

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

**2 855 074**

②① N° d'enregistrement national : **03 06148**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : B 01 J 13/02, A 61 K 9/48

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②② Date de dépôt : 22.05.03.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 26.11.04 Bulletin 04/48.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *RHODIA CHIMIE Société par actions simplifiée* — FR.

⑦② Inventeur(s) : DUPUIS DOMINIQUE et AURISSER-GUES FRANCK.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : RHODIA SERVICES.

⑤④ CAPSULES DE PHOSPHATE DE CALCIUM, PROCEDE DE PREPARATION ET SES UTILISATIONS.

⑤⑦ La présente invention concerne des capsules comprenant un coeur organique et une écorce minérale caractérisée en ce que le coeur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif et en ce que l'écorce minérale est constituée en tout ou partie de phosphate de calcium et en ce que ladite capsule comprend au moins un tensioactif et / ou au moins un polymère amphiphile.

L'invention a également pour objet le procédé d'obtention des dites capsules ainsi que leurs utilisations.

**FR 2 855 074 - A1**



## **CAPSULES DE PHOSPHATE DE CALCIUM, PROCEDE DE PREPARATION ET SES UTILISATIONS**

La présente invention a pour objet des capsules de phosphate de calcium, ainsi que son procédé d'obtention et leurs utilisations.

5 Les systèmes d'encapsulation sont largement utilisés par les industriels pour la formulation des composés chimiques.

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

Globalement, on peut distinguer deux types de techniques 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  
15 interfaciale. Elle consiste à provoquer la synthèse d'un polymère à l'interface de deux liquides non miscibles. On obtient ainsi des microsphères de 10 à 30  $\mu\text{m}$  de diamètre moyen constituées d'un noyau liquide entouré d'une 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  
20 généralement une matière 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 pesticide 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 et enrobage par  
25 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  
30 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 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  
35 émulsion, on forme un réseau d'oxyde minéral, généralement de silice, à partir d'un précurseur moléculaire du type alcoxyde, en présence d'une 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.

Or selon les domaines d'application envisagés ou selon le principe actif à encapsuler, la mise en œuvre de ces techniques n'est pas toujours réalisable.

En effet dans le cas de l'encapsulation d'ingrédients alimentaires, il est nécessaire d'utiliser des matériaux compatibles avec le domaine alimentaire.

5 Afin de répondre aux exigences des industriels, il est devenu nécessaire de trouver des capsules et des méthodes d'encapsulation utilisable en industrie alimentaire.

Aussi le problème que vise à résoudre l'invention est de proposer de nouvelles capsules utilisant des matériaux compatibles avec le domaine alimentaire et de  
10 proposer un procédé de préparation de ces capsules facile à mettre en oeuvre.

Dans ce but l'invention propose des capsules comprenant un cœur organique et une écorce minérale caractérisée en ce que le cœur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif et en ce que l'écorce minérale est constituée en tout ou partie de phosphate de calcium et en ce que ladite capsule comprend au moins un tensioactif et /  
15 ou au moins un polymère amphiphile.

L'invention propose également un procédé de préparation des capsules mentionnées ci-dessus caractérisé en ce qu'il comprend :

- la précipitation en milieux aqueux de phosphate de calcium en présence du principe actif et en présence d'au moins un tensioactif et / ou au moins un  
20 polymère amphiphile ;
- la séparation des capsules formées de la dispersion obtenue précédemment ;
- et éventuellement la formulation sous forme sèche.

L'invention a également pour objet l'utilisation de ces capsules dans les domaines  
25 alimentaires, cosmétique, phytosanitaire, thérapeutique, aromatique, des polymères par exemple des polymères textiles.

Les capsules selon l'invention ont pour avantage de présenter une écorce minérale constituée en tout ou partie de phosphate de calcium, ledit phosphate de calcium étant compatible avec le domaine alimentaire.

30 Les capsules ont encore pour avantage de permettre un relargage contrôlé du principe actif encapsulé. Notamment les principes actifs qu'elles contiennent peuvent être libérés généralement par fractionnement de la capsule ou encore par dégradation induite de celle-ci, en particulier par un changement de pH.

La nature minérale de l'écorce des capsules selon l'invention constitue une  
35 barrière de protection efficace du principe actif vis-à-vis du milieu environnant tout en autorisant le cas échéant ses échanges avec celui-ci.

Avantageusement les capsules selon l'invention présentent une stabilité thermique pouvant atteindre 350°C. En effet il est possible de protéger thermiquement un principe

actif. Par exemple un principe actif qui se dégrade habituellement à 100°C pourra être protégé par la capsule et resté suffisamment stable lorsque la capsule contenant le principe actif est portée à une température jusqu'à 200°C.

Enfin, cette capsule est préparée dans le cadre de la présente invention dans des conditions opératoires suffisamment douces pour ne pas affecter l'intégrité desdits principes actifs. Par l'expression « conditions opératoires suffisamment douces », on entend au sens de la présente invention des températures ne dépassant pas 100°C, et des pH supérieur à 5 et inférieur à 9, sans utilisation de précurseurs organiques. Grâce à ces conditions douces, le principe actif à immobiliser n'est en effet pas exposé lors de son conditionnement à des valeurs de température et le cas échéant de pH susceptibles de lui porter préjudice.

D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront clairement à la lecture de la description et des exemples donnés à titre purement illustratif et non limitatif, qui vont suivre.

L'invention concerne tout d'abord des capsules comprenant un cœur organique et une écorce minérale caractérisée en ce que le cœur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif et en ce que l'écorce minérale est constituée en tout ou partie de phosphate de calcium et que ladite capsule comprend au moins un tensioactif et / ou au moins un polymère amphiphile.

Les capsules selon l'invention peuvent présenter avantageusement une morphologie sphérique.

La taille des capsules selon l'invention est représentative de la taille de l'émulsion, déterminée notamment par microscopie électronique à balayage, lorsqu'une émulsion intervient au cours du procédé de fabrication.

Les capsules selon l'invention peuvent aussi se présenter sous forme de poudre, plus ou moins agglomérée, lyophilisée ou non.

Le premier constituant essentiel des capsules selon l'invention est constitué par un cœur organique.

Par cœur organique, on entend toutes substances organiques susceptibles d'être encapsulées et constituées en tout ou partie d'au moins un principe actif.

La substance organique susceptible d'être encapsulée peut notamment être constituée d'un composé organique insoluble dans l'eau. Comme composé organique insoluble dans l'eau convenable, on peut citer notamment les solvants organiques, les huiles organiques, d'origine animale ou végétale, ou minérales, ainsi que les cires provenant des mêmes origines, ou leurs mélanges.

Comme solvants organiques, on peut citer entre autres les coupes pétrolières, les huiles naphténiques, paraffiniques (vaseline ou coupe paraffinique ISOPAR M d'Exxon), l'éther de pétrole, les alcanes linéaires ou ramifiés tels le pentane, l'hexane et leurs

mélanges, les hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, les xylènes et l'anisole, les éthers comme le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique, l'oxyde de méthyle et tert-butyle, les solvants chlorés tels le dichlorométhane, le chlorobenzène, le dichlorobenzène, le chloroforme ou le trifluorométhylbenzène, et leurs mélanges.

5 Comme huiles organiques d'origine animale, on peut citer entre autres, l'huile de cachalot, l'huile de baleine, l'huile de phoque, l'huile de sardine, l'huile de hareng, l'huile de squal, l'huile de foie de morue ; les graisses de porc, de mouton (suifs).

En tant que cires d'origine animale, on peut citer la cire d'abeille.

10 A titres d'exemples d'huiles organiques d'origine végétale, on peut mentionner, entre autres, l'huile de colza, l'huile de tournesol, l'huile d'arachide, l'huile d'olive, l'huile de noix, l'huile de maïs, l'huile de soja, l'huile de lin, l'huile de chanvre, l'huile de pépins de raisin, l'huile de coprah, l'huile de palme, l'huile de graines de coton, l'huile de babassu, l'huile de jojoba, l'huile de sésame, l'huile de ricin, le beurre de cacao, le beurre de karité.

15 En tant que cires d'origine végétale, on peut citer la cire de carnauba.

En ce qui concerne les huiles minérales, on peut citer entre autres les coupes pétrolières, les huiles naphthéniques, paraffiniques (vaseline ou coupe paraffinique ISOPAR M d'Exxon).

20 Les cires paraffiniques peuvent de même convenir à la préparation de l'émulsion. Les produits issus de l'alcoolyse des huiles précitées peuvent aussi être utilisés ainsi que les huiles essentielles et les huiles silicones.

25 Les acides gras, saturés ou non, les alcools gras, saturés ou non, les esters d'acide gras, ou leurs mélanges sont également utilisables. Plus particulièrement, lesdits acides comprennent 8 à 40 atomes de carbone, plus particulièrement 10 à 40 atomes de carbone, de préférence 18 à 40 atomes de carbone, et peuvent comprendre une ou plusieurs insaturations éthyléniques, conjuguées ou non, et éventuellement un ou plusieurs groupements hydroxyles. Quant aux alcools, ils peuvent comprendre un ou plusieurs groupements hydroxyles. Comme exemples d'acides gras saturés, on peut citer les acides palmitique, stéarique, béhénique. Comme exemples d'acides gras  
30 insaturés, on peut citer les acides myristoléique, palmitoléique, oléique, érucique, linoléique, linoléique, arachidonique, ricinoléique, ainsi que leurs mélanges tensioactifs et non-solvants. Quant aux alcools, ceux-ci comprennent plus particulièrement 8 à 40 atomes de carbone, de préférence 10 à 40 atomes de carbone, éventuellement une ou plusieurs insaturations éthyléniques, conjuguées ou non, et éventuellement plusieurs  
35 groupements hydroxyles. Les polymères comprenant plusieurs groupement hydroxyles peuvent de même convenir, comme par exemple les polypropylèneglycols. Comme exemple d'alcools, on peut citer par exemple ceux correspondants aux acides précités. Concernant les esters d'acides gras, ceux-ci peuvent avantageusement être obtenus à

partir d'acides gras, choisis parmi les composés nommés ci-dessus. Les alcools à partir desquels ces esters sont préparés comprennent plus particulièrement 1 à 6 atomes de carbone. De préférence, il s'agit d'esters méthylique, éthylique, propylique, isopropylique.

5 Par ailleurs, il n'est pas exclu d'utiliser en tant que substance organique des mono-, di- et tri- glycérides.

La substance organique susceptible d'être encapsulée préférée selon l'invention est l'huile de soja.

10 A titre de principe actif, on peut utiliser selon l'invention un composé ou un mélange de composés d'intérêt alimentaire, cosmétique, phytosanitaire, thérapeutique, aromatique, ou utilisable dans le domaine des polymères, par exemple des polymères textiles. Notamment on peut citer les vitamines, les additifs alimentaires tels les polysaccharides, les arômes tels la vanilline, les colorants, les poudres levantes, les agents anti-UV, les parfums tel le menthol, les agents anti-acariens tel le benzoate de  
15 benzyle, les insecticides, ou les fongicides.

Le deuxième constituant essentiel des capsules selon l'invention est constitué par l'écorce minérale de phosphate de calcium.

Par phosphate de calcium, on entend également pyrophosphate de calcium selon l'invention.

20 L'écorce minérale des capsules selon l'invention est de préférence constituée par un composé présentant une structure apatitique du phosphate de calcium montré par une analyse aux rayons X. Notamment parmi ces composés apatitique, on peut citer à titre d'exemple les composés du type hydroxyapatite de phosphate de calcium, monéite de phosphate de calcium ou brushite de phosphate de calcium ou phosphate  
25 d'octocalcium. Ce composé apatitique du phosphate de calcium peut éventuellement être partiellement substitué par du magnésium, ou du fluor

Le troisième constituant essentiel des capsules selon l'invention est constitué par au moins un tensioactif et / ou au moins un polymère amphiphile.

30 Par tensioactifs, on entend toutes substances qui abaissent la tension superficielle de l'eau ou du milieu dans lequel elles sont dissoutes.

Le tensio-actif peut se trouver dans la capsule au niveau de l'écorce minérale ou du coeur organique ou à l'interface du coeur et de l'écorce.

Les tensioactifs utilisés selon l'invention peuvent être ioniques ou non ioniques, et peuvent être utilisés seuls ou en mélanges.

35 A titre de tensioactifs ioniques, on peut citer de façon non limitative les alkylesters sulfonates, les alkylsulfonates, les alkylsulfates ainsi que leurs dérivés alcoxylés (notamment éthoxylés (OE) et/ou propoxylés (OP)), les alkylamides sulfates ainsi que leurs dérivés alcoxylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les sels d'acides gras saturés ou

insaturés et/ou leurs dérivés alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les alkylbenzènesulfonates, les alkylsulfonates primaires ou secondaires, les alkylglycérol sulfonates, les acides polycarboxyliques sulfonés, les sulfonates de paraffine, les N-acyl N-alkyltaurates, les alkylphosphates, les iséthionates, les alkylsuccinamates, les alkylsulfosuccinates, les monoesters ou diesters de sulfosuccinates, les N-acyl sarcosinates, les sulfates d'alkylglycosides, les sophorolipides, tels que ceux notamment sous forme acide ou lactone et dérivés de l'acide 17-hydroxyoctadécénique.

A titre d'exemples de tensioactifs ioniques, on peut citer de façon non limitative des tensioactifs anioniques comme :

- 10 • les alkylesters sulfonates de formule du type  $R-CH(SO_3M)-COOR'$ , où R représente un radical alkyle en C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>, de préférence en C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>, R' un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de préférence en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et M un cation alcalin (sodium, potassium, lithium), ammonium substitué ou non substitué (méthyl-, diméthyl-, triméthyl-, tetraméthylammonium, diméthylpiperidinium...) ou dérivé d'une alcanolamine (monoéthanolamine, diéthanolamine, triéthanolamine...). On peut citer tout particulièrement les méthyl ester sulfonates dont le radical R est en C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> ;
- 15 • les alkylsulfates de formule du type  $ROSO_3M$ , où R représente un radical alkyle ou hydroxyalkyle en C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>, de préférence en C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>, M représentant un atome d'hydrogène ou un cation de même définition que ci-dessus, ainsi que leurs dérivés alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), présentant en moyenne de 0,5 à 30 motifs, de préférence de 0,5 à 10 motifs OE et/ou OP ; on peut citer par exemple le dodecyl sulfate de sodium.
- 20 • les alkylamides sulfatés notamment de formule du type  $RCO_2NHR'OSO_3M$  où R représente un radical alkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>, de préférence en C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, R' un radical alkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, M représentant un atome d'hydrogène ou un cation de même définition que ci-dessus, ainsi que leurs dérivés alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), présentant en moyenne de 0,5 à 60 motifs OE et/ou OP ;
- 25 • les sels d'acides gras saturés ou insaturés notamment et/ou leur dérivés alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), en C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>, de préférence en C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub>, les alkylbenzènesulfonates en C<sub>9</sub>-C<sub>20</sub>, les alkylsulfonates primaires ou secondaires en C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, les alkylglycérol sulfonates, les sulfonates de paraffine, les N-acyl N-alkyltaurates, les alkylphosphates, les iséthionates, les alkylsuccinamates les alkylsulfosuccinates, les monoesters ou diesters de sulfosuccinates, les N-acyl sarcosinates, les sulfates d'alkylglycosides; le cation étant un métal alcalin (sodium, potassium, lithium), un reste ammonium substitué ou non substitué (méthyl-, diméthyl-, triméthyl-, tetraméthylammonium, diméthylpiperidinium...) ou dérivé d'une
- 30
- 35 alcanolamine (monoéthanolamine, diéthanolamine, triéthanolamine...) ;

A titre de tensioactifs non ioniques, on peut citer de façon non limitative les alkylphénols alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les alcools aliphatiques plus particulièrement en C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène ou de l'oxyde de propylène avec le propylène glycol ou l'éthylène glycol, les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène ou de l'oxyde de propylène avec l'éthylène diamine, les acides gras alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les amides d'acides gras alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les amines alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les amidoamines alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les oxydes d'amines, les hydrocarbures terpéniques alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les alkylpolyglycosides, les polymères ou oligomères amphiphiles, les alcools éthoxylés, les esters de sorbitan, les esters de sorbitan oxyéthylénés ou les dérivés des pyrrolidones.

A titre d'exemples de tensioactifs non ioniques, on peut citer de façon non limitative des tensioactifs comme :

- 15 • les alkylphénols alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), dont le substituant alkyle est notamment en C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> et contenant de 5 à 25 motifs oxyalkylènes; à titre d'exemple, on peut citer les TRITON<sup>®</sup> X-45, X-114, X-100 ou X-102 commercialisés par Rohm & Haas Cy. ;
- les glucosamide, glucamide, glycérolamide ;
- 20 • les alcools aliphatiques notamment en C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> et leurs dérivés alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), contenant de 1 à 25 motifs (OE) et/ou (OP); à titre d'exemple, on peut citer les TERGITOL<sup>®</sup> 15-S-9, TERGITOL<sup>®</sup> 24-L-6 NMW commercialisés par Union Carbide Corp., NEODOL<sup>®</sup> 45-9, NEODOL<sup>®</sup> 23-65, NEODOL<sup>®</sup> 45-7, NEODOL<sup>®</sup> 45-4 commercialisés par Shell Chemical Cy., KYRO
- 25 EOB<sup>®</sup> commercialisé par The Procter & Gamble Cy. ;
- les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène, le composé résultant de la condensation de l'oxyde de propylène avec le propylène glycol, tels les PLURONIC<sup>®</sup> commercialisés par BASF ;
- les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène, le composé résultant de la condensation de l'oxyde de propylène avec l'éthylènediamine, tels les
- 30 TETRONIC<sup>®</sup> commercialisés par BASF ;
- les oxydes d'amines tels que notamment les oxydes d'alkyl plus particulièrement en C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> diméthylamines, les oxydes d'alkoxy C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> éthyl dihydroxy éthylamines ;
- les alkylpolyglycosides notamment décrits dans US-A-4 565 647 ;
- 35 • les amides d'acides gras plus particulièrement en C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> ;
- les esters de sorbitan tel que le Span, les esters de sorbitan oxyéthylénés tel que le polyoxyethylenesorbitan (Tween) ;
- les dérivés des pyrrolidones tel le polyvinyl pyrrolidone (PVP).

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le tensioactif non ionique peut être associé à au moins un tensioactif anionique.

Quant aux polymères ou oligomères amphiphiles non ioniques entrant dans la composition selon l'invention, ils sont plus particulièrement choisis, seuls ou en  
5 mélanges, parmi les polymères, oligomères ou copolymères au moins miscibles en partie dans la composition aqueuse.

Par polymères ou oligomères amphiphiles, on entend des polymères ou oligomères ayant une tension de surface en milieu aqueux.

Les polymères ou oligomères amphiphiles peuvent avoir une répartition statistique  
10 ou une répartition multibloc.

Les polymères ou oligomères amphiphiles utilisés selon l'invention sont choisis parmi les polymères à blocs comprenant au moins un bloc hydrophile et au moins un bloc hydrophobe, le bloc hydrophile étant obtenu à partir d'au moins un monomère non ionique et/ou anionique.

15 A titre d'exemple de tels polymères ou oligomères amphiphiles, on peut citer notamment les polysaccharides ayant des groupements hydrophobes, notamment des groupements alkyle. A titre d'exemples on peut citer les guar.

A titre d'exemple de polymères ou oligomères amphiphiles on peut également citer les polymères triblocs polyhydroxystéarate - polyéthylène glycol -  
20 polyhydroxystéarate (les produits de la gamme Arlacel® de ICI en sont un exemple), les polyacrylamides hydrophobés.

Pour ce qui a trait aux polymères amphiphiles non ioniques plus particulièrement alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), ces derniers sont plus particulièrement choisis parmi les polymères dont au moins une partie (au moins 50 % en poids) est miscible  
25 dans l'eau.

A titre d'exemples de polymères de ce type, on peut citer entre autres les polymères triblocs polyéthylène glycol / polypropylène glycol / polyéthylène glycol.

Les tensioactifs préférés selon l'invention sont les tensioactifs non-ioniques et les tensioactifs anioniques.

30 A titre de tensioactifs non ioniques préférés on peut citer les alcools gras alcoylés (OE et/ou OP), les esters de sorbitan et les esters de sorbitan oxyéthylénés.

L'invention concerne également un procédé de préparation des capsules décrites ci-dessus caractérisé en ce qu'il comprend :

- 35 - la précipitation en milieux aqueux de phosphate de calcium en présence du principe actif et en présence d'au moins un tensioactif et / ou au moins un polymère amphiphile ;
- la séparation des capsules formées de la dispersion obtenue précédemment ;

- et éventuellement la formulation sous forme sèche.

L'étape de précipitation en milieux aqueux de phosphate de calcium est réalisée de préférence par mise en contact d'une solution aqueuse comprenant un sel soluble de calcium et d'une solution aqueuse comprenant un sel soluble de phosphate.

5 A titre de sel soluble de calcium on utilisera de préférence du chlorure de calcium ou du nitrate de calcium.

A titre de sel soluble de phosphate on utilisera de préférence un sel de métal alcalin ou d'ammonium.

10 Les conditions opératoires de mise en œuvre du procédé selon l'invention sont généralement des conditions douces, c'est à dire de préférence à température ambiante.

La précipitation du phosphate de calcium selon le procédé de l'invention est de préférence mis en œuvre à un pH d'au moins 5, de préférence d'au moins 6.

15 Le procédé selon l'invention permet de précipiter un composé apatitique, notamment de l'hydroxyapatite de calcium, ou de la monétite de phosphate de calcium ou de la brushite de phosphate de calcium.

20 Dans un cas particulier du procédé selon l'invention, il est possible de substituer partiellement le composé apatitique de phosphate de calcium par du magnésium ou du fluor. Dans ce cas, on ajoute par exemple un sulfate de magnésium à la solution de sel soluble de calcium. On peut aussi envisager d'ajouter un sel du fluor par exemple de fluorure d'ammonium, à la solution de sel soluble de phosphate (phosphate de di-ammonium par exemple)

Le procédé selon l'invention permet d'utiliser le principe actif sous forme d'une émulsion directe ou sous forme d'une dispersion.

25 Par émulsion directe, on entend une émulsion où la phase continue est une phase aqueuse et la phase discontinue est une phase non miscible ou extrêmement peu miscible dans la phase aqueuse.

30 Dans le cas particulier où le principe actif est sous forme d'une émulsion directe, on utilise de préférence une émulsion comprenant le principe actif sous forme d'une huile ou sous forme d'un composé solubilisé dans une phase organique.

Dans le cas où le principe actif à encapsuler se trouverait sous la forme d'un solide, il est possible de réaliser une dispersion en milieu aqueux dudit solide, éventuellement stabilisée par les tensioactifs et / ou polymères amphiphiles mentionnés plus haut.

35 Le tensioactif et / ou le polymère amphiphile mis en œuvre dans le procédé selon l'invention est de préférence tel que défini plus haut, pour stabiliser l'émulsion directe ou la dispersion.

On utilise de préférence une concentration en tensioactif et / ou en polymère amphiphile d'au plus 5 % en poids par rapport à l'émulsion directe ou à la dispersion.

Les capsules obtenues selon le procédé de l'invention peuvent être lavées de manière classique et suivant les techniques bien connues de l'homme du métier.

5 Ces capsules peuvent être séchées de préférence à température ambiante.

Il est également possible avant ou après l'étape de séchage d'ajouter un polymère ou un composé organique aux capsules préalablement obtenues. A titre d'exemple de polymère ou de composés organiques, on peut citer les dérivés de la cellulose, les gommes de guar, xanthane, carraghénanes, ou encore tout type de polysaccharides.

10 Ce polymère ou composé organique est de préférence utilisé sous forme d'une solution aqueuse qui est de préférence additionnée à la dispersion aqueuse de capsules.

Après obtention des capsules selon l'invention, le principe actif peut être libéré entre autre par dissolution de l'écorce minérale, notamment par un changement de pH, ou par destruction mécanique de l'écorce, notamment par écrasement ou par diffusion.

15 Enfin l'invention concerne l'utilisation des capsules selon l'invention ou des capsules obtenues selon le procédé décrit plus haut dans les domaines alimentaires, cosmétique, phytosanitaire, thérapeutique, aromatique, des polymères par exemple des polymères textiles.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

## EXEMPLES

### Exemple 1: Encapsulation d'huile de soja dans une capsule d'hydroxyapatite de calcium

25

#### 1) Préparation de l'émulsion mère:

Dans un becher de 200 ml on introduit:

- 30 27 g d'huile de soja  
2,25 g de Span 80 (esters de sorbitan)  
0,75 g de Tween 80 (polyoxyéthylènesorbitan)  
20 g d'eau permutée

35 On introduit ce mélange dans un l'homogénéiseur ultraturax à la puissance 3 (16000Tr/min) pendant 5 minutes. On obtient une émulsion. La granulométrie de cette émulsion est déterminée à l'aide d'un HORIBA. Le diamètre médian des gouttelettes de l'émulsion est d'environ 2 microns.

## 2) Encapsulation par de l'hydroxyapatite (H.A.P) de calcium

Dans un réacteur en verre muni d'une agitation à double enveloppe thermostaté à 45°C

5 on introduit:

400 g d'eau permutée

0,4 g de sodium dodecyl sulfate (SDS)

33,32 g d'émulsion mère préparée en 1)

10 Puis on prépare les solutions suivantes :

- une solution A contenant 26,46 g de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  additivée de 1,8 g de polyvinylpyrrolidone (PVP K30) et complétée à 200 g avec de l'eau permutée.

- une solution B de 15,3 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  complétée à 200 g avec de l'eau permutée

15 Ces deux solutions A et B sont ajoutées de manière simultanée dans le réacteur, et à même débit (0,8 g/min) et leurs concentrations sont telles que le rapport molaire Ca/P mis en oeuvre est de 1,67 dans le réacteur. Le milieu réactionnel est régulé à pH=7 à 45°C par une solution de NaOH à 0,5 mol/l introduit de manière continue.

20 Après les ajouts, on effectue une période de mûrissement de deux heures à 45°C puis on centrifuge le milieu réactionnel et on effectue deux lavages. On sèche à température ambiante pendant 12 heures. Après séchage on récupère une poudre contenant 48% d'huile (détermination par extraction à l'acétone).

Le rendement pondéral est de 100%.

25 Le diamètre médian des capsules est de 20 microns (granulomètre COULTER type LS mesure avec module voie sèche, suivant modèle optique de Fraunhofer).

L'analyse des capsules obtenues en diffraction aux rayons X met clairement en évidence la structure apatitique.

La caractérisation des capsules par microscopie électronique à balayage met en

30 évidence l'obtention de particules sphérique qui présentent une taille comprise entre 1 et 5 microns. Cette caractérisation montre également que les capsules sont agglomérées.

Le dosage chimique molaire Ca/P = 1,66. (méthode par ICP)

35 La stabilité de l'encapsulation a été déterminée comme suit :

on met en suspension 2 g de la poudre dans 50 ml d'eau et on laisse sous agitation pendant 2 heures. On laisse décanter la poudre et on ne distingue aucune trace d'huile en surface du liquide.

**Exemple 2: Encapsulation d'une mélange menthol/huile de soja par une hydroxyapatite de calcium**

5 1) Préparation de l'émulsion mère:

Dans un becher de 200 ml on introduit:

8,1 g de menthol préalablement dissout dans 18,9 g d'huile de soja (à 50°C)

2,25 g de Span 80 (esters de sorbitan)

10 0,75 g de Tween 80 (polyoxyéthylènesorbitan)

20 g d'eau permutée

On introduit ce mélange dans un l'homogénéiseur ultraturax à la puissance 3 (16000Tr/min) pendant 5 minutes. On obtient une émulsion. L'émulsion est maintenue à 15 50°C. La granulométrie de cette émulsion est déterminée à l'aide d'un HORIBA. Le diamètre médian des gouttelettes de l'émulsion est d'environ 2 microns.

2) Encapsulation par H.A.P

20 Dans un réacteur en verre muni d'une agitation à double enveloppe thermostaté à 50°C on introduit:

400 g d'eau permutée

0,4 g de sodium dodecyl sulfate

25 33,32 g d'émulsion mère préparée au 1. Ceci devrait donné un taux de menthol théorique de 15%/capsules

Puis on prépare les solutions suivantes :

30 - une solution A contenant 26,46 g de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  additivée de 1,8 g de polyvinylpyrrolidone (PVP K30) et complétée à 200 g avec de l'eau permutée.

- une solution B de 15,3 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  complétée à 200 g avec de l'eau permutée

Ces deux solutions A et B sont ajoutées de manière simultanée dans le réacteur, et à même débit (0,8 g/min) et leurs concentrations sont telles que le rapport molaire Ca/P 35 mis en oeuvre est de 1,67 dans le réacteur. Le milieu réactionnel est régulé à pH=7 à 50°C par une solution de NaOH à 0,5 mol/l introduit de manière continue.

Après les ajouts, on effectue une période de mûrissement de deux heures à 50°C puis on centrifuge le milieu réactionnel et on effectue deux lavages. On sèche à température ambiante pendant 12 heures. Après séchage on récupère une poudre contenant 48% d'huile (détermination par extraction à l'acétone).

5

Le rendement pondéral est de 85%).

Le produit obtenu est référencé 02FAS 091 est dosé en menthol par chromatographie en phase gazeuse.

- 10 Taux de menthol dans les capsules est de 4,8% (dosage par chromatographie en phase gazeuse)

**Exemple 3: Encapsulation d'un mélange vitamine A/huile de soja par une hydroxyapatite de calcium**

15

**1) Préparation de l'émulsion mère:**

Dans un becher de 200 ml on introduit:

- 20 1,031 g d'acétate de vitamine A dissout dans 27 g d'huile de soja  
2,25 g de Span 80 (esters de sorbitan)  
0,75 g de Tween 80 (polyoxyéthylènesorbitan)  
20 g d'eau permutée

- 25 On introduit ce mélange dans un l'homogénéiseur ultraturax à la puissance 3 (16000Tr/min) pendant 5 minutes. On obtient une émulsion. L'émulsion est maintenue à 45°C. La granulométrie de cette émulsion est déterminée à l'aide d'un HORIBA. Le diamètre médian des gouttelettes de l'émulsion est d'environ 2 microns.

**2) Encapsulation par H.A.P**

- 30 Dans un réacteur en verre muni d'une agitation à double enveloppe thermostaté à 45°C on introduit:

- 400 g d'eau permutée  
0,4 g de sodium dodecyl sulfate  
35 33,32 g d'émulsion mère préparée au 1. Ceci donne des capsules dosées à 50000 UI en vitamine A.

Puis on prépare les solutions suivantes :

- une solution A contenant 26,46 g de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  additivée de 1,8 g de polyvinylpyrrolidone (PVP K30) et complétée à 200 g avec de l'eau permutée.
- une solution B de 15,3 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  complétée à 200 g avec de l'eau permutée

5

Ces deux solutions A et B sont ajoutées de manière simultanée dans le réacteur, et à même débit (0,8 g/min) et leurs concentrations sont telles que le rapport molaire Ca/P mis en oeuvre est de 1,67 dans le réacteur. Le milieu réactionnel est régulé à pH=7 à 45°C par une solution de NaOH à 0,5 mol/l introduit de manière continue.

10

Après les ajouts, on effectue une période de mûrissement puis on centrifuge le milieu réactionnel et on effectue deux lavages. On sèche à température ambiante pendant 12 heures. Après séchage on récupère une poudre contenant 48% d'huile (détermination par extraction à l'acétone).

15

Le rendement pondéral est de 100%.

Le diamètre médian des capsules est de 20 microns (granulomètre COULTER type LS mesure avec module voie sèche, suivant modèle optique de Fraunhofer).

L'analyse des capsules obtenues en diffraction aux rayons X met clairement en évidence la structure apatitique.

20

La caractérisation des capsules par microscopie électronique à balayage met en évidence l'obtention de particules sphériques qui présentent une taille comprise entre 1 et 5 microns. Cette caractérisation montre également que les capsules sont agglomérées.

25

Le dosage chimique molaire Ca/P = 1,66. (méthode par ICP)

#### **Exemple 4: Encapsulation de la vitamine D3/huile de soja par une hydroxyapatite de calcium**

30

Préparation de l'émulsion:

1,59 g de vitamine D3 à 42% dans l'huile de soja

0,1 g de Tween 80 (polyoxyéthylènesorbitan)

8,31 g d'huile de soja

290 g d'eau

35

On introduit ce mélange dans un l'homogénéiseur ultraturax à la puissance 3 (16000Tr/min) pendant 2 minutes. On obtient une émulsion. La granulométrie de cette

émulsion est déterminée à l'aide d'un HORIBA. Le diamètre médian des gouttelettes de l'émulsion est d'environ 2 microns.

L'émulsion est introduite dans un réacteur thermostaté à 30°C dans lequel on introduit de façon simultanée:

5 - une solution A contenant 13,23 g de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  complété à 100 g avec de l'eau permutée

- une solution B contenant 7,12 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  complété à 100 g avec de l'eau et ajusté à pH=7 avec  $\text{HNO}_3$

10

Le milieu réactionnel est régulé à pH=7 par une solution de  $\text{NH}_4\text{OH}$  à 20% introduit de manière continue.

Après les ajouts, on effectue une période de mûrissement puis on centrifuge le milieu réactionnel à 3000 t/min et on effectue 3 lavages. On sèche à température ambiante pendant 12 heures. Après séchage on récupère une poudre contenant 48% d'huile (détermination par extraction à l'acétone).

Rendement pondéral est de 77%.

20 La capsule est caractérisé en RMN et on trouve le spectre de la vitamine D3 non dégradée et un rapport molaire vitamine D3 sur huile de soja =0,1, ce qui signifie que la vitamine est bien encapsulée sans avoir subi de dégradation.

**REVENDIGATIONS**

1. Capsule comprenant un cœur organique et une écorce minérale caractérisée en ce que le cœur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif et en ce que l'écorce minérale est constituée en tout ou partie de phosphate de calcium et en ce que ladite capsule comprend au moins un tensioactif et / ou au moins un polymère amphiphile.  
5
2. Capsule selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'écorce minérale est constituée par un composé apatitique du phosphate de calcium notamment du type hydroxyapatite de phosphate de calcium, monétite de phosphate de calcium ou brushite de phosphate de calcium ou phosphate d'octocalcium.  
10
3. Capsule selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que l'écorce minérale est constituée par un composé apatitique du phosphate de calcium partiellement substitué par du magnésium, ou du fluor.  
15
4. Capsule selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que le tensioactif est choisi parmi les tensioactifs ioniques, non ioniques, seul ou en mélange.  
20
5. Capsule selon la revendication 4 caractérisée en ce que le tensioactif est ionique.
6. Capsule selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 caractérisée en ce que le tensioactif ionique est choisi parmi les alkylesters sulfonates, les alkylsulfonates, les alkylsulfates ainsi que leurs dérivés alcoylés (notamment éthoxylés (OE) et/ou propoxylés (OP)), les alkylamides sulfates ainsi que leurs dérivés alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les sels d'acides gras saturés ou insaturés et/ou leurs dérivés alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les alkylbenzènesulfonates, les alkylsulfonates primaires ou secondaires, les alkylglycérol sulfonates, les acides polycarboxyliques sulfonés, les sulfonates de paraffine, les N-acyl N-alkyltaurates, les alkylphosphates, les iséthionates, les alkylsuccinamates, les alkylsulfosuccinates, les monoesters ou diesters de sulfosuccinates, les N-acyl sarcosinates, les sulfates d'alkylglycosides, les sophorolipides, tels que ceux notamment sous forme acide ou lactone et dérivés de l'acide 17-hydroxyoctadécénique.  
25  
30  
35

7. Capsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le tensioactif est non-ionique.
8. Capsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 7 caractérisée en ce que le tensioactif non ionique est choisi parmi les alkylphénols alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les alcools aliphatiques plus particulièrement en C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène ou de l'oxyde de propylène avec le propylène glycol ou l'éthylène glycol, les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène ou de l'oxyde de propylène avec l'éthylène diamine, les acides gras alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les amides d'acides gras alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les amines alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les amidoamines alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les oxydes d'amines, les hydrocarbures terpéniques alcoylés (notamment (OE) et/ou (OP)), les alkylpolyglycosides, les polymères ou oligomères amphiphiles, les alcools éthoxylés, les esters de sorbitan, les esters de sorbitan oxyéthylénés ou les dérivés des pyrrolidones.
9. Capsule selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le tensioactif non ionique est associé à au moins un tensioactif anionique.
10. Capsule selon la revendication 1 caractérisée en ce que le polymère amphiphile est choisi parmi les polymères à blocs comprenant au moins un bloc hydrophile et au moins un bloc hydrophobe, le bloc hydrophile étant obtenu à partir d'au moins un monomère non ionique et/ou anionique.
11. Capsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisée en ce que le principe actif est un composé ou un mélange de composés d'intérêt alimentaire, cosmétique, phytosanitaire, thérapeutique, aromatique, ou utilisable dans le domaine des polymères par exemple des polymères textiles.
12. Procédé de préparation des capsules selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce qu'il comprend :
- la précipitation en milieux aqueux de phosphate de calcium en présence du principe actif et en présence d'au moins un tensioactif et / ou au moins un polymère amphiphile ;
  - la séparation des capsules formées de la dispersion obtenue précédemment ;
  - et éventuellement la formulation sous forme sèche.

13. Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'on réalise la précipitation en milieux aqueux de phosphate de calcium par mise en contact d'une solution aqueuse comprenant un sel soluble de calcium et d'une solution aqueuse comprenant un sel soluble de phosphate.
- 5
14. Procédé selon la revendication 13 caractérisé en ce que l'on utilise comme sel soluble de calcium du chlorure de calcium, du nitrate de calcium.
- 10
15. Procédé selon la revendication 13 caractérisé en ce que l'on utilise comme sel soluble de phosphate, un sel de métal alcalin ou d'ammonium.
- 15
16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 15 caractérisé en ce que l'on utilise le principe actif sous forme d'une émulsion directe ou sous forme d'une dispersion.
17. Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que l'on utilise une émulsion comprenant le principe actif sous forme d'une huile ou sous forme d'un composé solubilisé dans une phase organique.
- 20
18. Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que l'on utilise une dispersion comprenant le principe actif sous forme d'un minéral.
19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 16 à 18 caractérisé en ce que l'on utilise le tensioactif et / ou le polymère amphiphile tels que définis aux revendications 2 à 8 pour stabiliser l'émulsion directe ou la dispersion.
- 25
20. Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que l'on utilise une concentration en tensioactif et / ou en polymère amphiphile d'au plus 5 % en poids par rapport à l'émulsion directe ou à la dispersion.
- 30
21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 20 caractérisé en ce que l'on réalise la précipitation du phosphate de calcium à pH d'au moins 7, de préférence d'au moins 9.
- 35
22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 21 caractérisé en ce que l'on précipite de l'hydroxyapatite de calcium.

23. Utilisation des capsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou des capsules obtenues selon le procédé de l'une quelconque des revendications 12 à 22 dans les domaines alimentaires, cosmétique, phytosanitaire, thérapeutique aromatique, des polymères par exemple des polymères textiles.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 637831  
FR 0306148

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 00 00177 A (ISIS INNOVATION ;CZERNUSZKA JAN TADEUSZ (GB); HADDOW DAVID BRYAN ( ) 6 janvier 2000 (2000-01-06) * page 1 - page 6, ligne 10 * * page 8, ligne 14 - ligne 30 * * revendications 1-33 * ---	1-6, 11-18,23	B01J13/02 A61K9/48
X	US 6 344 209 B1 (HOSHINO TETSUO ET AL) 5 février 2002 (2002-02-05)  * colonne 2, ligne 50 - colonne 3, ligne 15 * * colonne 4, ligne 1 - ligne 10 * * colonne 6, ligne 27 - colonne 7, ligne 17 * * colonne 15, ligne 8 - colonne 18, ligne 45; revendications 1-15; exemples 1,3,4 * ---	1-9, 11-16, 21-23	
Y	WO 99 40902 A (DUPUIS DOMINIQUE ;RHONE POULENC CHIMIE (FR)) 19 août 1999 (1999-08-19) * page 2, ligne 15 - page 5, ligne 29 * * page 7, ligne 1 - ligne 30; exemples 2,4 * ---	1,4, 7-19,23	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)  B01J
Y	WO 00 25761 A (JOURDAT CATHERINE ;DUPUIS DOMINIQUE (FR); RHONE POULENC CHIMIE (FR) 11 mai 2000 (2000-05-11) * page 3, ligne 36 - page 4, ligne 8 * * page 5, ligne 21 - page 6, ligne 28 * ---	1,4, 7-19,23	
A	WO 01 41914 A (VASLIN SOPHIE ;KIEFER JEAN CLAUDE (FR); RHONE POULENC CHIMIE (FR)) 14 juin 2001 (2001-06-14) * le document en entier * -----	1-23	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 février 2004		Bork, A-M	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0306148 FA 637831**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 12-02-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0000177 A	06-01-2000	EP 1089711 A1	11-04-2001
		WO 0000177 A1	06-01-2000
		JP 2002519316 T	02-07-2002
-----			
US 6344209 B1	05-02-2002	AU 7080098 A	13-11-1998
		EP 1023044 A2	02-08-2000
		WO 9847485 A2	29-10-1998
		JP 11005751 A	12-01-1999
-----			
WO 9940902 A	19-08-1999	FR 2774906 A1	20-08-1999
		AU 2428599 A	30-08-1999
		DE 69900776 D1	28-02-2002
		DE 69900776 T2	14-08-2002
		EP 1052978 A1	22-11-2000
		WO 9940902 A1	19-08-1999
		US 6616947 B1	09-09-2003
-----			
WO 0025761 A	11-05-2000	FR 2785292 A1	05-05-2000
		AU 764016 B2	07-08-2003
		AU 6346999 A	22-05-2000
		BR 9914907 A	07-08-2001
		CA 2349674 A1	11-05-2000
		EP 1124542 A1	22-08-2001
		WO 0025761 A1	11-05-2000
		JP 2003515310 T	07-05-2003
		NZ 511365 A	29-08-2003
-----			
WO 0141914 A	14-06-2001	FR 2801810 A1	08-06-2001
		AU 2380701 A	18-06-2001
		EP 1239947 A1	18-09-2002
		WO 0141914 A1	14-06-2001
		JP 2003516222 T	13-05-2003
		US 2003124242 A1	03-07-2003
-----			