



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 669 535 A5

⑪

⑤① Int. Cl. 4: B 01 J 13/02
A 61 K 7/00
A 61 K 9/50

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 5071/87	⑦③ Titulaire(s): L'OREAL, Paris 8e (FR)
②② Date de dépôt: 17.04.1987	⑦② Inventeur(s): Handjani, Rose-Marie (-Vila), Paris (FR) Ribier, Alain, Paris (FR) Vanlerberghe, Guy, Villevaude (FR)
③⑩ Priorité(s): 22.04.1986 FR 86 05775	⑦④ Mandataire: Kirker & Cie SA, Genève
②④ Brevet délivré le: 31.03.1989	⑧⑥ Demande internationale: PCT/FR 87/00127 (Fr)
④⑤ Fascicule du brevet publié le: 31.03.1989	⑧⑦ Publication internationale: WO 87/06499 (Fr) 05.11.1987

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 La formation de sphérules lipidiques en dispersion dans un milieu aqueux, la stabilité et le taux d'encapsulation desdites sphérules lipidiques sont améliorés par le fait qu'avant la formation desdites sphérules on ajoute au(x) lipide(s) destiné(s) à constituer les feuillettes des sphérules, au moins un cholestérol-sulfate de cation ammonium, alcalin ou alcalino-terreux.

REVENDECATIONS

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 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 au(x) lipide(s) destiné(s) 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.

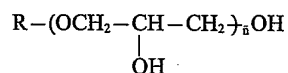
3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que, pour obtenir une dispersion de sphérules dans la phase aqueuse D, ou forme une phase lamellaire plane par introduction de la phase aqueuse E dans le(s) lipide(s) liquide(s), on ajoute ensuite la phase aqueuse D et on agite 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 longues chaînes hydrocarbonées et un ou plusieurs groupes hydrophiles pris parmi les groupes hydroxyle, étheroxyde, carboxyle, phosphate et amine.

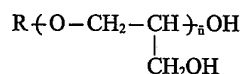
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que, comme amphiphile ionique, on choisit au moins un produit pris dans le groupe formé par les phospholipides naturels, tels que la lécithine d'œuf ou de soja et la sphingomyéline, les phospholipides de synthèse, tels que la dipalmitoyl-phosphatidylcholine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



et



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

— les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, comportant deux chaînes grasses;

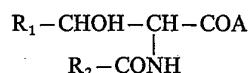
— les alcools gras polyoxyéthylénés ou les stérols polyoxyéthylénés;

— les éthers de polyols;

— les esters de polyols, oxyéthylénés ou non;

— les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique;

— les hydroxyamides représentés par la formule:



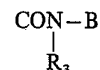
formule dans laquelle:

— 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 deux groupements suivants:

— un reste



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;

— COOZ, Z représentant le reste d'un polyol en C₃-C₇.

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, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, et leurs sels, les esters phosphoriques 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 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 l'on ajoute aux amphiphiles destinés à former les sphérules au moins une substance liposoluble active, par exemple les agents kératolitiques, les agents anti-inflammatoires et les agents antioxydants.

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

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

12. Procédé selon l'une des revendications 10 ou 11, 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 antisolaires hydrosolubles, les agents antiperspirants, 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 antipelluculaires, les agents antiséborrhéiques, les oxydants, les réducteurs et les extraits de tissus animaux ou végétaux.

13. Procédé selon l'une des revendications 10 ou 11, conduisant à une composition utilisable en pharmacie, caractérisé par le fait que l'on introduit dans la phase aqueuse 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.

14. Procédé selon l'une des revendications 1 à 13, 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.

15. Procédé selon la revendication 14, 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.

16. Procédé selon l'une des revendications 14 ou 15, 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 R₄-COOR₅, formule dans laquelle R₄ représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R₅ représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, les hy-

drocarbures tels que l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydro-squalène; les carbures halogénés tels que le perfluorodécahydro-naphtalène; la perfluorotributylamine; les polysiloxanes; les esters d'acides organiques; les éthers et polyéthers.

17. Procédé selon l'une des revendications 1 à 16, 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 antisolaires et les colorants.

18. Dispersion de sphérules lipidiques dans un milieu aqueux D, lesdites sphérules étant constituées de feuillettes lipidiques sensiblement concentriques encapsulant une phase aqueuse E, les lipides constitutifs des feuillettes 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 17.

DESCRIPTION

La présente invention concerne les dispersions aqueuses 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 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 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 multimoléculaires et de préférence des couches bimoléculaires ayant une épaisseur 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 décrit des dispersions de sphérules lipidiques; ces sphérules sont caractérisées par leur structure en feuillettes 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 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 obtient des liposomes, ou des composés non ioniques, auquel cas on obtient des niosomes.

Dans les brevets français N°s 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 que, 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 N° 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 multicouches.

On sait également que l'incorporation de molécules à charges électriques dans les parois des vésicules, liposomes ou niosomes,

affecte les propriétés de ces multicouches. Le rôle des lipides chargés, tels que le dicétylphosphate, l'acide phosphatidique, les amines ou ammoniums 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 feuillettes aqueux qui séparent les multicouches 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 augmenter la stabilité des sphérules et leur taux d'encapsulation, et l'effet du cholestérol, à savoir 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 titulaire 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 que, à des pourcentages déjà élevés dans la membrane (25% en poids), il n'induit qu'une faible perméabilité.

Cela constitue une observation très intéressante, d'autant plus que, 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 feuillettes lipidiques sensiblement concentriques encapsulant une phase aqueuse E, le(s) lipide(s) constitutif(s) des feuillettes étant des amphiphiles ioniques ou non ioniques, caractérisé par le fait que, avant la formation desdites sphérules, on ajoute au(x) lipide(s) destiné(s) à constituer les feuillettes 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 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 (ultradisperseur, 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.

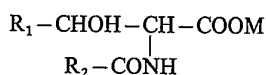
Le procédé sus-indiqué convient particulièrement bien lorsque l'on souhaite utiliser des sphérules multilamellaires. Dans le cas où l'on désire des sphérules unilamellaires, on peut utiliser, pour leur préparation, le procédé décrit dans le brevet français N° 2 543 018; selon ce procédé, on solubilise 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 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 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 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, une ou plusieurs longues chaînes hydrocarbonées, saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, ayant notamment de 8 à 30 atomes de carbone, comme les chaînes oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphényle, et un ou plusieurs groupements hydrophiles pris parmi les groupes hydroxyle, étheroxyde, carboxyle, phosphate et amine.

Parmi les amphiphiles ioniques, on préfère utiliser les phospholipides naturels (par exemple la lécithine d'œuf 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:



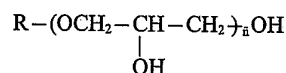
formule dans laquelle:

- R_1 désigne un radical alcoyle ou alcényle en C_7 - C_{21} ;
- R_2 désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C_7 - C_{21} , et
- M représente H, Na, K, NH_4 ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine.

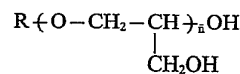
Les composés anioniques définis au précédent paragraphe peuvent être obtenus par le procédé de préparation mentionné dans la demande de brevet français 2 588 256.

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, ou encore des dérivés d'hydroxyamides. Avantagusement, ces composés lipidiques non ioniques sont choisis dans le groupe formé par:

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

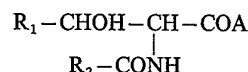


et



n étant une valeur statistique moyenne comprise entre 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 ou les restes hydroxy-2 alkyle des α -diols à longue chaîne;

- les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, comportant deux chaînes grasses;
- les alcools gras polyoxyéthylénés;
- 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 exemple les cérébrosides;
- les hydroxyamides tels que 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:

- R_1 désigne un radical alcoyle ou alcényle en C_7 - C_{21} ;
- R_2 désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C_7 - C_{31} ;
- COA désigne un groupement choisi parmi les deux groupements suivants:
- un reste



B étant un radical dérivé d'amines primaires ou secondaires, mono- ou polyhydroxylées, et R_3 désignant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou hydroxyéthyle;

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

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 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'aminoalcools à longue chaîne, de leurs sels, des esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétyl-phosphate de sodium et des alkyl-sulfates, par exemple le cétyl-sulfate 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.

On peut prévoir que les parois des sphérules renferment au moins une substance liposoluble active telle que, par exemple, un agent kératolitique comme l'acide rétinoïque, un agent anti-inflammatoire, comme le 17-valérate de β -méthasone, un agent antioxydant, comme la vitamine E et son acétate ou le palmitate d'ascorbyle, ce qui est particulièrement intéressant lorsqu'on envisage des applications topiques.

On peut aussi prévoir que la phase aqueuse E à encapsuler dans les sphérules soit une solution aqueuse de substance active, de préférence iso-osmotique par rapport à la phase D de la dispersion. Les phases D et E peuvent être identiques.

Pour une composition cosmétique, la phase aqueuse E encapsulée dans les sphérules peut contenir, par exemple, au moins un pro-

duit pris dans le groupe formé par les humectants, tels que la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'inositol, l'acide pyrrolidone-carboxylique et ses sels; les agents de brunissage artificiel, tels que la dihydroxyacétone, l'érythrose, le glycéraldéhyde, les γ -dialdéhydes, tels que l'aldéhyde tartrique, éventuellement associés à d'autres agents de coloration de la peau; les agents antisolaires hydrosolubles; les antiperspirants; les déodorants; les astringents; les produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires; les extraits de tissus animaux ou végétaux; les eaux parfumées; les colorants hydrosolubles; les agents antipelluculaires; les agents anti-séborrhéiques; les oxydants, tels que l'eau oxygénée, et les réducteurs, tels que l'acide thioglycolique 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 superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires, tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques et les bactéricides.

On peut également prévoir que la phase aqueuse D entourant 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 hydrocarbures, les carbures halogénés, les polysiloxanes, les esters d'acides organiques, les éthers et polyéthers. Avantagusement, 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) constitutif(s) de sphérules par rapport à la (ou aux) phase(s) liquide(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 avantagusement 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'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 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, de sésame et le tricaproylate de glycérol; si, au contraire, l'huile est un ester d'acides gras supérieurs 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 avantagusement choisir l'hexadécane, l'huile de paraffine, le

perhydrosqualène, la perfluorotributylamine, le perfluorodécahydro-naphtalène et l'huile de silicone volatile.

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 antisolaires 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 les adjuvants dissous, la dissolution de ces adjuvants est réalisée avant d'effectuer la dispersion.

De tels adjuvants peuvent être, par exemple, des filtres antisolaires, tels que le paradiméthylaminobenzoate de 2-éthylhexyle ou des substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou sèches, en particulier des insaponifiables tels que des insaponifiables de soja, d'avocat, des tocophérols, les vitamines E et F, des antioxydants.

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; les dérivés d'algues; les gommes naturelles ou encore les acides polyacryliques réticulés. On préfère utiliser, à titre de gélifiant, l'hydroxyéthylcellulose, l'acide polyacrylique réticulé vendu par la société Goodrich sous la dénomination commerciale «Carbopol 940», le satiagum, l'adragante ou encore les polyglucoses.

Quand on réalise une composition comportant une dispersion de lipide(s) non miscible(s) à l'eau, on constate que cette dispersion est stable sans utilisation d'émulsionnant.

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 mélange les deux dispersions.

Pour mieux illustrer l'objet de la présente invention, on va indiquer maintenant des résultats d'essais comparatifs démontrant que l'introduction de cholestérol-sulfate dans la phase lipidique de sphérules en dispersion dans l'eau 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.

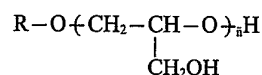
Ces essais comparatifs sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau

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

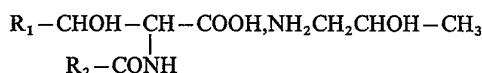
Dans ce tableau, les abréviations A, B, C, Ch, DCP et ChS ont les significations respectives suivantes:

A: lipide non ionique représenté par la formule suivante:

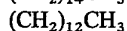
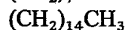
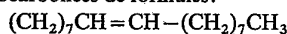


dans laquelle $\text{R}=\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ et n est une valeur statistique moyenne égale à 3.

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:



dans laquelle $\text{R}_1=\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ et R_2 désigne un mélange de chaînes hydrocarbonées de formules:



C: lécithine de soja (phosphatidylcholine)

Ch: cholestérol

DCO: 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 30 jours est de 0% lors de l'introduction de cholestérol-sulfate, alors qu'elle était de 5% lors de l'introduction de 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 œuvre l'invention et quelques exemples de formulation illustrant l'utilisation des dispersions de sphérules selon l'invention.

La préparation des formules cosmétiques ou pharmaceutiques données dans les exemples ci-dessous s'effectue en une ou deux phases.

Dans la première phase, on fabrique une dispersion aqueuse selon le procédé décrit dans le brevet français 2 315 991 (exemples 1 à 3). La dispersion aqueuse de sphérules lipidiques est préparée à partir:

- d'un lipide amphiphile non ionique ou anionique ou amphotère,
- du cholestérol-sulfate, utilisé seul ou associé au cholestérol,
- de substances cosmétiques actives de nature liposoluble et/ou hydrosoluble et d'eau déminéralisée.

Dans une deuxième phase, facultative selon le caractère cosmétique ou pharmaceutique de la formulation, on pourra ajouter de l'huile dans le milieu externe selon les critères et procédés décrits dans les brevets français 2 485 921 et 2 532 191.

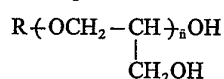
Pour les compositions cosmétiques, on pourra également ajouter différentes substances cosmétiques, telles que parfum ou gélifiants, par exemple.

Exemple 1: crème de soins pour peaux sèches

1^{re} phase de préparation:

Dans un becher en acier inoxydable, on pèse les produits suivants:

- lipide amphiphile non ionique de formule



dans laquelle R est un radical hexadécyle et n a une valeur statistique moyenne égale à 3

- cholestérol 4,00 g
- 2,00 g

On réalise le mélange de ces deux produits par fusion à la température de 110° C sous atmosphère d'azote. Puis on ramène la température du mélange fondu à 90° C. On ajoute 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
- 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.

2^e 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
- acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale «Carbopol 940»
- par la société Goodrich 0,40 g
- triéthanolamine 0,40 g
- eau déminéralisée 27,00 g

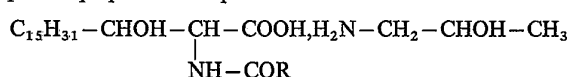
Cette crème, appliquée en utilisation topique une fois par jour sur des sujets à peau sèche, donne des résultats satisfaisants après 20 jours d'application.

Exemple 2: crème de soins pour peaux acnéiques irritées

1^{re} 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:



formule dans laquelle R = reste oléyle pour environ 70%, reste hexadécanyle pour environ 25% et reste tétradécanyle pour environ 5% (ce lipide appartient à la famille des lipides décrits dans la demande de brevet luxembourgeois N° 85 971)

- cholestérol 4,80 g
- sel de sodium monohydrate du cholestérol-sulfate 2,80 g
- 0,40 g

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

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 ultradisperseur du type «Virtis» jusqu'à ce que la taille moyenne des vésicules obtenues soit d'environ 0,5 micron.

2^e 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 ultradisperseur jusqu'à ce que les globules d'huile aient un diamètre moyen inférieur au micron.

On ajoute enfin les produits suivants:

— parfum	0,40 g
— polyglucose à chaîne linéaire commercialisé par la société Alban Muller sous le nom commercial «Amigel Poudre»	0,40 g
— 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.

Exemple 3: concentré pour le traitement de la xérose

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:

— 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 évaporateur 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:

— 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 ultradisperseur 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.

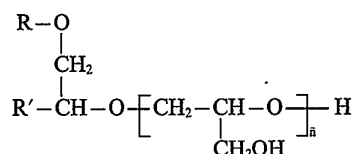
Ce concentré, utilisé en application deux fois par jour, donne des résultats satisfaisants après trois semaines d'application et révèle une excellente tolérance.

Exemple 4: lait pour le soin des peaux sèches

1^{re} phase de préparation:

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

— lipide amphiphile non ionique de formule:



dans laquelle R est un radical dodécyle;

R' est un mélange équimolaire des radicaux tétradécyle et hexadécyle, et

n a une valeur statistique moyenne déterminée par résonance magnétique nucléaire égale à 5,5

— sel de potassium du cholestérol-sulfate	0,4 g
---	-------

On évapore le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif et on élimine les dernières traces de solvant par passage à la pompe à palettes pendant 1 heure.

On met en contact l'association de lipides obtenue avec 20,0 g d'eau déminéralisée et on homogénéise le mélange à 90° C.

On ajoute alors les produits suivants:

— parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur)	0,3 g
— glycérine	5,0 g
— eau déminéralisée	36,7 g

A la température de 40° C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur du type «Virtis» jusqu'à ce que la taille moyenne des sphérules obtenues soit de 0,2 micron.

2^e phase de préparation:

On ajoute à la dispersion aqueuse ci-dessus 15 g d'huile de sésame.

On soumet le tout à l'action de l'ultradisperseur «Virtis» jusqu'à ce que les globules d'huile aient un diamètre moyen d'environ 1 micron.

On ajoute enfin les substances suivantes:

— parfum	0,4 g
— acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale «Carbopol 940» par la société Goodrich	0,4 g
— triéthanolamine	0,4 g
— eau déminéralisée	13,8 g

Ce lait, utilisé en application topique une fois par jour sur des sujets ayant une peau sèche, donne des résultats satisfaisants après 20 jours d'application.

Exemple 5: lait pour le soin des peaux irritées

1^{re} phase de préparation:

Dans un becher en acier inoxydable, on pèse les produits suivants:

— lipide amphiphile non ionique utilisé dans l'exemple 4	3,8 g
— sel d'ammonium monohydrate du cholestérol-sulfate	0,2 g

On réalise le mélange de ces deux produits par fusion à 95° C. On ajoute 10 g d'eau déminéralisée. On homogénéise le mélange obtenu à 90° C.

On ajoute alors les produits suivants:

— parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur)	0,3 g
— glycérine	5,0 g
— eau déminéralisée	50,7 g

On homogénéise le mélange à 40° C à l'aide d'un ultradisperseur du type «Virtis» jusqu'à ce que la taille moyenne des sphérules obtenues soit de 0,2 micron.

2^e phase de préparation:

On ajoute à la dispersion aqueuse ci-dessus obtenue 15 g d'huile de sésame. On soumet le tout à l'action de l'ultradisperseur «Virtis» jusqu'à ce que les globules d'huile aient un diamètre moyen d'environ 1 micron.

On ajoute enfin les substances suivantes:

— parfum	0,4 g
— acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale «Carbopol 940» par la société Goodrich	0,4 g
— triéthanolamine	0,4 g
— eau déminéralisée	13 g

Ce lait, utilisé en application topique deux fois par jour sur des sujets ayant une peau irritée, diminue l'irritation après une ou deux semaines d'application.

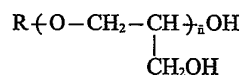
Exemple 6: crème de soins pour peaux acnéiques

Toute la préparation de cette crème a été effectuée à la lumière jaune d'une lampe à vapeur de sodium.

1^{re} phase de préparation:

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

— lipide non ionique de formule:



dans laquelle R est un radical hexadécyle, et

- n a une valeur statistique moyenne égale à 3
- cholestérol 3,8 g
 - sel de sodium du cholestérol-sulfate 3,8 g
 - acide rétinolique vendu par la société Roche sous la dénomination commerciale «Trétinoïne» 0,4 g
 - 0,025 g

On évapore le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif et on élimine les dernières traces de solvant par passage à la pompe à palettes pendant 1 heure.

On met en contact l'association de lipides obtenue avec 20 g d'eau déminéralisée mélangée à 3 g de glycérine. On homogénéise le mélange obtenu à 80° C.

On ajoute alors les produits suivants:

- parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur) 0,3 g
- eau déminéralisée 38,675 g

A 60° C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur «Virtis» jusqu'à ce que la taille moyenne des sphérules obtenues soit d'environ 0,3 micron.

2^e phase de préparation:

On ajoute alors 15 g de tricaprocaprylate de glycérol. On soumet le tout à l'action de l'ultradisperseur «Virtis» de façon que la phase externe de la dispersion d'huile présente des globules d'huile d'un diamètre moyen d'environ 1 micron.

On ajoute alors les produits suivants:

- parfum 0,4 g
- acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale «Carbopol 940» par la société Goodrich 0,4 g
- triéthanolamine 0,4 g
- eau déminéralisée 13,8 g

Cette crème, utilisée en application topique deux fois par jour sur des sujets ayant une peau acnéique, permet de constater une amélioration sensible après deux semaines d'application.

Exemple 7: préparation vésiculaire de corticoïdes

Dans un becher en acier inoxydable, on pèse les produits suivants:

- lipide amphiphile non ionique utilisé dans l'exemple 4 7,6 g
- sel de sodium du cholestérol-sulfate 0,4 g
- 17-valérate de β -méthasone (commercialisé par la société Larks) 0,08 g

On réalise le mélange de ces trois produits par fusion à 90° C.

On ajoute 20 g d'eau déminéralisée et on homogénéise le mélange obtenu à 90° C.

On ajoute alors les produits suivants:

- parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur) 0,3 g
- glycérine 5,0 g
- eau déminéralisée 52,02 g

A 40° C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur du type «Virtis» jusqu'à ce que la taille moyenne des sphérules obtenues soit de 0,2 micron.

On ajoute enfin les substances suivantes:

- acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale «Carbopol 940» par la société Goodrich 0,4 g
- triéthanolamine 0,4 g
- eau déminéralisée 13,8 g

Cette préparation, utilisée en application topique deux fois par jour sur des sujets présentant une dermatose, permet de constater une amélioration sensible après quelques jours d'application.

Exemple 8: dispersion aqueuse de vésicules lipidiques

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

- lipide amphiphile non ionique utilisé dans l'exemple 4 7,6 g
- sel de sodium du cholestérol-sulfate 0,4 g
- acétate d' α -tocophérol (vitamine E acétate), produit commercialisé par la société Roche 0,2 g
- α -tocophérol (vitamine E), produit commercialisé par la société Roche 0,2 g
- palmitate d'ascorbyle (antioxydant), produit commercialisé par la société Roche 0,4 g

On évapore le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif et on élimine les dernières traces de solvant par passage à la pompe à palettes pendant 1 heure. On met en contact l'association de lipides obtenus avec 20 g d'eau déminéralisée et on homogénéise le mélange obtenu à 90° C.

On ajoute alors les produits suivants:

- parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur) 0,3 g
- glycérine 4,0 g
- eau déminéralisée 51,3 g

A 40° C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur «Virtis» jusqu'à ce que la taille moyenne des vésicules obtenues soit de 0,2 micron.

On ajoute enfin les substances suivantes:

- acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale «Carbopol 940» par la société Goodrich 0,4 g
- triéthanolamine 0,4 g
- eau déminéralisée 13,8 g

Cette dispersion, utilisée en application topique une fois par jour sur des sujets ayant une peau présentant certains signes de vieillissement, donne des résultats satisfaisants après quatre semaines d'application.