

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 13.02.98.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 20.08.99 Bulletin 99/33.

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

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : RHODIA CHIMIE — FR.

72) Inventeur(s) : DUPUIS DOMINIQUE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

54) SYSTEME D'ENCAPSULATION A COEUR ORGANIQUE ET A ECORCE MINERALE A BASE D'HYDROXYCARBONATE D'ALUMINIUM ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

57) La présente invention concerne un système d'encapsulation comprenant un coeur organique et une écorce minérale caractérisé en ce que:

- le coeur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif organique,

- l'écorce minérale est constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium et

en ce que la cohésion dudit système d'encapsulation est réalisée à l'aide d'au moins un tensioactif non ionique et comprenant au moins un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile.

Elle a également pour objet un procédé de préparation dudit système d'encapsulation.

FR 2 774 906 - A1



La présente invention a pour objet un nouveau système d'encapsulation possédant une surface externe de nature essentiellement minérale et adaptée à la protection et/ou au relargage contrôlé de composé(s) organique(s).

5

Parmi les systèmes d'encapsulation déjà disponibles pour l'inclusion de substances organiques, on peut en distinguer deux types principaux :

– le premier système s'apparente à un système dit réservoir ;  
10 l'agent à encapsuler y est retenu à l'aide d'une membrane classiquement de nature polymérique. Ces capsules organiques sont obtenues par réaction interfaciale. La taille des capsules est généralement largement supérieure au micron ;

– le second système est dit système matriciel ; l'agent à  
15 encapsuler y est dispersé dans un réseau organique (polymère) ou dans une substance de nature minérale (en particulier silice). A titre illustratif de ce second système, on peut notamment citer les formulations phytosanitaires pour le relargage contrôlé d'insecticides avec des microcapsules de silice (Zairyō gijutsu, Vol. 5, n° 5 (1987) 231-236). Ces microcapsules de quelques microns  
20 sont préparées par précipitation d'un silicate alcalin en présence d'une émulsion eau dans huile, les particules étant ensuite calcinées. Les surfaces spécifiques des microcapsules sont très élevées (comprises entre 200 à 400 m<sup>2</sup>/g). Le principe actif est introduit par adsorption sur la poudre avec un  
taux d'adsorption relativement faible, de l'ordre de 10 %.

25 La présente invention a précisément pour objet de proposer un nouveau système d'encapsulation particulièrement avantageux au regard des systèmes évoqués ci-dessus.

L'encapsulation obtenue selon la présente invention a pour premier intérêt de protéger les principes actifs encapsulés de l'agressivité de  
30 l'environnement chimique par des capsules bio- ou éocompatibles. Enfin, elle a surtout pour avantage de permettre leur relargage soit par diffusion soit par dissolution de la coque, sous l'effet d'un changement de pH.

Plus précisément, le système d'encapsulation revendiqué met à profit la capacité de l'hydroxycarbonate d'aluminium à ne se solubiliser qu'à partir d'un pH inférieur à 5. Il garantit ainsi dans tout milieu hôte de pH supérieur à 5, une encapsulation efficace aux composés organosolubles qu'il encapsule. L'hydroxycarbonate d'aluminium a en outre l'avantage de posséder une charge cationique qui peut être modulée en fonction du pH de précipitation. Il s'avère donc possible de moduler les interactions de charges entre le coeur constituant le système d'encapsulation et son écorce. Ceci présente un intérêt en terme de limitation de l'agglomération des particules du système d'encapsulation et de qualité de dépôt.

L'encapsulation de ces principes actifs est réalisée selon l'invention par précipitation in situ de l'hydroxycarbonate d'aluminium, constituant en tout ou partie l'écorce minérale de la capsule, en présence du ou desdits principe(s) actif(s) à encapsuler.

Le problème, plus précisément posé et résolu selon la présente invention, portait sur la formation d'une capsule à écorce composée d'hydroxycarbonate d'aluminium et donc de nature minérale autour d'un coeur essentiellement organique. Il importait de trouver un système tensioactif efficace pour, le cas échéant, stabiliser la formulation en soi du principe actif présent au coeur de la capsule, et surtout, permettre l'adhésion entre le coeur de nature organique et l'écorce à base d'hydroxycarbonate d'aluminium à caractère inorganique.

L'utilisation d'un tensioactif non ionique composé d'au moins un segment à caractère hydrophile et d'au moins un segment à caractère hydrophobe a permis de répondre de manière satisfaisante à cette double exigence.

En conséquence, la présente invention a pour premier objet un système d'encapsulation comprenant un coeur organique et une écorce minérale caractérisé en ce que :

– le coeur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif organique,

– l'écorce minérale est constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium et

– en ce que la cohésion dudit système d'encapsulation est réalisée à l'aide d'au moins un tensioactif non ionique et comprenant au moins un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile.

Au sens de la présente invention, on entend couvrir sous la définition tensioactif à segment(s) hydrophobe(s) et segment(s) hydrophile(s), tout tensioactif possédant soit des motifs ou des chaînes à caractère hydrophile ou hydrophobe.

A titre illustratif mais non limitatif de ces tensioactifs, on peut notamment citer les composés suivants :

- les alcools gras polyalkoxylés, comme les alcools gras polyéthoxylés,
- les alkylphénolpolyoxyalkylénés comme les di- ou tri-styrylphénols,
- les alcools ou alkyléthers polyvinyliques et
- les copolymères blocs comme le polystyrène/poly(oxyde d'éthylène).

En ce qui concerne le degré de polymérisation du segment poly(oxyde alkylène) présent chez certains composés identifiés ci-dessus, il est généralement compris entre 2 et 50 moles et plus préférentiellement varie entre 3 et 25 moles.

De manière préférée, ce tensioactif possède en outre une valeur HLB (Hydrophile-Lipophile Balance) propice pour stabiliser le cas échéant l'émulsion ou la dispersion du ou des principe(s) actif(s) organique(s) encapsulé(s). Généralement, cette valeur HLB est supérieure à 6 et de préférence supérieure à 10.

Plus préférentiellement, le tensioactif non ionique considéré selon la présente invention est choisi parmi les alcools polyalkoxylés, les tristyrylphénols et les copolymères blocs.

A titre représentatif des copolymères blocs convenant à la présente invention, on citera tout particulièrement le copolymère

polystyrène/poly(oxyde d'éthylène) commercialisé sous le nom UPSE 1030<sup>®</sup> par la société Goldschmidt.

Parmi les alcools gras polyalkoxylés, l'alcool polyéthoxylé commercialisé sous le nom Emulgapur LM755<sup>®</sup> conduit également à des résultats satisfaisants selon l'invention.

Généralement, ce tensioactif non ionique est présent dans le système d'encapsulation revendiqué en quantité suffisante pour assurer la cohésion dudit système. De préférence, il est présent à raison d'environ 1 à 3 % exprimé en poids par rapport aux composants organiques.

En ce qui concerne le principe actif encapsulé, il peut être incorporé au sein du système d'encapsulation tel quel c'est-à-dire sous sa forme native, c'est-à-dire solide ou liquide.

On peut également envisager de l'incorporer sous la forme d'une émulsion aqueuse. Dans ce cas particulier, il est présent au niveau de la phase discontinue. Cette émulsion aqueuse peut être notamment obtenue par incorporation du principe actif pur ou du principe actif préalablement dissous dans une huile appropriée de type huile de silicone par exemple.

Il est également possible d'incorporer le principe actif sous la forme d'une dispersion aqueuse.

Généralement, le principe actif en tant que tel ou préalablement dissous dans une huile, peut être dispersé ou émulsionné jusqu'à 70 % en poids de la phase aqueuse.

Dans ces deux cas, le principe actif organique est de préférence stabilisé au sein de la phase aqueuse préalablement à l'encapsulation.

Comme évoqué précédemment, le principe actif peut être stabilisé au sein de la dispersion ou de l'émulsion aqueuse par le tensioactif non ionique selon l'invention. Toutefois, on peut également envisager d'incorporer au sein de la dispersion ou émulsion, un ou plusieurs autres tensioactifs.

Ces agents tensioactifs annexes, notamment utiles pour disperser, émulsionner, solubiliser et/ou stabiliser les divers composés à

encapsuler peuvent être anioniques, non-ioniques, cationiques, zwitterioniques ou amphotères.

A titre illustratif de ces composés, on peut plus particulièrement citer :

- 5                   – les agents tensioactifs anioniques tels que les alkylesters sulfonates, les alkylsulfates, les alkylamides sulfates et les sels d'acides gras saturés ou insaturés ;
- les agents tensioactifs non-ioniques tels que les alkylphénol polyoxyalkylénés, les glucosamides, les glucamides, les glycérolamides  
10 dérivés de N-alkylamines, les alcools aliphatiques en C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> polyoxyalkylénés, les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène avec un composé hydrophobe ou résultant de la condensation de l'oxyde de propylène avec le propylène glycol, les oxydes d'amines, les alkylpolyglycosides et leurs dérivés polyoxyalkylénés, les amides gras en C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> et les acides gras, les  
15 amides, les amines, les amidoamines éthoxylés ;
- les agents tensioactifs amphotères et zwitterioniques tels que ceux de type bêtaïne comme les bêtaïnes, les sulfo-bêtaïnes, les amidoalkylbêtaïnes, les alkylsultaines, les produits de condensation d'acides gras et d'hydroxylats de protéines, les cocoamphoacétates et  
20 cocoamphodiacétates, les alkylampho-propionates ou -dipropionates, les dérivés amphotères des alkylpolyamines.

En ce qui concerne, la nature des composés organiques susceptibles d'être encapsulés conformément à la présente invention, il peut  
25 s'agir de composés à intérêt thérapeutique de type vitamines, de composés utiles dans le domaine phytosanitaire de types insecticides, ou encore d'agents destinés à un emploi en cosmétique comme les parfums, les agents anti-UV par exemple, etc.

30                   En ce qui concerne plus particulièrement l'hydroxycarbonate d'aluminium il constitue, en tout ou partie, l'écorce du système d'encapsulation revendiqué.

On peut en effet envisager de l'associer à au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique au niveau de l'écorce minérale.

5 Selon cette variante, le coeur organique est enrobé d'au moins deux couches minérales distinctes et consécutives, l'une à base d'hydroxycarbonate d'aluminium et l'autre à base d'au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique. Dans ce cas particulier, le(s) dépôt(s) d'oxyde(s) métallique(s) sont de préférence effectués consécutivement au dépôt d'hydroxycarbonate d'aluminium.

10 L'association d'au moins un oxyde métallique à l'hydroxycarbonate d'aluminium a pour avantage d'optimiser la diffusion des substances actives à travers l'écorce minérale. En fait, cet avantage repose sur une optimisation de la porosité et/ou de la sensibilité de l'écorce au pH.

15 En ce qui concerne l'oxyde métallique susceptible d'être incorporé au niveau de l'écorce minérale du système d'encapsulation, il peut être choisi parmi les oxydes ou précurseurs d'oxydes de silicium, de titane, de zirconium, de zinc, de magnésium, d'yttrium, de cérium et leurs mélanges.

20 A titre d'oxyde métallique convenant tout particulièrement à la présente invention, on peut citer les oxydes minéraux qui sont de préférence choisis parmi les oxydes de silicium, de zirconium, de cérium et leurs mélanges.

Plus préférentiellement il s'agit d'une silice, une alumine, un silicoaluminate ou un de leurs mélanges.

25 La taille des particules du système d'encapsulation revendiqué peut être de l'ordre de quelques dizaines de microns. De manière préférée, elle est comprise entre environ 0,1 et 10  $\mu\text{m}$ .

30 Le système d'encapsulation proposé selon l'invention possède généralement un rapport massique charge minérale/charge organique inférieur ou égal à 1.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un système d'encapsulation possédant un coeur organique constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif organique et une écorce minérale constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium caractérisé en ce qu'il comprend :

- la précipitation in situ, en milieu aqueux, d'hydroxycarbonate d'aluminium, à un pH supérieur à 5, sous agitation en présence d'au moins un tensioactif non ionique, possédant au moins un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile et d'au moins un principe actif organique,
- la récupération de ladite dispersion aqueuse ainsi formée et le cas échéant,
- sa formulation sous une forme sèche.

En ce qui concerne le tensioactif non ionique, il répond à la définition proposée précédemment dans le cadre de la description détaillée du système d'encapsulation revendiqué.

La précipitation de l'hydroxycarbonate d'aluminium est effectuée par mise en contact d'une solution aqueuse d'aluminate de sodium carbonaté et de chlorure d'aluminium.

En ce qui concerne cette étape de précipitation in situ, elle est bien entendu effectuée à une valeur de pH appropriée pour conduire à une précipitation de l'hydroxycarbonate d'aluminium. En conséquence, ce pH doit être supérieur à 5. Il est de préférence compris entre 6 et 8. Le cas échéant, il peut s'avérer nécessaire de réajuster la valeur de pH au cours de cette étape de précipitation.

La précipitation in situ de l'hydroxycarbonate d'aluminium est réalisée sous agitation. Elle est de préférence réalisée à température ambiante. Toutefois, cette température peut varier entre 25 à 70°C.

En ce qui concerne le principe actif organique, il est présent lors de la précipitation in situ de l'hydroxycarbonate d'aluminium soit sous sa forme native soit sous la forme d'une émulsion ou d'une dispersion aqueuse.

L'émulsion et la dispersion aqueuses du principe actif sont telles que définies précédemment.

De préférence, la charge minérale et la charge organique sont utilisées avec un rapport massique inférieur ou égal à 1.

En ce qui concerne la nature des différents composants et notamment le tensioactif non ionique ainsi que leurs quantités respectives  
5 retenues dans le cadre du procédé revendiqué, on se reportera aux éléments décrits précédemment lors de la description du système d'encapsulation revendiquée selon l'invention.

On peut également envisager de faire subir à la dispersion aqueuse obtenue à l'issue de la seconde étape du procédé revendiqué une  
10 nouvelle étape de précipitation in situ d'un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique annexe. Il peut notamment s'agir d'un oxyde et/ou précurseur tel qu'identifié précédemment. De préférence cet oxyde métallique est de la silice.

Selon cette variante du procédé revendiqué, on obtient un  
15 système d'encapsulation comprenant une écorce minérale composée de deux couches minérales distinctes et consécutives, la couche interne étant à base d'hydroxycarbonate d'aluminium et la couche externe constituée d'au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'oxyde métallique.

La formulation sous une forme sèche des dispersions aqueuses  
20 obtenues à l'issue du procédé revendiqué peut être réalisée par toute méthode conventionnelle sous réserve que celle-ci n'affecte pas la stabilité du ou des composés actifs encapsulés.

Comme discuté précédemment, le système d'encapsulation revendiqué et celui susceptible d'être obtenu selon le procédé revendiqué, sont  
25 particulièrement avantageux pour la protection et le relargage contrôlé des principes actifs organosolubles qu'ils contiennent.

Ce relargage peut être réalisé soit par diffusion par les pores du système d'encapsulation, par dissolution du système d'encapsulation sous l'effet d'une diminution du pH à une valeur inférieure à 5 dans le milieu externe  
30 contenant ledit système ou plus classiquement par fracture dudit système d'encapsulation.

Le second mode de relargage est particulièrement avantageux pour les domaines industriels de type pharmaceutique ou phytosanitaire. Il permet de s'assurer de la stabilité de la formulation pour toute valeur de pH supérieure à 5 et par là même de moduler la diffusion du principe actif soit au niveau d'un site déterminé et caractérisé par un pH inférieur à 5 comme la cavité gastrique pour ce qui est des applications thérapeutique par exemple, ou à un moment déterminé par ajustement du pH du milieu hôte à une valeur inférieure en 5, comme au moment de l'emploi de la formulation phytosanitaire correspondante.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un système d'encapsulation tel que défini ou obtenu selon l'invention pour la protection et/ou le relargage contrôlé de principe(s) actif(s) organosoluble(s).

Les exemples figurant ci-après sont présentés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

15

#### **EXEMPLE 1 :**

#### **Enrobage d'une émulsion de polydiméthylsiloxane (PDMS) par une écorce d'hydroxycarbonate d'aluminium.**

20 Description de l'émulsion (polydiméthylsiloxane) :

Emulsion d'une huile silicone (MIRASIL DM 500 000<sup>®</sup>) stabilisée par un alcool éthyloxyé (Emulgapur LM 755<sup>®</sup>), Dodécyle Sulfate de Sodium SDS et Rhéozan<sup>®</sup>.

ES : 44 %

25 Viscosité : 1180 mPa.S

Taille : 2,6 microns (déterminé à l'aide d'un SYMPATEC<sup>®</sup>)

pH : 5,6

#### **Matières premières :**

- Solution de chlorure d'aluminium (SPCA)

30	densité	1,52
	Titre en Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	21,5 à 24,5 %

		10
	Titre en Na <sub>2</sub> O	17 à 19 %
	- Solution d'aluminate de sodium (SPCA)	
	densité	1,5
	oxyde d'aluminium	24 %
5	oxyde de sodium	19 %
	- Carbonate de sodium (Prolabo)	
	Rectapur <sup>®</sup>	99 % Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>

Composition globale du milieu réactionnel :

10	Emulsion :	50 g
	Eau :	443,5 g
	Solution d'aluminate carbonaté	43,5 g
	Solution de chlorure d'aluminium	32 g

15 La solution d'aluminate carbonaté a été au préalable préparée à partir de :

	Solution d'aluminate de sodium	81,75 g
	eau épurée	144,8 g
	Carbonate de sodium	60,0 g

20 Mode opératoire

Dans un réacteur muni d'une agitation, on introduit à 25 °C, 443,5 g d'eau et 50 g d'émulsion. Le pH est ajusté à 6,5 par ajout de quelques gouttes d'aluminate carboné. Après stabilisation du pH à 6,5 on ajoute de façon simultanée la solution d'aluminate de sodium (débit : 2 ml/mn) et la solution de chlorure d'aluminium (débit : 1,2 ml/mn). Quelques minutes après le début d'introduction des réactifs la suspension floccule, la dispersion est remise en suspension par ultrasons. La dispersion est transférée dans un réacteur muni d'une agitation, l'introduction des réactifs est alors poursuivie jusqu'à introduction complète.

30 En fin de précipitation, la dispersion obtenue est stable. Les particules sont lavées par centrifugation et redispersées en milieu aqueux. L'absence de relargage est caractéristique d'encapsulation.

La dispersion obtenue présente à pH 6 un potentiel Zêta de + 20 mV, l'émulsion de départ présente par contre un potentiel Zêta de -15 mV.

L'inversion de charge avant et après encapsulation indique clairement l'obtention d'une capsule à base d'hydroxycarbonate d'aluminium.

5

## **EXEMPLE 2**

**Encapsulation de RETINOL 10 CM (vitamine A) par une écorce d'hydroxycarbonate d'aluminium.**

10 **Matières premières :**

Rétinol 10 CM<sup>®</sup> (Vitamine A : 10 % dans une huile)

Tensioactif (émulsion) : Copolymère bloc polystyrène/polyoxyde d'éthylène (UPSE 1030<sup>®</sup> commercialisé par la société Goldschmidt)

- Solution de chlorure d'aluminium (SPCA)

15	densité	1,52
	Titre en Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	21,5 à 24,5 %
	Titre en Na <sub>2</sub> O	17 à 19 %

- Aluminate de sodium (SPCA)

	densité	1,5
20	oxyde d'aluminium	24 %
	oxyde de sodium	19 %

- Carbonate de sodium (Prolabo)

Rectapur<sup>®</sup> 99 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

- Dodécyl sulfate de sodium (Aldrich) 98 % SDS

25

**Préparation de la solution d'aluminate carbonaté :**

	Solution d'aluminate	20,75 g
	eau épurée	37 g
	Carbonate de sodium	15 g

30

Le mélange est agité pendant 30 minutes, il devient alors limpide et prêt à l'emploi.

Préparation de l'émulsion :

	RETINOL 10 CM <sup>®</sup>	20 g (10 % massique/eau)
	USPE 1030 <sup>®</sup>	1,2 g
5	Eau épurée	178,8 g

Les 2 phases en présence sont émulsionnées à l'aide d'un Ultraturax<sup>®</sup>. La taille des gouttelettes est de 2 microns. Le pH de l'émulsion est compris entre 4 et 5.

10

Composition globale du milieu réactionnel :

	Emulsion	200 g
	Eau	200 g
	SDS	0,1 g
15	Solution d'aluminate carbonaté	72,75 g
	Solution de chlorure d'aluminium	50 g

Mode opératoire :

Dans un réacteur double enveloppe, muni d'une agitation (à  
20 300 t/min) on introduit à 25 °C, 200 g d'eau épurée contenant 0,1 g de SDS et  
200 g d'émulsion. Le pH est ajusté à 6,4 par ajout de quelques gouttes  
d'aluminate carbonaté. Après stabilisation du pH à 6,4, on ajoute de façon  
simultanée les solutions d'aluminate carbonaté (débit : 2,3 ml/min) et d'AlCl<sub>3</sub> à  
débit variable permettant de réguler le pH à 6,4. L'introduction des réactifs est  
25 poursuivie jusqu'à addition complète (agitation normale).

En fin de précipitation, la dispersion obtenue est stable. Les  
particules sont lavées par centrifugation et redispersées en milieu aqueux. Au  
bout de 6 semaines aucune trace d'huile n'est constatée à la surface.

La taille des particules finales est voisine de 10 microns ; l'extrait  
30 sec de la dispersion est de 11,73 %.

**EXEMPLE 3****Encapsulation de vitamine A par de l'hydroxycarbonate d'aluminium et de la silice.**

5                    La première étape qui consiste en l'encapsulation de la vitamine A par précipitation de l'hydroxycarbonate d'aluminium, est décrite en exemple 2. L'encapsulation par de la silice s'effectue sur le produit issu de l'exemple 2.

**Matières premières :**

10 - Retinol encapsulé par un hydroxycarbonate d'aluminium (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 50 % huile) préparé en exemple 2 et de composition suivante :

	exprimé en Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3,67 %
	Retinol 10 CM <sup>®</sup>	7,33 % (Vitamine A 0,73 %)

- Silicate de sodium Prolabo Rectapur<sup>®</sup>

15	Densité	1,33
	Rm	3,33
	SiO <sub>2</sub>	26 %
	- NaOH	1 mol/l
	- H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	30 g/l

20

**Préparation de la solution de silicate de sodium :**

	Silicate	23 g
	Eau épurée	92 g

25 **Composition globale du milieu réactionnel :**

	Dispersion exemple 2	162 g	(Extrait sec : 11,73 %)
	Eau épurée	432 g	
	Silicate dilué	115 g	
	NaOH à 1 mole/l	52 g	
30	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> à 30 g/l	60 g	

Mode opératoire :

Dans un réacteur double enveloppe à 25 °C, agité à 300 t/min, on introduit 162 g de dispersion de l'exemple 2 et 432 g d'eau épurée. On ajuste le pH à 9 avec 18 g de soude 1M. A pH 9, on ajoute simultanément le silicate dilué à 3 ml/min, la soude 1 M et l'acide sulfurique à 30 g/l avec un débit fixé à 1 ml/min (pour l'acide). L'introduction des composés basiques est asservie de façon à maintenir le pH constant pendant l'introduction des réactifs.

Après ajout complet des réactifs, on laisse le mélange sous agitation à température ambiante pendant une heure.

On effectue ensuite une séparation par centrifugation pendant 30 minutes à 4 500 t/min et redispersion en milieu aqueux.

Le surnageant ne présente pas de traces d'huile. On n'assiste donc à aucun phénomène de relargage.

Les particules peuvent être récupérées sous forme de poudre après séchage à 40 °C.

**EXEMPLE 4 : Encapsulation de parfum par de l'hydroxycarbonate d'aluminium.**Matières premières :

- Concentré de parfum
- Huile silicone Rhône-Poulenc 47V20<sup>®</sup>
- Tensioactif : Copolymère bloc polystyrène/polyoxyde d'éthylène (UPSE 1030<sup>®</sup> commercialisé par la société Goldschmidt)
- Solution d'aluminate de sodium (SPCA) :
 

densité	1,5
Oxyde d'aluminium	24 %
Oxyde de sodium	19 %
- Carbonate de sodium (Prolabo)
 

Rectapur <sup>®</sup>	99 %
-----------------------	------
- Dodécyle sulfate de sodium (Aldrich) 98 %

Préparation de l'aluminate carbonaté :

voir exemple 2

Préparation de l'émulsion :

	Parfum	2 g
5	Huile 47V20	18 g
	Tensioactif	1,2 g
	Eau épurée	178,8 g

voir exemple 2 pour le mode opératoire.

Composition globale du mélange :

10	Emulsion	200 g
	Eau épurée	200 g
	SDS	0,1 g
	Aluminate carbonaté	72,75 g
	AlCl <sub>3</sub>	50 g

15 Mode opératoire :

Dans un réacteur double enveloppe, on introduit à température ambiante sous agitation 300 t/min, 200 g d'émulsion et 200 g d'eau épurée contenant 0,1 g de SDS. On ajuste le pH à 6,4 avec quelques gouttes d'aluminate carbonaté. Après stabilisation du pH, on introduit l'aluminate carbonaté à 2,3 ml/min en même temps que AlCl<sub>3</sub> à pH constant (6,4). Après ajout total des réactifs, on laisse mûrir le mélange à température ambiante et sous agitation pendant une heure.

La suspension finale est stable, on la sépare des eaux mères par centrifugation à 4 500 t/min pendant 30 minutes. Le gâteau obtenu est redispersé dans de l'eau épurée.

## REVENDICATIONS

1. Système d'encapsulation comprenant un coeur organique et une écorce minérale caractérisé en ce que :

- le coeur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe  
5 actif organique,
- l'écorce minérale est constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium et
- en ce que la cohésion dudit système d'encapsulation est réalisée à l'aide d'au moins un tensioactif non ionique et comprenant au moins  
10 un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile.

2. Système selon la revendication 1, caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est choisi parmi :

- les alcools gras polyalkoxylés, comme les alcools gras  
15 polyéthoxylés,
- les alkylphénolpolyoxyalkylénés comme les di- ou tri-styrylphénols,
- les alcools ou alkyléthers polyvinyliques et
- les copolymères blocs comme le polystyrène/poly(oxyde  
20 d'éthylène).

3. Système selon la revendication 2, caractérisé en ce que le degré de polymérisation du segment poly(oxyde alkylène) est compris entre 2 et 50 moles.

25

4. Système selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est choisi parmi les alcools polyalkoxylés, les tristyrylphénols et les copolymères blocs.

30

5. Système selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le tensioactif non ionique possède une HLB supérieure à 6.

5 6. Système selon l'une quelconques des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est présent dans le système d'encapsulation à raison d'environ 1 à 3 % exprimé en poids par rapport aux composants organiques.

7. Système selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que le principe actif est incorporé sous sa forme native au coeur dudit système.

10 8. Système selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que le principe actif organique est incorporé sous la forme d'une émulsion ou d'une dispersion aqueuse.

15 9. Système selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'émulsion comprend ledit principe actif solubilisé dans une huile de silicone.

20 10. Système selon l'une des revendications 8 et 9 caractérisé en ce que le principe actif est dispersé ou émulsionné jusqu'à 70 % en poids de la phase aqueuse.

25 11. Système selon l'une des revendications 7 à 10 caractérisé en ce que le principe actif est stabilisé au sein de la phase aqueuse avec au moins un tensioactif annexe.

30 12. Système selon la revendication 11 caractérisé en ce que le tensioactif annexe est choisi parmi

– les agents tensioactifs anioniques tels que les alkylesters sulfonates, les alkylsulfates, les alkylamides sulfates et les sels d'acides gras saturés ou insaturés ;

– les agents tensioactifs non-ioniques tels que les alkylphénol polyoxyalkylénés, les glucosamides, les glucamides, les glycérolamides dérivés de N-alkylamines, les alcools aliphatiques en C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> polyoxyalkylénés,

les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène avec un composé hydrophobe ou résultant de la condensation de l'oxyde de propylène avec le propylène glycol, les oxydes d'amines, les alkylpolyglycosides et leurs dérivés polyoxyalkylénés, les amides gras en C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> et les acides gras, les amides, les amines, les amidoamines éthoxylés ;

– les agents tensioactifs amphotères et zwitterioniques tels que ceux de type bétaine comme les bétaines, les sulfo-bétaines, les amidoalkylbétaines, les alkylsulfatées, les produits de condensation d'acides gras et d'hydroxylats de protéines, les cocoamphoacétates et cocoamphodiacétates, les alkylampho-propionates ou -dipropionates, les dérivés amphotères des alkylpolyamines.

13. Système selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé en ce que le principe actif est un composé à intérêt thérapeutique, phytosanitaire ou cosmétique.

14. Système selon l'une des revendications 1 à 13 caractérisé en ce que l'hydroxycarbonate d'aluminium est associé dans l'écorce minérale à au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique.

15. Système selon la revendication 13 caractérisé en ce que l'écorce minérale est constituée d'au moins deux couches minérales distinctes et consécutives, l'une à base d'hydroxycarbonate d'aluminium et l'autre à base d'au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique.

16. Système selon l'une des revendications 13 à 15, caractérisé en ce que l'oxyde métallique est choisi parmi les oxydes ou précurseurs d'oxydes de silicium, de titane, de zirconium, de zinc, de magnésium, d'yttrium, de cérium et leurs mélanges.

17. Système selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé en ce qu'il possède une taille de particules comprise entre environ 0,1 et 10 µm.

18. Système selon l'une des revendications 1 à 17, caractérisé en ce qu'il possède un rapport massique charge minérale/charge organique inférieur ou égal à 1.

5 19. Procédé de préparation d'un système d'encapsulation comprenant un coeur organique constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif organique et une écorce minérale constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium caractérisé en ce qu'il comprend :

10 – la précipitation in situ, en milieu aqueux d'hydroxycarbonate d'aluminium, à pH supérieur à 5, sous agitation et en présence d'au moins un tensioactif non ionique possédant au moins un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile et d'au moins un principe actif organique,

– la récupération de ladite dispersion ainsi formée et le cas échéant,

15 – sa formulation sous une forme sèche.

20 20. Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que la précipitation de l'hydroxycarbonate d'aluminium est effectuée par mise en contact d'une solution aqueuse d'aluminate de sodium carbonaté et de chlorure d'aluminium.

21. Procédé selon la revendication 19 ou 20 caractérisé en ce que le pH est compris entre 6 et 8.

25 22. Procédé selon l'une des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est tel que défini en revendication 2 à 6.

30 23. Procédé selon l'une des revendications 19 à 22, caractérisé en ce que le principe actif est présent, lors de la précipitation in situ de l'hydroxycarbonate d'aluminium, sous sa forme native ou sous la forme d'une émulsion ou d'une dispersion aqueuse.

24. Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que l'émulsion ou la dispersion du principe actif est telle que définie en revendications 9 à 13.

5

25. Procédé selon l'une des revendications 19 à 24 caractérisé le principe actif est tel que défini en revendication 13.

26. Procédé selon l'une des revendications 19 à 25 caractérisé en ce que la charge minérale et la charge organique sont utilisées avec un rapport  
10 massique inférieur ou égal à 1.

27. Procédé selon l'une des revendications 19 à 26 caractérisé en ce que la dispersion obtenue à l'issue de la seconde étape subit une nouvelle  
15 étape de précipitation in situ d'un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique.

28. Procédé selon la revendications 27 caractérisé en ce que l'oxyde métallique précipité est de la silice.

20

29. Utilisation d'un système sur l'une des revendications 1 à 19 ou susceptible d'être obtenue par le procédé défini selon l'une des revendications 19 à 28 pour la protection et/ou le relargage contrôlé de principe(s) actif(s) organosoluble(s).

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement  
national

FA 554394  
FR 9801781

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 465 235 A (MCNEIL-PPC) 8 janvier 1992 * revendications 1,3,9 * ---	1-29
A	FR 2 401 619 A (EASTMAN KODAK) 30 mars 1979 * revendications 1,3 * * page 6, ligne 18 - ligne 29 * * page 8, ligne 9 - ligne 23 * -----	1-29
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
1 octobre 1998		Ventura Amat, A
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire 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 & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)