RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 490 504**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 80 20499**

(54) **Procédé d'obtention de dispersions stables dans une phase aqueuse d'au moins une phase liquide non miscible à l'eau et dispersions correspondantes.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). B 01 F 17/00.

(22) Date de dépôt..... 24 septembre 1980.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 12 du 26-3-1982.

(71) Déposant : Société anonyme dite : L'OREAL, résidant en France.

(72) Invention de : Rose-Marie Handjani, Alain Ribier, Guy Vanlerberghe, Arlette Zabotto et Jacqueline Griat.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jacques Peuscet, conseil en brevets,
3, square de Maubeuge, 75009 Paris.

2490504

PROCEDE D'OBTENTION DE DISPERSIONS STABLES DANS UNE PHASE AQUEUSE D'AU MOINS UNE PHASE LIQUIDE NON MISCIBLE A L'EAU ET DISPERSIONS CORRESPONDANTES

La présente invention concerne un procédé d'obtention de dispersions stables dans une phase aqueuse d'au moins une phase liquide non miscible à l'eau.

On sait que, lorsque l'on mélange par agitation mécanique, par exemple au moyen d'un ultra-disperseur, une phase liquide non miscible à l'eau dans une phase aqueuse, la stabilité de la dispersion requiert le plus souvent l'addition d'un agent émulsifiant, dont les molécules vont s'adsorber à la surface des goutelettes de la phase liquide non miscible à l'eau en formant une sorte de membrane continue, qui empêche le contact direct de deux goutelettes voisines, au cours d'un choc par exemple. Les goutelettes de phase liquide non miscible à l'eau peuvent contenir des substances solubles en milieu organique. Or, il peut être désirable de réaliser des dispersions qui contiennent, dans des micro-réservoirs analogues à ceux constitués par les goutelettes sus-mentionnées, des substances hydrosolubles susceptibles d'avoir une action coordonnée avec celle des substances liposolubles contenues dans les goutelettes.

On sait, d'autre part, réaliser des dispersions aqueuses de sphérules lipidiques, comme décrit dans les brevets français 2 221 122 et 2 315 991. Ces sphérules lipidiques ont une structure constituée de plusieurs feuillets lipidiques sensiblement concentriques séparés les uns des autres par des couches de phase aqueuse ; ces sphérules peuvent servir à encapsuler, dans les compartiments aqueux compris entre les couches lipidiques, des substances actives hydrosolubles.

Selon l'invention, on a constaté que l'on pouvait stabiliser des goutelettes de liquide non miscible à l'eau par la présence, dans la même dispersion, de sphérules lipidiques du type susmentionné. Cette constatation est particulièrement surprenante pour l'homme de l'art car, s'il était

possible de penser que les lipides amphiphiles constitutifs des sphérules pouvaient jouer le rôle d'un émulsifiant en venant s'adsorber à la surface des goutelettes d'huile, par contre, on devait s'attendre au fait qu'une telle stabilisation des goutelettes d'huile entraîne la destruction des feuillets concentriques des sphérules. Au contraire, on a constaté que les sphérules constituées de feuillets concentriques de lipides amphiphiles stabilisent les goutelettes de liquide non miscible dans la dispersion globale et, qu'inversement, les goutelettes de liquide non miscible à l'eau contribuent à la stabilité des sphérules lipidiques Les dispersions ainsi obtenues ont une stabilité remarquable dans les conditions normales de stockage ; les sphérules gardent leur intégrité, ce qui est d'autant plus surprenant que les liquides organiques ont une action solvante vis-à-vis des lipides amphiphiles dont les sphérules sont constituées.

Les dispersions obtenues par le procédé selon l'invention sont donc constituées par une phase continue aqueuse, dans laquelle sont maintenues en suspension, d'une part, des goutelettes de liquide non miscible et, d'autre part, des sphérules de feuillets concentriques lipidiques ; on pense que les goutelettes sont maintenues en suspension par les sphérules adsorbées à leur surface. La formation et la stabilité de telles dispersions dépendent, bien entendu, d'une part, de la nature du liquide non miscible à disperser, d'autre part, de la nature des amphiphiles formant la paroi des sphérules et, enfin, des conditions de mise en oeuvre du procédé.

La présente invention a, en conséquence, pour objet, un procédé d'obtention de dispersions stables dans une phase aqueuse D d'au moins une phase liquide L non miscible à l'eau, caractérisé par le fait que l'on prépare une dispersion, dans la phase aqueuse D, de sphérules ayant un diamètre moyen compris entre 0,025 et 5 microns constituées de feuillets lipidiques sensiblement concentriques encapsulant entre eux

une phase aqueuse E, les lipides constitutifs des feuillets étant des amphiphiles ioniques ou non-ioniques susceptibles de former dans l'eau une phase lamellaire, que l'on réalise le mélange de cette dispersion et de la (ou des) phase(s) liquide(s) L et que l'on soumet l'ensemble à une agitation mécanique pour disperser la (ou les) phase(s) L dans la phase D en goutelettes ayant un diamètre moyen compris entre 0,1 micron et quelques microns.

Dans un mode préféré de mise en oeuvre, pour réaliser le mélange de la dispersion de sphérules avec la (ou les) phase(s) liquide(s) L, on ajoute ladite (ou lesdites) phase(s) liquide(s) L dans la dispersion de sphérules ; chaque phase liquide L non miscible à l'eau est constituée d'un ou plusieurs composés ayant un volume moléculaire supérieur à 200 cm^3/mole ; de préférence, on disperse dans la phase D une phase liquide L unique.

Pour réaliser la dispersion dans la phase aqueuse D des sphérules lipidiques, on peut utiliser n'importe lequel des procédés connus et décrits. On peut, par exemple, utiliser le procédé qui consiste à dissoudre les lipides dans un solvant volatil, à former un film mince de lipides sur les parois d'un flacon par évaporation du solvant, à introduire dans ledit flacon la phase aqueuse E à encapsuler et à agiter le mélange mécaniquement jusqu'à l'obtention de la dispersion de sphérules à la taille désirée ; dans ce cas, les phases aqueuses D et E sont nécessairement identiques. On utilise, de façon préférée, le procédé décrit dans le brevet français 2 315 991, qui consiste à former une phase lamellaire plane par introduction de la phase aqueuse à encapsuler E dans les lipides liquides, à une température légèrement supérieure à la température de fusion des lipides, à ajouter ensuite à la phase lamellaire obtenue une phase aqueuse de dispersion D, qui peut être identique ou non à la phase aqueuse E, et à agiter énergiquement, par exemple mécaniquement, pour obtenir le passage de la phase lamellaire plane à une dispersion,

dans la phase aqueuse D, de sphérules lipidiques encapsulant la phase aqueuse E. Selon les moyens utilisés pour réaliser la dispersion (ultra-disperseur et/ou ultrasons) et selon le temps d'agitation (de 15 mn à quelques heures), on obtient des sphérules, dont le diamètre moyen varie de 0,025 à 5 microns environ.

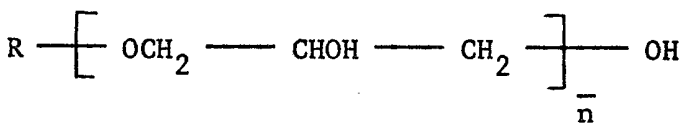
La dispersion de la (ou des) phase(s) liquide(s) L non miscible(s) à l'eau est avantageusement réalisée à l'aide d'un ultra-disperseur à une température voisine de la température ambiante, ce qui présente un avantage important sur le plan de l'économie, pour la stabilité des constituants de la composition (en particulier, s'ils sont volatils ou oxydables) et pour la sécurité. Le diamètre moyen des gouttelettes de liquide L obtenues varie de 0,1 à quelques microns.

Les lipides utilisés pour la préparation des sphérules sont des amphiphiles d'origine naturelle ou synthétique, ioniques ou non-ioniques, comportant par molécule une ou plusieurs longue(s) chaîne(s) hydrocarbonée(s) et un ou plusieurs groupement(s) hydrophile(s) pris parmi les groupes hydroxyle, étheroxyde, carboxyle, phosphate, amine et ammonium.

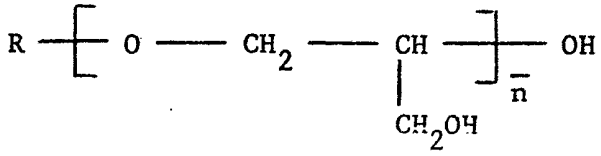
Parmi les amphiphiles ioniques, on préfère utiliser les phospholipides naturels (par exemple, la lécithine d'oeuf ou de soja ou la sphingomyéline), les phospholipides de synthèse (par exemple, la dipalmitoyl-phosphatidylcholine ou la lécithine hydrogénée), les composés cationiques ou quaternaires (par exemple, le chlorure ou le bromure de didodécyl- ou distéaryl-diméthylammonium) ; on peut aussi utiliser les composés amphotères et les composés anioniques.

Parmi les amphiphiles non ioniques, on préfère utiliser :

1) les éthers de polyglycérol linéaires ou ramifiés de formules respectives



et



$\bar{n}$ représentant une valeur statistique moyenne et étant un entier compris entre 1 et 6, R étant une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, de 12 à 30 atomes de carbone, des radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline ou les restes hydroxy-2-alkyl des α-diols à longue chaîne ;

2) les alcools gras polyoxyéthylénés ; les stérols polyoxyéthylénés ;

3) les esters de polyols, oxyéthylénés ou non ;

4) les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, par exemple les cérébrosides ;

5) les éthers ou esters de polyols comportant deux groupes alkyl à longue chaîne (au moins à 8 atomes de carbone) comme résidu hydrophobe.

Divers additifs peuvent être associés aux composés lipidiques destinés à former les sphérules en vue de modifier la perméabilité ou la charge superficielle desdites sphérules. On peut citer, à cet égard, l'addition éventuelle des alcools et des diols à longue chaîne, des stérols, par exemple le cholestérol, des amines à longue chaîne et de leurs dérivés ammonium quaternaires, des dihydroxyalkylamines, des amines grasses polyoxyéthylénées, des esters d'amino-alcool à longue chaîne ainsi que leurs sels et dérivés ammonium quaternaires, des esters phosphoriques d'alcools gras et en particulier les esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétylphosphate, des alkylsulfates, par exemple le cétylsulfate de sodium et de certains polymères, tels que les polypeptides et les protéines.

Pour constituer la dispersion de sphérules lipidiques, on utilise de 2 à 10 % de lipides par rapport au poids total de la dispersion de sphérules destinée à être mélangée avec la phase liquide L. Dans un mode de mise en oeuvre préféré, les phases aqueuses D et E sont isoosmotiques, et dans la mise en oeuvre la plus simple, les phases aqueuses D et E sont identiques.

Pour constituer une phase aqueuse L, on peut avantageusement choisir au moins un composé pris dans le groupe formé par les hydrocarbures, les carbures halogénés, les polysiloxannes, les esters d'acides organiques ou minéraux, les éthers ou polyéthers. Parmi les hydrocarbures, on peut citer l'hexadécane et l'huile de paraffine ; parmi les carbures halogénés, on peut citer la perfluorotributylamine et le perfluorodécahydronaphtalène.

Selon un mode de mise en oeuvre avantageux, on introduit la phase liquide L dans la dispersion de sphérules dans une proportion allant de 2 à 70 % en poids par rapport au poids de la dispersion de sphérules. On préfère introduire la phase liquide L dans la dispersion de sphérules dans une proportion comprise entre 20 et 2000 % environ par rapport au poids d'amphiphile(s) contenu(s) dans la dispersion de sphérules.

La présente invention a également pour objet les dispersions stables obtenues par le procédé ci-dessus défini. Le domaine d'application de ces dispersions est très large, puisqu'il réunit le domaine des émulsions de différents types et des dispersions de sphérules de lipides ioniques ou non-ioniques. Les sphérules lipidiques peuvent servir à encapsuler, entre leurs feuillets lipidiques concentriques, des couches de phase aqueuse contenant des substances actives hydrosolubles ; par ailleurs, les couches lipidiques des sphérules peuvent contenir des substances organiques actives. Parmi les substances actives hydrosolubles, on peut citer les composés organiques ou minéraux ayant une activité

biologique, microbicide, fongicide, insecticide, vitaminique, photosensible, les médicaments, les réactifs chimiques, les catalyseurs, les colorants, les complexants, les gaz (O_2, CO_2). Parmi les substances actives liposolubles, on peut citer les antibiotiques et les anti-oxydants.

Dans les dispersions selon l'invention, la présence des goutelettes de phase liquide L constitue un avantage supplémentaire, car lesdites goutelettes peuvent contenir des substances solubles en milieu organique, dont l'activité peut être identique ou différente de celle des substances emprisonnées dans les sphérules, la différence entre les deux groupes de substances tenant essentiellement à des solubilités opposées. La phase liquide L elle-même peut, par ses fonctions de solvant ou de véhicule, permettre d'apporter sur un site d'application une substance active : à titre d'exemple, on peut indiquer que les composés perfluorés sont transporteurs d'oxygène et de gaz carbonique, ce qui permet d'envisager de les utiliser comme substituts sanguins. Dans certains cas, la phase liquide L pourra jouer le rôle de lubrifiant, d'agent d'étalement, d'agent de nettoyage, ou d'agent de lustrage. Lorsque son poids moléculaire est relativement faible, la volatilité de la phase liquide L est telle qu'elle s'élimine après dépôt, ce qui peut être très avantageux dans des processus de traitement ou de revêtement de surface. La phase liquide L peut également contenir un polymère, un oligomère, un prépolymère ou un monomère ; elle peut aussi contenir des charges ou des additifs tels que des colorants, des opacifiants ou des gélifiants.

La phase aqueuse continue de la dispersion selon l'invention peut, elle-même, contenir des substances dissoutes analogues ou différentes des substances contenues dans les couches aqueuses ou lipidiques des sphérules et dans la phase liquide L.

On comprend que les sphérules fonctionnent comme un premier type de microréservoirs, qui libèrent lentement

les substances hydrosolubles et liposolubles emprisonnées. Par ailleurs, les goutelettes de phase liquide L constituent un deuxième type de microréservoirs, dont les composés dissous peuvent s'échanger avec un substrat organique, éventuellement celui d'un être vivant. Les actions des sphérules et de la phase liquide L peuvent se combiner, se compléter ou donner lieu à une synergie. Par exemple, la libération des substances actives contenues dans les sphérules peut être accélérée par action conjointe de la température et du pouvoir solvant de la phase liquide L, ce qui peut être utile pour procéder à une opération de polymérisation de monomères ou à une opération de réticulation.

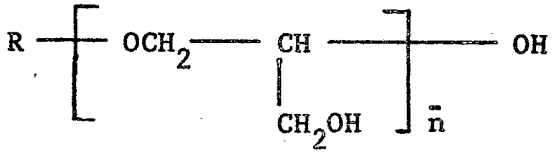
Pour mieux faire comprendre l'objet de l'invention, on va en décrire maintenant, à titre purement illustratif et non limitatif, plusieurs exemples de mise en oeuvre.

Exemple 1 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

Dans un pot en acier inoxydable, on pèse :

- 4,275 g de produit de formule générale :



formule dans laquelle R est un radical hexadécyl et $\bar{n}$ a une valeur statistique moyenne égale à 3 ;

- 4,275 g de cholestérol ;
- 0,45 g de dicétyl-phosphate.

On porte ce mélange à une température d'environ 110°C jusqu'à obtenir une phase lipidique liquide et claire, que l'on refroidit alors à la température de 90°C. On ajoute 22,5 g d'une solution aqueuse de glucose 0,5 M. On agite doucement à l'aide d'une spatule jusqu'à obtenir une phase apparemment homogène.

On refroidit à la température de 70°C et on ajoute

68,5 g de la même solution aqueuse de glucose 0,5 M. On soumet le tout à l'agitation donnée par un ultradisperseur ILA modèle CX 1020 tournant à 25 000 tours/mn pendant 10 mn. On refroidit ensuite à 40°C.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

A 100 g de la dispersion de sphérules obtenue dans la première phase, on ajoute 12,5 g de perfluorodécahydronaphtalène. On soumet ce mélange pendant 5 mn à l'agitation donnée par le même ultradisperseur que celui utilisé à la fin de la première phase du présent exemple.

On obtient ainsi une dispersion stable dont les sphérules ont une dimension moyenne inférieure à 1 micron et dont les goutelettes ont une dimension moyenne inférieure à 1 micron . Cette dispersion peut être utilisée comme substitut du sang.

En vue d'étudier les caractéristiques de cette dispersion, on détermine la quantité de glucose encapsulée par les sphérules, que l'on utilise comme stabilisateur du perfluorodécahydronaphtalène. Dans ce but, on détermine le gonflement G des lipides constitutifs des sphérules. Si l'on désigne par PS le poids de solution aqueuse de glucose encapsulée et PL le poids de lipides, le gonflement G est calculé par la formule :

$$G = \frac{PS}{PS + PL}$$

Pour effectuer cette détermination, étant donné que l'on connait le poids de lipides PL utilisé, il faut déterminer le poids PS. On place 5 g du produit final dans un sac de dialyse en collodion, que l'on place contre 200 g d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 1,5 % (isoosmotique) sous agitation. On dose la quantité de glucose non encapsulée par les vésicules dans le milieu salin extérieur après le temps d'équilibre de la dialyse (24 heures). On en

déduit la quantité de glucose encapsulée PS et l'on calcule que l'on a G = 86 %.

A titre de comparaison, on détermine le gonflement des sphérules avant leur utilisation comme stabilisateur d'huile par dialyse de 5 g de la dispersion obtenue à la fin de la première phase de cet exemple contre 200 g d'une solution isoosmotique de chlorure de sodium. On trouve un gonflement G = 87 %.

Exemple 2 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

Dans un flacon en verre, on dissout dans 20 ml de chloroforme :

- 6,75 g de lécithine de soja commercialisée sous le nom "Epikuron 200" par la société "Lukas Meyer" ;
- 1,8 g de cholestérol ;
- 0,45 g de dicétyl-phosphate.

On lyophilise cette solution à l'aide d'un appareil Virtis modèle 1020. On ajoute au mélange lipidique anhydre obtenu après lyophilisation 91 g d'une solution aqueuse de glucose 1M. On laisse gonfler ce mélange pendant 2 heures à la température de 40°C sous atmosphère d'azote. On le soumet pendant 10 mn à l'agitation donnée par l'ultradisperseur défini à l'exemple 1, puis on refroidit à la température ambiante. On obtient ainsi une dispersion de sphérules.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

On ajoute 12,5 g de perfluorodécahydronaphtalène à 100 g de la dispersion de sphérules obtenue dans la première phase. On soumet ce mélange pendant 5 mn à la température ambiante à l'agitation donnée par l'ultradisperseur utilisé dans la première phase. On obtient une dispersion liquide, qui contient des sphérules ayant un diamètre inférieur à 1 micron et des goutelettes de perfluorodéca-

hydronaphtalène ayant un diamètre moyen inférieur à 1 micron. Cette dispersion peut être utilisée comme substitut du sang.

On a déterminé le gonflement des sphérules utilisées pour la stabilisation du perfluorodécahydronaphtalène. On a trouvé un gonflement G = 74 %. Le taux de fuite sur 5 jours du glucose encapsulé est de 36 %. Cependant, il n'a pas été possible de déterminer directement le gonflement des sphérules avant dispersion de l'huile; on a constaté, en effet, que le prélèvement de 5 g de la dispersion obtenue à la fin de la première phase, lorsqu'il est placé en dialyse contre 200 g d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 3 % (isoosmotique), se détériore très rapidement : les sphérules perdent leur intégrité pour reformer une phase visqueuse colmatant le sac de dialyse. Il apparait donc que, dans cet exemple, les goutelettes de perfluorodécahydronaphtalène stabilisent les sphérules obtenues dans la première phase. Le gonflement des sphérules avant dispersion d'huile a été déterminé par une autre méthode, à des concentrations en lipides et en glucose plus basses et après filtration sur colonne de gel ; le gonflement trouvé est G = 74 %. Le taux de fuite sur 5 jours du glucose encapsulé est de 45 %. On voit donc que la stabilité de l'encapsulation est améliorée par la présence des goutelettes du liquide L non miscible à l'eau.

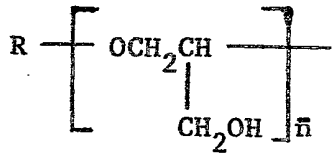
Le procédé utilisé pour l'obtention en deux étapes des dispersions selon l'invention pour les exemples, qui vont suivre, est identique à celui qui a été précédemment décrit dans les exemples 1 et 2, de sorte que les exemples, qui vont suivre, mentionnent uniquement les produits mis en oeuvre et les quantités correspondantes pour chacune des deux étapes de chaque exemple. Les exemples mentionnent également, le cas échéant, le gonflement des sphérules avant et après dispersion d'huile.

Exemple 3 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

On met en oeuvre les produits suivants :

- Produit de formule générale :



..... 4,275 g

formule dans laquelle R est un radical hexadecyl et $\bar{n}$ a une valeur statistique moyenne égale à 3 ;

- β-Sitostérol..... 4,275 g
- Dicétyl-phosphate..... 0,45 g
- Glucose..... 8,19 g
- Eau..... 82,81 g

On obtient ainsi une dispersion de sphérules.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

On ajoute dans la dispersion de sphérules obtenue à la première étape 12,5 g d'une huile de silicone commercialisée par la société "DOWCORNING" sous la référence "DOW 344".

Le taux de gonflement des sphérules avant dispersion de l'huile de silicone est de 87 % ; le gonflement des sphérules après dispersion de l'huile de silicone est de 85 %. Le diamètre moyen des sphérules dans la dispersion obtenue est de 1 micron ; le diamètre moyen des goutelettes d'huile de silicone dans la dispersion obtenue est de 2 microns.

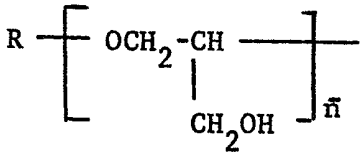
La dispersion obtenue peut être utilisée comme agent anti-mousse.

Exemple 4 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

On met en oeuvre les produits suivants :

- Produit de formule générale :



..... 3,8 g

formule dans laquelle R est un radical hexadecyl et ñ a une valeur statistique moyenne égale à 3 ;

- Cholestérol..... 3,8 g
- Dicétyl-phosphate..... 0,4 g
- Oléate de cholestérol..... 0,8 g
- Eau..... 91,2 g

On obtient une dispersion de sphérules.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

On ajoute à 100 g de la dispersion de sphérules obtenue dans la première étape 40 g de perfluorodécahydronaphtalène. On obtient une dispersion, dans laquelle les sphérules ont un diamètre moyen inférieur à 1 micron et les goutelettes de perfluorodécahydronaphtalène un diamètre moyen inférieur à 1 micron.

La dispersion ainsi obtenue peut être utilisée comme substitut du sang.

Exemple 5 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

On met en oeuvre les produits suivants :

- Lécithine de soja commercialisée par la société "Lukas Meyer" sous le nom "Epikuron 145"..... 9 g
- Eau distillée..... 91 g

On obtient une dispersion de sphérules.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

Dans 100 g de la dispersion de sphérules obtenue à la première étape, on ajoute 12,5 g d'hexadécane. On obtient

ainsi une dispersion dans laquelle les sphérules ont un diamètre moyen de 0,5 micron et les goutelettes d'hexadécane un diamètre moyen de 2 microns. Cette dispersion peut être utilisée comme lubrifiant pour textiles.

Exemple 6 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

On met en oeuvre les produits suivants :

- Dipalmitoyl-lécithine synthétique..... 8,5 g
- Cholestérol..... 1,0 g
- Dicétyl-phosphate..... 0,5 g
- Glucose..... 0,1 g
- NaCl..... 0,054 g
- KCl..... 0,032 g
- $MgCl_2$..... 0,007 g
- $CaCl_2$..... 0,010 g
- NaH_2PO_4..... 0,0096 g
- Na_2CO_3.....q.s.pH 7,44
- Eau distillée.....q.s 110 g

On obtient une dispersion de sphérules.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

A 100 g de la dispersion de sphérules obtenue dans la première étape, on ajoute 30 g de perfluorotributylamine.

On obtient ainsi une dispersion selon l'invention, dont les sphérules ont un diamètre moyen inférieur à 1 micron et les goutelettes de perfluorotributylamine un diamètre moyen inférieur à 1 micron. Une telle dispersion peut être utilisée comme substitut du sang.

Exemple 7 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

On met en oeuvre les produits suivants :

- Sel de sodium de la N(alkyl(suif))-N(dodecyl)-N-(N',N'-diéthylamino-éthyl)asparagine (décrit dans le brevet français 1 397 231)..... 4,95 g
- Cholestérol..... 3,6 g
- Dicétyl-phosphate..... 0,45 g
- Glucose..... 8,19 g
- Eau..... 82,81 g

On obtient une dispersion de sphérules.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

A 100 g de la dispersion de sphérules obtenue dans la première étape, on ajoute 11 g de perfluorotributylamine. On mesure que le gonflement des sphérules avant et après la deuxième étape est de 78 %.

On obtient une dispersion selon l'invention dans laquelle les sphérules ont un diamètre moyen inférieur à 1 micron et les goutelettes de perfluorotributylamine un diamètre inférieur à 1 micron. Une telle dispersion peut être utilisée comme substitut du sang.

Exemple 8 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

On met en oeuvre les produits suivants :

- Chlorure de dioctadécyl-diméthylammonium..... 3 g
- Eau distillée..... 97 g

On obtient une dispersion de sphérules.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

A 100 g de la dispersion obtenue dans la première étape, on ajoute 12,5 g d'hexadécane. On obtient une dispersion selon l'invention dans laquelle les sphérules ont

un diamètre moyen de 1 micron et les goutelettes d'hexadécane un diamètre moyen de 2 microns.

Cette dispersion est utilisable comme lubrifiant pour textiles.

Exemple 9 :

Première étape : Préparation de la dispersion de sphérules

. On met en oeuvre les produits suivants :

- Phytostérols oxyéthylénés à répartition statistique de valeur moyenne égale à 5 (produit commercialisé par la société "HENKEL" sous le nom de "GENEROL 115 E5")..... 6,75 g
- Cholestérol..... 2,25 g
- Eau distillée..... 91,0 g

On obtient une dispersion de sphérules.

Deuxième étape : Introduction de la phase liquide L non miscible à l'eau

A 100 g de la dispersion obtenue dans la première étape, on ajoute 25 g d'huile de paraffine. On obtient une dispersion selon l'invention, dans laquelle les sphérules ont un diamètre moyen de 0,5 micron et les goutelettes d'huile de paraffine un diamètre moyen de 1 micron.

Cette dispersion est utilisable comme lubrifiant intestinal.

Il est bien entendu que les modes de mise en oeuvre ci-dessus décrits ne sont aucunement limitatifs et pourront donner lieu à toutes modifications désirables, sans sortir pour cela du cadre de l'invention.

Revendications

1 - Procédé d'obtention de dispersions stables dans une phase aqueuse D d'au moins une phase liquide L non miscible à l'eau, caractérisé par le fait que l'on prépare une dispersion dans la phase aqueuse D, de sphérules ayant un diamètre moyen compris entre 0,025 et 5 microns constituées de feuillets lipidiques sensiblement concentriques encapsulant entre eux une phase aqueuse E, les lipides constitutifs des feuillets étant des amphiphiles ioniques ou non-ioniques susceptibles de former dans l'eau une phase lamellaire, que l'on réalise le mélange de cette dispersion et de la (ou des) phase(s) liquide(s) L et que l'on soumet l'ensemble à une agitation pour disperser la (ou les) phase(s) L dans la phase D en goutelettes ayant un diamètre moyen compris entre 0,1 et quelques microns.

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que, pour réaliser le mélange de la dispersion de sphérules et de la (ou des) phase(s) liquide(s) L, on ajoute la phase L dans la dispersion de sphérules.

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que chaque phase liquide L est constituée d'un ou plusieurs composés ayant un volume moléculaire supérieur à 200 cm^3/mole.

4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'on disperse dans la phase aqueuse D une phase liquide L unique.

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que, pour obtenir une dispersion de sphérules dans la phase aqueuse D, on forme une phase lamellaire plane par introduction de la phase aqueuse E dans les lipides liquides, on ajoute ensuite la phase aqueuse D et on agite énergiquement pour réaliser la dispersion de sphérules désirée.

6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que, pour obtenir la dispersion finale

après addition de la (ou des) phase(s) liquide(s) L, on agite mécaniquement à une température voisine de la température ambiante.

7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que, comme lipide destiné à constituer les feuillets des sphérules, on choisit au moins un amphiphile d'origine naturelle ou synthétique, ionique ou non-ionique, comportant par molécule une ou plusieurs longue(s) chaîne(s) hydrocarbonée(s) et un ou plusieurs groupement(s) hydrophile(s) pris parmi les groupes hydroxyle, éthéroxyde, carboxyle, phosphate, amine et ammonium.

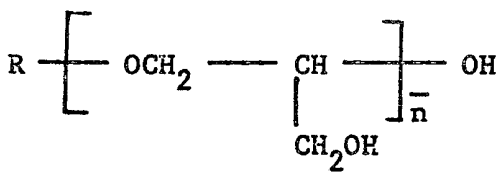
8 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que, comme amphiphile ionique, on choisit au moins un produit pris dans le groupe formé par les phospholipides naturels, tels que la lécithine d'oeuf ou de soja et la sphingomyéline, les phospholipides de synthèse, tels que la dipalmitoyl-phosphatidylcholine ou la lécithine hydrogénée, les composés cationiques ou quaternaires, tels que le chlorure ou le bromure de didodécyl- ou distéaryl-diméthylammonium, les composés amphotères et les composés anioniques.

9 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que, comme amphiphile non-ionique, on choisit au moins un composé pris dans le groupe formé par :

1) les éthers de polyglycérol linéaires ou ramifiés de formules respectives :



et



$\bar{n}$ représentant une valeur statistique moyenne et étant un entier compris entre 1 et 6, R représentant une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, contenant 12 à 30 atomes de carbone, des radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline ou les restes hydroxy-2 alkyle des α-diols à longue chaîne ;

2) les alcools gras polyoxyéthylénés ou les stérols polyoxyéthylénés ;

3) les esters de polyols, oxyéthylénés ou non ;

4) les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, par exemple les cérébrosides ;

5) les éthers ou esters de polyols comportant deux groupes alkyl, ayant au moins 8 atomes de carbone, comme résidu hydrophobe.

10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que l'on ajoute aux amphiphiles destinés à former les sphérules, au moins un additif destiné à modifier la perméabilité ou la charge superficielle des sphérules à former.

11 - Procédé selon la revendication 10, caractérisé par le fait que l'additif ajouté aux amphiphiles est pris dans le groupe formé par les alcools et diols à longue chaîne, les stérols, les amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaires, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'amino-alcool à longue chaine ainsi que leurs sels et dérivés ammonium quaternaires, les esters phosphoriques d'alcools gras, les alkylsulfates, les polypeptides et les protéines.

12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé par le fait que l'on utilise, pour constituer la dispersion de sphérules, de 2 à 10 % en poids d'amphiphile(s) par rapport au poids total de la dispersion de sphérules à obtenir.

13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que les phases aqueuses D et E sont

isoosmotiques.

14 - Procédé selon la revendication 13, caractérisé par le fait que les phases aqueuses D et E sont identiques.

15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé par le fait que, pour constituer une phase liquide L, on choisit au moins un constituant pris dans le groupe formé par les hydrocarbures, les carbures halogénés et, en particulier perfluorés, les polysiloxannes, les esters d'acides minéraux ou organiques, les éthers ou polyéthers.

16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait que l'on mélange la phase liquide L à la dispersion de sphérules dans une proportion allant de 2 à 70 % en poids par rapport au poids de la dispersion de sphérules.

17 - Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que l'on introduit la phase liquide L dans la dispersion de sphérules dans une proportion allant de 20 à 2000 % en poids par rapport au poids d'amphiphile(s) contenu(s) dans la dispersion de sphérules.

18 - Dispersion stable dans une phase aqueuse D d'au moins une phase liquide L non miscible à l'eau, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue par le procédé selon l'une des revendications 1 à 17.