donc inférieur à $4,31 \times 10^{-4} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$.

Dans un deuxième exemple, une dispersion 10 comportant des corps dispersés 12 de structure identique à ceux du premier exemple est préparée. Toutefois, à la différence de la dispersion 10 du premier exemple, le produit actif est de l'albumine de sérum de bœuf. Cette protéine présente environ 580 acides aminés solubles en grande quantité dans l'eau pure, de poids moléculaire égal à 66,5 k Daltons.

Le coefficient de partage C_p de cette protéine est inférieur à 10^{-3} . Le rapport R2 est alors inférieur à 10^{-4} .

Les figures 4 et 5 illustrent respectivement le rapport de l'absorbance optique dans la phase continue 14 en fonction du temps pour respectivement, la dispersion du premier exemple contenant le dextran, et pour la dispersion du deuxième exemple contenant l'albumine de sérum de boeuf. Comme constaté sur ces figures, aucune fuite de produit actif n'est observée après plus d'une semaine à une température de 50°C.

A l'inverse, si la molécule contenue dans chaque corps 12 est de la Rhodamine B, présentant un poids moléculaire égal à 479 g/mol, et un coefficient de partition égal à 70,8, le rapport R2 est égal à 3,05 et une fuite est observée.

Grâce à l'invention qui vient d'être décrite, il est donc possible de disposer d'une dispersion 10 encapsulant de manière particulièrement efficace des produits actifs au cours du temps, notamment pour des durées supérieures à une semaine voire un mois, voire même six mois à température ambiante, par exemple à 22°C. Cet effet d'encapsulation est obtenu de manière surprenante par le choix de rapports R1 et R2 particulièrement adaptés. Les dispersions 10 sont simples à fabriquer et à manipuler du fait de la taille des corps dispersés.

Il résulte directement et sans ambiguïté de ce qui précède que l'homme du métier est en mesure de réaliser l'invention à partir d'un actif donné, en déterminant le coefficient de partage K attendu de l'actif entre une phase homologue à la phase intermédiaire destinée à constituer la membrane 18 et une phase homologue à une phase interne destinée à constituer la goutte interne 16.

Comme exposé plus haut, ce coefficient de partage K est par exemple déterminé à partir du coefficient $\log P$ correspondant au coefficient de partage octanol/eau de la molécule, qui est généralement tabulé, en référence à des conditions physico-chimiques

données (par exemple de pH, ou de température), qui correspondent à celles pouvant être utilisées pour la fabrication des corps dispersés 12.

5 En variante, une détermination expérimentale exposée plus haut peut être utilisée par l'homme du métier, notamment si les conditions physico-chimiques de fabrication des corps dispersés ne correspondent pas à celles définies dans les tables, si ces conditions physico-chimiques sont susceptibles de donner des coefficients de partage différents de ceux qui sont tabulés.

10 Une fois le coefficient de partage K déterminé, l'homme du métier peut naturellement et sans difficultés choisir la viscosité nécessaire pour la membrane 18, afin d'obtenir un rapport R_2 inférieur à $1 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$. Si besoin, la viscosité de la phase intermédiaire destinée à former la membrane 18 est réglée en ajoutant des additifs modifiant la viscosité, qui sont bien connus de l'homme du métier.

15 Il découle directement et sans ambiguïté de la description qui précède que la viscosité de la membrane 18 peut être déterminée à la même température que la température à laquelle la viscosité du polyélectrolyte destiné à constituer l'enveloppe extérieure 19 est déterminée, à savoir $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

20 Ceci étant fait, l'appareil 30 décrit plus haut permet, de manière connue, par l'intermédiaire du choix de la taille des ouvertures 56, 60 et d'un système de régulation du débit, de contrôler précisément l'épaisseur moyenne de la membrane 18 et la dimension transversale moyenne correspondante du volume actif délimité par la goutte interne 16 et par la membrane 18. L'homme du métier est en mesure d'effectuer les réglages nécessaires pour obtenir des corps 12 présentant un rapport R_1 supérieur à 0,05.

25 Par ailleurs, lorsqu'un mélange d'actifs doit être placé dans un corps dispersé 12, l'homme du métier peut reposer sur ses connaissances générales pour séparer le mélange, par exemple par chromatographie, notamment par chromatographie liquide haute pression. Ceci lui permet de caractériser ensuite le coefficient de partage K de chaque produit actif du mélange, comme exposé précédemment et d'ajuster ainsi la viscosité de la phase intermédiaire destinée à former la membrane afin d'obtenir un rapport R_2 inférieur à $1 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$ pour chaque produit actif du mélange.

30 Comme précisé plus haut, la membrane 18 est avantageusement liquide ou réalisée à base d'une phase thixotrope, sans être gélifiée.

REVENDICATIONS

1.- Dispersion (10) comprenant une pluralité de corps (12) dispersés dans une phase continue (14), chaque corps dispersé (12) comportant une goutte interne (16) formée d'une phase interne, la goutte interne (16) recevant un produit actif (20), chaque corps dispersé (12) comportant, autour de la goutte interne (16), une membrane (18) formée d'une phase intermédiaire et entourant totalement la goutte interne (16),

caractérisée en ce que le rapport R1 de l'épaisseur moyenne (e) de la membrane (18) sur la dimension transversale moyenne (Dc) du volume actif délimité par la goutte interne (16) et la membrane (18) est supérieur à 0,05, et est avantageusement inférieur à 0,5,

et en ce que le rapport R2 du coefficient de partage du produit actif (20) entre la phase intermédiaire formant la membrane (18) et la phase interne formant la goutte interne (16) sur la viscosité de la membrane (18) est inférieur à $1 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$.

2.- Dispersion (10) selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport R1 de l'épaisseur moyenne (e) de la membrane (18) sur la dimension transversale moyenne (Dc) du volume actif est compris entre 0,08 et 0,45, notamment entre 0,1 et 0,4.

et en ce que le rapport R2 du coefficient de partage du produit actif (20) entre la membrane (18) et la goutte interne (16) sur la viscosité de la membrane (18) est inférieur à $0,5 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$, notamment inférieur à $0,2 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$.

3.- Dispersion (10) selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le volume actif de chaque corps dispersé (12) présente une dimension transversale moyenne supérieure à 0,5 mm, notamment comprise entre 1 mm et 5 mm.

4.- Dispersion (10) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la goutte interne (16) est formée par une phase interne aqueuse, la membrane (18) étant formée par une phase intermédiaire huileuse.

5.- Dispersion (10) selon la revendication 4, caractérisée en ce que la phase huileuse est formée à base d'une huile choisie parmi le groupe comprenant les huiles de silicone, les huiles minérales, les esters d'acides gras et/ou d'alcool gras, les huiles végétales, et les huiles compatibles avec les esters tels que les solvants apolaires, leurs mélanges et / ou leur forme gélifiée.

6.- Dispersion (10) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'écart d'épaisseur (e) de la membrane (18) sur toute la surface externe de la goutte interne (16) est inférieur à 30 %.

7.- Dispersion (10) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que chaque corps dispersé (12) comporte une enveloppe externe (19)

entourant la membrane (18), l'enveloppe externe (19) présentant une épaisseur inférieure à celle de la membrane (18).

8.- Dispersion selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'enveloppe externe (19) est formée d'une couche de polyélectrolyte gélifié.

5 9.- Dispersion selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le produit actif (20) est choisi parmi un produit actif cosmétique, un produit biologiquement actif ou un produit actif comestible ou leurs mélanges.

10 10.- Dispersion selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la membrane (18) est liquide ou est réalisée à base d'une phase thixotrope.

11. Utilisation d'une dispersion (10) selon l'une quelconque des revendications précédentes pour l'encapsulation d'un produit actif (20) pour une durée supérieure à une semaine, avantageusement supérieure à un mois.

1/4

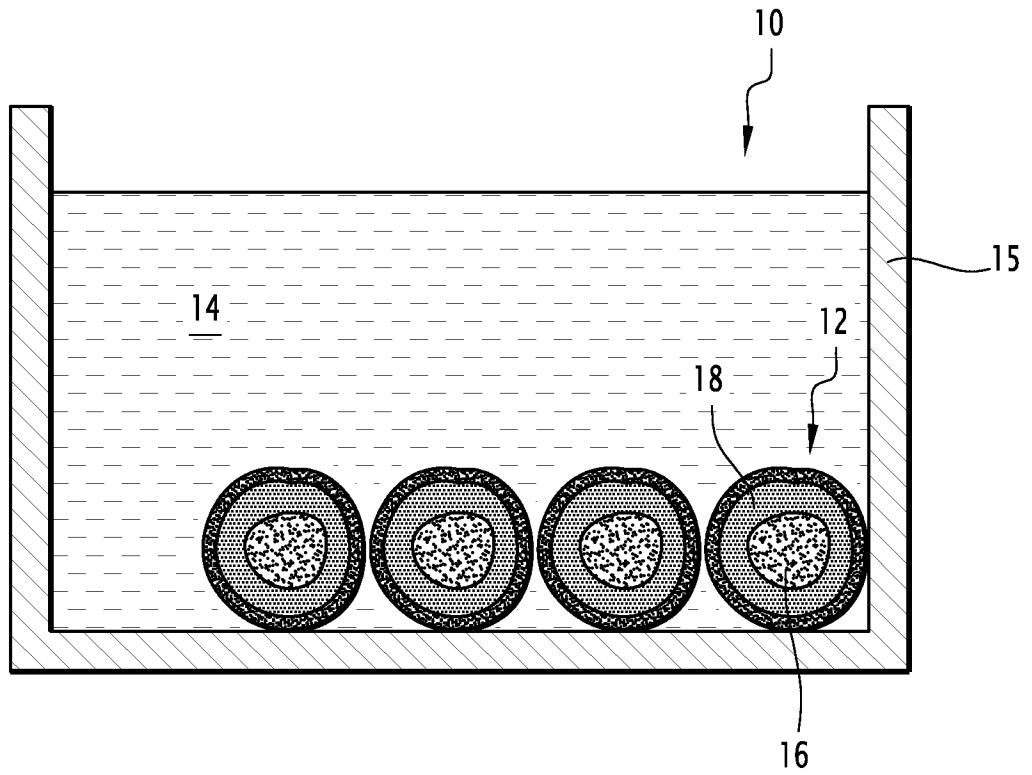


FIG. 1

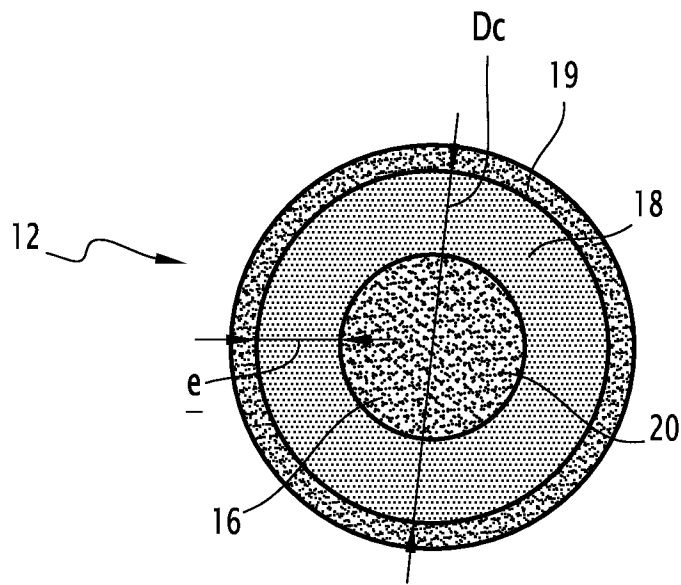


FIG. 2

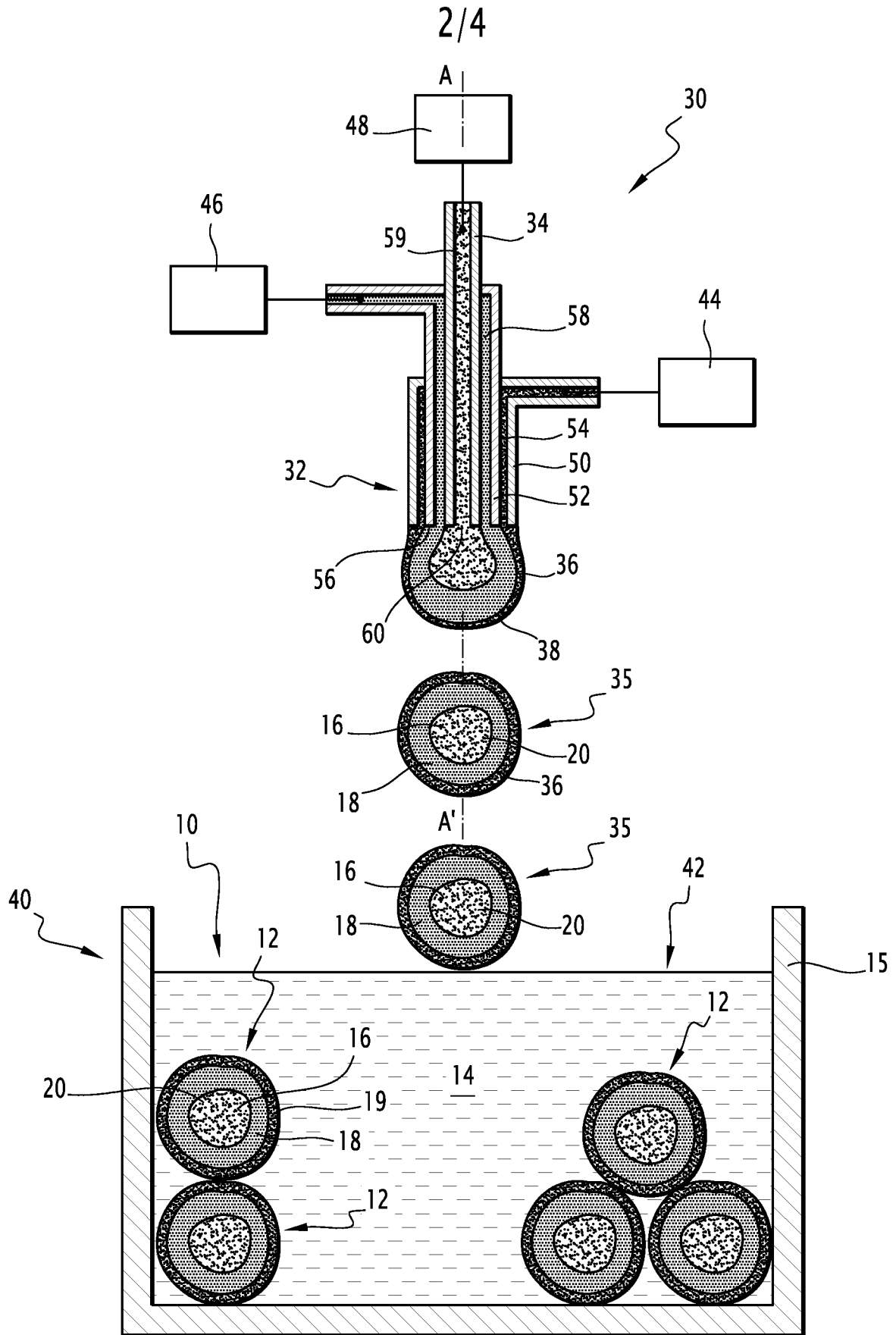


FIG.3

3/4

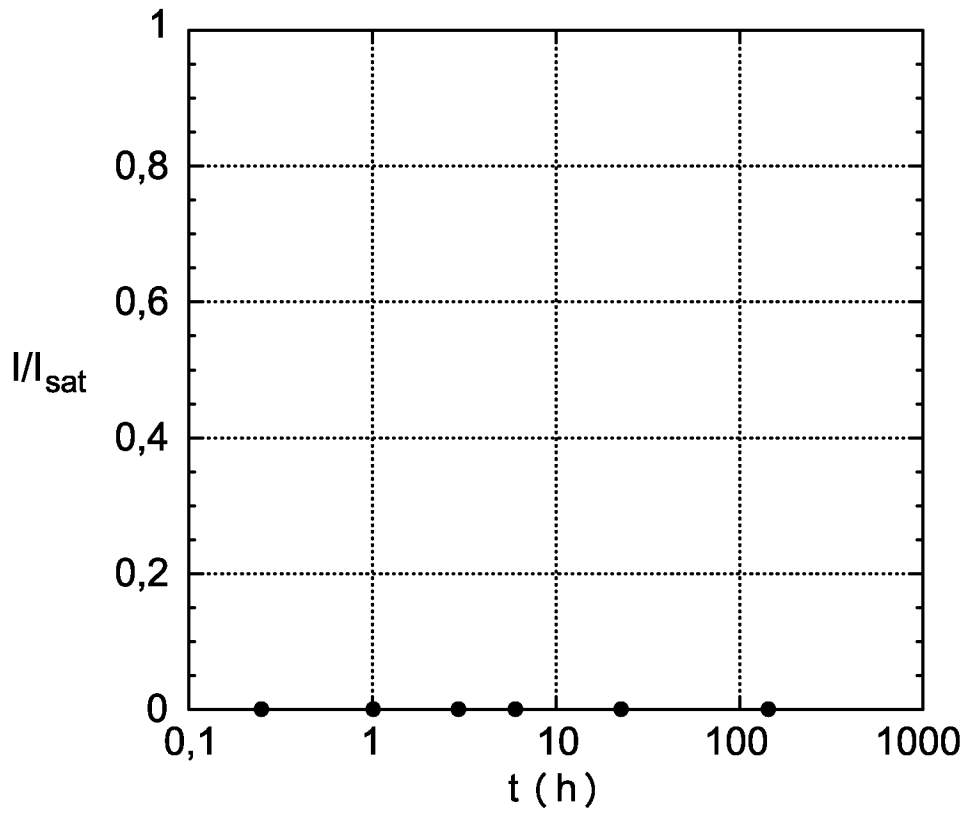


FIG.4

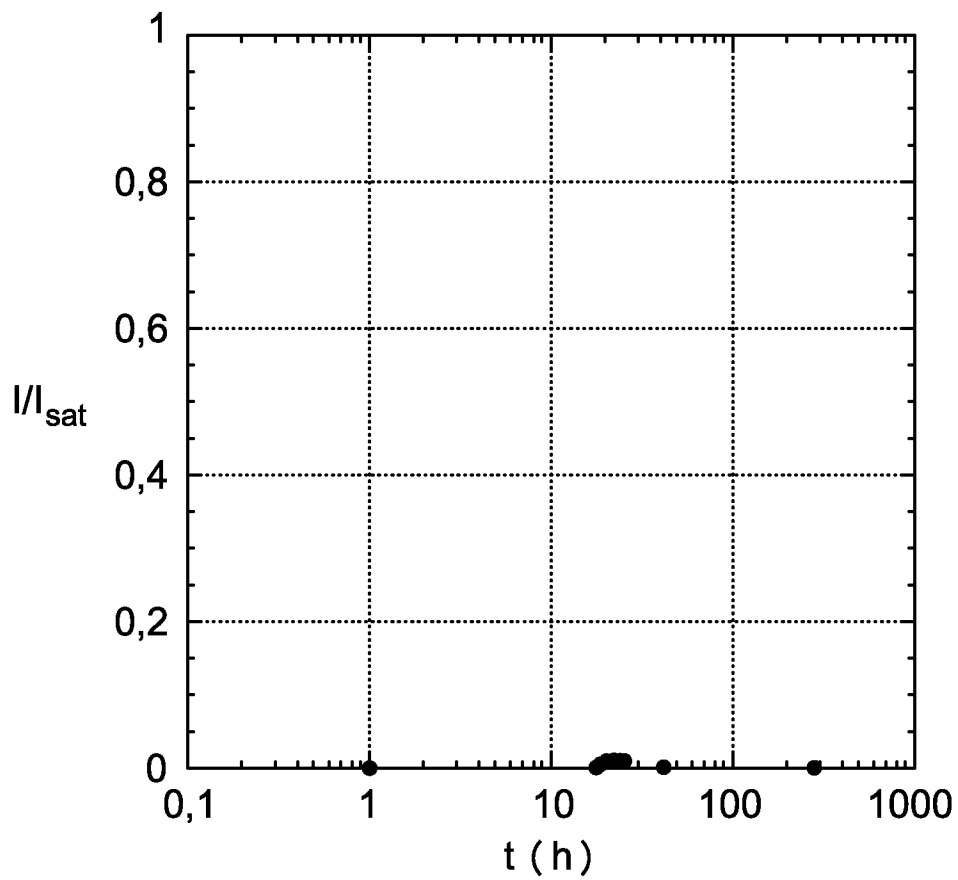


FIG.5

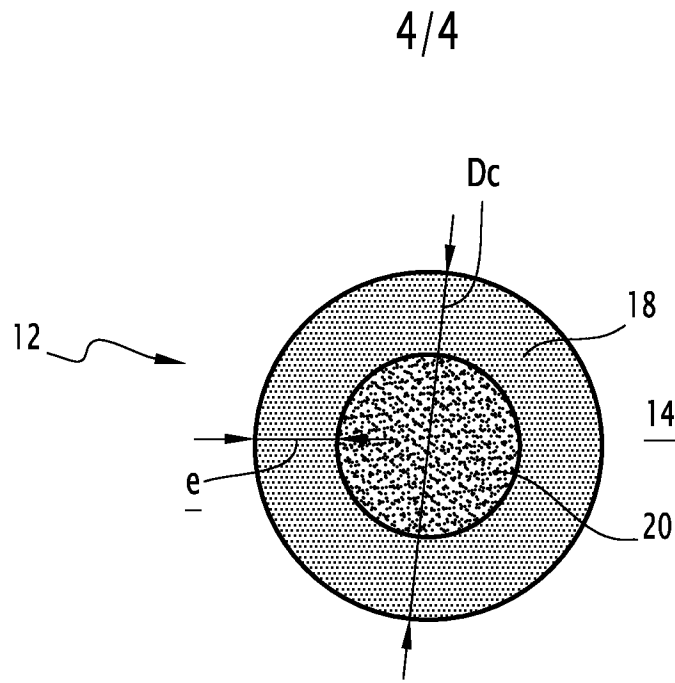


FIG.6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/054786

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K8/11 A61K8/14 A61Q90/00 A61K9/127 A23L1/00
 ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A23L A61K A61Q

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 525 731 A2 (MORISHITA JINTAN CO [JP]) 3 February 1993 (1993-02-03)	1-11
Y	figure 1 page 2 - page 3 page 6, line 4 - line 42 ----- -/--	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 26 March 2013	Date of mailing of the international search report 05/04/2013
---	---

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/054786

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/070602 A2 (FIRMENICH & CIE [CH]; OUALI LAHOSSINE [FR]; JACQUEMOND MARLENE [FR]) 24 June 2010 (2010-06-24)	1,2,4, 6-11
Y	page 1, line 1 - line 5 figures 1, 3b page 2, line 22 - line 25 page 3, line 20 - line 31 page 4, line 23 - line 29 page 6, line 17 - line 21 page 7, line 2 - line 32 page 8, line 3 - line 7 page 14, line 1 - line 4 page 15; table 1 page 16, line 10 - line 32	1-11
X	FR 2 939 012 A1 (CAPSUM [FR]) 4 June 2010 (2010-06-04)	1-3,6, 9-11
Y	claim 10; figures 1,2 page 4, line 14 - line 30 page 5, line 15 - line 18 page 7, line 9 - line 16 page 8, line 28 - page 16, line 15	1-11
X	FR 2 964 017 A1 (CAPSUM [FR]) 2 March 2012 (2012-03-02)	1,2,4,6, 9-11
Y	claim 11; figures 1,2 page 4, line 3 - line 12 page 5, line 28 - line 32 page 7, line 6 - page 13, line 2	1-11
X,P	WO 2012/089820 A1 (CAPSUM [FR]; SANTANACH CARRERAS ENRIC [FR]; PAFUMI YAN [FR]) 5 July 2012 (2012-07-05) cited in the application claim 1; figures 1,2 page 5, line 15 - line 20 page 13, line 1 - page 15, line 26 page 21 - page 25; examples 1-5 page 12, line 10 - line 11	1-3,6-11
A	HOWARD A BARNES: "Thixotropy- a review", JOURNAL OF NON-NEWTONIAN FLUID MECHANICS, ELSEVIER, NL, vol. 70, no. 1, 1 May 1997 (1997-05-01), pages 1-33, XP002659998, ISSN: 0377-0257, DOI: 10.1016/S0377-0257(97)00004-9	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/054786

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 0525731	A2	03-02-1993	CA 2074873 A1	01-02-1993
			DE 69222591 D1	13-11-1997
			DE 69222591 T2	12-02-1998
			EP 0525731 A2	03-02-1993
			JP 3313124 B2	12-08-2002
			JP H0531352 A	09-02-1993
			US 5330835 A	19-07-1994

WO 2010070602	A2	24-06-2010	CN 102256588 A	23-11-2011
			EP 2379047 A2	26-10-2011
			JP 2012512933 A	07-06-2012
			US 2011230390 A1	22-09-2011
			WO 2010070602 A2	24-06-2010

FR 2939012	A1	04-06-2010	CN 102300564 A	28-12-2011
			EP 2370066 A1	05-10-2011
			FR 2939012 A1	04-06-2010
			US 2012003285 A1	05-01-2012
			WO 2010063937 A1	10-06-2010

FR 2964017	A1	02-03-2012	NONE	

WO 2012089820	A1	05-07-2012	FR 2969907 A1	06-07-2012
			WO 2012089820 A1	05-07-2012

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2013/054786

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K8/11 A61K8/14 A61Q90/00 A61K9/127 A23L1/00 ADD.				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A23L A61K A61Q				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
X	EP 0 525 731 A2 (MORISHITA JINTAN CO [JP]) 3 février 1993 (1993-02-03)	1-11		
Y	figure 1 page 2 - page 3 page 6, ligne 4 - ligne 42 -----	1-11		
	-/--			
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe			
* Catégories spéciales de documents cités:				
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "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			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 26 mars 2013		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 05/04/2013		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Olausson Boulois, J		

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2010/070602 A2 (FIRMENICH & CIE [CH]; OUALI LAHOSSINE [FR]; JACQUEMOND MARLENE [FR]) 24 juin 2010 (2010-06-24)	1,2,4,6-11
Y	page 1, ligne 1 - ligne 5 figures 1, 3b page 2, ligne 22 - ligne 25 page 3, ligne 20 - ligne 31 page 4, ligne 23 - ligne 29 page 6, ligne 17 - ligne 21 page 7, ligne 2 - ligne 32 page 8, ligne 3 - ligne 7 page 14, ligne 1 - ligne 4 page 15; tableau 1 page 16, ligne 10 - ligne 32	1-11
X	FR 2 939 012 A1 (CAPSUM [FR]) 4 juin 2010 (2010-06-04)	1-3,6,9-11
Y	revendication 10; figures 1,2 page 4, ligne 14 - ligne 30 page 5, ligne 15 - ligne 18 page 7, ligne 9 - ligne 16 page 8, ligne 28 - page 16, ligne 15	1-11
X	FR 2 964 017 A1 (CAPSUM [FR]) 2 mars 2012 (2012-03-02)	1,2,4,6,9-11
Y	revendication 11; figures 1,2 page 4, ligne 3 - ligne 12 page 5, ligne 28 - ligne 32 page 7, ligne 6 - page 13, ligne 2	1-11
X,P	WO 2012/089820 A1 (CAPSUM [FR]; SANTANACH CARRERAS ENRIC [FR]; PAFUMI YAN [FR]) 5 juillet 2012 (2012-07-05) cité dans la demande revendication 1; figures 1,2 page 5, ligne 15 - ligne 20 page 13, ligne 1 - page 15, ligne 26 page 21 - page 25; exemples 1-5 page 12, ligne 10 - ligne 11	1-3,6-11
A	HOWARD A BARNES: "Thixotropy- a review", JOURNAL OF NON-NEWTONIAN FLUID MECHANICS, ELSEVIER, NL, vol. 70, no. 1, 1 mai 1997 (1997-05-01), pages 1-33, XP002659998, ISSN: 0377-0257, DOI: 10.1016/S0377-0257(97)00004-9	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2013/054786

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0525731	A2	03-02-1993	CA 2074873 A1	01-02-1993
			DE 69222591 D1	13-11-1997
			DE 69222591 T2	12-02-1998
			EP 0525731 A2	03-02-1993
			JP 3313124 B2	12-08-2002
			JP H0531352 A	09-02-1993
			US 5330835 A	19-07-1994

WO 2010070602	A2	24-06-2010	CN 102256588 A	23-11-2011
			EP 2379047 A2	26-10-2011
			JP 2012512933 A	07-06-2012
			US 2011230390 A1	22-09-2011
			WO 2010070602 A2	24-06-2010

FR 2939012	A1	04-06-2010	CN 102300564 A	28-12-2011
			EP 2370066 A1	05-10-2011
			FR 2939012 A1	04-06-2010
			US 2012003285 A1	05-01-2012
			WO 2010063937 A1	10-06-2010

FR 2964017	A1	02-03-2012	AUCUN	

WO 2012089820	A1	05-07-2012	FR 2969907 A1	06-07-2012
			WO 2012089820 A1	05-07-2012
