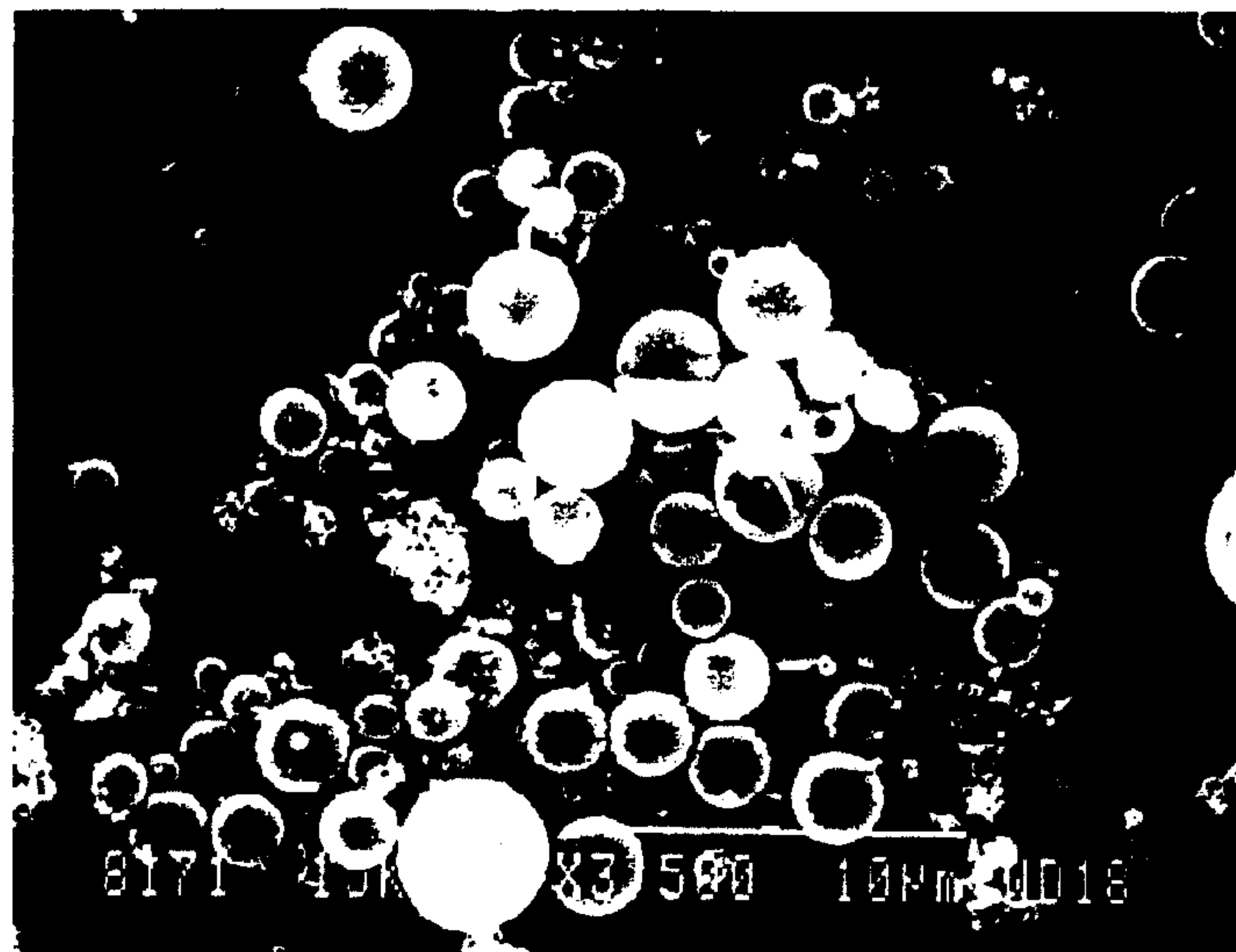




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1999/10/27
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/05/11
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/04/26
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 99/02615
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: WO 00/25908
(30) Priorité/Priority: 1998/10/30 (98/13692) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ B01J 13/02
(71) Demandeur/Applicant:
RHODIA CHIMIE, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
JOURDAT, CATHERINE, FR;
DUPUIS, DOMINIQUE, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE CAPSULES CONSTITUEES D'UN NOYAU DE MATIERE ACTIVE
LIQUIDE ENTOURE D'UNE ECORCE MINERALE
(54) Title: METHOD FOR PREPARING CAPSULES CONSISTING OF A LIQUID ACTIVE MATERIAL CORE ENCLOSED
IN A MINERAL COATING



(57) **Abrégé/Abstract:**

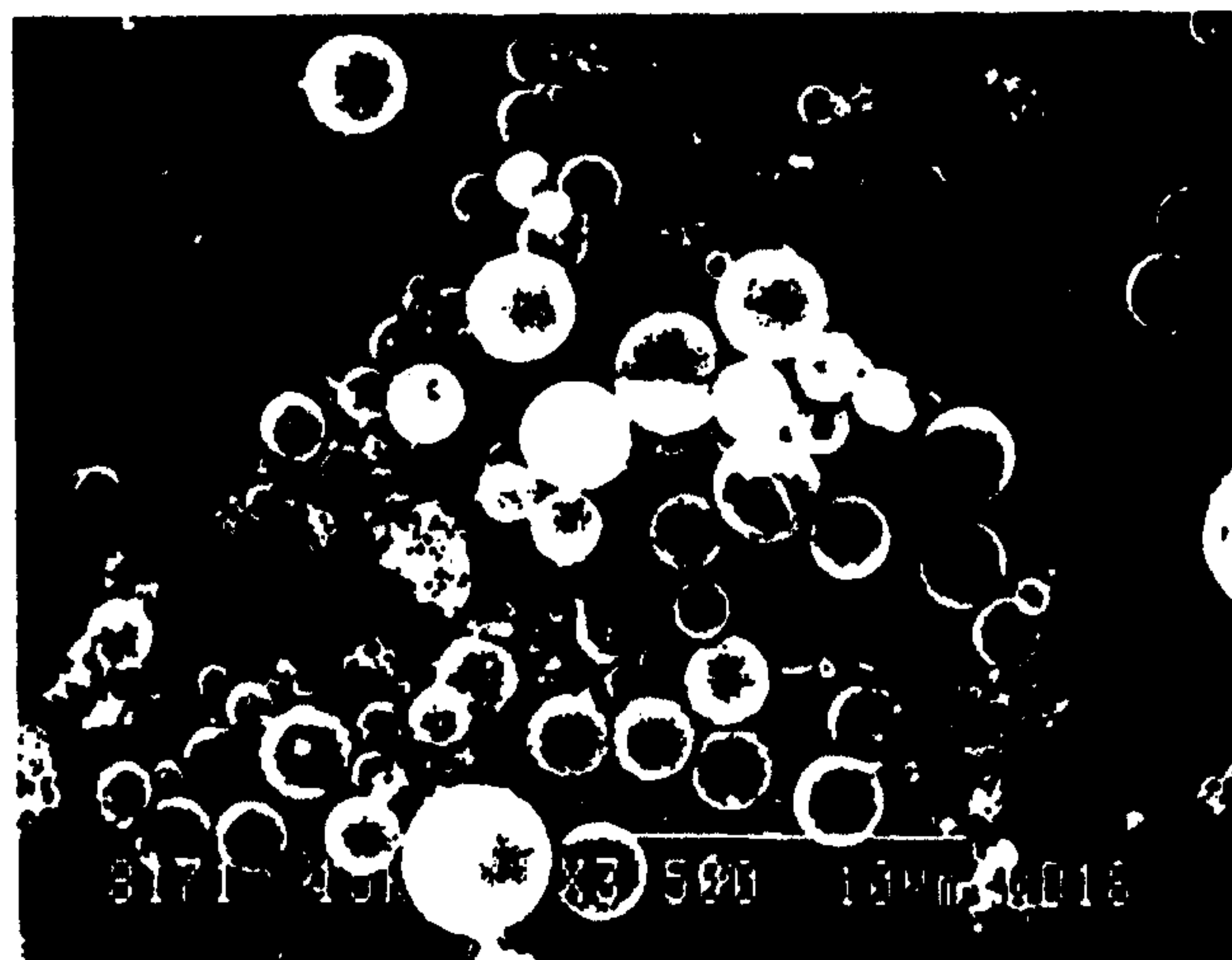
L'invention a pour objet un procédé pour préparer des capsules minérales constituées d'un noyau liquide aqueux entouré d'une écorce minérale, ledit procédé comprenant: 1) la mise en émulsion d'un fluide aqueux au sein d'une phase non miscible avec ledit fluide aqueux de manière à l'y disperser sous forme de gouttelettes, 2) la mise au contact, au sein de l'émulsion ainsi obtenue, d'au moins un composé hydrolysable et polycondensable de zirconium, silicium, aluminium et/ou un métal de transition dans des conditions de température et de pH propices à la formation d'un précipité constitué de l'oxyde ou l'hydroxyde correspondant et 3) la récupération des capsules minérales ainsi formées et le cas échéant leur purification, ledit procédé étant caractérisé en ce que la formation du précipité minéral dans la seconde étape est conduite en présence d'un système tensioactif amphiphile, présent au niveau de l'émulsion et capable de concentrer le dépôt des particules minérales dudit précipité formé à l'interface des gouttelettes aqueuses et de la phase hydrophobe et de bloquer efficacement leur diffusion au sein desdites gouttelettes.



PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : B01J 13/02	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/25908 (43) Date de publication internationale: 11 mai 2000 (11.05.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02615 (22) Date de dépôt international: 27 octobre 1999 (27.10.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/13692 30 octobre 1998 (30.10.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHO- DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DUPUIS, Dominique [FR/FR]; Appartement 40, 60, rue Galliéni, F-95170 Deuil-la-Barre (FR). JOURDAT, Catherine [FR/FR]; 4, chemin du Vallon, F-69110 Sainte-Foy-lès-Lyon (FR). (74) Mandataire: DUBRUC, Philippe; Rhodia Services, Direction de la Propriété Industrielle, 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR PREPARING CAPSULES CONSISTING OF A LIQUID ACTIVE MATERIAL CORE ENCLOSED IN A MINERAL COATING		
(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE CAPSULES CONSTITUEES D'UN NOYAU DE MATIERE ACTIVE LIQUIDE ENTOURE D'UNE ECORCE MINERALE		
(57) Abstract The invention concerns a method for preparing mineral capsules consisting of aqueous liquid core enclosed in mineral coating, said method consisting in: 1) emulsifying an aqueous fluid in a phase non-miscible with said aqueous fluid so as to disperse it therein in the form of droplets; 2) contacting, in the resulting emulsion, at least a zirconium, silicon, aluminium and/or a transition metal capable of being hydrolysed or subjected to condensation polymerisation in temperature and pH conditions suitable for forming a precipitate consisting of the corresponding oxide or hydroxide; 3) recuperating the resulting mineral capsules and, if required, purifying them. Said method is characterised in that the formation of the mineral precipitate in the second step is carried out in the presence of an amphiphilic surfactant system present in the emulsion and capable of concentrating the deposit of mineral particles of said precipitate formed in the interface of the aqueous droplets and the hydrophobic phase and of effectively blocking their diffusion inside the droplets.		



(57) Abrégé

L'invention a pour objet un procédé pour préparer des capsules minérales constituées d'un noyau liquide aqueux entouré d'une écorce minérale, ledit procédé comprenant: 1) la mise en émulsion d'un fluide aqueux au sein d'une phase non miscible avec ledit fluide aqueux de manière à l'y disperser sous forme de gouttelettes, 2) la mise au contact, au sein de l'émulsion ainsi obtenue, d'au moins un composé hydrolysable et polycondensable de zirconium, silicium, aluminium et/ou un métal de transition dans des conditions de température et de pH propices à la formation d'un précipité constitué de l'oxyde ou l'hydroxyde correspondant et 3) la récupération des capsules minérales ainsi formées et le cas échéant leur purification, ledit procédé étant caractérisé en ce que la formation du précipité minéral dans la seconde étape est conduite en présence d'un système tensioactif amphiphile, présent au niveau de l'émulsion et capable de concentrer le dépôt des particules minérales dudit précipité formé à l'interface des gouttelettes aqueuses et de la phase hydrophobe et de bloquer efficacement leur diffusion au sein desdites gouttelettes.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Procédé de préparation de capsules constituées d'un noyau de matière active liquide entouré d'une écorce minérale.

La présente invention a pour objet un procédé utile pour préparer
5 des capsules à écorces minérales et épaisseur contrôlée et possédant un noyau constitué d'un fluide aqueux dans lequel peut être dispersée et/ou solubilisée au moins une matière active.

Diverses techniques de microencapsulation sont déjà disponibles
10 pour conditionner des matières actives variées. Ce type de conditionnement est notamment privilégié lorsque l'on cherche à masquer le goût d'une matière active, à contrôler son relargage dans le temps et/ou à la protéger de son milieu environnant.

Globalement, on peut distinguer deux types de techniques
15 d'encapsulation.

Le premier type conduit à un système dit réservoir. La matière active est immobilisée au centre d'une capsule par une membrane de nature polymérique. Ce type de capsules est généralement obtenu par la technique dite de polycondensation interfaciale. Elle consiste à provoquer la condensation
20 d'un polymère à l'interface de deux liquides non miscibles. On obtient ainsi des microsphères de 10 à 30 μm de diamètre moyen constituées d'un noyau liquide entouré d'une mince enveloppe de polymère ne représentant que 5 à 15 % du poids total de la capsule. La membrane polymérique assure la protection vis-à-vis du milieu externe du noyau liquide qui contient généralement une matière
25 active et sa porosité permet d'en contrôler la diffusion hors de la capsule. Ce type d'encapsulation est notamment proposé pour le conditionnement de matières actives de type pesticides dont on souhaite contrôler le relargage au cours du temps. Conduisent également à ce système dit réservoir, les techniques dites enrobage par atomisation, enrobage par séparation de phases
30 et enrobage par solidification.

Le second type de technique d'encapsulation conduit à un système dit matriciel. La matière active à encapsuler est dispersée au sein d'un réseau soit organique de type polymère ou minéral comme par exemple la

silice. A titre représentatif de ce type d'encapsulation, on peut plus particulièrement mentionner la technique de d'encapsulation minérale par la voie sol-gel. La technique sol-gel classique consiste à initier l'hydrolyse et la polycondensation d'un alcoxyde métallique, en milieu aqueux ou
5 hydroalcoolique et comprenant la matière active à conditionner. Il en découle la formation d'un gel, dans lequel se trouve dispersée ladite matière active, qui conduit après séchage à un verre poreux. Selon une variante de la technique sol-gel, dite en émulsion, on forme un réseau d'oxyde minéral, généralement de silice, à partir d'un précurseur moléculaire du type alcoxyde, en présence d'une
10 émulsion eau dans huile dans laquelle est dispersée la matière active. La matière active présente lors de l'étape d'hydrolyse et de condensation du matériau minéral est alors piégée dans la poudre.

La présente invention vise précisément à proposer une nouvelle technique d'encapsulation qui permet de produire des capsules comprenant un
15 noyau constitué d'un fluide aqueux entouré d'une écorce minérale.

Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé pour préparer des capsules minérales constituées d'un noyau liquide aqueux entouré d'une écorce minérale, ledit procédé comprenant :

20 1) la mise en émulsion d'un fluide aqueux au sein d'une phase organosoluble non miscible avec ledit fluide aqueux de manière à l'y disperser sous la forme de gouttelettes,

2) la mise en contact, au sein de l'émulsion ainsi obtenue, d'au moins un composé hydrolysable et polycondensable de zirconium, silicium,
25 aluminium et/ou d'un métal de transition dans des conditions de température et de pH propices à la formation d'un précipité minéral constitué de l'oxyde ou de l'hydroxyde correspondant et

3) la récupération des capsules minérales ainsi formées et le cas échéant leur purification,

30 ledit procédé étant caractérisé en ce que la formation du précipité minéral en étape 2, est conduite en présence d'un système tensioactif amphiphile présent au niveau de l'émulsion et capable de concentrer le dépôt des particules minérales du précipité formé, à l'interface des gouttelettes aqueuses et de la

phase organosoluble et de bloquer efficacement la diffusion de ces particules minérales au sein desdites gouttelettes.

Dans le cadre de la présente invention, on peut envisager de conditionner simplement un fluide aqueux tel l'eau. Selon cette variante, l'eau
5 est utilisée directement à titre de matière active. Elle peut ainsi représenter un agent pour hydrolyse retard de composés chimiques tels des silicones fonctionnalisées.

Selon une seconde variante privilégiée de l'invention, le milieu
10 aqueux constituant le noyau des capsules obtenues selon l'invention contient au moins une matière active.

Le procédé revendiqué s'avère ainsi tout particulièrement utile pour la formulation, sous forme solide, de produits classiquement utilisés dans des formulations liquides ou encore pour le conditionnement de matières
15 actives nécessitant d'être conservées dans un environnement liquide. C'est en particulier le cas, des matières actives biologiques de type cellules, microorganismes ou enzymes. Avantageusement, le procédé revendiqué rend désormais possible le conditionnement de ce type de matières actives dans leurs milieux biologiques naturels et ceci dans des conditions expérimentales
20 douces, notamment en terme de températures. La matière active à encapsuler n'est en effet pas exposée à des valeurs de températures et le cas échéant de pH susceptibles de lui porter préjudice.

Les matières actives susceptibles d'être encapsulées selon le procédé revendiqué peuvent être des composés présentant un intérêt industriel
25 dans les domaines de la fermentation, du phytosanitaire, de la cosmétique, de la pharmacie et/ou de l'industrie chimique.

On peut ainsi envisager d'encapsuler selon le procédé revendiqué des catalyseurs hydrosolubles tels des triflates de terres rares, des borates, des latex réactifs que l'on souhaite relarguer dans une matrice de type béton par
30 exemple ou encore des composés à intérêt cosmétique comme les huiles essentielles. De même, il peut s'agir de matières actives synthétiques tels des composés chimiques comme des principes actifs pharmaceutiques ou phytosanitaires comme des bactéricides, des fongicides et pesticides par

exemple. Enfin au sens de l'invention, le terme matière active inclue les matières actives dites biologiques comme les cellules de type bactéries, les micro-organismes, les protéines et les anticorps par exemple.

Ces matières actives, selon leur caractère hydrosoluble, sont soit
5 solubilisées ou dispersées dans le milieu liquide aqueux.

L'écorce minérale obtenue selon le procédé de l'invention a pour double avantage de protéger efficacement le milieu liquide et la ou les matière(s) active(s) qu'il contient, et le cas échéant de permettre ses échanges avec le milieu environnant des capsules. Ceci est notamment réalisé en
10 ajustant le degré de porosité des capsules minérales obtenues selon l'invention.

Selon une première variante de l'invention, les capsules minérales obtenues peuvent être non poreuses. Cette spécificité est plus particulièrement avantageuse lorsque l'on souhaite essentiellement assurer une protection efficace d'un milieu aqueux, incorporant ou non une matière active, vis à vis de
15 son milieu environnant. Par opposition aux microcapsules obtenues par polycondensation interfaciale et qui sont constituées d'une écorce organique, les capsules obtenues selon l'invention sont beaucoup plus résistantes mécaniquement, thermiquement et chimiquement en raison du caractère minéral de leur écorce. Dans ce cas particulier, le milieu aqueux et le cas
20 échéant la matière active qu'il contient sont libérés généralement par fractionnement de la capsule ou encore par dégradation induite de celle-ci.

Selon une seconde variante de l'invention, les capsules obtenues peuvent être poreuses et cette porosité est contrôlable. Ceci présente un intérêt significatif lorsque l'on souhaite, outre protéger le milieu aqueux
25 constituant le noyau des capsules, permettre ses échanges avec le milieu environnant desdites capsules.

En fait, cet ajustement de la porosité de même que celui de la taille des capsules sont accomplis à travers principalement le choix du matériau minéral constituant l'écorce minérale ou plus précisément le choix du
30 précurseur de ce matériau. Cet aspect de l'invention est discuté de manière plus détaillée ci-après.

Le problème plus particulièrement posé et résolu selon la présente invention portait sur la préservation d'un volume significatif d'un milieu liquide aqueux au centre des capsules minérales générées.

5 D'une manière générale, l'hydrolyse et la polycondensation en émulsion de précurseurs de type alcoxyde de silicium par exemple, génèrent des particules minérales qui diffusent naturellement jusqu'au centre des gouttelettes du fluide aqueux conduisant ainsi à la formation de matrices minérales au sein desquelles la matière active éventuellement présente dans le milieu aqueux est piégée par la poudre minérale formée et se retrouve donc
10 dispersée de manière homogène. C'est la technique sol-gel en émulsion évoquée ci-dessus.

De façon surprenante, les inventeurs ont mis en évidence qu'il était possible de contrôler ce phénomène de diffusion naturel en conduisant l'hydrolyse et la polycondensation du ou des précurseurs hydrolysables et
15 polycondensables minéraux en présence d'un système tensioactif à caractère amphiphile.

Au sens de l'invention, on entend désigner par système tensioactif amphiphile soit un tensioactif unique, il s'agit alors d'un composé au niveau duquel coexistent deux régions dotées de solubilités très différentes et
20 suffisamment éloignées l'une de l'autre pour se comporter de manière indépendante, soit une association d'au moins deux composés possédant des solubilités très différentes l'un ayant par exemple un comportement hydrophile et l'autre un comportement hydrophobe. Généralement ces deux régions ou composés comprennent respectivement au moins un groupement hydrophile et
25 une ou plusieurs longues chaînes à caractère hydrophobe.

En conséquence, le système tensioactif mis en œuvre selon l'invention peut être représenté par un composé unique et qui sera alors introduit préalablement à la réalisation de la seconde étape c'est-à-dire l'étape d'hydrolyse et de polycondensation ou encore résulté d'une interaction in situ
30 d'au moins deux tensioactifs comme par exemple un tensioactif organosoluble initialement présent dans la phase organosoluble et un composé hydrosoluble présent dans le fluide aqueux. On peut également envisager un couplage entre un premier agent organosoluble et un second agent organosoluble à caractère

ionique comme un ammonium quaternaire. Les deux composés se rencontrent à l'interface des gouttelettes formées lors de la mise en émulsion. De part leur interaction, ils contribuent d'une part à stabiliser le système en diminuant la tension interfaciale à l'interface des gouttelettes et agissent vraisemblablement
5 comme une barrière stérique ou électrostatique vis-à-vis des particules du matériau minéral qui précipite.

Dans le cas d'un couplage hydrosoluble/lipophile, il est probable que des fortes attractions de type liaisons hydrogène manifestées au niveau du système tensioactif génèrent un gradient de viscosité du centre des gouttelettes
10 à l'interface et un encombrement stérique important à l'interface des gouttelettes aqueuses créant ainsi une barrière de diffusion efficace à l'interface des gouttelettes et de la phase organosoluble.

On peut également envisager la manifestation d'une interaction, de type complexation par exemple, entre le ou les tensioactifs et le matériau
15 constituant l'écorce minérale.

Outre cette fonction de barrage à la diffusion des particules minérales au sein des gouttelettes aqueuses, le système tensioactif retenu selon l'invention contribue également de préférence à la stabilisation de
20 l'émulsion. Plus précisément, il s'oppose à la coagulation des gouttelettes aqueuses et par voie de conséquence à la déstabilisation de l'émulsion. De même il contribue à la stabilité colloïdale pendant la génération de l'écorce minérale.

Dans la mesure où l'on cherche dans le cadre de la présente
25 invention à stabiliser une émulsion inverse, le système tensioactif sera de préférence choisi de manière à soit comprendre au moins un tensioactif doté d'une valeur HLB de préférence inférieure à 7 soit posséder au niveau de sa structure au moins une branche ou groupement possédant cette valeur HLB.

Le terme HLB désigne le rapport de l'hydrophilie des groupements
30 polaires des molécules de tensioactifs sur l'hydrophobie de la partie lipophile de ces mêmes molécules.

Bien entendu, on peut également envisager d'incorporer dans l'émulsion un ou plusieurs tensioactifs annexes anioniques ou cationiques,

destinés essentiellement à assurer sa stabilisation. Dans ce mode de réalisation particulier, ce ou ces tensioactifs seront distincts du système tensioactif amphiphile défini ci-dessus et choisis de manière à ne pas gêner le processus de préparation des capsules.

5 Dans le procédé revendiqué, est plus particulièrement préféré le mode de réalisation mettant en œuvre au moins deux composés distincts capables d'interagir pour conduire à un système tensioactif apte à s'opposer efficacement à la diffusion des particules minérales dans les gouttelettes aqueuses et à stabiliser ladite émulsion. Dans ce cas particulier, les deux
10 composés sont de préférence respectivement présents dans le fluide aqueux et la phase organosoluble et interagissent l'un vis à vis de l'autre lors de la mise en émulsion du fluide aqueux dans la phase organosoluble.

Cette option a pour avantage de conférer à l'émulsion correspondante une stabilité satisfaisante dès sa formation. Qui plus est, il
15 s'avère possible, si nécessaire, en sélectionnant de manière appropriée les agents constituant le système tensioactif amphiphile, d'ajuster le pH à une valeur compatible avec la matière active.

En ce qui concerne la mise en émulsion, elle peut être réalisée en appliquant une énergie mécanique et/ou une sonication. La taille des
20 gouttelettes obtenues à l'issue de l'étape de mise en émulsion peut être comprise entre environ 0,1 et 10 μm .

Le composé, présent au niveau du fluide aqueux à titre d'agent de surface et non de solvant, possède de préférence une action viscosifiante.

25 Plus particulièrement, ce composé peut être un composé choisi parmi les sucres et leurs dérivés. Conviennent notamment les oses (ou monosaccharides), les osides et les polyholosides fortement dépolymérisés. On entend des composés dont la masse molaire en poids est plus particulièrement inférieure à 20 000 g/mole.

30 On peut mentionner notamment les monosaccharides linéaires ou cycliques en C_3 à C_6 et de préférence en C_5 ou C_6 comme le fructose, le mannose, le galactose, le talose, le gulose, l'allose, l'altrose, l'idose, l'arabinose, le xylose, le lyxose et le ribose.

Les osides sont des composés qui résultent de la condensation, avec élimination d'eau, de molécules d'oses avec des molécules non glucidiques. Parmi les osides on préfère les holosides qui sont formés par la réunion de motifs exclusivement glucidiques et plus particulièrement les
5 oligoholosides (ou oligosaccharides) qui ne comportent qu'un nombre restreint de ces motifs, c'est-à-dire un nombre en général inférieur ou égal à 10. A titre d'exemples d'oligoholosides on peut mentionner les oligosacchanoles, le saccharose, le lactose, la cellobiose, le maltose.

Les polyholosides (ou polysaccharides) fortement dépolymérisés
10 convenables sont décrits par exemple dans l'ouvrage de P. ARNAUD intitulé "Cours de chimie organique", GUTHIER-VILLARS éditeurs, 1987. Plus particulièrement, on met en œuvre des polyholosides dont la masse moléculaire en poids est plus particulièrement inférieure à 20 000 g/mole.

A titre d'exemple non limitatif de polyholosides fortement
15 dépolymérisés, on peut citer les polysaccharides comme le dextran, l'amidon, la gomme xanthane, les carraghénanes et les galactomannanes tels que le guar ou la caroube. Ces polysaccharides présentent de préférence un poids de fusion supérieur à 100°C et une solubilité dans l'eau comprise entre 10 et 500 g/l.

20 Conviennent également à l'invention la gomme arabique, la gélatine et leurs dérivés gras comme les sucroesters d'acides gras, les carbohydrates alcools de type sorbitol, mannitol, les carbohydrates éthers tels les dérivés de cellulose comme les méthyl-, éthyl-, carboxyméthyl-, hydroxyéthyl- et hydroxypropyl-éthers de cellulose et les glycérols,
25 pentaérythrol, propylèneglycol, éthylène glycol, les diols non visqueux et/ou alcools polyvinyliques.

Il s'agit de préférence d'un hydrocolloïde. A titre représentatif de ce type de composés on peut notamment citer les alginates, les polysaccharides de type gomme naturelle comme les carraghénanes, la
30 xanthane et le guar et tout particulièrement les dérivés de cellulose.

De manière préférée, il s'agit d'un dérivé de cellulose et plus préférentiellement de l'hydroxyéthylcellulose.

Le ou les tensioactif(s) organosoluble(s) présent(s) au niveau de la phase hydrophobe peuvent être choisi(s) parmi les alcools gras, les triglycérides, les acides gras, les esters de sorbitan, les amines grasses, ces composés étant ou non sous une forme polyalkoxylée, les lécithines liposolubles, les polyalkylènes dipolyhydroxystéarates, les sels d'ammonium quaternaires, les monoglycérides, les esters de polyglycérol, le polyricinoléate de polyglycérol et les esters lactiques.

Les alcools gras comprennent généralement de 6 à 22 atomes de carbone. Les triglycérides peuvent être des triglycérides d'origine végétale ou animale (tels que le saindoux, le suif, l'huile d'arachide, l'huile de beurre, l'huile de graine de coton, l'huile de lin, l'huile d'olive, l'huile de poisson, l'huile de coprah, l'huile de noix de coco).

Les acides gras sont des esters d'acide gras (tels que par exemple l'acide oléique, l'acide stéarique).

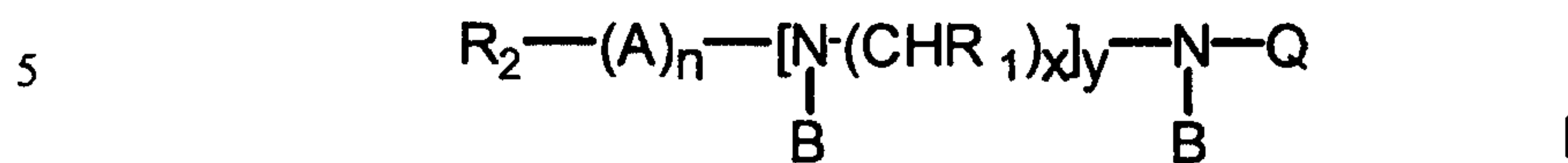
Les esters de sorbitan sont des esters du sorbitol cyclisés d'acide gras comprenant de 10 à 20 atomes de carbone comme l'acide laurique, l'acide stéarique ou l'acide oléique.

Selon un mode préféré de l'invention, ce tensioactif est un ester de sorbitan tel que défini ci-dessus et plus préférentiellement le sesquioléate de sorbitan.

Comme il ressort de l'exposé précédent, le composé présent dans le fluide aqueux doit interagir avec le tensioactif organosoluble présent dans la phase hydrophobe pour conduire à un système tensioactif capable de constituer une barrière de diffusion efficace à l'égard des particules du précipité minéral. En conséquence, leurs choix respectifs doivent être effectués en tenant compte de cet impératif.

Bien entendu la nature de la matière active à encapsuler de même que la composition de l'écorce minérale des capsules préparées selon l'invention sont également des éléments déterminants dans le choix du système tensioactif et l'appréciation des quantités respectives des deux composés correspondants. Ces ajustements relèvent en fait des compétences de l'homme de l'art.

Dans le cas particulier où est privilégiée selon l'invention la mise en œuvre d'un unique composé de type amphiphile conviennent tout particulièrement ceux répondant à la formule générale I :



dans laquelle :

R_2 représente un radical alkyle ou alcényle comprenant 7 à 22 atomes de carbone, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle comprenant 1 à 6 atomes de carbone, A représente un groupement (CO) ou (OCH₂CH₂), n vaut 0 ou 1, x vaut 2 ou 3, y vaut 0 à 4, Q représente un radical -R₃ - COOM avec R₃ représentant un radical alkyle comprenant 1 à 6 atomes de carbone, M représente un atome d'hydrogène, un métal alcalin, un métal alcalino-terreux ou encore un groupement ammonium quaternaire dans lequel les radicaux liés à l'atome d'azote, identiques ou différents, sont choisis parmi l'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroalkyle possédant 1 à 6 atomes de carbone, et B représente H ou Q.

De préférence, M représente un atome d'hydrogène, le sodium, le potassium et un groupement NH₄.

Parmi ces tensioactifs correspondants à la formule I, on met plus particulièrement en œuvre les dérivés amphotères des alkyl polyamines comme l'amphionic XL[®], le Mirataine H2C-HA[®] commercialisés par Rhodia Chimie ainsi que l'Ampholac 7T/X[®] commercialisés par Berol Nobel.

On peut également mettre en œuvre un tensioactif principal non-ionique dont la partie hydrophile contient un ou plusieurs motif(s) saccharide(s). Lesdits motifs saccharides contiennent généralement de 5 à 6 atomes de carbone. Ceux-ci peuvent dériver de sucres comme le fructose, le glucose, le mannose, le galactose, le talose, le gulose, l'allose, l'altose, l'idose, l'arabinose, le xylose, le lyxose et/ou le ribose.

Parmi ces agents tensioactifs à structure saccharide, on peut mentionner les alkylpolyglycosides. Ceux-ci peuvent être obtenus par condensation (par exemple par catalyse acide) du glucose avec des alcools gras primaires (US-A-3 598 865 ; US-A-4 565 647 ; EP-A-132 043 ; EP-A-132

046 ; Tenside Surf. Det. 28, 419, 1991, 3 ; Langmuir 1993, 9, 3375-3384) présentant un groupe alkyle en C₄-C₂₀, de préférence de l'ordre de 1,1 à 1,8 par mole d'alkylpolyglycoside (APG) ; on peut mentionner notamment ceux commercialisés respectivement sous les dénominations GLUCOPON 600 EC[®],
 5 GLUCOPON 650 EC[®], GLUCOPON 225 CSUP[®], par HENKEL.

A titre illustratif, la concentration en système tensioactif amphiphile peut être comprise entre environ 1% et 10% en poids par rapport à la phase organosoluble.

En ce qui concerne la composition de l'écorce minérale, elle est
 10 constituée d'au moins un oxyde et/ou hydroxyde d'aluminium, de silicium, de zirconium et/ou d'un métal de transition.

Par métal de transition, on entend plus particulièrement les métaux de la quatrième période allant du scandium au zinc dans la mesure où ceux-ci sont bien entendu compatibles en termes d'innocuité avec l'application
 15 visée. Il s'agit plus particulièrement d'un oxyde et/ou hydroxyde de titane, manganèse, fer, cobalt, nickel ou de cuivre. Il est à noter que cette écorce minérale peut comprendre des oxydes et/ou hydroxydes de nature différente. Conviennent particulièrement bien à l'invention les oxydes et/ou hydroxyde de silicium, aluminium, titane et de zirconium.

20 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, l'écorce minérale dérive de l'hydrolyse et la polycondensation d'un ou plusieurs alcoxydes de formule II.



dans laquelle :

- 25 — M représente un élément choisi parmi le titane, manganèse, fer, cobalt, nickel, silicium, aluminium ou zirconium,
- R est un substituant hydrolysable,
- n est un entier compris entre 1 et 6,
- P est un substituant non hydrolysable et
- 30 — m est un entier compris entre 0 et 6.

Selon un mode préféré de l'invention :

— M est choisi parmi la silice, l'aluminium, le titane et le zirconium,

— R est un groupement choisi parmi les groupements alkoxy en C₁ à C₁₈ et de préférence C₂ à C₈ et/ou aryloxy et n est un entier compris
5 entre 2 et 4 et

— P est un groupement choisi parmi les alkyles, aryles, alkényles comportant de 1 à 18 atomes de carbone et de préférence en C₈ à C₁₂.

En ce qui concerne R, il s'agit de préférence d'un groupement
10 alkoxy en C₁ à C₆ et plus préférentiellement en C₂ à C₄. Cet alkoxy peut le cas échéant être substitué par un groupement alkyle ou alkoxy en C₁ à C₄ ou un atome d'halogène. Dans la formule générale II, R peut bien entendu représenter des groupements alkoxy identiques ou différents.

Bien entendu, on peut mettre en œuvre dans le procédé
15 revendiqué plusieurs composés de formule II.

Comme signalé précédemment, il s'avère possible à travers le choix de ce composé hydrolysable et polycondensable minéral d'ajuster la porosité et la taille des capsules.

20 La porosité de l'écorce minérale permet de protéger efficacement la matière active encapsulée de toute dégradation susceptible de lui être occasionnée par le milieu externe tout en lui permettant le cas échéant d'interagir avec celui-ci.

Quant à la taille des capsules, le fait de pouvoir la maîtriser rend
25 également possible son ajustement en fonction des contraintes liées notamment à la dimension de volume aqueux constituant le noyau des capsules, la matière active encapsulée et la quantité en ces matières actives.

De même, on peut conférer un caractère plus ou moins hydrophobe à la capsule en jouant sur la nature et par exemple la longueur des
30 chaînes alkyles et/ou alkoxy constituant ce composé hydrolysable et polycondensable minéral.

Généralement, l'hydrolyse et la polycondensation de ce précurseur minéral s'accomplissent soit spontanément par mise en présence de celui-ci avec l'émulsion soit sont initiées par ajustement du pH et/ou de la température de l'émulsion à une valeur propice à leur manifestation. Cet ajustement peut notamment relever de la présence dans l'émulsion d'ions hydrosolubles comme NH_4OH , NaOH ou HCl ou organosolubles de type amines. Ces ajustements relèvent de la compétence de l'homme du métier.

Selon une variante préférée de la présente invention, l'écorce minérale obtenue selon l'invention est à base d'oxyde de silicium. Elle dérive de la précipitation d'au moins un silicate.

Comme silicate convenant à la présente invention, on peut plus particulièrement citer les alkylorthosilanes, alkoxyorthosilane et les halogénoalkylsilanes, et plus préférentiellement le tétraméthylorthosilicate, TMOS, le tétraéthylorthosilicate, TEOS, le tétrapropylorthosilicate, TPOS.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la capsule minérale est obtenue par hydrolyse et polycondensation interfaciale à température ambiante d'un alcoxyde de silicium en présence d'un agent d'hydrolyse et de condensation dudit alcoxyde de silicium.

L'hydrolyse de ces alcoxydes de silicium peut se faire aussi bien en catalyse acide qu'en catalyse basique sous réserve que les oxydes et/ou hydroxydes correspondants soient obtenus sous une forme pulvérulente.

Selon un mode particulier de l'invention on met en œuvre un alcoxyde de silicium comme le tétraéthylorthosilicate, TEOS, en présence d'ammoniaque, à titre d'agent d'hydrolyse et polycondensation.

La phase organique est généralement une phase huileuse non miscible avec l'eau et est de préférence composée d'une huile choisie parmi les huiles végétales, animales et minérales. Il peut par exemple s'agir d'une huile paraffinique ou d'une huile de silicone.

Toutefois, on peut également envisager de mettre en œuvre d'autres solvants organiques comme les solvants perfluorés sous réserve que

ces solvants soient utilisés dans des conditions appropriées, par exemple sous forme d'un mélange, pour conduire à une émulsion avec le solvant aqueux.

A titre de phase organosoluble convenant tout particulièrement à l'invention, on peut notamment citer le solvant Isopar[®] qui est une isoparaffine commercialisée par la société Exxon Chemicals.

Cette phase organosoluble comprend au moins un tensioactif organosoluble qui est de préférence choisi parmi les esters de sorbitan et plus préférentiellement est représenté par le sesquioléate de sorbitan.

En ce qui concerne la phase aqueuse, elle comprend au moins un hydrocolloïde, éventuellement l'agent d'hydrolyse et de polycondensation du précurseur hydrolysable et polycondensable minéral. L'hydrocolloïde y est présente en une quantité adéquate pour y assurer un rôle d'agent de surface.

En ce qui concerne l'hydrocolloïde, il s'agit de préférence d'un dérivé de cellulose et plus préférentiellement de l'hydroxyéthylcellulose.

Bien entendu, le pH de la phase aqueuse est ajusté en fonction des impératifs liés à l'obtention des capsules et le cas échéant à la conservation de l'intégrité de la matière active à encapsuler.

Ce pH est généralement compris entre 8 et 11, la réaction pouvant toutefois être effectuée en milieu acide.

D'une manière générale, la taille des capsules obtenue selon l'invention est comprise entre 1 et une dizaine de micromètres et de préférence 30 μm . La taille des particules du matériau minéral constituant l'écorce de ces capsules varie pour sa part entre quelques nanomètres et 200 nanomètres.

En ce qui concerne plus particulièrement l'épaisseur de l'écorce minérale, elle peut varier entre quelques nanomètres et 200 nanomètres.

On peut également caractériser ces capsules par la quantité de fluide aqueux que l'écorce minérale retient en introduisant le paramètre rétention de la capsule. Celui-ci correspond au rapport des masses de l'écorce minérale et celle du milieu aqueux constituant le noyau de la capsule.

A titre illustratif, dans le cas particulier de capsules à écorce de silice ce paramètre de rétention peut varier entre 3 à 20 % de silice/milieu aqueux.

Lorsque l'écorce est trop poreuse, la rétention de la capsule est faible, on fait donc varier ces paramètres en fixant la taille des particules du matériau généré à l'interface afin de jouer sur la rétention des capsules.

On peut également envisager de modifier la porosité de l'écorce minérale de capsules obtenues selon l'invention via un traitement complémentaire consistant par exemple à les enduire d'une composition de surface destinée à obturer de manière temporaire ou définitive leurs pores. Ceci peut notamment présenter un intérêt lorsque l'on souhaite contrôler localement ou dans le temps les échanges entre le noyau liquide de la capsule et son milieu environnant. C'est ainsi qu'un revêtement de surface sensible au pH ne pourra se désagréger que pour une valeur de pH déterminée et donc permettre seulement à partir de cette valeur les échanges entre le noyau liquide et la matière active qu'il contient et son milieu externe.

Les exemples et figures qui suivent sont présentés à titre illustratif et non limitatif de l'objet de la présente invention.

FIGURE 1

Photographie en microscopie de balayage de capsules à écorce de silice comprenant de la Rhodamine.

EXEMPLE 1

Obtention de capsules à écorce de silice et incorporant une phase aqueuse contenant de la rhodamine.

Composition globale du milieu réactionnel :

— phase aqueuse :

- H₂O 43,40 g
- Rhodamine 0,430 g (1 % par rapport à l'eau)
- Hydroxyéthylcellulose 2,61 g

- NH₃ à 20 % 0,5 g.
- phase organique :
 - sesquioléate de sorbitan (Arlacel 83[®] ((ICI)) 17,35 g
 - solvant Isopar M[®] commercialisé par Exxon Chemical 850 g
 - Tétraméthylorthosilicate 28,5 g.

Préparation de la phase aqueuse :

On homogénéise au bain marie à 40°C pendant 20 minutes environ la rhodamine. On y ajoute l'hydroxyéthylcellulose puis la solution aqueuse ammoniacale.

Préparation de la phase organique :

On solubilise le sesquioléate de sorbitan dans l'Isopar M[®].

Préparation de l'émulsion :

La phase organique est agitée sous ultraturrax à la puissance minimale c'est-à-dire à environ 3 500 RPM. On y ajoute la phase aqueuse tout en maintenant l'agitation. La puissance d'agitation est ensuite augmentée jusqu'à 6 000 RPM pendant 5 minutes. On obtient une émulsion rouge-orangée.

Synthèse des capsules :

Dans un tricol muni d'un barreau aimanté, on introduit l'émulsion préparée précédemment. On y ajoute le tétraméthorthosilicate, TMOS (28,5 g) à température ambiante pendant environ 1 heure avec un débit de l'ordre de 0,5 ml/min. Les particules obtenues sont séparées et lavées une fois au méthanol puis dans l'eau épurée par centrifugation à 1 000 PR pendant 30 minutes puis séchées à température ambiante pendant une nuit.

Caractérisations :

Les particules obtenues ont une taille de 5 à 20 microns (microscopie à balayage). Elles sont de forme sphérique (figure 1).

EXEMPLE 2

Obtention de capsules de silice incorporant un antibactérien.

Composition globale du milieu réactionnel :

Phase aqueuse :	eau	10,9 g
-----------------	-----	--------

hydroxyéthylcellulose	0,65 g
NH ₃ à 20 %	0,926 g
NIPAGIN M [®] (antibactérien commercialisé par SIPCA)	0,109 g

5

Phase organique :	Arlacel 83 [®]	4,34 g
	ISOPAR M [®]	212,5 g
	Silicate de méthyle	7,12 g*

* introduit de façon continue.

10

Préparation de la phase aqueuse :

On homogénéise au bain marie à 40°C pendant 20 minutes la solution de HEC puis on ajoute le NIPAGIN et enfin l'ammoniaque.

Préparation de la phase organique :

On solubilise le sesquioléate de sorbitan dans l'Isopar M.

15

Préparation de l'émulsion :

La phase organique est ajoutée sur ultraturrax avec une puissance de 6 000 t/min puis on ajoute la phase aqueuse. Après ajout de la solution aqueuse l'agitation est maintenue pendant 5 minutes.

Synthèse des capsules :

20

Dans un tricol muni d'un barreau aimanté on introduit l'émulsion préparée précédemment. On y ajoute le tétraméthylorthosilicate (7,12 g) à température ambiante avec un débit de 0,12 ml/min. Les particules ainsi obtenues sont séparées et lavées une fois avec de l'hexane puis séchées à 30°C.

25

On obtient des particules sphériques de silice de 5 à 10 microns (observées par microscopie à balayage). La structure membranaire de la capsule est mise en évidence par microscopie électronique à transmission. La taille des particules qui constituent l'écorce est de l'ordre de 50 nm.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de capsules minérales constituées d'un noyau liquide aqueux entouré d'une écorce minérale, ledit procédé comprenant :

5 1) la mise en émulsion d'un fluide aqueux au sein d'une phase organosoluble non miscible avec ledit fluide aqueux de manière à l'y disperser sous forme de gouttelettes aqueuses,

2) la mise au contact, au sein de l'émulsion ainsi obtenue, d'au moins un composé hydrolysable et polycondensable de zirconium, silicium,
10 aluminium et/ou un métal de transition dans des conditions de température et de pH propices à la formation d'un précipité minéral constitué de l'oxyde ou l'hydroxyde correspondant et

3) la récupération des capsules minérales ainsi formées et le cas échéant leur purification,

15 ledit procédé étant caractérisé en ce que la formation du précipité minéral dans la seconde étape est conduite en présence d'un système tensioactif amphiphile présent au niveau de l'émulsion et capable de concentrer le dépôt des particules minérales du précipité formé, à l'interface des gouttelettes aqueuses et de la phase organosoluble et de bloquer efficacement leur diffusion au sein
20 desdites gouttelettes.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le milieu aqueux comprend au moins une matière active.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que le système tensioactif amphiphile est constitué d'un unique tensioactif introduit
25 préalablement à la réalisation de la seconde étape.

4. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que le système tensioactif amphiphile résulte de l'interaction in situ entre au moins deux tensioactifs.

5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le
30 système tensioactif amphiphile résulte de l'interaction in situ entre au moins un tensioactif organosoluble présent dans la phase organosoluble et un composé hydrosoluble présent dans le fluide aqueux.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le système tensioactif amphiphile contribue à la stabilisation de l'émulsion.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 2 et 4 et 5, caractérisé en ce que ledit système tensioactif comprend au moins un tensioactif doté d'une valeur HLB inférieure à 7.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 et 6, caractérisé en ce que ledit système tensioactif possède au niveau de sa structure au moins une branche ou groupement possédant une valeur HLB inférieure à 7.

9. Procédé selon l'une des revendications 4 à 7, caractérisé en ce que le tensioactif organosoluble est choisi parmi les alcools gras, les triglycérides, les acides gras, les esters de sorbitan, les amines grasses, ces composés étant ou non sous une forme polyalkoxylée, les lécithines liposolubles, les polyalkylènes dipolyhydroxystéarates, les sels d'ammonium quaternaires, monoglycérides, esters de polyglycérol, polyricinoléate de polyglycérol et esters lactiques.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un ester de sorbitan.

11. Procédé selon l'une des revendications 4 à 7 et 9 ou 10, caractérisé en ce que le composé présent au niveau du fluide aqueux possède un effet viscosifiant.

12. Procédé selon l'une des revendications 4 à 7 et 9 à 11, caractérisé en ce que le composé présent au niveau du fluide aqueux est choisi parmi les monosaccharides linéaires ou cycliques en C₃ à C₆ et de préférence en C₅ ou C₆ comme le fructose, le mannose, le galactose, le talose, le gulose, l'allose, l'altrose, l'idose, l'arabinose, le xylose, le lyxose et le ribose, les oligosaccharides comme le saccharose, le cellobiose, le maltose et le lactose, les polysaccharides comme l'amidon, la cellulose, la gomme xanthane, les carraghénanes, le guar, la caroube, la gomme arabique, la gélatine et leurs dérivés gras comme les sucroesters d'acides gras, les carbohydrates alcools de type sorbitol, mannitol, les carbohydrates éthers tels les dérivés de cellulose comme les méthyl-, éthyl-, carboxyméthyl-, hydroxyéthyl- et hydroxypropyl-

éthers de cellulose et les glycérols, pentaérythrol, propylèneglycol, éthylène glycol et/ou alcools polyvinyliques.

13. Procédé selon l'une des revendications 4 à 7 et 9 à 12, caractérisé en ce que le composé présent au niveau du fluide aqueux est un hydrocolloïde.

14. Procédé selon l'une des revendications 4 à 7 et 9 à 13, caractérisé en ce que le composé présent au niveau du fluide aqueux est choisi parmi les alginates, les polysaccharides de type gomme naturelle comme les carraghénanes, la xanthane et le guar et les dérivés de cellulose.

15. Procédé selon l'une des revendications 4 à 7 et 9 à 14, caractérisé en ce que le composé présent au niveau du fluide aqueux est un dérivé de cellulose.

16. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la taille des gouttelettes aqueuses obtenues à l'issue de l'étape 1 est comprise entre 0,1 et 10 µm.

17. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'émulsion inverse est obtenue mécaniquement et/ou par sonication.

18. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé hydrolysable et polycondensable répond à la formule générale II :



dans laquelle

— M représente un élément choisi parmi le titane, manganèse, fer, cobalt, nickel, silicium, aluminium ou zirconium,

— R est un groupement hydrolysable,

— n est un entier compris entre 1 et 6,

— P est un substituant non hydrolysable et

— m est un entier compris entre 0 et 6.

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que :

— M est choisi parmi la silice, l'aluminium, le titane et le zirconium,

— R est un groupement choisi parmi les groupements alkoxy en C₁ à C₁₈ et/ou aryloxy et n est un entier compris entre 2 et 4 et

— P est un groupement choisi parmi les groupements alkyles, aryles, alkényles en C₁ à C₁₈ et de préférence de C₈ à C₁₂.

5 20. Procédé selon la revendication 18 ou 19, caractérisé en ce que l'on met en œuvre un alcoxyde de silicium.

21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que ledit alcoxyde de silicium est choisi parmi le tétraméthylorthosilicate, le tétraéthylorthosilicate et/ou le tétrapropylorthosilicate.

10 22. Procédé selon la revendication 20 ou 21, caractérisé en ce que la formation du précipité est conduite en présence d'un agent d'hydrolyse et de condensation dudit alcoxyde de silicium.

23. Procédé selon l'une des revendications 20 à 22, caractérisé en ce que l'agent organosoluble est le sesquioléate de sorbitan et le
15 composé présent au niveau du fluide aqueux, l'hydroxyéthylcellulose.

24. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le fluide aqueux comprend au moins une matière active présentant un intérêt industriel dans les domaines du phytosanitaire, de la cosmétique, de la pharmacie et/ou de l'industrie chimique.

20 25. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réaction est réalisée à un pH compris entre environ 8 et 11.

26. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les capsules ont une taille comprise entre 1 et une
25 dizaine de micromètres.

WO 00/25908

PCT/FR99/02615

1 / 1

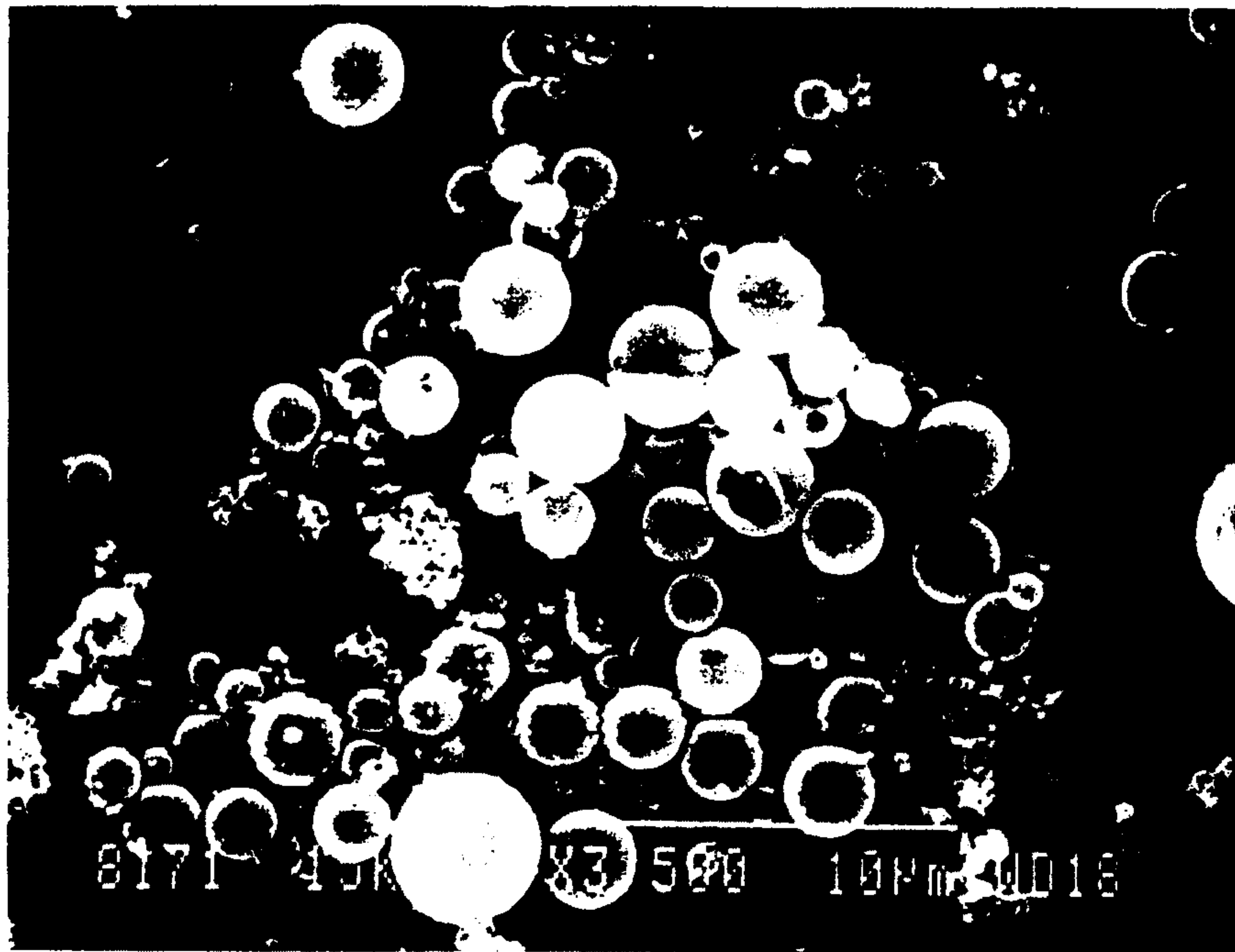
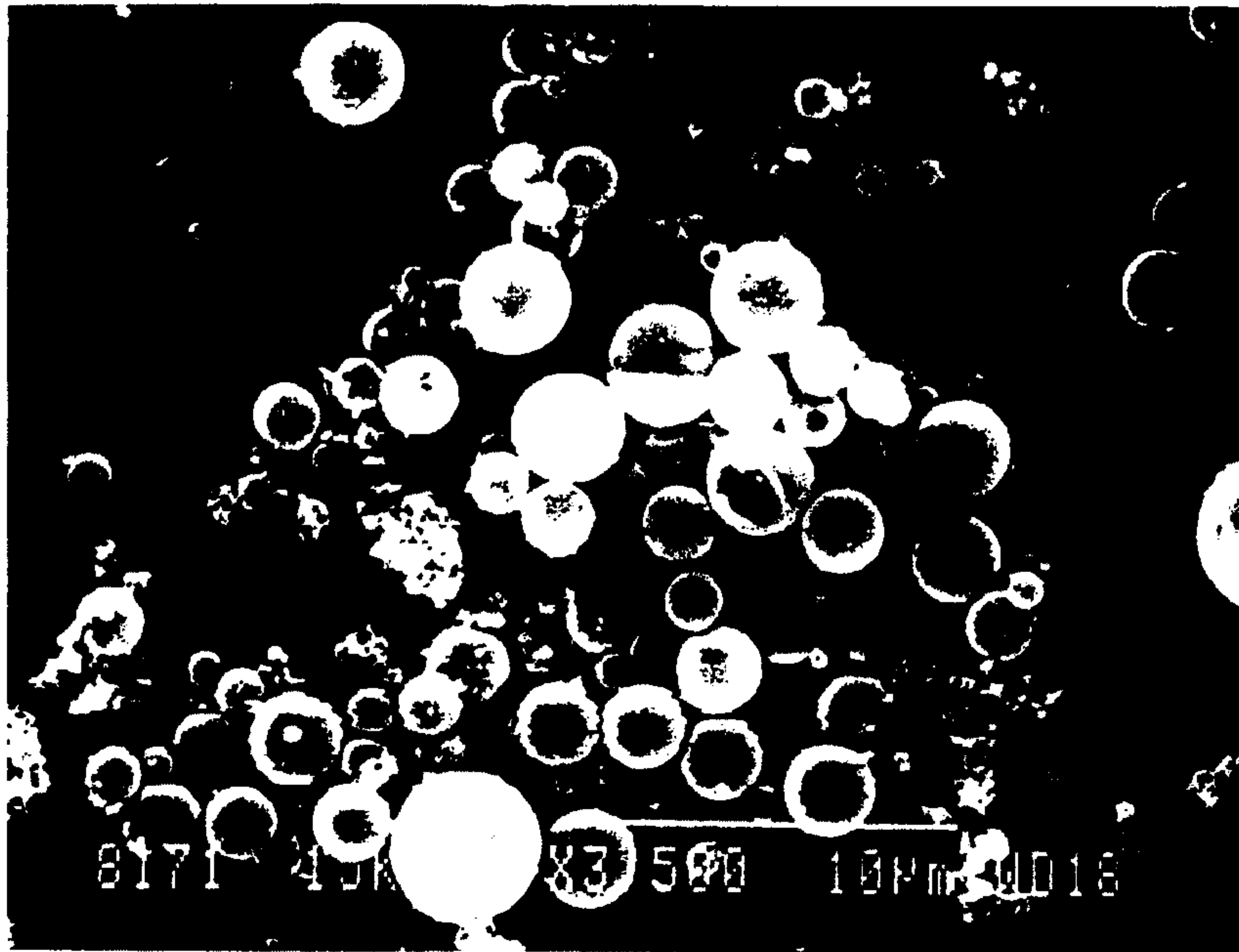


FIG. 1



BIT 408 83 500 1000 1000