

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 597 367

⑳ N° d'enregistrement national :

86 05775

⑤① Int Cl⁴ : B 01 J 13/02; A 61 K 7/00, 9/50; B 01 F 17/02.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 22 avril 1986.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 43 du 23 octobre 1987.

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : Société anonyme dite : L'OREAL — FR.

⑦② Inventeur(s) : Rose-Marie Handjani, née Vila, Alain Ri-
bier et Guy Vanlerberghe.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Cabinet Peuscet.

⑤④ Procédé pour faciliter la formation de sphérules lipidiques en dispersion dans une phase aqueuse et pour améliorer leur stabilité et leur taux d'encapsulation, et dispersions correspondantes.

⑤⑦ Ce procédé permet de faciliter la formation des sphérules lipidiques en dispersion dans un milieu aqueux D et d'améliorer simultanément la stabilité et le taux d'encapsulation desdites sphérules lipidiques, celles-ci étant 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. A cet effet, avant la formation desdites sphérules, on ajoute aux lipides destinés à constituer les feuillets des sphérules, du cholestérol sulfate, à raison de 1 à 50 % en poids par rapport au poids total de la phase lipidique.

FR 2 597 367 - A1

PROCEDE POUR FACILITER LA FORMATION DE SPHERULES LIPIDIQUES
EN DISPERSION DANS UNE PHASE AQUEUSE ET POUR AMELIORER LEUR
STABILITE ET LEUR TAUX D'ENCAPSULATION, ET DISPERSIONS
CORRESPONDANTES

5 La présente invention concerne les dispersions aqueu-
ses de sphérules lipidiques, ces dispersions étant utilisables dans le domaine cosmétique, pharmaceutique et alimentaire. Elle a plus précisément pour objet un procédé pour faciliter la formation de ces sphérules lipidiques et pour
10 améliorer simultanément leur stabilité dans les dispersions aqueuses, ainsi que leur taux d'encapsulation.

 On sait que certains lipides possèdent la propriété de former, en présence d'eau, des phases mésomorphes dont l'état d'organisation est intermédiaire entre l'état cristallin et l'état liquide. Parmi les lipides qui donnent
15 naissance à des phases mésomorphes, il a déjà été indiqué que certains peuvent gonfler en solution aqueuse pour former des sphérules dispersées dans le milieu aqueux, ces sphérules étant constituées par des couches multi-moléculaires et de préférence des couches bi-moléculaires ayant une épaisseur
20 approximative de 30 à 100 Å (voir, en particulier, l'article de Bangham, Standish et Watkins, J. Mol. Biol., 13, 238 (1965)).

 Dans le brevet français n° 2 315 991, on a déjà
25 décrit des dispersions de sphérules lipidiques ; ces sphérules sont caractérisées par leur structure en feuillets constituée de deux ou plusieurs couches lipidiques séparées les unes des autres par des couches de phase aqueuse ; elles peuvent ainsi servir à encapsuler, dans les compartiments
30 aqueux compris entre les couches lipidiques, des substances actives hydrosolubles, par exemple pharmaceutiques ou cosmétiques, et à les protéger des conditions extérieures. Les composés lipidiques utilisables pour constituer de telles sphérules peuvent être des composés ioniques, auquel cas on
35 obtient des liposomes, ou des composés non-ioniques, auquel

cas on obtient des niosomes.

Dans les brevets français n° 2 485 921 et 2 490 504, on a également décrit des compositions consistant en une dispersion aqueuse de sphérules du type précité dans la phase aqueuse externe desquelles on prévoyait une dispersion d'huile. On a constaté que, de façon surprenante, la présence de sphérules lipidiques permettait de stabiliser la dispersion d'huile et qu'en outre, on obtenait, avec de telles compositions, un effet combiné des sphérules et des gouttelettes d'huile, ce qui présentait un avantage important dans le domaine de la cosmétique ou de la pharmacie.

Dans le brevet français numéro 2 543 018, on a proposé, en outre, un procédé de préparation de vésicules lipidiques unilamellaires ayant un diamètre moyen supérieur à 1000 Å.

Lorsque l'on prépare des liposomes ou des niosomes, divers additifs peuvent être associés aux composés lipidiques ioniques ou non-ioniques, en vue de modifier la perméabilité ou la charge superficielle des sphérules. On a cité, à cet égard, un certain nombre de ces additifs dans les brevets français précités.

On sait ainsi que, lorsque l'on veut diminuer la perméabilité des vésicules, on peut ajouter, aux composés lipidiques, des stérols, principalement du cholestérol, ces stérols augmentant la rigidité des multi-couches.

On sait également que l'incorporation de molécules à charges électriques dans les parois des vésicules, liposomes ou niosomes, affecte les propriétés de ces multi-couches. Le rôle des lipides chargés, tel que le dicétylphosphate, l'acide phosphatidique, les amines ou ammonium quaternaires à longues chaînes hydrocarbonées, est d'améliorer la stabilité des vésicules en prévenant leur floculation et, de ce fait, leur fusion, même en présence d'électrolytes, et de permettre l'augmentation du taux d'encapsulation de substances hydrosolubles en accroissant l'épaisseur des feuillets aqueux qui séparent les multi-couches lipidiques.

Il a, en outre, été mis en évidence, par A. Colombat et al, Biochimie (1981), 63, 795-798, que le cholestérol phosphate, c'est-à-dire, un ester hydrophile du cholestérol, combine les effets d'un amphiphile chargé, à savoir d'augmenter la stabilité des sphérules et leur taux d'encapsulation, et l'effet du cholestérol, à savoir de diminuer la perméabilité des sphérules.

On observe cependant que l'introduction de plus de 5% en poids de lipides chargés dans la membrane vésiculaire entraîne, soit une perméabilité forte aux solutés, soit une recristallisation du lipide chargé.

Cependant, la Société Déposante a découvert que, d'une façon surprenante, un lipide chargé particulier, à savoir le cholestérol sulfate, ne présentait pas ces inconvénients et se distinguait des autres lipides chargés par le fait que l'on peut en introduire jusqu'à 50% en poids dans la membrane lipidique, sans constater de recristallisation, et qu'à des pourcentages déjà élevés dans la membrane (25% en poids), il n'induit qu'une faible perméabilité.

Ceci constitue une observation très intéressante, d'autant plus qu'au cours de ces dernières années, le cholestérol sulfate - qui, contrairement au cholestérol phosphate est présent dans le revêtement cutané - a été reconnu comme jouant un rôle capital dans la cohésion cellulaire (travaux d'Epstein, Williams, Elias). Il en résulte que l'on peut espérer que, pour des applications cutanées, les vésicules contenant du cholestérol sulfate vont présenter une très grande efficacité.

La présente invention a donc pour objet un procédé pour faciliter la formation de sphérules lipidiques en dispersion dans un milieu aqueux D, et pour améliorer simultanément la stabilité et le taux d'encapsulation desdites sphérules lipidiques, celles-ci étant constituées de feuillets lipidiques sensiblement concentriques encapsulant une phase aqueuse E, le(s) lipide(s) constitutif(s) des feuillets étant des amphiphiles ioniques ou non-ioniques, caractérisé

par le fait qu'avant la formation desdites sphérules, on ajoute aux lipide(s), destinés à constituer les feuillets des sphérules, au moins un cholestérol-sulfate de cation ammonium, alcalin ou alcalino-terreux, à raison de 1 à 50% en poids par rapport au poids total de la phase lipidique.

En pratique, le seuil maximal est fonction de la nature du lipide utilisé et il peut se situer entre 20 et 50% en poids dans la phase lipidique des sphérules.

On utilise, de préférence, un cholestérol-sulfate d'ammonium, substitué ou non, de sodium ou de potassium.

L'invention a également pour objet une dispersion de sphérules lipidiques obtenue par le procédé ci-dessus défini, ledit procédé incorporant éventuellement les caractéristiques complémentaires qui vont être détaillées ci-après.

Pour réaliser la dispersion dans la phase aqueuse D des sphérules lipidiques, on peut utiliser n'importe lequel des procédés antérieurement 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 peut aussi utiliser le procédé décrit dans le brevet français n° 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, homogénéiseur, et/ou ultrasons) et selon le temps d'agitation (de 15 minutes à quelques heures), on obtient des sphérules, dont le diamètre moyen varie de 0,025 à 5 microns environ.

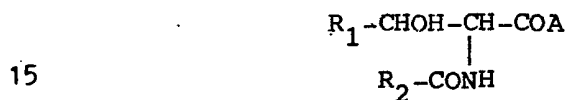
5 Le procédé sus-indiqué convient particulièrement bien, lorsque l'on souhaite utiliser des sphérules multilamellaires. Dans le cas où l'on désire des sphérules unilamellaires, on peut utiliser, pour leur préparation, le procédé décrit dans le brevet français numéro 2 543 018 ; selon ce procédé,
10 on solubilise les lipides destinés à former le feuillet des vésicules dans au moins un solvant insoluble dans l'eau ; on conditionne la solution lipidique à l'état liquide, dans un récipient, à une pression P_1 et à une température θ_1 ; on conditionne la phase aqueuse à encapsuler E à une pression
15 P_2 et à une température θ_2 , et on injecte la solution lipidique dans la phase aqueuse de telle sorte que le(s) solvant(s) de la solution lipidique se vaporise(nt) lorsqu'il(s) arrive(nt) au contact de ladite phase aqueuse, ladite injection étant réalisée avec un débit réduit pour constituer
20 initialement des gouttelettes, la pression P_2 étant inférieure à la pression P_1 et à la tension de vapeur du (ou des) solvant(s) dans lesdites gouttelettes à la température θ_2 .

Comme indiqué ci-dessus, le cholestérol sulfate est ajouté à n'importe quel moment avant la formation des vésicules, c'est-à-dire lorsque l'on passe par la formation d'une
25 phase lamellaire, soit avant la préparation de ladite phase lamellaire, soit après.

Les lipides utilisés pour la préparation des sphérules sont des amphiphiles d'origine naturelle ou synthétique, ioniques ou non-ioniques, comportant, par molécule,
30 une ou plusieurs longue(s) chaîne(s) hydrocarbonée(s) ayant ---- notamment de 12 à 30 atomes de carbone, comme les chaînes oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphényle, et un ou
35 plusieurs groupement(s) hydrophile(s) pris parmi les groupes hydroxyle, éthéroxyde, carboxyle, phosphate et amine.

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) ; on peut aussi utiliser les composés amphotères comportant deux chaînes lipophiles ou une association de deux ions organiques à longue chaîne de signes opposés, ainsi que les composés anioniques.

Parmi les composés anioniques, on citera ceux qui sont décrits dans la demande de brevet luxembourgeois n° 85 971 déposée le 23 Juin 1985 et qui sont représentés par la formule :



formule dans laquelle :

- R₁ désigne un radical alcoyle ou alcényle en C₇-C₂₁ ;
- R₂ désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C₇-C₃₁ ;
- COA désigne un groupement choisi parmi les groupements suivants :
- COOM, M étant H, Na, K, NH₄ ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine ;
- un reste $\begin{array}{c} CON-B \\ | \\ R_3 \end{array}$,

B étant un radical dérivé d'amines primaires ou secondaires, mono- ou polyhydroxylées et R₃ désignant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou hydroxyéthyle ;

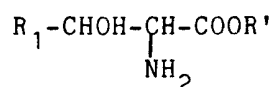


Q désignant un radical amino-alcoyle ou ammonioalcoyle substitué et R_3 ayant la signification indiquée ci-dessus ; et

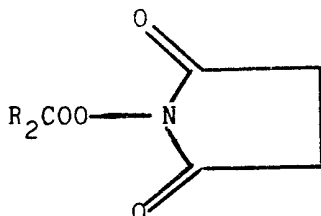
- COOZ, Z représentant le reste d'un polyol en C_3-C_7 .

5 Les composés anioniques définis au précédent paragraphe peuvent être obtenus par le procédé de préparation mentionné dans la demande de brevet luxembourgeois n° 85 971 précitée. Ce procédé consiste :

a) dans une première étape, à faire réagir le composé de formule :



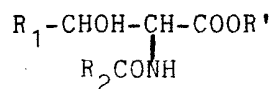
15 dans laquelle R_1 désigne un radical alcoyle ou alcényle en C_7-C_{21} et R' désigne CH_3 ou C_2H_5 , avec un chlorure d'acide R_2COCl en présence de pyridine, ou avec un anhydride d'acide $\text{R}_2\text{COOCOR}_2$ préparé in situ dans le diméthylformamide en présence de dicyclohexylcarbodiimide, ou avec un composé activé
20 de l'acide de formule :



25

préparé in situ dans le diméthylformamide en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de N-hydroxysuccinimide, pour obtenir le composé intermédiaire à deux chaînes grasses de formule :

30



R_2 désignant un radical hydrocarboné saturé ou insaturé en C_7-C_{31} ;

35

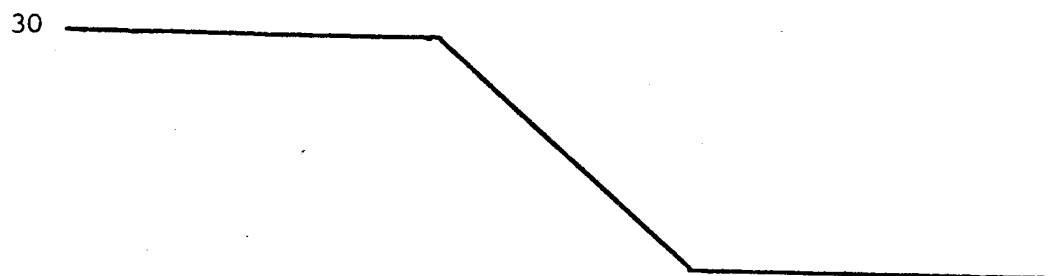
b) dans une deuxième étape, à préparer le composé final par l'une des réactions suivantes :

- hydrolyse acide ou saponification et acidification du composé de la première étape, le composé obtenu étant
5 ensuite éventuellement neutralisé avec un alcoolate, un alcali ou une amine ;

- réaction d'aminolyse avec une amine primaire ou secondaire mono- ou polyhydroxylée, en présence d'un solvant et éventuellement d'une faible quantité de méthylate ou
10 d'éthylate de sodium ou de potassium ;

- réaction d'aminolyse avec une diamine primaire-tertiaire ou secondaire-tertiaire, dans des conditions de réaction similaires à celles du cas précédent, cette réaction étant suivie éventuellement d'une neutralisation avec un acide
15 minéral ou organique, ou d'une quaternisation avec un agent alcoylant choisi parmi les halogénures de méthyle ou d'éthyle, le sulfate de diméthyle, le méthanesulfonate ou le toluènesulfonate de méthyle, ou la chlorhydrine ou bromhydrine du glycol ;

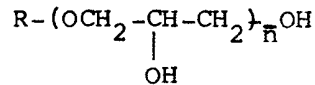
20 - estérification directe de l'acide obtenu dans le premier cas susmentionné et d'un polyol en C_3-C_7 , ou de préférence d'un dérivé époxydé du polyol, en présence d'un catalyseur acide ou basique ; ou réaction d'un sel de sodium, de potassium ou d'ammonium substitué dudit acide avec un ester
25 méthanesulfonique ou p-toluènesulfonique dudit polyol ; ou encore trans-estérification du composé de la première étape avec le polyol en C_3-C_7 , éventuellement en présence d'un catalyseur acide ou basique, et de préférence sous pression réduite.



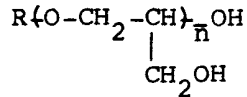
Pour les amphiphiles non-ioniques, on préfère que les groupes hydrophiles soient des groupes polyoxyéthylénés ou polyglycérolés, ou des groupes dérivant d'esters de polyols oxyéthylénés ou non. Avantagement, ces composés lipidi-

5 ques non-ioniques sont choisis dans le groupe formé par :

- les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, de formules respectives :



10 et



- \bar{n} étant une valeur statistique moyenne comprise entre
- 15 1 et 6, R étant une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 12 à 30 atomes de carbone, les radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline, les restes hydroxy-2 alkyle des α -diols à longue chaîne ;
- les alcools gras polyoxyéthylénés ;
 - 20 - les stérols polyoxyéthylénés ;
 - les éthers de polyols ;
 - les esters de polyols oxyéthylénés ou non et, en particulier, les esters de sorbitol polyoxyéthylénés ;
 - les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, par
 - 25 exemple les cérébrosides.

De façon connue, divers additifs peuvent être associés aux composés lipidiques en vue de modifier la perméabilité ou la charge superficielle des sphérules. On citera, à cet

égard, l'addition éventuelle des alcools et diols à longue

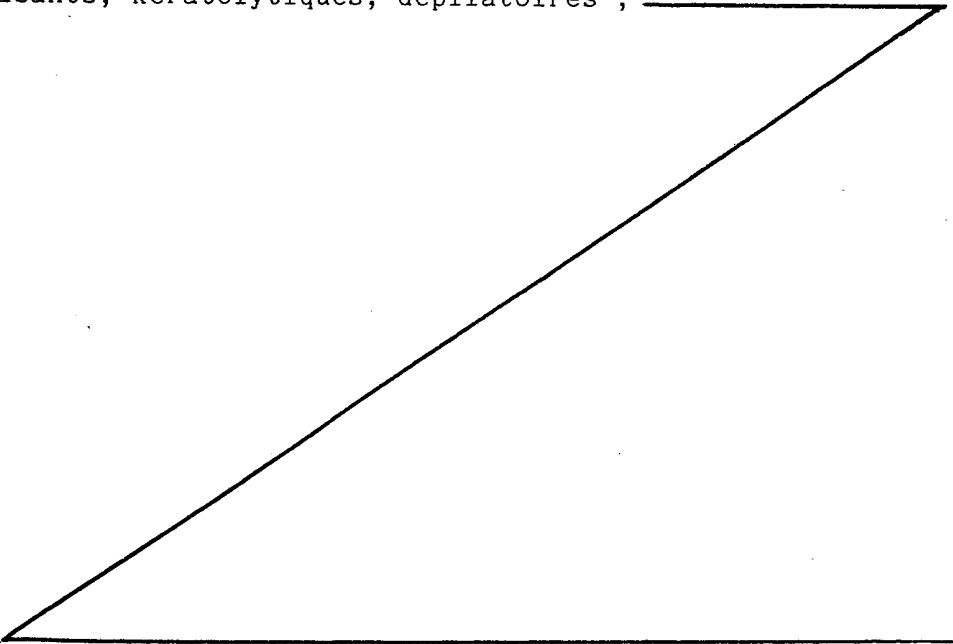
30 chaîne, des stérols, par exemple le cholestérol et le β -sitostérol, des amines à longue chaîne, des hydroxyalkylamines, des amines grasses polyoxyéthylénées, des esters d'amino-alcools à longue chaîne, de leurs sels, des esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétyl-phosphate

35 de sodium et des alkyl-sulfates, par exemple le cétylsulfate de sodium, des dérivés ioniques des stérols autres que les cholestérol-sulfates.

Avantageusement, on peut utiliser, pour constituer la dispersion de sphérules, de 0,5 à 25% en poids d'amphiphile(s) par rapport au poids total de la dispersion de sphérules à obtenir.

5 On peut prévoir que la phase aqueuse E à encapsuler dans les sphérules soit une solution aqueuse de substance active, de préférence isoosmotique par rapport à la phase D de la dispersion.

10 Pour une composition cosmétique, la phase aqueuse E encapsulée dans les sphérules contient, par exemple, au moins un produit pris dans le groupe formé par des humectants, tels que la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'inositol, l'acide pyrrolidone-carboxylique et ses sels ; des agents de
15 brunissage artificiel, tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, le glycéraldéhyde, les γ -dialdéhydes, tels que l'aldéhyde tartrique, éventuellement associé à d'autres agents de coloration de la peau ; des agents anti-solaires hydrosolubles ; des anti-perspirants ; des déodorants ; des astringents ; des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires ;



des extraits de tissus d'animaux ou végétaux ; des eaux par-
fumées ; des colorants hydrosolubles ; des agents anti-pelli-
culaires ; des agents anti-séborrhéiques ; des oxydants tels
que l'eau oxygénée et des réducteurs tels que l'acide thio-
glycolique et ses sels.

Dans le cas d'une composition utilisable en pharmacie,
la phase aqueuse E encapsulée dans les sphérules contient, de
préférence, au moins un produit pris dans le groupe formé par
les vitamines, les hormones, les enzymes, tels que la super-
oxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires, tels
que l'hydrocortisone, les antibiotiques et les bactéricides.

On peut également prévoir que la phase aqueuse D en-
tourant les sphérules contienne au moins une phase liquide
non miscible à l'eau dispersée dans ladite phase aqueuse D.
Cette phase liquide non miscible à l'eau peut être une huile
ou un constituant pris dans le groupe formé par les hydrocar-
bures, les carbures halogénés, les polysiloxanes, les esters
d'acides organiques, les éthers et polyéthers. Avantageuse-
ment, la quantité de phase liquide non miscible à l'eau,
dispersée dans la phase aqueuse D, est comprise entre 2 et
70% en poids par rapport au poids total de la composition,
la proportion pondérale relative de lipide(s) amphiphile(s) cons-
titutif(s) de sphérules par rapport à la (ou aux) phase(s) li-
quide(s) non miscible(s) à l'eau, dispersée(s), étant comprise
entre 0,02/1 et 10/1.

L'huile utilisée pour être dispersée dans la phase
aqueuse D est avantageusement prise dans le groupe formé
par les esters d'acides gras et de polyols, notamment les
triglycérides liquides, et les esters d'acides gras et d'al-
cools ramifiés de formule R_4-COOR_5 , formule dans laquelle
 R_4 représente le reste d'un acide gras supérieur comportant
de 7 à 19 atomes de carbone et R_5 représente une chaîne
hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone.
Dans un tel cas, si l'huile est un ester d'acides gras et
de polyols, on préfère qu'elle soit choisie dans le groupe

formé par les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisins, de jojoba et le tri-capro-caprylate de glycérol ; si, au contraire, l'huile est un ester d'acides gras supérieur et d'alcool ramifié, on préfère que ladite huile soit l'huile de Purcellin.

Pour constituer la phase liquide non miscible à l'eau, on peut encore avantageusement choisir l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydrosqualène, la perfluorotributylamine et le perfluorodécahydronaphtalène.

On peut également prévoir que la phase aqueuse D, qui entoure les sphérules, contienne au moins un adjuvant pris dans le groupe formé par les opacifiants, les gélifiants, les arômes, les parfums, les filtres anti-solaires et les colorants, ceux de ces adjuvants qui sont liposolubles pouvant être dissous dans la phase liquide non miscible à l'eau dispersée dans la phase aqueuse D, au cas où on utilise une telle dispersion.

Si le liquide non miscible à l'eau dispersé rajouté dans la phase aqueuse continue qui entoure les sphérules, doit contenir des adjuvants dissous, la dissolution de ces adjuvants est réalisée avant d'effectuer la dispersion.

De tels adjuvants peuvent être par exemple des filtres anti-solaires, tels que le paradiméthylamino benzoate de 2-éthyl hexyle ou des substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, en particulier des insaponifiables tels que des insaponifiables de soja, d'avocat, des tocophérols, des vitamines E, F, des anti-oxydants.

La dispersion d'huile dans l'eau qui constitue le milieu externe de la dispersion de sphérules peut contenir au moins un additif, notamment un gélifiant ou un parfum. L'additif est ajouté à la dispersion en même temps que l'huile. Le gélifiant peut être introduit à une concentration variant entre 0,1 et 2%, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les gélifiants utilisables, on peut citer les dérivés de cellulose,

tels que l'hydroxyéthyl cellulose ; des dérivés
d'algues, tels que le satiagum ou en- -----
core des gommés naturelles, telles que l'adragante. On pré-
fère utiliser, à titre de gélifiants, l'hydroxyéthyl cellu-
5 lose, un mélange d'acide carboxyvinylique disponible dans
le commerce sous le nom de "CARBOPOL 940", du satiagum ou
encore de l'adragante.

Quand on réalise une composition comportant une dis-
persion de liquide (s) non miscible(s) à l'eau, on constate
10 que cette dispersion est stable sans utilisation d'émulsion-
nant.

Si la dispersion de sphérules comporte des sphérules
de plusieurs types, par exemple des niosomes et des liposomes,
on prépare séparément les deux types de sphérules et on mé-
15 lange les deux dispersions.

Pour mieux illustrer l'objet de la présente inven-
tion, on va indiquer maintenant des résultats d'essais compa-
ratifs démontrant que l'introduction de cholestérol sulfate
dans la phase lipidique de sphérules en dispersion dans l'eau
20 conduit, pour ces sphérules, à une perméabilité nettement
améliorée, et à un taux d'encapsulation qui est toujours au
moins égal à celui obtenu sans l'introduction de cholestérol
sulfate ou avec l'introduction d'un lipide chargé autre que
le cholestérol sulfate.

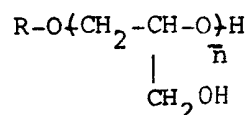
25 Ces essais comparatifs sont résumés dans le tableau
ci-après.

T A B L E A U

Type de phase lipidique	Composition de la phase lipidique	Gonflement au glucose en µl/mg	Perméabilité (%) après (n) jours
Non-ionique	A 47,5% X = DCP	13	5 (30)
	Ch 47,5%		
	X 5% X = ChS	13	0 (30)
Anionique	B	15	63 (30)
	Ch		
	B 60% Ch 40%		
que	B	15	39 (30)
	Ch		
	B 60% Ch 35% ChS 5%		
Amphotère	C 75%	3	64 (0) 80 (1)
	Ch 20%		
	X 5% X = ChS	9	16 (0) 65 (1)

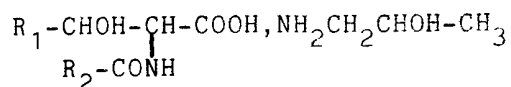
Dans ce tableau, les abréviations A, B, C, Ch, DCP et ChS ont les significations respectives suivantes :

5 A : lipide non-ionique représenté par la formule suivante :

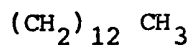
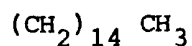
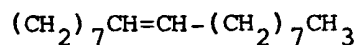


10 dans laquelle R = C₁₆H₃₃ et \bar{n} est une valeur statistique moyenne égale à 3.

15 B : lipide anionique dont la préparation est décrite à l'exemple 5 de la demande de brevet luxembourgeois n° 85 971 et qui est représenté par la formule suivante :



20 dans laquelle R₁ = C₁₅H₃₁ et R₂ désigne un mélange de chaînes hydrocarbonées de formules :



25 C : Lécithine de soja (phosphatidyl choline)

Ch : Cholestérol

30 DCP: Dicétylphosphate (forme acide)

ChS: Cholestérol sulfate de sodium

L'expérience, qui est rapportée dans le cas de lipides non-ioniques, démontre que la perméabilité après trente jours est de 0% lors de l'introduction de cholestérol sulfate, alors qu'elle était de 5% lors de l'introduction du dicétylphosphate, au même taux de 5% en poids par rapport à la phase lipidique.

Il en est de même pour l'expérience qui concerne les lipides anioniques, la perméabilité étant diminuée, lorsque l'on remplace le cholestérol par un mélange (cholestérol/cholestérol-sulfate) dans la composition lipidique, le taux d'encapsulation restant le même.

Enfin, l'expérience comparative rapportée dans le cas de l'utilisation de lipides amphotères pour constituer les sphérules, montre que le remplacement du dicétylphosphate par le cholestérol-sulfate améliore le taux d'encapsulation, de même d'ailleurs que la perméabilité.

On va donner ci-après quelques exemples de préparation mettant en oeuvre l'invention et quelques exemples de formulation illustrant l'utilisation des dispersions de sphérules selon l'invention.

te 20 g d'eau déminéralisée et on homogénéise le mélange obtenu à la température de 90°C. A cette même température, on ajoute 2 g du sel de sodium monohydrate de cholestérol sulfate et l'on homogénéise le mélange jusqu'à la disparition totale des cristaux lipidiques non associés, que l'on contrôle par examen au microscope optique en lumière polarisée.

On ajoute alors les produits suivants :

	- parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur).....	0,30	g
10	- glycérine.....	3,00	g
	- eau déminéralisée.....	15,50	g

A la température de 70°C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur du type "Virtis" jusqu'à ce que la taille moyenne des vésicules obtenues soit de 0,3 micron.

2ème phase de préparation :

On ajoute au mélange précédemment obtenu 25 g d'huile de sésame. On soumet le tout à l'action d'un ultradisperseur "Virtis" jusqu'à ce que les globules d'huile aient un diamètre moyen d'environ 1 micron.

On ajoute enfin les produits suivants :

	- parfum.....	0,40	g
	- mélange d'acides carboxyvinyliques commercialisé sous le nom de		
25	"CARBOPOL 940".....	0,40	g
	- triéthanolamine.....	0,40	g
	- eau déminéralisée.....	27,00	g

Cette crème, appliquée en utilisation topique une fois par jour sur des sujets à peau sèche, donne des résultats satisfaisants après 20 jours d'application.

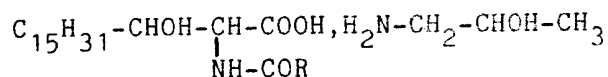
EXEMPLE 2 : CREME DE SOINS POUR PEAUX ANEIQUES IRRITEES

1ère phase de préparation :

Dans un ballon rond de 1 litre, on dissout dans 200 ml d'un mélange solvant (chloroforme/méthanol dans le rapport 2/1),

les produits suivants :

- lipide amphiphile anionique de
formule,



5

formule dans laquelle R = reste
oléyle pour environ 70%, reste hexa-
décanoyle pour environ 25% et reste
tétradécanoyle pour environ 5%)

10

(ce lipide appartient à la famille des li-
pides décrits dans la demande de brevet luxem-
bourgeois n° 85 971).....

4,80 g

- cholestérol.....

2,80 g

- sel de sodium monohydrate du choles-
téról sulfate.....

15

0,40 g

On évapore le solvant par passage à la pompe
à palettes pendant un heure. On met en contact l'associa-
tion de lipides obtenue avec 20 g d'eau déminéralisée et 3 g
de glycérine ; on homogénéise le mélange à 90°C.

20

On ajoute ensuite les produits suivants :

- parahydroxybenzoate de méthyle

(stabilisateur).....

0,30 g

- eau déminéralisée.....

32,50 g

On soumet le tout à l'action d'un ultradis-
perseur du type "Virtis" jusqu'à ce que la taille moyenne des
vésicules obtenues soit d'environ 0,5 micron.

2ème phase de préparation :

On ajoute au mélange ci-dessus obtenu 15 g d'huile
de silicone volatile. On soumet le tout à l'action d'un ultra-
disperseur jusqu'à ce que les globules d'huile aient un dia-
mètre moyen inférieur au micron.

30

On ajoute enfin les produits suivants :

- parfum.....

0,40 g

20

- polyglucose à chaîne linéaire
commercialisé par la société "Alban
Muller" sous le nom commercial

"Amigel Poudre"..... 0,40 g
5 - eau déminéralisée..... 20,40 g

Cette crème, utilisée en application
topique deux fois par jour sur des sujets ayant une peau
acnéique irritée, diminue l'irritation après une ou deux
semaines d'application.

10

EXEMPLE 3 : CONCENTRE POUR LE TRAITEMENT DE LA XEROSE

Dans un ballon rond de 1 litre, on dissout, dans
200 ml d'un mélange solvant (chloroforme/méthanol dans le
rapport 2/1), les produits suivants :

15 - lécithine de soja "Epikuron E 200".. 12,00 g
- sel de sodium monohydrate du
cholestérol sulfate..... 4,00 g
- DL- α -tocophérol..... 1,00 g

On évapore le solvant à l'aide d'un évapo-
20 rateur rotatif et on élimine les dernières traces de solvant
par passage à la pompe à palettes pendant une heure. On met
en contact l'association de lipides obtenue avec 40,00 g
d'eau déminéralisée, et on homogénéise le mélange à 40°C.

On ajoute ensuite les produits suivants :

25 - parahydroxybenzoate de méthyle
(stabilisateur)..... 0,30 g
- eau déminéralisée..... 42,00 g
- parfum..... 0,70 g

On soumet le tout à l'action d'un ultradis-
30 perseur du type "Virtis" jusqu'à ce que la taille moyenne
des vésicules obtenues soit inférieure au micron.

La dispersion fluide obtenue peut être appliquée
sur la peau par projection à partir d'un flacon pompe.

Ce concentré, utilisé en application deux fois par
35 jour, donne des résultats satisfaisants après trois semaines
d'application et révèle une excellente tolérance.

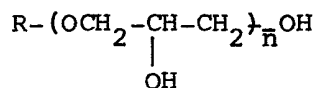
REVENDEICATIONS

- 1 - Procédé pour faciliter la formation de sphérules lipidiques en dispersion dans un milieu aqueux D, et pour améliorer simultanément la stabilité et le taux d'encapsulation des dites sphérules lipidiques, celles-ci étant constituées de feuillets lipidiques sensiblement concentriques encapsulant une phase aqueuse E, le(s) lipide(s) constitutif(s) des feuillets étant des amphiphiles ioniques ou non-ioniques, caractérisé par le fait qu'avant la formation des dites sphérules, on ajoute aux lipides destinés à constituer les feuillets des sphérules, au moins un cholestérol-sulfate de cation ammonium, alcalin ou alcalino-terreux, à raison de 1 à 50% en poids par rapport au poids total de la phase lipidique.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on utilise un cholestérol-sulfate d'ammonium substitué ou non, de sodium ou de potassium.
- 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, 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 le(s) lipide(s) liquide(s), on ajoute ensuite la phase aqueuse D et on agite énergiquement pour réaliser la dispersion de sphérules désirée.
- 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que, comme lipides destinés 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, étheroxyde, carboxyle, phosphate et amine.

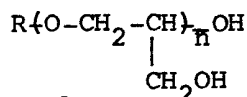
5 - Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que, comme amphiphile ionique, on choisit au moins un produit pris dans le groupe formé par les phospholipides naturels, tels que la lécithine d'oeuf ou de soja et la sphingomyéline, les phospholipides de synthèse, tels que la dipalmitoyl-phosphatidylcholine ou la lécithine hydrogénée, les composés amphotères et les composés anioniques.

6 - Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que, comme amphiphile non-ionique, on choisit au moins un composé pris dans le groupe formé par :

- les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, de formules respectives :



15 et



\bar{n} représentant une valeur statistique moyenne comprise entre 1 et 6, R représentant une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant 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 ;

25 - les alcools gras polyoxyéthylénés ou les stérols polyoxyéthylénés ;

- les éthers de polyols ;

- les esters de polyols, oxyéthylénés ou non ;

- les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique.

30 7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que l'on ajoute aux amphiphiles destinés à former les sphérules, au moins un additif pris dans le groupe formé par les alcools et diols à longue chaîne, les stérols, les amines à longue chaîne, les hydroxyalkylamines, 35 les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, et leurs sels, les esters phosphori-

ques d'alcools gras, les alkyl-sulfates, et les dérivés ioniques de stérols autres que les cholestérol-sulfates.

8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'on utilise, pour constituer
5 la dispersion de sphérules, de 0,5 à 25% en poids d'amphiphile(s) par rapport au poids total de la dispersion de sphérules à obtenir.

9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que la phase aqueuse E encapsulée
10 dans les sphérules est une solution aqueuse de substance(s) active(s), de préférence isoosmotique par rapport à la phase D qui entoure les sphérules.

10 - Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que les phases aqueuses D et E sont identiques.

15 11 - Procédé selon l'une des revendications 9 et 10, conduisant à une composition utilisable en cosmétique, caractérisé par le fait que l'on introduit dans la phase aqueuse E au moins un produit pris dans le groupe formé par les humectants, les agents de brunissage artificiel, les agents
20 anti-solaires hydrosolubles, les agents anti-perspirants, les déodorants, les astringents, les produits rafraîchissants, les produits toniques, les produits cicatrisants, les produits kératolytiques, les produits dépilatoires, les eaux parfumées, les colorants hydrosolubles, les agents anti-
25 pelliculaires, les agents anti-séborrhéiques, les oxydants, les réducteurs et les extraits de tissus animaux ou végétaux.

12 - Procédé selon l'une des revendications 9 et 10, conduisant à une composition utilisable en pharmacie, caractérisé par le fait que l'on introduit dans la phase aqueuse
30 E, au moins un produit pris dans le groupe formé par les

vitamines, les hormones, les enzymes, les vaccins, les anti-inflammatoires, les antibiotiques et les bactéricides.

13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que l'on mélange la dispersion de sphérules avec au moins une phase liquide non miscible à l'eau, destinée à être dispersée dans la phase aqueuse D.

14 - Procédé selon la revendication 13, caractérisé par le fait que l'on introduit une quantité de phase liquide non miscible à l'eau comprise entre 2 et 70% en poids par rapport au poids total de la composition, la proportion pondérale relative de lipide(s) amphiphile(s) constitutif(s) de sphérules par rapport à la phase liquide non miscible à l'eau dispersée étant comprise entre 0,02/1 et 10/1.

15 - Procédé selon l'une des revendications 13 et 14, caractérisé par le fait que l'on choisit la phase liquide non miscible à l'eau dispersée dans la phase aqueuse D dans le groupe constitué par les huiles telles que les esters d'acides gras et de polyols, et les esters d'acides gras et d'alcools ramifiés de formule R_4-COOR_5 , formule dans laquelle R_4 représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R_5 représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, les hydrocarbures tels que l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydrosqualène ; les carbures halogénés tels que le perfluorodécahydronaphtalène ; la perfluorotributylamine ; les polysiloxanes ; les esters d'acides organiques ; les éthers et polyéthers.

16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait que l'on introduit dans la phase aqueuse D au moins un adjuvant pris dans le groupe formé par les opacifiants, les gélifiants, les arômes, les parfums, les filtres anti-solaires et les colorants.

17 - Dispersion de sphérules lipidiques dans un milieu aqueux D, lesdites sphérules étant constituées de feuillets lipidiques sensiblement concentriques encapsulant

une phase aqueuse E, les lipides constitutifs des feuilletts étant des amphiphiles ioniques ou non-ioniques, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue par le procédé selon l'une des revendications 1 à 16.