

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

⑪ N° de publication : **2 597 346**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑳ N° d'enregistrement national : **86 05777**

⑤① Int Cl⁴ : A 61 K 47/00, 7/48, 9/50, 9/10.

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②② Date de dépôt : 22 avril 1986.

③③ Priorité :

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

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

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

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Cabinet Peuscet.

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

⑤⑦ Ce procédé permet de faciliter la formation des niosomes
en dispersion dans un milieu aqueux D et d'améliorer simulta-
nément la stabilité et le taux d'encapsulation desdits niosomes,
ceux-ci étant constitués chacun d'un feuillet lipidique, ou de
plusieurs feuillets lipidiques sensiblement concentriques, ledit
(ou lesdits) feuillet(s) encapsulant une phase aqueuse E. A cet
effet, avant la formation desdits niosomes, on ajoute au(x)
lipide(s) destiné(s) à constituer les feuillets des niosomes, du
cholestérol-phosphate, à raison de 1 à 40 % en poids par
rapport au poids total de la phase lipidique.

FR 2 597 346 - A1

D

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

La présente invention concerne les dispersions
5 aqueuses de niosomes, 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 niosomes et pour améliorer simultanément leur stabilité dans les dispersions aqueuses, ainsi que leur
10 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 nais-
15 sance à des phases mésomorphes, il a déjà été indiqué que certains peuvent gonfler en solution aqueuse pour former des sphérules dispersées dans le milieu aqueux, ces sphérules étant constituées par des couches multi-moléculaires et de préférence des couches bi-moléculaires.

20 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 feuillets constituée de deux ou plusieurs couches lipidiques séparées les unes des autres par des couches de phase aqueuse ; elles
25 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
30 sphérules peuvent être des composés ioniques, auquel cas on obtient des liposomes, ou des composés non-ioniques, auquel cas on obtient des niosomes.

La présente invention est limitée à la mise en oeuvre de niosomes.

35 Lorsque l'on prépare des niosomes, divers additifs

peuvent être associés aux composés lipidiques 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 2 315 991, 5 2 485 921 et 2 490 504. On sait ainsi que, lorsque l'on veut diminuer la perméabilité des vésicules, on peut ajouter, aux composés lipidiques, des stérols, notamment du cholestérol, ces stérols augmentant la rigidité des multi-couches.

On sait également que l'incorporation de molécules 10 à charges électriques dans les parois des niosomes affecte les propriétés de ces multi-couches. Le rôle des lipides chargés, tels que le dicétylphosphate, l'acide phosphatidique, les amines ou ammonium quaternaires à longues chaînes hydrocarbonées, est d'améliorer la stabilité des vésicules en 15 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 feuilletts aqueux qui séparent les multi-couches lipidiques.

20 Pour les liposomes, 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, d'une part, les effets d'un amphiphile chargé, à savoir d'augmenter la stabilité des 25 liposomes et leur taux d'encapsulation, et, d'autre part, l'effet du cholestérol, à savoir de diminuer la perméabilité des liposomes. 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, 30 soit une recristallisation du lipide chargé.

Cependant, la Société Déposante a découvert que, d'une façon surprenante, les cholestérol phosphates ne 35 présentaient pas les inconvénients précités lorsqu'ils sont associés à des niosomes et se distinguaient des autres lipides chargés par le fait que l'on peut en introduire

jusqu'à 40 % en poids dans la membrane lipidique, sans constater de recristallisation, et qu'à des pourcentages déjà élevés dans la membrane (10 % en poids), ils n'induisent qu'une faible perméabilité.

5 La présente invention a donc pour objet un procédé pour faciliter la formation de niosomes en dispersion dans un milieu aqueux D, et pour améliorer simultanément la stabilité et le taux d'encapsulation desdits niosomes, ceux-ci étant constitués chacun d'un feuillet lipidique, ou de plusieurs feuillets lipidiques sensiblement concentriques, 10 ledit (ou lesdits) feuillet(s) encapsulant une phase aqueuse E, caractérisé par le fait qu'avant la formation desdits niosomes, on ajoute au(x) lipide(s) non-ionique(s) destiné(s) à constituer les feuillets des niosomes, au moins un cholestérol-phosphate sous forme acide libre ou neutralisé par un cation ammonium, alcalin ou alcalino-terreux, à 15 raison de 1 à 40% 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 10 20 et 40 % en poids dans la phase lipidique des niosomes.

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

 L'invention a également pour objet, une dispersion de niosomes obtenue par le procédé ci-dessus défini, ledit 25 procédé incorporant éventuellement les caractéristiques complémentaires qui vont être détaillées ci-après.

 Pour réaliser la dispersion dans la phase aqueuse D des niosomes, on peut utiliser n'importe lequel des procédés antérieurement connus et décrits.

30 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 35 mécaniquement jusqu'à l'obtention de la dispersion de niosomes 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 le(s) lipide(s) non-ionique liquide(s), 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 niosomes encapsulant la phase aqueuse E. Selon les moyens utilisés pour réaliser la dispersion (ultra-disperseur, homogénéiseur et/ou ultrasons) et selon le temps d'agitation (de 15 minutes à quelques heures), on obtient des niosomes, dont le diamètre moyen varie de 0,025 à 5 microns environ.

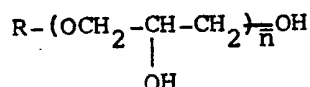
Le procédé sus-indiqué convient particulièrement bien, lorsque l'on souhaite utiliser des niosomes multilamelaires. Dans le cas où l'on désire des niosomes unilamelaires, on peut utiliser, pour leur préparation, le procédé décrit dans le brevet français 2 543 018 ; selon ce procédé, on solubilise les lipides destinés à former le feuillet des niosomes 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 phosphate est ajouté à n'importe quel moment avant la formation des niosomes 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.

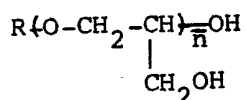
Les lipides utilisés pour la préparation des sphérules sont des amphiphiles non-ioniques d'origine naturelle ou synthétique, comportant, par molécule, une ou plusieurs longue(s) chaîne(s) hydrocarbonée(s) ayant notamment de 12 à 30 atomes de carbone, comme les chaînes oléique, lanolique, tétradécylique,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

Pour ces amphiphiles non-ioniques, on préfère que les groupes hydrophiles soient des groupes polyoxyéthylénés ou polyglycérolés, ou des groupes dérivant d'esters de polyols oxyéthylénés ou non. Avantagement, ces composés lipidiques non-ioniques sont choisis dans le groupe formé par :

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



et



\bar{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, les restes hydroxy-2 alkyle des α diols à longue chaîne ;

- les alcools gras polyoxyéthylénés ;
- les éthers de polyols ;
- les stérols polyoxyéthylénés ;
- 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.

5 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 hydroxy-alkylamines, des amines grasses polyoxyéthylénées, des esters d'amino-alcools à longue chaîne, de leurs sels, des esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétylphosphate de sodium et des alkyl-sulfates, par exemple le cétylsulfate de sodium, des dérivés ioniques des stérols autres que les cholestérol phosphates.

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

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

25 Pour une composition cosmétique, la phase aqueuse E encapsulée dans les niosomes contient, par exemple, au moins un produit pris dans le groupe formé par des humectants, tels que la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'inositol, l'acide pyrrolidone-carboxylique et ses sels ; des agents de brunissage artificiel, tels que la dihydroxyacétone, l'érythrose, le glycéraldéhyde, les α -dialdéhydes, 30 tels que l'aldéhyde tartrique, éventuellement associés à des colorants ; des agents anti-solaires hydrosolubles ; des anti-perspirants ; des déodorants ; des astringents ; des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératoly-

tiques, dépilatoires ; des extraits de tissus d'animaux ou végétaux ; des eaux parfumées ; des colorants hydrosolubles ; des agents anti-pelliculaires ; des agents anti-séborrhéiques ; des oxydants tels que l'eau oxygénée et des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

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

On peut également prévoir que la phase aqueuse D entourant les niosomes contienne au moins une phase liquide non miscible à l'eau dispersée dans ladite phase aqueuse D.
15 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. Avantageusement, la quantité de phase liquide non miscible à l'eau,
20 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) des niosomes par rapport à la (ou aux) phase(s) liquide(s) non miscible(s) à l'eau, dispersée(s), étant comprise
25 entre 0,02/1 et 10/1.

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

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

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

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

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

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

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

tels que l'hydroxyéthylcellulose ; des dérivés d'algues, tels que le satiagum ou encore des gommes naturelles, telles que l'adragante. On préfère utiliser, à titre de gélifiants, l'hydroxyéthylcellulose, un mélange d'acides carboxyvinyliques disponible dans le commerce sous le nom de "CARBOPOL 940", du satiagum ou encore de l'adragante.

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

La présente invention a donc également pour objet une dispersion de niosomes dans un milieu aqueux D, lesdits niosomes étant constitués chacun d'un feuillet lipidique ou de plusieurs feuillets lipidiques sensiblement concentriques, ledit (ou lesdits) feuillet(s) encapsulant une phase aqueuse E, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue par le procédé tel que ci-dessus défini.

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

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

Dans une 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 sphères lipidiques est préparée à partir :

- d'un lipide amphiphile non ionique,
- du cholestérol phosphate, 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, de façon à former un système huile dans eau selon le procédé décrit dans les brevets français numéros 2 485 921 et 2 532 191. On pourra éga-

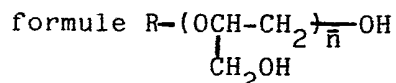
lement ajouter différents additifs cosmétiques.

EXEMPLE 1 : CREME DE SOINS POUR PEAUX SECHES

1^{ème} phase :

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

- lipide amphiphile non ionique de



10 dans laquelle R est un radical

hexadécyl et \bar{n} a une valeur sta-

tistique moyenne égale à 3..... 4,00 g

- cholestérol..... 2,00 g

15 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.

20 A cette même température, on ajoute 2 g de cholestérol phosphate (forme acide) 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 :

25 - parahydroxybenzoate de méthyle
(stabilisateur)..... 0,30 g
- glycérine..... 5,00 g
- eau déminéralisée..... 25,50 g

30 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 0,5 micron .

2ème phase :

On ajoute au mélange ci-dessus les produits suivants :

| | | | |
|---|--|-------|---|
| 5 | - huile d'amandes douces..... | 5,00 | g |
| | - Cétiol LC commercialisé par la société HENKEL (mélange d'esters d'acides C ₈ -C ₁₀ et d'alcools gras C ₁₂ -C ₁₈)... | 10,00 | g |

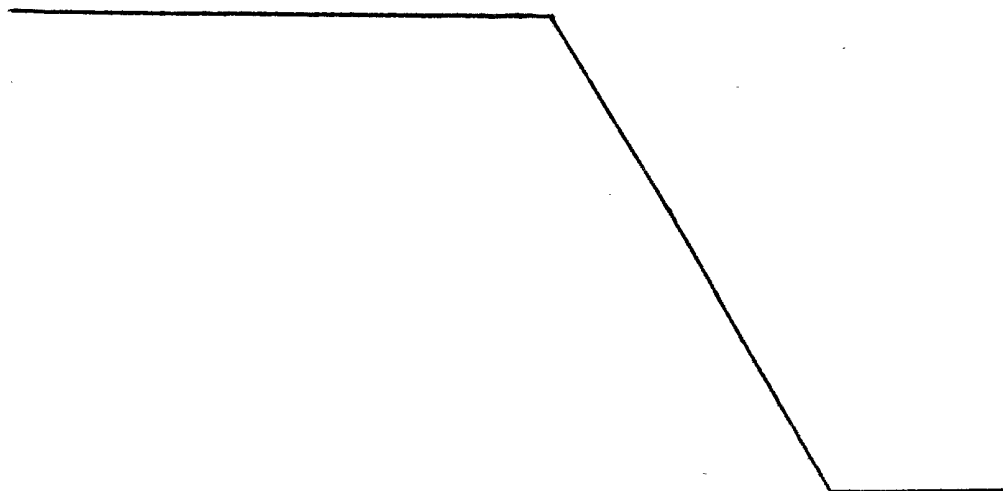
10 On soumet le tout à l'action d'un ultradisperseur "Virtis" jusqu'à ce que les globules d'huile aient un diamètre moyen d'environ 1 micron.

On ajoute enfin les additifs suivants :

| | | | |
|----|---|-------|---|
| | - Parfum..... | 0,40 | g |
| 15 | - Mélange d'acides carboxyvinyliques commercialisé sous le nom de "CARBOPOL 940"..... | 0,40 | g |
| | - Triéthanolamine..... | 0,40 | g |
| | - Eau déminéralisée..... | 25,00 | g |

20 Il est à noter que cette composition reste stable pendant un délai supérieur à 2 ans.

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 - CONCENTRE POUR PEAUX IRRITEES

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

- 5 - lipide amphiphile non ionique de
 formule $R-(O-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overline{\text{n}}-\text{OH})$
- dans laquelle R est un radical hexa-
 décyl et \bar{n} a une valeur statistique
 moyenne égale à 3..... 7,60 g
- 10 - cholestérol..... 7,60 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.

- 15 On ajoute 40 g d'eau déminéralisée et 5 g de glycé-
 cérine. On homogénéise le mélange obtenu à la température
 de 90°C et on ajoute 0,8 g de cholestérol phosphate (forme
 acide).

20 On homogénéise le mélange jusqu'à disparition tota-
 le 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
- 25 - eau déminéralisée..... 38,70 g

30 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
 d'environ 0,3 micron.

Il est à noter que cette composition reste stable pendant un délai supérieur à 2 ans.

35 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.

REVENDICATIONS

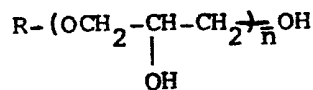
1 - Procédé pour faciliter la formation de niosomes en dispersion dans un milieu aqueux D, et pour améliorer simultanément la stabilité et le taux d'encapsulation des-
5 dits niosomes, ceux-ci étant constitués chacun d'un feuillet lipidique, ou de plusieurs feuillets lipidiques sensiblement concentriques, ledit (ou lesdits) feuillet(s) encapsulant une phase aqueuse E, caractérisé par le fait qu'avant la formation desdits niosomes, on ajoute au(x) lipide(s) non-
10 ionique(s) destiné(s) à constituer les feuillets des niosomes, au moins un cholestérol-phosphate sous forme acide libre ou neutralisée par un cation ammonium, alcalin ou alcalino-terreux, à raison de 1 à 40% en poids par rapport au poids total de la phase lipidique.

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé
15 par le fait qu'on utilise un cholestérol-phosphate sous forme acide libre ou de sel 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 niosomes dans la phase aqueuse D, on forme une phase
20 lamellaire plane par introduction de la phase aqueuse E dans le lipide non-ionique liquide, on ajoute ensuite la phase aqueuse D et on agite énergiquement pour réaliser la dispersion de niosomes désirée.

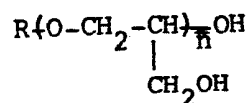
4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que, comme lipide(s) destiné(s) à
25 constituer les feuillets des niosomes, on choisit au moins un amphiphile non-ionique, d'origine naturelle ou synthétique, comportant par molécule une ou plusieurs longue(s) chaîne(s) hydrocarbonée(s) et un ou plusieurs groupement(s)
30 hydrophile(s).

5 - 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 for-
35 mules respectives :



5

et



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

- les alcools gras polyoxyéthylénés ou les stérols polyoxy-
éthylénés ;
- les éthers de polyols,
- les esters de polyols, oxyéthylénés ou non ;
- 20 - les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique.

6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5,
caractérisé par le fait que l'on ajoute aux amphiphiles
destinés à former les niosomes, au moins un additif pris
dans le groupe formé par les alcools et diols à longue chaî-
25 ne, les stérols, les amines à longue chaîne, les hydroxyal-
kylamine, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters
d'amino-alcools 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-
30 phosphates.

7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6,
caractérisé par le fait que l'on utilise, pour constituer
la dispersion de sphérules, de 0,5 à 25% en poids d'amphi-
phile(s) non ionique(s) par rapport au poids total de la dis-
35 persion de niosomes à obtenir.

8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que la phase aqueuse E encapsulée dans les niosomes est une solution aqueuse de substance(s) active(s), de préférence isoosmotique par rapport à la phase D qui entoure les niosomes.

9 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé par le fait que les phases aqueuses D et E sont identiques.

10 10 - Procédé selon l'une des revendications 8 ou 9, 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 anti-solaires hydrosolubles, les agents anti-perspirants, les déodorants, les astringents, les produits rafraîchissants, les produits toniques, les produits cicatrisants, les produits kératolytiques, les produits dépilatoires, les eaux parfumées, les colorants hydrosolubles, les agents anti-pelliculaires, les agents anti-séborrhéiques, les oxydants, les réducteurs et les extraits de tissus animaux ou végétaux.

20 11 - Procédé selon l'une des revendications 8 et 9, 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.

25 12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé par le fait que l'on mélange la dispersion de niosomes avec au moins une phase liquide L non miscible à l'eau, destinée à être dispersée dans la phase aqueuse D.

30 13 - Procédé selon la revendication 12, 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) des niosomes par rapport à la phase liquide non miscible à

l'eau dispersée étant comprise entre 0,02/1 et 10/1.

14 - Procédé selon l'une des revendications 12 et 13, caractérisé par le fait que l'on choisit la phase liquide non miscible à l'eau dispersée dans la phase aqueuse D
5 dans le groupe constitué par les huiles telles que les esters d'acides gras et de polyols, et les esters d'acides gras et d'alcools ramifiés de formule R_4-COOR_5 , formule dans laquelle R_4 représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R_5 représente une chaîne
10 hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, les hydrocarbures tels que l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydrosqualène ; les carbures halogénés tels que le perfluorodécahydronaphtalène ; la perfluorotributylamine ; les polysiloxanes ; les esters d'acides organiques ; les
15 éthers et polyéthers.

15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14, 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
20 filtres anti-solaires et les colorants.

16 - Dispersion de niosomes dans un milieu aqueux D, lesdits niosomes étant constitués chacun, d'un feuillet lipidique ou de plusieurs feuillets lipidiques sensiblement concentriques, ledit (ou lesdits) feuillet(s) encapsulant
25 une phase aqueuse E, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue par le procédé selon l'une des revendications 1 à 15.