

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 153 242**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **23 10287**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 8/06** (2023.01), A 61 K 9/107, 8/34, 8/68, 8/58, 8/73

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②2 Date de dépôt : 27.09.23.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 28.03.25 Bulletin 25/13.

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 :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *Laboratoire SHADELIN Société par actions simplifiée* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : BOMMELAER Jean et CHAUFOUR Aurélien.

⑦3 Titulaire(s) : *Laboratoire SHADELIN Société par actions simplifiée*.

⑦4 Mandataire(s) : GEVERS & ORES.

⑤4 **NANOEMULSIONS PERMETTANT UNE BIODISPONIBILITE AMELIOREE DE SUBSTANCES ACTIVES.**

⑤7 La présente invention se rapporte à une composition pour application topique sous forme d'une nanoémulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile comprenant au moins deux polyols distincts, à son procédé de préparation et à son utilisation notamment cosmétique et/ou pharmaceutique.

FR 3 153 242 - A1



## Description

### **Titre de l'invention : NANOEMULSIONS PERMETTANT UNE BIODISPONIBILITE AMELIOREE DE SUBSTANCES ACTIVES**

- [0001] La présente invention se rapporte à une composition comprenant au moins une substance active pour application topique sous forme d'une nanoémulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile comprenant au moins deux polyols distincts, à son procédé de préparation et à son utilisation notamment cosmétique et/ou pharmaceutique.
- [0002] Les nanoémulsions sont des émulsions dans lesquelles les gouttelettes ont un diamètre de l'ordre du nanomètre ; elles sont de deux types, huile-dans-eau (H/E) ou eau-dans-huile (E/H). Les émulsions H/E sont constituées de gouttelettes d'huile dispersées dans un milieu aqueux, tandis que les émulsions E/H sont constituées de petites gouttelettes d'eau dispersées dans un milieu huileux.
- [0003] Grâce à la petite taille de leurs gouttelettes, les nanoémulsions possèdent de nombreuses propriétés avantageuses : une meilleure transparence apparente, une meilleure biodisponibilité, une bonne stabilité et une grande réactivité chimique.
- [0004] Diverses nanoémulsions ont déjà été décrites pour des applications dermatologiques ou cosmétiques, par exemple, le WO2015/213631 décrit une nanoémulsion H/E stable pour la formulation d'agents actifs cosmétiques pharmaceutiques ou nutritionnels comprenant une phase huileuse, un surfactant ionisable, un cosurfactant et de l'eau ; le US2012/0093882 propose une composition pharmaceutique comprenant une nanoémulsion composée notamment de l'huile de soja, de l'eau, du Polysorbate 80 et du glycérol ; on peut encore citer le FR3061010 qui décrit une nanoémulsion H/E comprenant une huile, un tensioactif, et éventuellement un adjuvant ayant des propriétés émoullientes ou hydratantes, cette nanoémulsion trouve des applications pour le traitement, le soin, le maquillage et/ou le nettoyage de la peau et/ou des muqueuses.
- [0005] Il demeure toutefois utile de proposer des nanoémulsions ayant des propriétés améliorées, en particulier, en termes de biodisponibilité et de cinétique de libération d'agents actifs.
- [0006] C'est ce à quoi est parvenue la Demanderesse par l'association d'au moins deux polyols particuliers au sein d'une nanoémulsion.
- [0007] La présente invention se rapporte ainsi à une nanoémulsion de type huile-dans-eau ou eau-dans-huile comprenant :
- [0008] - une phase aqueuse ;
  - [0009] - une phase huileuse ;
  - [0010] - au moins un agent tensioactif ; et
  - [0011] - au moins deux polyols distincts l'un de l'autre, choisis parmi :

- [0012] . les diols et triols choisis parmi le propanediol, le glycérol, l'éthylhexylglycérine, le propylène glycol, le diéthylène glycol et leurs dérivés ;
- [0013] . les polysaccharides :
- [0014] les polysaccharides sont, de préférence, les mucopolysaccharides et glycosaminoglycanes choisis parmi que l'acide hyaluronique, l'héparine sulfate (HSGAGs), la chondroïtine sulfate, le kératane sulfate, le dermatane sulfate et leurs dérivés et les polyglucosides choisis parmi l'acide alginique, les alginates et esters de l'acide alginique, l'acide mannuronique, les mucilages, les glucanes (amidon, amylose, amyloextrine), les galactanes (agar-agar, carraghénanes) et leurs dérivés ;
- [0015] de préférence, les polysaccharides sont choisis parmi l'inuline, l'acide alginique, les alginates et esters de l'acide alginique, l'acide mannuronique, les glucanes (amidon, amylose, amyloextrine), les galactanes (agar-agar, carraghénanes), les mucilages, les mucopolysaccharides ou les glycosaminoglycanes choisis parmi que l'acide hyaluronique, l'héparine sulfate (HSGAGs), la chondroïtine sulfate, le kératane sulfate, le dermatane sulfate et leurs dérivés ;
- [0016] encore préférentiellement, les polysaccharides sont des oligosaccharides dont on rappelle qu'ils s'agit d'oligosides formés de moins de 10 unités de monosaccharides liés par liaison glycosidique ; les oligosaccharides sont de préférence des homopolysaccharides composés d'un seul type de sucre choisis parmi les glucooligosaccharides, les xylo-oligosaccharides, les fructo-oligosaccharides, le maltose, le lactose, les cyclo-dextrines, et leurs dérivés ; tout préférentiellement, les oligosaccharides sont des glucooligosaccharides ;
- [0017] . les silanols :
- [0018] Les silanols sont les homologues des alcools organiques dans lesquels l'atome de carbone porteur de la fonction alcool est remplacé par un atome de silicium.
- [0019] Les silanols sont choisis parmi le méthylsilanetriol, le diméthylsilanediol et leurs dérivés qui peuvent être partiellement condensés ; de préférence, le silanol est le méthylsilanetriol.
- [0020] Selon un mode de réalisation particulier, les polyols sont choisis parmi les diols et triols et parmi les silanols.
- [0021] Selon un autre mode de réalisation particulier, les polyols sont choisis parmi les diols et triols et parmi les oligosaccharides.
- [0022] Par phase aqueuse, on entend une phase constituée principalement d'eau purifiée par une technique de purification telle que l'osmose inverse exemple et qui peut contenir d'autres substances hydrophiles solubilisées dans l'eau en quantités inférieures celle de l'eau.
- [0023] Ces substances hydrophiles peuvent être des principes actifs, des agents tensioactifs, des agents antioxydants, des conservateurs, ou toute autre substance présentant un

intérêt pour l'amélioration de la stabilité de la nanoémulsion ou l'amélioration de la stabilité et de la biodisponibilité des principes actifs vectorisés.

[0024] Par phase huileuse, on entend une phase constituée principalement d'huile minérale ou synthétique, d'huile végétale non modifiée ou d'huile végétale modifiée ou une combinaison de ces différentes huiles.

[0025] Cette phase huileuse peut contenir d'autres substances lipophiles solubilisées en quantités inférieures à celle de l'huile utilisée.

[0026] Ces substances lipophiles peuvent être des principes actifs, des agents tensioactifs, des agents antioxydants, des conservateurs, ou toute autre substance présentant un intérêt pour l'amélioration de la stabilité de la nanoémulsion ou l'amélioration de la biodisponibilité des principes actifs vectorisés.

[0027] L'agent tensioactif, en particulier non-ionique, anionique, cationique et/ou zwitterionique, peut être choisi parmi :

[0028] - les sphingophospholipides tels que la sphingosine, les céramides, la sphingomyéline, les cérébrosides ;

[0029] - les glycérophospholipides tels que les lécithines naturelles issues de l'œuf, du soja, de blé, de tournesol, les lécithines hydrogénées ou non-hydrogénées ;

[0030] - les systèmes non-ioniques polyoxyéthyléniques tels que les polysorbates contenant de 20 à 80 motifs oxyéthyléniques et leurs dérivés ; notamment le polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate et le polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate et leurs dérivés ;

[0031] - les esters de glycérol et polyglycérol contenant de 2 à 20 unités de glycérol estérifiés par un ou plusieurs acides gras de type acide laurique, acide myristique, acide palmitique, acide stéarique, acide oléique, acide ricinoléique pour former les glycéryl esters, ainsi que leurs polyglycéryl esters correspondants ;

[0032] - les tensioactifs anioniques tels que les laurylsulfates, les lauryléthersulfates, les dodécylsulfates et leurs dérivés ;

[0033] - les tensioactifs cationiques tels que les sels d'alkyltriméthyl ammonium, sels d'alkylbenzyl diméthyl ammonium et leurs dérivés ;

[0034] - les tensioactifs zwitterioniques tels que les bétaïnes de cocamidopropyle et leurs dérivés ;

[0035] - toute autre structure ayant des propriétés tensioactives telle que les solvants protiques du type diethylene glycol et ses dérivés qui seraient utilisés à des fins d'amélioration de la pénétration de substances actives véhiculées par des nanoémulsions en combinaison avec les deux substances de la famille des polyols.

[0036] De préférence, pour les nanoémulsions Huile dans Eau, les agents tensioactifs préférés sont :

[0037] - les glycérophospholipides tels que la phosphatidyl choline ou la lécithine de soja

(sous forme hydrogénée ou non-hydrogénée) ;

[0038] De préférence, pour les nanoémulsions Eau dans Huile, les agents tensioactifs préférés sont :

[0039] - le Polyglyceryl-10 stéarate et

[0040] - le Polyglyceryl-4 Olivat/Polyricinoleate.

[0041] La nanoémulsion selon l'invention peut contenir d'autres ingrédients optionnels tels que :

- des agents de stabilisation tels que le calcium sulfate ou le magnésium sulfate,
- des ajusteurs de pH tels que l'acide citrique, l'hydroxyde de soude ou de potassium, la triéthanolamine, la trométhamine, le di-potassiumhydrogénophosphate, le potassium di-hydrogénophosphate,...
- des conservateurs tels que l'éthylhexylglycerine, le phenethyl alcool, l'alcool benzylique, l'acide déhydroacétique, la gluconolactone, le benzoate de soude, le sorbate de potassium, le caprylylglycol, la chlorhexidine digluconate, la chlorphenesine, le chlorure de benzalkonium, etc.

[0042] Ces ingrédients peuvent également être des modificateurs du pH cutané, des modificateurs de force ionique ou des agents tensioactifs ou des solvants. Les substances ayant la meilleure pénétration sont amphiphiles, c'est-à-dire à la fois lipophiles et hydrophiles.

[0043] Selon un mode de réalisation particulier, l'un des au moins deux polyols est un diol ou un triol choisi parmi le propanediol, le glycérol, le propylène glycol, le diéthylène glycol, et leurs dérivés ; de préférence, il s'agit du glycérol.

[0044] Selon ce mode de réalisation, le rapport de concentration massique entre le glycérol et l'agent tensioactif est de préférence inférieur à 5, et préférentiellement inférieur à 2.

[0045] Toujours selon ce mode de réalisation, l'autre des au moins deux polyols est de préférence choisi parmi :

[0046] - un silanol choisi parmi le diméthylsilanediol, le méthylsilanetriol et leurs dérivés, de préférence, le méthylsilanetriol ; lorsque les polyols sont le glycérol et le méthylsilanetriol, le rapport de concentration massique entre le glycérol et le méthylsilanetriol est de préférence inférieur à 200, et préférentiellement inférieur à 50 ;

[0047] - un polysaccharide choisi parmi les glucanes (amidon, amidose, amilodextrine), les galactanes (agar-agar, carraghénanes), l'inuline, l'acide hyaluronique, les cyclodextrines, les oligosaccharides choisis parmi le glucooligosaccharide, le xylo-oligosaccharide, le fructooligosaccharide, et leurs dérivés ; de préférence, le polysaccharide est un oligosaccharide choisis parmi les glucooligosaccharides, les xylo-oligosaccharides, les fructooligosaccharides, le maltose, le lactose, les cyclodextrines et leurs dérivés ; de manière encore préférée, il s'agit d'un glucooligosaccharide.

[0048] Lorsque les polyols sont le glycérol et un glucooligosaccharide, le rapport de

concentration massique entre le glycérol et le glucooligosaccharide est de préférence inférieur à 10, et préférentiellement inférieur à 5.

- [0049] Lorsque la combinaison de polyols est constituée de glycérol et de méthylsilanetriol, les tensioactifs préférés sont les lécithines de soja hydrogénées ou non hydrogénées.
- [0050] Lorsque la combinaison de polyols est constituée de glycérol et d'un glucooligosaccharide, les tensioactifs préférés sont les lécithines de soja hydrogénées ou non hydrogénées pour les nanoémulsions huile/eau et le polyglyceryl-10 stéarate pour les nanoémulsion eau/huile.
- [0051] Les nanoémulsions selon l'invention se caractérisent par une taille de gouttelettes inférieure à 300 nm, de préférence comprise entre 50 et 250 nm et tout préférentiellement de l'ordre de 100 nm.
- [0052] La mesure de la taille est effectuée par la méthode de corrélation de la diffusion dynamique de photons de lumière LASER couramment dénommée DLS (Dynamic Light Scattering) : les nanogouttelettes se déplacent de manière aléatoire (mouvement Brownien) dans le milieu liquide avec une vitesse qui dépend de la viscosité du solvant. Lorsque les nanostructures passent dans le faisceau LASER, les photons LASER sont diffusés dans toutes les directions. Les photons diffusés à un angle  $90^\circ$  sont récupérés dans une cellule photosensible placée à un angle de  $90^\circ$ . L'intensité de chaque photon varie avec la taille des nanostructures rencontrées. Les photons de même intensité sont corrélés et indiquent la taille de la nanostructure rencontrée. Ceci peut être mesuré par un équipement de diffusion de lumière laser de marque Malvern.
- [0053] La distribution des gouttelettes est telle que l'indice de polydispersité est inférieur à 0,3 et de préférence compris entre 0,01 et 0,15.
- [0054] La taille moyenne et la distribution des tailles sont les deux paramètres clés qui déterminent les propriétés des nanoémulsions. L'indice de polydispersité (PDI) reflète la mesure de l'étendue de la distribution des tailles. Il tient compte des écarts types par rapport à la taille moyenne.
- [0055] Dans le cadre de l'administration de principes actifs, les nanoémulsions à base de phospholipides (huile/eau) dont l'indice de polydispersité (PDI) inférieur à 0,3 sont considérées comme acceptables et indiquent une population homogène de vésicules phospholipidiques.
- [0056] Le PDI est calculé par le rapport de l'intensité des photons LASER issus de la population médiane par rapport à l'intensité de l'ensemble des autres populations (voir norme ISO 22412:2008).
- [0057] Les nanoémulsions selon l'invention sont liquides, en particulier, il ne s'agit pas de nanoparticules caractérisées en ce qu'elles sont solides, non-résorbables, persistantes dans l'organisme, et non bio-assimilables.
- [0058] La présente invention se rapporte également à une composition cosmétique, pharma-

ceutique ou nutritionnelle comprenant la nanoémulsion selon l'invention et au moins une substance active.

- [0059] Par substance active, on entend une substance active cosmétique, pharmaceutique ou nutraceutique.
- [0060] Par exemple, les substances de régulation de dysfonctionnements cutanés tels que le psoriasis, l'eczéma, l'atopie, l'hyperséborrhée, l'acné, l'hyperpigmentation, l'hypopigmentation, l'hyperkératose, la sécheresse, la rugosité, le vieillissement prématuré lié à des états inflammatoires et aux des radicaux libres, à la glycosylation des protéines, à la protection contre le stress UV, stress chimique, à la pollution ou d'autres formes de stress.
- [0061] On peut également citer les substances cosmétiques ou pharmaceutiques telles que des vitamines, des hormones, des enzymes, des vasodilatateurs ou vasoconstrictifs, des anti-inflammatoires, antiseptiques, cholagogues, diurétiques, antiallergiques, neuroleptiques ou toute autre substance active susceptible d'être incorporée dans la préparation d'une nanoémulsion.
- [0062] Sans que cette liste soit limitative, les compositions selon l'invention peuvent comprendre des substances actives comme par exemple les vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, C, D3, E, K, PP, oestrogène, androstane, escine, choline, acide salicylique, acide acétylsalicylique, glafénine, esculoside, dextro-propoxyphène (HCl), Pipérazine, Diazepam, Oxazepam, Prométazine, Diclofénac, Ciclopirox olamine, Clotrimazole, Aciclovir, huiles essentielles, composants de parfums etc.
- [0063] Selon un mode de réalisation particulier, il s'agit d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, telle que dermatologique, destinée à être administrée par voie topique.
- [0064] Le principal avantage de ces nanoémulsions selon l'invention réside en ce que la vectorisation de substances actives sous forme de nanoémulsions liquides permet d'améliorer la biodisponibilité de ces substances actives.
- [0065] De façon très avantageuse, il a été observé que la vectorisation de la substance active permet une distribution dans le tissu conjonctif dermique sans atteindre la circulation sanguine. Cette particularité inattendue est extrêmement importante pour la vectorisation de principes actifs pour lesquels l'exposition systémique doit être contrôlée ou évitée, par exemple dans le cadre cosmétique.
- [0066] L'amélioration de la biodisponibilité est particulièrement intéressante lorsque ces substances actives sont hydrophobes et qu'elles ne traversent que très difficilement la barrière épidermique.
- [0067] Ainsi, selon un mode de réalisation particulier, la présente invention se rapporte à une composition comprenant une nanoémulsion de type huile-dans-eau comprenant :
- [0068] - une phase aqueuse ;
- [0069] - une phase huileuse dispersée dans la phase aqueuse ;

- [0070] - une ou plusieurs substances actives hydrophobes ;
- [0071] - au moins un agent tensioactif ; et
- [0072] - au moins deux polyols distincts l'un de l'autre, choisis parmi :
- [0073] . les diols et triols choisis parmi le propanediol, le glycérol, l'éthylhexylglycérine, le propylène glycol, le diéthylène glycol, et leurs dérivés ;
- [0074] . les silanols choisis parmi le diméthylsilanediol, le méthylsilanetriol et leurs dérivés ;
- [0075] . les polysaccharides choisis parmi l'inuline, l'acide alginique, les alginates et esters de l'acide alginique, l'acide mannuronique, les glucanes (amidon, amilose, amilo-dextrine), les galactanes (agar-agar, carraghénanes), les mucilages, les mucopolysaccharides ou les glycosaminoglycanes choisis parmi que l'acide hyaluronique, l'héparine sulfate (HSGAGs), la chondroïtine sulfate, le kératane sulfate, le dermatane sulfate et leurs dérivés ; les oligosaccharides choisis parmi le glucooligosaccharide, le xylo-oligosaccharide, le fructo-oligosaccharide, le maltose, le lactose, les cyclo-dextrines, et leurs dérivés ; de préférence, le polysaccharide est un oligosaccharide et de préférence, l'oligosaccharide est le glucooligosaccharide.
- [0076] Selon un autre objet, la présente invention se rapporte au procédé de préparation de la nanoémulsion selon l'invention qui comporte deux étapes :
- [0077] 1. la préparation d'une émulsion : la phase aqueuse et la phase huileuse sont chauffées séparément jusqu'à la température de 75°C puis mélangées sous agitation vive. Cette émulsion est ensuite refroidie. La taille des gouttelettes se situe généralement entre 10 µm et 300 µm.
- [0078] 2. un traitement cisailant fort par une technologie de microfluidique, ultrason ou équivalente.
- [0079] Cette étape consiste à transmettre à l'émulsion de base une quantité d'énergie suffisante obtenir la division des gouttelettes jusqu'à atteindre une taille de gouttelettes de l'ordre de 100 nm.
- [0080] Pour fournir cette énergie, on utilise de préférence une technologie de microfluidique avec un système générant de très hautes pressions pouvant atteindre jusqu'à 2000 bars. L'émulsion de base circule à très grande vitesse dans des microcanaux qui engendrent des forces de friction, de cisaillement et de cavitation permettant la division des gouttelettes en nanogouttelettes.
- [0081] Selon encore un autre objet, la présente invention se rapporte à l'utilisation d'une nanoémulsion telle que décrite ci-dessus pour améliorer la biodisponibilité d'une substance active.

## Figures

- [0082] [Fig.1] spectre de distribution granulométrique de la nanoémulsion 1 de l'exemple 1.
- [0083] [Fig.2] spectre de distribution granulométrique de la nanoémulsion 2 de l'exemple 1.

- [0084] [Fig.3] spectre de distribution granulométrique de la nanoémulsion 3 de l'exemple 1.
- [0085] [Fig.4] résultats du test de Sébumétrie au moyen des Patchs Sébuffix® après 24h (partie 2.1 de l'exemple 2).
- [0086] [Fig.5] graphe de la variation du taux d'occupation du sébum à T24h (partie 2.1 de l'exemple 2).
- [0087] [Fig.6] histogramme illustrant l'évolution théorique et mesurée du taux d'occupation du sébum de la formule 6 par transposition de l'effet mesuré avec la crème formule 2 sur celui mesuré pour la crème formule 3.
- [0088] [Fig.7] résultats du test de Sébumétrie au moyen des Patchs Sébuffix® après 24h (partie 2.2 de l'exemple 2).
- [0089] [Fig.8] graphe de la variation du taux d'occupation du sébum à T24h (partie 2.2 de l'exemple 2).
- [0090] [Fig.9] histogramme illustrant l'évolution théorique et mesurée du taux d'occupation du sébum de la formule 5a par transposition de l'effet mesuré avec la crème formule 2a sur celui mesuré pour la crème formule 3a.

## EXEMPLES

- [0091] Exemple 1 – préparation et caractérisation de nanoémulsions selon l'invention

### 1.1. Nanoémulsion 1

- [0092] Nanoémulsion composée de POLYGLYCERYL-10 STEARATE, de GLYCEROL et de METHYLSILANETRIOL
- [0093] La formule de la nanoémulsion 1, exprimée en nomenclature INCI, est la suivante :
- [0094] [Tableaux1]

<b>NANOEMULSION 1 COMPOSITION CENTESIMALE en NOMENCLATURE INCI</b>	<b>%</b>
GLYCERIN	35,00000 %
AQUA	34,22650 %
CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	25,00000 %
POLYGLYCERYL-10 STEARATE	5,00000 %
SILANETRIOL	0,34579 %
ALCOHOL	0,1988 %
ACETIC ACID	0,1200 %
POTASSIUM HYDROXIDE	0,1089 %
<b>TOTAL :</b>	<b>100,000 %</b>

- [0095] *TABLEAU 1 – Composition de la nanoémulsion 1*

- [0096] Le procédé de préparation de cette nanoémulsion est le suivant :
- [0097] Phase aqueuse :
- La solution de méthylsilanetriol est préparée préalablement sous forme d'un complexe contenant les éléments suivants : aqua, méthylsilanetriol, potassium hydroxyde, alcool.
  - Dans la phase aqueuse on ajoute successivement sous agitation les éléments suivants : eau purifiée, glycérine puis le complexe (méthylsilanetriol, potassium hydroxyde, alcool).
- [0098] L'acide citrique est ajouté sous forme de solution à 40% d'acide citrique et 60% d'eau purifiée.
- [0099] Cette phase aqueuse est chauffée à 75°C.
- [0100] Phase huileuse :
- Dans un récipient séparé, on verse le caprylic/capric triglyceride puis on le chauffe jusqu' la température de 75°C
  - On ajoute ensuite le polyglyceryl-10 stéarate et on maintient à 75°C jusqu'à ce que la phase huileuse soit homogène.
- [0101] Les deux phases sont émulsionnées en versant lentement la phase huileuse dans la phase aqueuse en maintenant la température à 75°C sous agitation vive.
- [0102] Cette émulsion est ensuite refroidie lentement sous agitation jusqu'à température ambiante.
- [0103] On ajoute l'acide citrique sous forme de solution à 40% d'acide citrique et 60% d'eau purifiée
- [0104] L'émulsion obtenue est ensuite traitée par l'équipement très haute pression à 2000 bars pour obtenir la nanoémulsion.
- [0105] Caractérisation : Cette nanoémulsion présente une taille moyenne de 162 nm avec un indice de polydispersité 0.139 ([Fig.1]).
- [0106] Le protocole de vérification de la stabilité de la nanoémulsion consiste à faire des relevés organoleptiques comparatifs (aspect visuel, couleur, odeur) et des mesures physicochimiques comparatives (pH, viscosité, centrifugation, mesure de la taille).
- [0107] Ces mesures sont effectuées à partir de T0 puis après 15 jours à température ambiante, puis mensuellement après 1 mois à 50°C, 6 mois à 40°C, 6 mois à température ambiante.
- [0108] Les résultats obtenus montrent que cette nanoémulsion est parfaitement stable au cours du temps.

## 1.2. Nanoémulsion 2

- [0109] Nanoémulsion composée de GLYCEROPHOSPHOLIPIDE, de GLYCEROL et de METHYLSILANETRIOL.
- [0110] La formule de la nanoémulsion 2, exprimée en nomenclature INCI, est la suivante :

[0111] [Tableaux2]

<b>NANOEMULSION 2 COMPOSITION CENTESIMALE en NOMENCLATURE INCI</b>	<b>%</b>
AQUA	38,11984 %
GLYCERIN	35,00000 %
VITIS VINIFERA SEED OIL	17,50000 %
CANNABIDIOL	5,00000 %
HYDROGENATED LECITHIN	4,00000 %
TOCOPHEROL	0,2000 %
SILANETRIOL	0,0657 %
CITRIC ACID	0,0560 %
ALCOHOL	0,0378 %
POTASSIUM HYDROXIDE	0,0207 %
<b>TOTAL :</b>	<b>100,000 %</b>

[0112] *TABLEAU 2 – Composition de la nanoémulsion 2*

[0113] Le procédé de préparation de cette nanoémulsion est le suivant :

[0114] Phase aqueuse :

- La solution de méthylsilanetriol est préparée préalablement sous forme d'un complexe contenant les éléments suivants : eau, méthylsilanetriol, hydroxyde de potassium, alcool.
- Dans la phase aqueuse on ajoute successivement sous agitation les éléments suivants : aqua, glycérine, le complexe (méthylsilanetriol, hydroxyde de potassium, alcool) puis l'acide citrique sous forme de solution à 40% d'acide citrique et 60% d'eau purifiée.

[0115] Cette phase aqueuse est chauffée à 75°C.

[0116] Phase huileuse :

[0117] Il est nécessaire de placer dans le contenant en priorité l'huile de pépins de raisins et de chauffer à 75°C.

[0118] On ajoute ensuite successivement les éléments suivants : cannabidiol, lécithine hydrogénée, tocophérol.

[0119] Les deux phases sont émulsionnées en versant lentement la phase huileuse dans la phase aqueuse en maintenant la température à 75°C sous agitation vive.

[0120] Cette émulsion est ensuite refroidie lentement sous agitation jusqu'à température

ambiante.

[0121] L'émulsion obtenue est ensuite traitée par l'équipement très haute pression à 2000 bars pour obtenir la nanoémulsion.

[0122] Caractérisation : Cette nanoémulsion présente une taille moyenne de 123 nm avec un indice de polydispersité 0,11 ([Fig.2]). Elle est parfaitement stable au cours du temps.

[0123] Le protocole de vérification de la stabilité de la nanoémulsion consiste à faire des relevés organoleptiques comparatifs (aspect visuel, couleur, odeur) et des mesures physicochimiques comparatives (pH, viscosité, centrifugation, mesure de la taille).

[0124] Ces mesures sont effectuées à partir de T0 puis après 15 jours à température ambiante, puis mensuellement après 1 mois à 50°C, 6 mois à 40°C, 6 mois à température ambiante.

### 1.3. Nanoémulsion 3

[0125] Nanoémulsion composée de GLYCEROPHOSPHOLIPIDE, de GLYCEROL et de GLUCOOLIGOSACCHARIDE

[0126] La formule de la nanoémulsion 3, exprimée en nomenclature INCI, est la suivante :

[0127] [Tableaux3]

<b>NANOEMULSION 3 COMPOSITION CENTESIMALE en NOMENCLATURE INCI</b>	<b>%</b>
GLYCERIN	35,00000 %
AQUA	23,29200 %
CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	17,50000 %
ALPHA-GLUCAN OLIGO- SACCHARIDE	15,00000 %
CANNABIDIOL	5,00000 %
HYDROGENATED LECITHIN	4,0000 %
TOCOPHEROL	0,2000 %
CITRIC ACID	0,0080 %
<b>TOTAL :</b>	<b>100,000 %</b>

[0128] *TABLEAU 3 – Composition de la nanoémulsion 3*

[0129] Le procédé de préparation de cette nanoémulsion est le suivant :

[0130] Phase aqueuse :

[0131] Dans la phase aqueuse on ajoute successivement sous agitation les éléments suivants : eau purifiée, glycérine, glucooligosaccharide. Cette phase aqueuse est chauffée à 75°C.

- [0132] Phase huileuse :
- [0133] Il est nécessaire de placer dans le contenant de la phase huileuse en priorité l'huile de pépins de raisins et de chauffer à 75°C.
- [0134] On ajoute ensuite successivement les éléments suivants : cannabidiol, lécithine hydrogénée, tocophérol.
- [0135] Les deux phases sont émulsionnées en versant lentement la phase huileuse dans la phase aqueuse en maintenant la température à 75°C sous agitation vive.
- [0136] Cette émulsion est ensuite refroidie lentement sous agitation jusqu'à température ambiante.
- [0137] On ajoute l'acide citrique sous forme de solution à 40% d'acide citrique et 60% d'eau purifiée
- [0138] L'émulsion obtenue est ensuite traitée par l'équipement très haute pression à 2000 bars pour obtenir la nanoémulsion.
- [0139] Caractérisation : Cette nanoémulsion présente une taille moyenne de 73 nm avec un indice de polydispersité 0,07 ([Fig.3]).
- [0140] Elle est parfaitement stable au cours du temps.
- [0141] Le protocole de vérification de la stabilité de la nanoémulsion consiste à faire des relevés organoleptiques comparatifs (aspect visuel, couleur, odeur) et des mesures physicochimiques comparatives (pH, viscosité, centrifugation, mesure de la taille.).
- [0142] Ces mesures sont effectuées à partir de T0 puis après 15 jours à température ambiante, puis mensuellement après 1 mois à 50°C, 6 mois à 40°C, 6 mois à température ambiante.
- [0143] Exemple 2 – Etudes comparatives *in vivo* de l'efficacité de l'activité biologique du CBD dans différentes formulations de crèmes
- [0144] L'efficacité de diverses formulations d'une crème dermocosmétique contenant du Cannabidiol (CBD) sous forme d'émulsion classique et sous forme de nanoémulsion a été évaluée. Ces formulations sont préparées avec des couples de polyols différents.
- [0145] L'efficacité des formulations a été étudiée dans le cadre d'un traitement contre l'hyperséborrhée des peaux à tendance acnéique. L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'effet du CBD dans différentes formulations sur le taux de sébum ainsi que la distribution des zones cutanées (spots) contenant le sébum.
- [0146] 2.1. Association de glycérol et de méthylsilanetriol
- [0147] La composition du corps de formule et la concentration en CBD sont identiques pour l'ensemble des différentes formulations. La forme du CBD (émulsion ou nanoémulsion) et la concentration en polyols sont les seules variables. Seules les concentrations en Méthylsilanetriol sont différentes.

[0148] [Tableaux4]

	<i>EMULSION</i>		<i>NANOEMULSIONS</i>			
	<b>Crème Formule 1</b>	<b>Crème Form ule 2</b>	<b>Crème Form ule 3</b>	<b>Crème Form ule 4</b>	<b>Crème Form ule 5</b>	<b>Crème Formu le 6</b>
AQUA	67,35 %	66,68 %	67,38 %	67,21 %	66,98 %	66,67 %
COCO-CAPRYLATE/CAPRATE	12,00 %	12,00 %	12,00 %	12,00 %	12,00 %	12,00 %
GLYCERIN	7,50 %	7,50 %	7,50 %	7,50 %	7,50 %	7,50 %
CETEARYL ALCOHOL / CETEARYL GLUCOSIDES	6,00 %	6,00 %	6,00 %	6,00 %	6,00 %	6,00 %
TAPIOCA STARCH / POLYME- THTYLSILSESQUIOXANE	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
VISTIS VINIFERA SEED OIL	1,75 %	1,75 %	1,75 %	1,75 %	1,75 %	1,75 %
ETYLHEXYLGLYCERIN	1,20 %	1,20 %	1,20 %	1,20 %	1,20 %	1,20 %
TOCOPHERYL ACETATE	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
CANNABIDIOL	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
SODIUM BENZOATE	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %
HYDROGENATED LECITHIN	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %
SCLEROTIUM GUM	0,30 %	0,30 %	0,30 %	0,30 %	0,30 %	0,30 %
CITRIC ACID (40% Aqueous soln. Approximation to final pH5,5)	0,08 %	0,25 %	0,05 %	0,12 %	0,15 %	0,26 %
TOCOPHEROL	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %

SILANETRIOL, POTASSUM HYDROXIDE, AQUA	-	0,50 %	-	0,10 %	0,30 %	0,50 %
	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

[0149] *TABLEAU 4 - Association Glycérol + Méthylsilanetriol : Composition des crèmes utilisées pour le test de sébumétrie*

[0150] Les compositions finales en tensioactif, en CBD, en glycérol et en méthylsilanetriol dans les produits finis sont les suivantes :

[0151] [Tableaux5]

<b>Nanoémulsion N° Formule</b>	<b>Emulsion ou nanoémulsion</b>	<b>PHOSPHO LIPIDE</b>	<b>CBD</b>	<b>GLYCE ROL</b>	<b>METHYLSILA NETRIOL</b>
Crème Formule 1	Emulsion	4,00%	0,50%	7,50%	0%
Crème Formule 2	Emulsion	4,00%	0,50%	7,50%	0,173%
Crème Formule 3	Nanoémulsion	4,00%	0,50%	7,50%	0%
Crème Formule 4	Nanoémulsion	4,00%	0,50%	7,50%	0,035%
Crème Formule 5	Nanoémulsion	4,00%	0,50%	7,50%	0,104%
Crème Formule 6	Nanoémulsion	4,00%	0,50%	7,50%	0,173%

[0152] *Tableau 5 – Association Tensioactif + Glycérol + Méthylsilanetriol : Composition des Crèmes*

[0153] Les rapports de concentrations massiques des constituants des différentes nanoémulsions sont les suivants :

[0154] [Tableaux6]

N° Formule	Emulsion ou nanoémulsion	Rapport de concentration Glycérol/Tensio actif	Rapport de concentration Tensioactif/ Méthylsilanetri ol	Rapport de concentration Glycérol/Méthylsila netriol
Formule 1	Emulsion	1,88		
Formule 2	Emulsion	1,88	23,12	43,35
Formule 3	Nanoémulsion	1,88		
Formule 4	Nanoémulsion	1,88	114,29	214,29
Formule 5	Nanoémulsion	1,88	38,46	72,12
Formule 6	Nanoémulsion	1,88	23,12	43,35

[0155] *Tableau 6 – Association Tensioactif + Glycérol + Méthylsilanetriol : Rapports de concentration dans les nanoémulsions*

### Conditions de l'étude

[0156] L'étude a été menée sur 8 individus volontaires : 4 hommes et 4 femmes sans maquillage et ayant un type de peau mixte à grasse.

[0157] Conditions d'application : 2 mg/cm<sup>2</sup>.

[0158] Zones d'application : Front et menton. Ces zones sont repérées à l'aide d'un calque sur des repères anatomiques et identifiées à l'aide de découpe pour que les mesures soient prises sur la même zone à chaque temps.

[0159] Mesure du taux de sébum : T0, T30min T6h et T24h.

[0160] Le logiciel analyse l'image et détermine les caractéristiques des spots obtenus (nombre, surface). Les données obtenues (le nombre de spot/cm<sup>2</sup> et la surface totale des spots (mm<sup>2</sup>)) déterminent un taux d'occupation du sébum en pourcentage de la surface analysée (zone de 75 mm<sup>2</sup>).

[0161] La variation normalisée du taux d'occupation du sébum (TOS) correspond à la différence entre le taux d'occupation moyen normalisé du sébum avant application (T0) et le taux d'occupation moyen normalisé du sébum 24h après application (T24h), cette différence étant divisée par le taux d'occupation initial (T0).

[0162] La variation normalisée du taux d'occupation du sébum, exprimée en pourcentage est la suivante :

[0163] **Variation normalisée du TOS (%) =  $(TOS_{T_{24h}} - TOS_{T_0}) / TOS_{T_0} \times 100$**

[0164] Résultats du test de sébumétrie au moyen des Patchs Sébufix®

[0165] [Tableaux7]

Crème N° Formule	Emulsion ou Nanoémulsion	Concentration Méthylsilanetriol (%)	Variation du temps d'exposition	VARIATION Nombre de spots	VARIATION Surface totale des spots [mm <sup>2</sup> ]	Nombre de spots/cm <sup>2</sup>	VARIATION NORMALEE Taux d'occupation [%]
1	Emulsion	0 %	T0/T30min	- 11	- 5 mm <sup>2</sup>	- 11	- 5,30 %
			T0/T6h	+ 262	+ 486 mm <sup>2</sup>	+ 262	+ 486,10 %
			T0/T24h	+ 206	+ 517 mm <sup>2</sup>	+ 204	+ 513,00 %
2	Emulsion	0,173 %	T0/T30min	+ 5	+ 68 mm <sup>2</sup>	+ 5	+ 67,85 %
			T0/T6h	- 10	+ 61 mm <sup>2</sup>	- 10	+ 61,34 %
			T0/T24h	+ 59	+ 81 mm <sup>2</sup>	+ 59	+ 80,66 %
3	Nanoémulsion	0 %	T0/T30min	+ 185	+ 736 mm <sup>2</sup>	+ 185	+ 735,54 %
			T0/T6h	+ 97	+ 208 mm <sup>2</sup>	+ 97	+ 208,19 %
			T0/T24h	+ 22	+ 135 mm <sup>2</sup>	+ 22	+ 135,00 %
4	Nanoémulsion	0,035 %	T0/T30min	+ 61	+ 167 mm <sup>2</sup>	+ 61	+ 166,72 %
			T0/T6h	+ 79	+ 183 mm <sup>2</sup>	+ 79	+ 183,40 %
			T0/T24h	+ 92	+ 84 mm <sup>2</sup>	+ 92	+ 83,77 %

5	Nanoémulsion	0,104 %	T0/T30min	+ 153	+ 464 mm <sup>2</sup>	+ 153	+ 464,49 %
			T0/T6h	+ 40	+ 55 mm <sup>2</sup>	+ 40	+ 55,10 %
			T0/T24h	- 2	- 1 mm <sup>2</sup>	- 2	- 1,29 %
6	Nanoémulsion	0,173 %	T0/T30min	+ 17	+ 107 mm <sup>2</sup>	+ 17	+ 107,30 %
			T0/T6h	- 36	- 41 mm <sup>2</sup>	- 36	- 40,80 %
			T0/T24h	- 62	- 36 mm <sup>2</sup>	- 62	- 36,20 %

[0166] *Tableau 7 – formulations à 0,50% de CBD et Associations de Glycérol (7,50%) et Méthylsilanetriol : Variation du taux d'occupation du sébum à T30mn, T6h, T24h*

[0167] Dans les conditions expérimentales du test Sébufix®, 24h après l'application des 6 formules étudiées, les résultats obtenus sont les suivants :

**Crème Formule 1 (CBD émulsion + Glycérol) :**

[0168] 24 heures après application, la formule 1 provoque une augmentation du taux d'occupation du sébum de +513 % ; ce qui constitue un très mauvais résultat. L'objectif de régulation du flux sébacé n'est pas atteint.

[0169] **Crème Formule 2 (CBD émulsion + Glycérol + 0,173% de Méthylsilanetriol) :**

[0170] 24 heures après application, la formule 2 provoque également une augmentation du taux de sébum de +80%. L'objectif de réduction du flux sébacé n'est pas atteint. Mais cette augmentation est plus faible que celle obtenue avec la formule 1.

[0171] Même si l'objectif de régulation du flux sébacé n'est pas atteint, l'association glycérol + méthylsilanetriol procure une amélioration significative liée à l'incorporation du méthylsilanetriol.

[0172] La formule 2 procure une réduction du taux d'occupation du sébum de 84% par rapport à la formule 1.

**Crème Formule 3 (CBD Nanoémulsion + Glycérol) :**

[0173] 24h après application, la formule 3 contenant le CBD nanoémulsionné procure une variation du taux d'occupation du sébum de +135%.

[0174] L'objectif de réduction du flux sébacé n'est toujours pas atteint mais cette variation démontre tout de même l'intérêt de la forme nanoémulsion puisqu'elle réduit le taux d'occupation de 26% par rapport à la formule 1 contenant le CBD sous forme émulsion, ce qui confirme l'intérêt de la nanoémulsion.

[0175] **Crème Formule 4 (CBD Nanoémulsion + Glycérol + 0,035% de Méthylsilanetriol) :**

- [0176] 24 heures après application de la Formule 4, contenant 0,035% de méthylsilanetriol silanol procure une variation du taux d'occupation de +83,77%.
- [0177] Cette variation démontre l'intérêt de l'ajout de méthylsilanetriol dans la formulation même si l'objectif de réduction du flux sébacé n'est pas atteint. Grâce à la présence de méthylsilanetriol, la diminution du taux d'occupation du sébum est de 62% par rapport à la Formule 3.
- [0178] **Crème Formule 5 (CBD Nanoémulsion + Glycérol + 0,104% de Méthylsilanetriol) :**
- [0179] 24 heures après application de la Formule 5 permet d'obtenir un taux d'occupation du sébum de -1,29%. Cette variation négative vient confirmer l'intérêt du méthylsilanetriol.
- [0180] Bien que cette variation négative soit assez faible, elle est cependant très importante par rapport à la variation de la formule 4 et suggère que l'objectif de réduction du flux sébacé pourrait être atteint par une augmentation de la concentration en méthylsilanetriol.
- [0181] **Crème Formule 6 (CBD Nanoémulsion + Glycérol + 0,173% de Méthylsilanetriol) :**
- [0182] 24 heures après application de la Formule 6 permet d'obtenir une très forte diminution de la variation du taux d'occupation du sébum de -36%.
- [0183] Grâce à la concentration de 0,173% de méthylsilanetriol, la diminution du taux d'occupation du sébum est de 2790% par rapport à la Formule 5. L'objectif de réduction du flux sébacé est atteint.
- [0184] **Conclusion de l'étude 2.1 relative à l'association glycérol + méthylsilanetriol :**
- [0185] La [Fig.4] illustre la représentation graphique des résultats du test de Sébumétrie au moyen des Patchs Sébuffix® après 24h.
- [0186] Après 24h, l'activité de la Formule 3 contenant le CBD nanoémulsionné est largement supérieure à l'activité de la Formule 1 contenant le CBD émulsionné.
- [0187] Cette observation démontre l'efficacité de la forme nanoémulsion par l'effet de libération prolongée du CBD nanoémulsionné dans la formule 3.
- [0188] A la concentration identique de 0,173% en méthylsilanetriol pour la formule 2 et la formule 6, la formule 6 donne un taux d'occupation de -36% alors que la formule 2 donne un taux d'occupation de +80%.
- [0189] Le taux d'occupation très faible observé sur les sujets traités par la formule 6 par rapport à la formule 2 est dû à la forme nanoémulsion couplée au méthylsilanetriol.
- [0190] Ce couplage nanoémulsion + glycérol + méthylsilanetriol assure un effet complémentaire sur l'efficacité sur la régulation du flux sébacé.
- [0191] Les formules 4, 5 et 6 montrent une efficacité croissante de la réduction du taux d'occupation du sébum.
- [0192] La linéarité des résultats obtenus avec les formules 4, 5, 6 semble indiquer que cette complémentarité s'exprime de façon linéaire en fonction des concentrations de la

concentration en méthylsilanetriol dans la plage de concentration en méthylsilanetriol étudiée ([Fig.5]).

[0193] Interprétation des résultats du test de Sébumétrie au moyen des Patchs Sébifix® obtenus après 24h.

[0194] Evaluation de la complémentarité du couplage nanoémulsion + Glycérol + Méthylsilanetriol) sur l'efficacité de la réduction du taux d'occupation du sébum 24h après application.

[0195] A concentration constante en glycérol, nous pouvons évaluer la complémentarité du couplage (nanoémulsion + Glycérol + Méthylsilanetriol) sur l'efficacité de la réduction du taux d'occupation du sébum 24h après application.

[0196] [Tableaux8]

<b>Crème Numéro de Formule</b>	<b>Variation de temps</b>	<b>Variation du taux d'occupation du sébum [%]</b>
<b>CREME FORMULE 1</b> CBD Emulsion 0,50% + Glycérol 7,50%	T0/T24h	+ 513,0%
<b>CREME FORMULE 2</b> CBD Emulsion 0,50% + Glycérol 7,50% + MeSi(OH) <sub>3</sub> 0,173%	T0/T24h	+ 80,7%
<b>Effet du Méthylsilanetriol</b> sur le taux d'occupation du sébum	T0/T24h	- <b>84,3%</b>
<b>CREME FORMULE 3</b> CBD Nanoémulsion 0,50% + Glycérol 7,50%	T0/T24h	+ 135,0%
<b>Transposition du facteur de réduction à la CREME FORMULE 3</b> CBD Nanoémulsion 0,50% + Glycérol 7,50% <b>Taux d'occupation attendu (calculé)</b>	T0/T24h	<b>Calculé + 21,2%</b>
<b>CREME FORMULE 6 Taux d'occupation réel expérimental</b> CBD Nanoémulsion 0,50% + Glycérol 7,50% + MeSi(OH) <sub>3</sub> 0,173%	T0/T24h	<b>Expérimental -36,20%</b>

[0197] *Tableau 8 – Transposition de l'effet silanol de la Crème Formule 2 vers la crème*

*Formule 3***Effet du méthylsilanetriol**

[0198] 24h après application,

- La crème formule 1 contenant le glycérol mais ne contenant pas de méthylsilanetriol procure une variation du taux d'occupation de 513%.
- La crème formule 2 contenant le glycérol et 0,173% de méthylsilanetriol procure une variation du taux d'occupation du sébum de +81%.

[0199] La crème formule 2 réduit donc de 84% le taux d'occupation du sébum de la formule 1.

[0200] Ce rapport caractérise l'efficacité du couplage du glycérol avec le méthylsilanetriol.

- La crème formule 3 contenant le glycérol mais ne contenant pas de méthylsilanetriol procure une variation du taux d'occupation du sébum de 135%.

[0201] Si l'on transpose cet effet méthylsilanetriol (-84%) à la crème Formule 3 (contenant le glycérol mais ne contenant pas de méthylsilanetriol) pour être dans la même configuration que la formule 6 (avec le glycérol et 0.173% de méthylsilanetriol), on devrait obtenir un taux d'occupation du sébum calculé de +21%.

- La crème formule 6 contenant le glycérol et 0.173% de méthylsilanetriol procure une variation du taux d'occupation du sébum de -36%.

[0202] La différence les taux d'occupation du sébum calculé et réel est de -57%.

[0203] Cette différence était inattendue. La crème formule 6 est donc plus efficace sur la réduction du flux sébacé que prévu ([Fig.6]).

[0204] [Tableaux9]

<b>REDUCTION DU TAUX D'OCCUPATION DU SEBUM</b>		<b>T0/T24h</b>
<b>CREME FORMULE 2</b>	<b>EFFET RÉEL</b> du méthylsilanetriol (Crème formule 2) sur l'EMULSION de CBD (en comparaison avec la formule 1)	-84,28%
<b>CREME FORMULE 6</b>	<b>EFFET ATTENDU</b> du méthylsilanetriol sur la NA-NOÉMULSION de CBD (à partir du résultat de la formule 3)	-84,28%
	<b>TAUX D'OCCUPATION CALCULÉ</b> pour la NA-NOÉMULSION de CBD (formule 6, taux théorique calculé au regard du résultat de la formule 3)	21,23%
	<b>TAUX D'OCCUPATION RÉEL</b> pour la NA-NOÉMULSION de CBD (formule 6)	-36,20%
	<b>RÉDUCTION INATTENDUE</b> constatée pour la NA-NOÉMULSION de CBD (formule 6)	<b>-57,43%</b>

[0205] Tableau 9 – Crème formule 6 : Comparaison des valeurs transposées et des valeurs

*réelles*

- [0206] Cette étude a mis en évidence une amélioration inattendue de l'efficacité de la nanoémulsion du principe actif étudié par ajout du couple de polyols glycérol + méthylsilanetriol à cette nanoémulsion.
- [0207] Ce résultat inattendu résulte d'une amélioration de la biodisponibilité du principe actif sous forme de nanoémulsion ainsi que de l'action du couple de polyols (glycérol + méthylsilanetriol) qui en améliore très probablement sa stabilité ainsi que sa libération prolongée.
- [0208] **2.2. Association de glycérol et de glucooligosaccharide**
- [0209] Selon la même démarche qu'au point 2.1, plusieurs formulations, dans lesquelles seules la forme du CBD (émulsion ou nanoémulsion) et la concentration en glucooligosaccharide (polysaccharide de glucose contenant moins de 10 unités de glucose, GOS) varient, sont testées dans le cadre d'un traitement contre l'hyperséborrhée des peaux à tendance acnéique.
- [0210] Tout comme pour l'étude précédente, ont été pris en considération uniquement les résultats obtenus 24 heures après application car, dans le cadre d'une recherche portant sur la réduction de l'hyperséborrhée pour un traitement anti-acné, les résultats obtenus après un temps très court ne sont pas pertinents.
- [0211] Comme énoncé précédemment, l'élimination immédiate du sébum ne permet pas de prévoir l'efficacité réelle d'un traitement.

[0212] [Tableaux10]

	EMULSIONS		NANOEMULSIONS		
	Crème FORMU LE 1a	Crème FORMU LE 2a	Crème FORMU LE 3a	Crème FORMU LE 4a	Crème FORMU LE 5a
AQUA	67,43 %	65,43 %	67,38 %	65,82 %	65,35 %
COCO-CAPRYLATE/CAPRA TE	12,00 %	12,00 %	12,00 %	12,00 %	12,00 %
GLYCERIN	7,50 %	7,50 %	6,00 %	7,50 %	7,50 %
CETEARYL ALCOHOL / CETARYL GLUCOSIDE	6,00 %	6,00 %	7,50 %	6,00 %	6,00 %
TAPIOCA STARCH / POLY- METHYLSILSESQUIOXAN E	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
CAPRYLIC/CAPRIC TRI- GLYCERIDE	1,75 %	1,75 %	1,75 %	1,75 %	1,75 %
ETHYLHEXYLGLYCERIN	1,20 %	1,20 %	1,20 %	1,20 %	1,20 %
CANNABIDIOL	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
TOCOPHERYL ACETATE	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
HYDROGENATED LECITHIN	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %
SODIUM BENZOATE	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %	0,40 %
SCLEROTIUM GUM	0,30 %	0,30 %	0,30 %	0,30 %	0,30 %
TOCOPHEROL	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %
CITRIC ACID Aqueous soln. Approximation to final pH5,5)	0,00 %	0,00 %	0,05 %	0,11 %	0,08 %
GLUCOOLIGOSACCHARIDE	-	2,00 %	-	1,50 %	2,00 %
	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

[0213] *TABLEAU 10 - Association Glycérine + Glucooligosaccharide : Composition des crèmes utilisées pour le test de sébumétrie*

[0214] Les compositions finales en tensioactif, en CBD, en glycérol et glucooligosaccharide

dans les produits finis sont les suivantes :

[0215] [Tableaux11]

<b>N° Formule</b>	<b>Emulsion ou Nanoémulsion</b>	<b>PHOSPHOLIPIDE</b>	<b>CBD</b>	<b>GLYCEROL</b>	<b>GLUCO-OLIGOSACCHARIDE</b>
<b>Crème Formule 1a</b>	Emulsion	4,00%	0,50%	7,50%	0%
<b>Crème Formule 2a</b>	Emulsion	4,00%	0,50%	7,50%	2,00%
<b>Crème Formule 3a</b>	Nanoémulsion	4,00%	0,50%	7,50%	0%
<b>Crème Formule 4a</b>	Nanoémulsion	4,00%	0,50%	7,50%	1,50%
<b>Crème Formule 5a</b>	Nanoémulsion	4,00%	0,50%	7,50%	2,00%

[0216] *Tableau 11 - Association Glycérine + Glucooligosaccharide : Composition des Crèmes*

[0217] Les rapports de concentrations massiques des constituants des différentes nanoémulsions sont les suivants :

[0218] [Tableaux12]

<b>N° Formule</b>	<b>Emulsion ou Nanoémulsion</b>	<b>Rapport de concentration Glycérol/Tensio- actif</b>	<b>Rapport de concentration Tensioactif/ Glu- cooligosaccharid e</b>	<b>Rapport de concentration Glycérol/ Glu- cooligosaccharide</b>
<b>Crème Formule 1a</b>	Emulsion	1,88		
<b>Crème Formule 2a</b>	Emulsion	1,88	2,00	3,75
<b>Crème Formule 3a</b>	Nanoémulsion	1,88		
<b>Crème Formule 4a</b>	Nanoémulsion	1,88	2,67	5,00
<b>Crème Formule 5a</b>	Nanoémulsion	1,88	2,00	3,75

[0219] *Tableau 12 - Association Tensioactif + Glycérine + Glucooligosaccharide :*  
*Rapports de concentration dans les nanoémulsions*

[0220] Résultats du test de sébumétrie au moyen des Patchs Sébuffix® 24h après application

[0221] Les conditions de l'étude sont telles que décrites au paragraphe 2.1.

[0222] [Tableaux13]

<b>Crème N° Formule</b>	<b>Emulsion ou Nanoémulsion</b>	<b>Concentration Gluco-oligo sacchararide (%)</b>	<b>Variation du temps d'exposition</b>	<b>VARIATION Nombre de spots</b>	<b>VARIATION Surface totale des spots [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>Nombre de spots/cm<sup>2</sup></b>	<b>VARIATION NORMALEE Taux d'occupation [%]</b>
<b>Crème Formule 1a</b>	Emulsion	0 %	T0/T30min	89	+ 0,052 mm <sup>2</sup>	+ 103	+ 5,95%
			T0/T6h	10	+ 0,001 mm <sup>2</sup>	+ 11	+ 5,82%
			T0/T24h	20	+ 0,006 mm <sup>2</sup>	+ 22	+ 75,97%
<b>Crème Formule 2a</b>	Emulsion	2,00 %	T0/T30min	15	+ 0,024 mm <sup>2</sup>	+ 18	+ 2,90%
			T0/T6h	0	- 0,001 mm <sup>2</sup>	- 1	+ 2,90%
			T0/T24h	26	+ 0,002 mm <sup>2</sup>	+ 29	+ 41,27%
<b>Crème Formule 3a</b>	Nanoémulsion	0 %	T0/T30min	-17	- 0,001 mm <sup>2</sup>	- 19	- 0,12%
			T0/T6h	-7	- 0,001 mm <sup>2</sup>	- 8	+ 0,00%
			T0/T24h	-19	- 0,001 mm <sup>2</sup>	- 22	+ 0,20%
<b>Crème Formule 4a</b>	Nanoémulsion	1,50 %	T0/T30min	154	+ 0,121 mm <sup>2</sup>	+ 188	+ 13,88%
			T0/T6h	50	+ 0,017 mm <sup>2</sup>	+ 58	+ 16,72%
			T0/T24h	13	- 0,004 mm <sup>2</sup>	+ 15	- 5,56%

<b>Crème Formule 5a</b>	Nanoémulsion	2,00 %	T0/T30min	-14	- 0,001 mm <sup>2</sup>	- 17	- 0,10%
			T0/T6h	-13	- 0,001 mm <sup>2</sup>	- 15	- 0,03%
			T0/T24h	-44	- 0,004 mm <sup>2</sup>	- 50	- <b>53,81 %</b>

[0223] *Tableau 13 – formulations de CBD à 0,50% - Association Glycérol à 7,50% + Glucosaccharide. Variation du taux d'occupation à T30mn, T6h, T24h*

[0224] Comme expliqué plus haut, les résultats obtenus 24 heures après application sont ceux à considérer.

[0225] [Tableaux14]

<b>GLYCEROL + GLUCOOLIGOSACCHARIDE : TABLEAU DE VARIATION DU TAUX DE SEBUM après 24 heures</b>							
<b>Crème N°Formule</b>	<b>Emulsion ou Nanoémulsion</b>	<b>Concentration Gluco-oligo saccharide (%)</b>	<b>VARIATION du temps d'exposition</b>	<b>VARIATION Nombre de spots</b>	<b>VARIATION Surface totale des spots [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>VARIATION Nombre de spots/ cm<sup>2</sup></b>	<b>VARIATION Taux d'occupation [%]</b>
<b>Crème Formule 1a</b>	Emulsion	0 %	T0/T24h	20	+ 0,006 mm <sup>2</sup>	+ 22	+ 75,97%
<b>Crème Formule 2a</b>	Emulsion	2,00 %	T0/T24h	26	+ 0,002 mm <sup>2</sup>	+ 29	+ 41,27%
<b>Crème Formule 3a</b>	Nanoémulsion	0 %	T0/T24h	-19	- 0,001 mm <sup>2</sup>	- 22	+ 0,20%
<b>Crème Formule 4a</b>	Nanoémulsion	1,50 %	T0/T24h	13	- 0,004 mm <sup>2</sup>	+ 15	- 5,56%
<b>Crème Formule 5a</b>	Nanoémulsion	2,00 %	T0/T24h	-44	- 0,004 mm <sup>2</sup>	- 50	- <b>53,81 %</b>

[0226] *Tableau 14 - Glycérine + Glucooligosaccharide : Variation du taux d'occupation du sébum à T24h*

[0227] La [Fig.7] illustre les résultats du test de Sébumétrie au moyen des Patches Sébifix® après 24h.

[0228] Interprétation des résultats du test de Sébumétrie au moyen des Patches Sébifix® obtenus après 24h

**Crème Formule 1a (CBD émulsion + Glycérol) :**

[0229] 24 heures après application, la formule 1a provoque une augmentation du taux d'occupation du sébum de +76% ; ce qui constitue un très mauvais résultat. L'objectif de régulation du flux sébacé n'est pas atteint.

[0230] Crème Formule 2a (CBD émulsion + Glycérol + GOS 2.00%) :

[0231] 24 heures après application, la formule provoque également une augmentation du taux de sébum de +41% mais cette augmentation est plus faible que celle obtenue avec la formule 1a.

[0232] Même si l'objectif de régulation du flux sébacé n'est pas atteint, l'association glycérol + oligosaccharide procure une amélioration significative liée à l'incorporation du glucooligosaccharide.

[0233] La formule 2a procure une réduction du taux d'occupation du sébum de 54% par rapport à la formule 1a.

**Crème Formule 3a (CBD nanoémulsion + Glycérol) :**

[0234] 24h après application, la formule 3a contenant le CBD nanoémulsionné procure une variation du taux d'occupation du sébum de +0.2%. Cette variation étant très faible, on peut donc considérer que cette formule ne change pas l'état hyperséborrhéique initial.

[0235] Cependant, on constate que l'activité de la formule 3a contenant le CBD nanoémulsionné est largement supérieure à l'activité de la Formule 1a contenant le CBD émulsionné, ce qui confirme l'intérêt de la forme nanoémulsion.

[0236] Il est à noter que la formule 3a procure une variation très faible du taux d'occupation du sébum dès le début de l'application (après 30 mn) ; cette variation restant stable, après 6h et après 24h.

[0237] Crème Formule 4a (CBD nanoémulsion + Glycérol + GOS 1.50%) :

[0238] 24h après application, la formule 4a procure une variation de -5,56% du taux d'occupation du sébum. Cette variation est assez faible mais elle est toutefois négative et met en évidence la meilleure activité de la formule 4a par rapport à la formule 3a et par rapport à l'ensemble des formules précédentes.

[0239] La formule 4a confirme que l'association nanoémulsion + glycérol + glucooligosaccharide présente un intérêt pour atteindre l'objectif recherché, la réduction du taux d'occupation du sébum.

[0240] **Crème Formule 5a (CBD émulsion + Glycérol + GOS 2,00%) :**

[0241] 24h après application, la formule 4a procure une variation de -53,81% du taux d'occupation du sébum. Cette variation négative est importante et met en évidence la meilleure efficacité de la formule 5a par rapport aux formules 4a et 3a. La Formule 5a procure donc les meilleurs résultats par rapport à l'ensemble des formules précédentes.

[0242] La crème Formule 5a met également en évidence la nécessité d'avoir, lorsque la concentration de glycérol est de 7,50% dans la crème, une concentration minimale de 2,00% de glucooligosaccharide pour obtenir un résultat significatif de la réduction du taux d'occupation du sébum.

[0243] **Conclusion de l'étude 2.2 relative à l'association glycérol + glucooligosaccharide :**

[0244] La [Fig.8] illustre la représentation graphique des résultats du test de Sébumétrie au moyen des Patches Sébifix® après 24h.

[0245] Après 24h, l'activité de la Crème formule 3a contenant le CBD nanoémulsionné est largement supérieure à l'activité de la crème formule 1a contenant le CBD émulsionné.

[0246] Cette observation démontre l'efficacité de la forme nanoémulsion par l'effet de libération prolongée du CBD nanoémulsionné dans la formule 3a.

[0247] A la concentration identique de 2.00% en glucooligosaccharide pour la formule 2a et la formule 5a, formule 5a donne un taux d'occupation de -54% alors que la formule 2a donne un taux d'occupation de +41%.

[0248] Le taux d'occupation très faible observé sur les sujets traités par la formule 5a par rapport à la Formule 2a est dû à la forme nanoémulsion en présence du couple glycérol + oligosaccharide.

[0249] Ce couplage nanoémulsion + glycérol + glucooligosaccharide assure un effet complémentaire sur l'efficacité sur la régulation du flux sébacé.

[0250] Les formules 3a, 4a et 5a montrent une efficacité croissante de la réduction du taux d'occupation du sébum.

[0251] Les résultats obtenus avec les formules 3a, 4a et 5a semblent indiquer que cette complémentarité s'exprime de façon moins linéaire en fonction des concentrations de la concentration en glucooligosaccharide qu'avec le méthylsilanetriol dans la plage de concentration en glucooligosaccharide étudiée ([Fig.9]).

[0252] **Interprétation des résultats du test de Sébumétrie au moyen des Patches Sébifix® obtenus après 24h :** évaluation de la complémentarité du couplage nanoémulsion + glycérol + glucooligosaccharide) sur l'efficacité de la réduction du taux d'occupation du sébum 24h après application.

[0253] A concentration constante en glycérol, la complémentarité du couplage (nanoémulsion + Glycérol + glucooligosaccharide) sur l'efficacité de la réduction du taux d'occupation du sébum 24h après application est évaluée.

[0254] [Tableaux15]

<b>Crème Numéro de Formule</b>	<b>Variation de temps</b>	<b>Variation du taux d'occupation du sébum [%]</b>
<b>CREME FORMULE 1a</b> CBD Emulsion 0,50% + Glycérol 7,50%	T0/T24h	+ 76,0%
<b>CREME FORMULE 2a</b> CBD Emulsion 0,50% + Glycérol 7,50% + glucooligosaccharide 2,00%	T0/T24h	+ 41,3%
<b>Effet du glucooligosaccharide sur le taux d'occupation du sébum</b>	T0/T24h	- 45,7%
<b>CREME FORMULE 3a</b> CBD Nanoémulsion 0,50% + Glycérol 7,50%	T0/T24h	+ 0,2%
<b>Transposition du facteur de réduction à la formule 3</b> CBD Nanoémulsion 0,50% + Glycérol 7,50% <b>Taux d'occupation attendu (calculé)</b>	T0/T24h	+ 0,1%
<b>CREME FORMULE 5a : Taux d'occupation réel expérimental</b> CBD Nanoémulsion 0,50% + Glycérol 7,50% + glucooligosaccharide 2,00%	T0/T24h	- 53,8%

[0255] *Tableau 15 – Transposition de l'effet glucooligosaccharide de la Crème Formule 2a vers la crème Formule 3*

### **Effet du glucooligosaccharide**

[0256] 24h après application,

[0257] - La crème formule 1a contenant 7,50% de glycérol mais ne contenant pas de glucooligosaccharide procure une variation du taux d'occupation de +76%.

[0258] - La crème formule 2a contenant le glycérol et 2,00% de glucooligosaccharide procure une variation du taux d'occupation du sébum de +41%.

[0259] La crème formule 2a réduit donc de 46% le taux d'occupation du sébum de la crème formule 1a.

[0260] Ce rapport caractérise l'efficacité du couplage du glycérol avec le glucooligosaccharide.

[0261] - La crème formule 3a contenant le glycérol mais ne contenant pas de glucooligo-

saccharide procure une variation du taux d'occupation du sébum de +0,2%.

[0262] Si l'on transpose cet effet glucooligosaccharide, -45,7%, à la crème Formule 3a (contenant le glycérol mais ne contenant pas de méthylsilanetriol) pour être dans la même configuration que la formule 5a (avec le glycérol et 2,00% de glucooligosaccharide), on devrait obtenir un taux d'occupation du sébum calculé de +0,1%.

[0263] - Or, la crème formule 5a contenant le glycérol et 2,00% de glucooligosaccharide procure une variation du taux d'occupation du sébum de -54%.

[0264] La différence les taux d'occupation du sébum calculé et réel est de 54%.

[0265] Cette différence était inattendue.

[0266] La crème formule 5a est donc plus efficace que prévu sur la réduction du flux sébacé ([Fig.9]).

[0267] [Tableaux16]

<b>REDUCTION DU TAUX D'OCCUPATION DU SEBUM</b>		<b>T0/T24h</b>
FORMULE 2a	<b>EFFET RÉEL</b> du GOS sur l'EMULSION de CBD (par comparaison avec la formule 1a) :	-45,67%
FORMULE 5a	<b>EFFET ATTENDU</b> du GOS sur la NANOÉMULSION de CBD (à partir du résultat de la formule 3a) :	-45,67%
	<b>TAUX D'OCCUPATION CALCULÉ</b> pour la NANOÉMULSION de CBD (formule 5a, taux théorique) :	0,11%
	<b>TAUX D'OCCUPATION RÉEL</b> pour la NANOÉMULSION de CBD (formule 5a) :	-53,81%
	<b>RÉDUCTION SUPPLÉMENTAIRE</b> constatée pour la NANOÉMULSION de CBD (formule 5a) :	<b>-53,92%</b>

[0268] *Tableau 16 – Crème formule 5a : Comparaison des valeurs transposées et des valeurs réelles*

[0269] Cette étude a mis en évidence une amélioration inattendue de l'efficacité de la nanoémulsion du principe actif étudié par ajout du couple de polyols glycérol + glucooligosaccharide à cette nanoémulsion.

[0270] Ce résultat inattendu résulte d'une amélioration de la biodisponibilité du principe actif sous forme de nanoémulsion ainsi que de l'action du couple de polyols (glycérol + glucooligosaccharide) qui en améliore très probablement sa stabilité ainsi que sa libération prolongée.

[0271] Conclusion globale sur les études cliniques de sébumétrie.

[0272] Ces résultats indiquent la complémentarité de l'association de la nanoémulsion du principe actif avec un couple de polyols.

- [0273] Pour un même principe actif, les comportements de 2 couples de polyols différents (Glycérol + méthylsilanetriol) et (Glycérol + Glucooligosaccharide) sont très similaires.
- [0274] Des résultats identiques ont été obtenus avec les deux couples de polyol.
- [0275] Dans les deux études,
- [0276] - L'activité du CBD sur la régulation de l'hyperséborrhée s'exprime mieux sous forme de nanoémulsion contenant un seul polyol que sous forme d'émulsion contenant un seul polyol,
- [0277] - L'activité du CBD s'exprime mieux lorsque l'émulsion contient deux polyols,
- [0278] - L'activité du CBD s'exprime mieux lorsque la nanoémulsion contient deux polyols,
- [0279] - Dans les 2 études cliniques, on constate que le différentiel d'activité du CBD observé entre la nanoémulsion contenant 1 polyol et la nanoémulsion contenant 2 polyols est supérieur à celui observé entre l'émulsion contenant 1 polyol et l'émulsion contenant 2 polyols.

## Revendications

- [Revendication 1] Nanoémulsion de type huile-dans-eau ou eau-dans-huile comprenant :
- une phase aqueuse ;
  - une phase huileuse ;
  - au moins un agent tensioactif ; et
  - au moins deux polyols distincts l'un de l'autre, choisis parmi :
    - . les diols et triols choisis parmi le propanediol, le glycérol, l'éthylhexyl glycérine, le propylène glycol, le diéthylène glycol, et leurs dérivés ;
    - . les silanols choisis parmi le diméthylsilanediol, le méthylsilanetriol et leurs dérivés ;
    - . les polysaccharides choisis parmi l'inuline, l'acide alginique, les alginates et esters de l'acide alginique, l'acide mannuronique, les glucanes (amidon, amilose, amilodextrine), les galactanes (agar-agar, carraghénanes), les mucilages, les mucopolysaccharides ou les glycosaminoglycanes choisis parmi que l'acide hyaluronique, l'héparine sulfate (HSGAGs), la chondroïtine sulfate, le kératane sulfate, le dermatane sulfate et leurs dérivés ;
    - . les oligosaccharides choisis parmi les glucooligosaccharides, les xylo-oligosaccharides, les fructo-oligosaccharides, le maltose, lactose, les cyclodextrines, et leurs dérivés.
- [Revendication 2] Nanoémulsion selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent tensioactif de type non ionique, anionique, cationique ou switterionique est choisi parmi :
- les sphingophospholipides ;
  - les glycérophospholipides ;
  - les systèmes non-ioniques polyoxyéthyléniques ;
  - les esters de glycérol et polyglycérol contenant de 2 à 20 unités de glycérol estérifiés par un ou plusieurs acides gras de type acide laurique, acide myristique, acide palmitique, acide stéarique, acide oléique, acide ricinoléique.
- [Revendication 3] Nanoémulsion selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que l'un des au moins deux polyols est un diol ou un triol choisi parmi le propanediol, le glycérol, le propylène glycol, le diéthylène glycol et leurs dérivés.
- [Revendication 4] Nanoémulsion selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'un des au moins deux polyols est le glycérol.
- [Revendication 5] Nanoémulsion selon la revendication 4, caractérisée en ce que le rapport

- de concentration massique entre le glycérol et l'agent tensioactif est inférieur à 5, et préférentiellement inférieur à 2.
- [Revendication 6] Nanoémulsion selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisée en ce que l'autre des au moins deux polyols est choisi parmi :
- un silanol choisi parmi le diméthylsilanediol, le méthylsilanetriol, et leurs dérivés ;
  - un oligosaccharide choisis parmi les glucooligosaccharides, les xylo-oligosaccharides, les fructo-oligosaccharides, le maltose, le lactose, les cyclodextrines et leurs dérivés.
- [Revendication 7] Nanoémulsion selon la revendication 6, caractérisée en ce que les polyols sont le glycérol et le méthylsilanetriol et en ce que le rapport de concentration massique entre le glycérol et le méthylsilanetriol est de préférence inférieur à 200, et préférentiellement inférieur à 50.
- [Revendication 8] Nanoémulsion selon la revendication 6, caractérisée en ce que les polyols sont le glycérol et un glucooligosaccharide et en ce que le rapport de concentration massique entre le glycérol et le glucooligosaccharide est de préférence inférieur à 10, et préférentiellement inférieur à 5.
- [Revendication 9] Nanoémulsion selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la taille des gouttelettes de la phase dispersée de ladite nanoémulsion est inférieures à 300 nm, de préférence comprise entre 50 et 250 nm et tout préférentiellement de l'ordre de 100 nm.
- [Revendication 10] Nanoémulsion selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la distribution de la taille des gouttelettes est comprise entre 50 nm et 250 nm et telle que l'indice de polydispersité compris entre 0,01 et 0,15.
- [Revendication 11] Composition cosmétique, pharmaceutique ou nutritionnelle comprenant la nanoémulsion selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et au moins une substance active.
- [Revendication 12] Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être administrée par voie topique.
- [Revendication 13] Composition selon la revendication 11 ou la revendication 12, telle que ladite nanoémulsion est de type huile-dans-eau et comprend :
- une phase aqueuse ;
  - une phase huileuse dispersée dans la phase aqueuse ;
  - une ou plusieurs substances actives hydrophobes ;
  - au moins un agent tensioactif ; et
  - au moins deux polyols distincts l'un de l'autre, choisis parmi :

- . les diols et triols choisis parmi le propanediol, le glycérol, l'éthylhexylglycérine, le propylène glycol, le diéthylène glycol, et leur dérivés ;
- . les silanols choisis parmi le diméthylsilanediol, le méthylsilanetriol et leurs dérivés ;
- . les oligosaccharides choisis parmi les glucooligosaccharides, les xylo-oligosaccharides, les fructo-oligosaccharides, le maltose, le lactose, les cyclodextrines, et leurs dérivés.

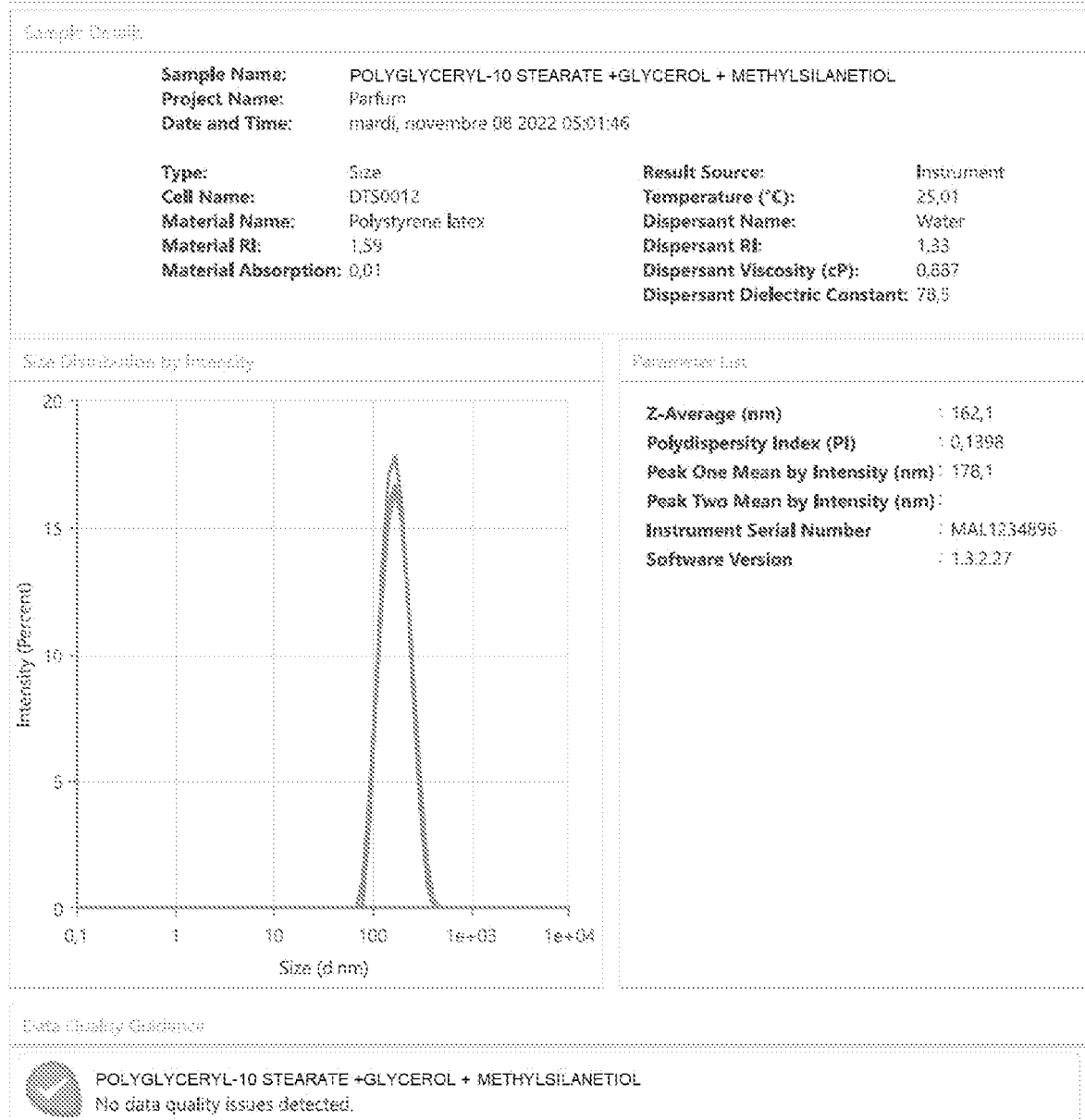
[Revendication 14]

Utilisation de la nanoémulsion selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour améliorer la biodisponibilité d'une substance active.

[Fig. 1]

## Size - Quality Report

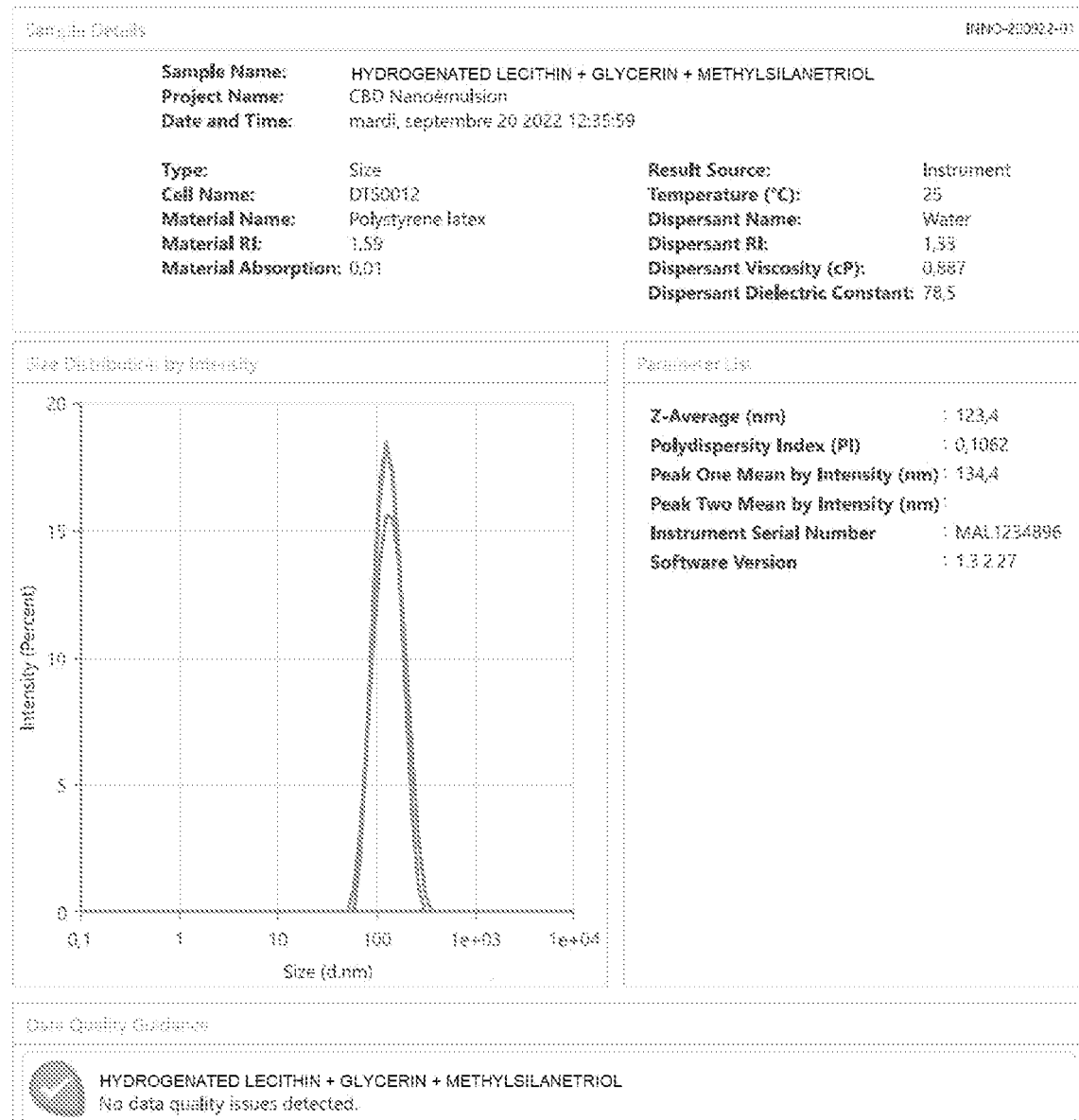
Malvern Panalytical



[Fig. 2]

## Size - Quality Report

Malvern Panalytical



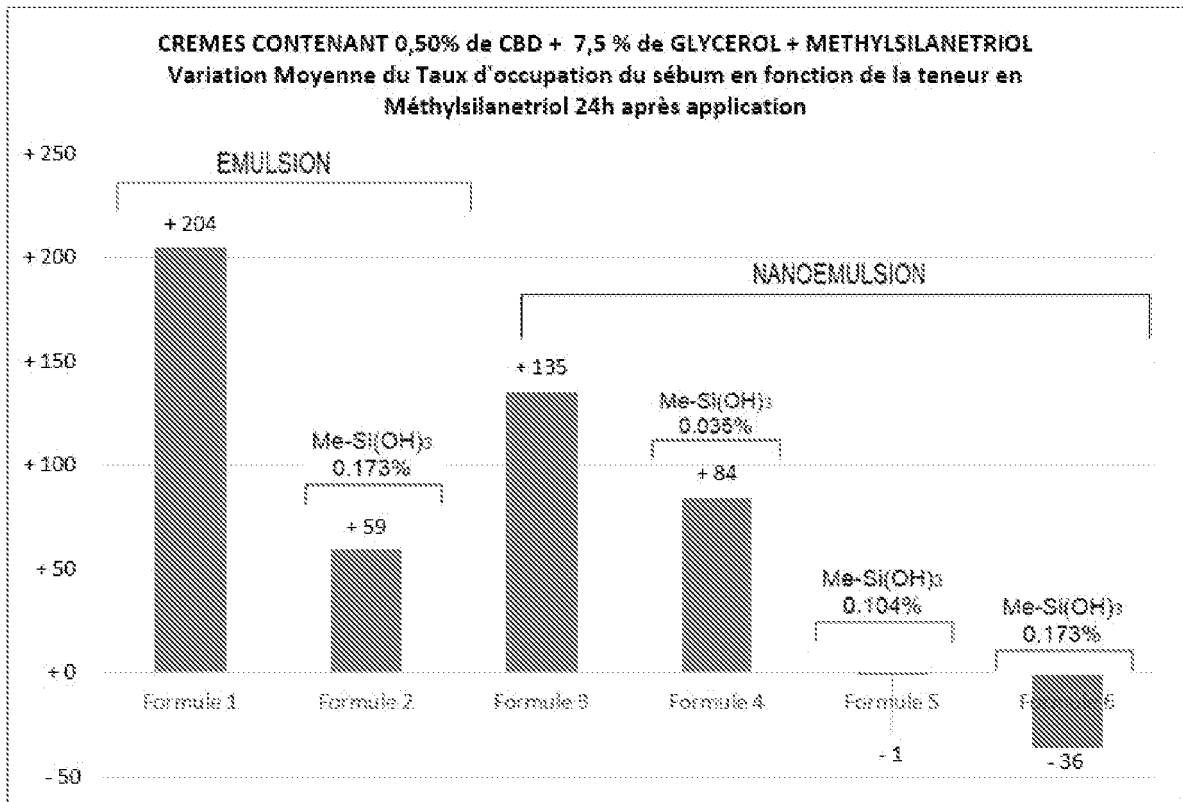
[Fig. 3]

## Size - Quality Report

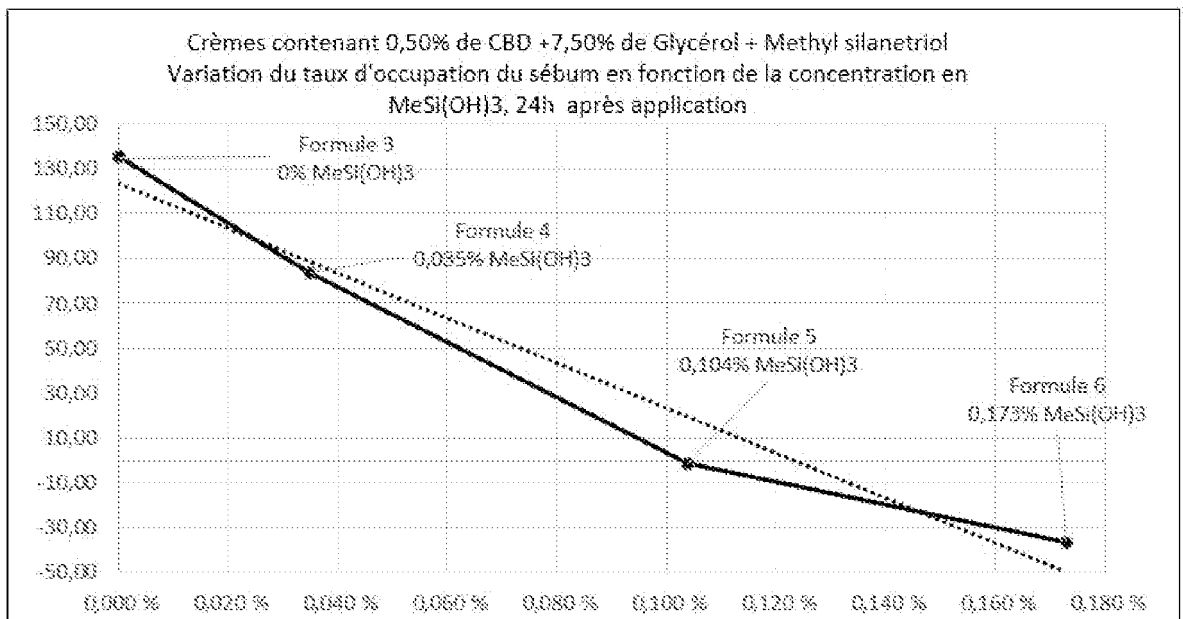
Malvern Panalytical



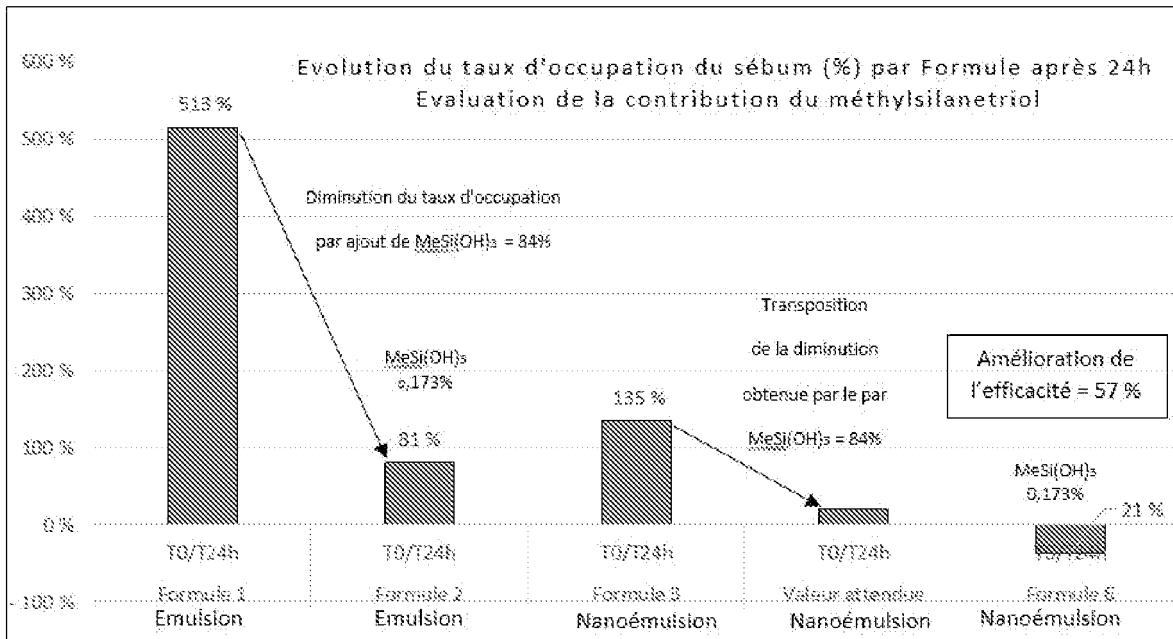
[Fig. 4]



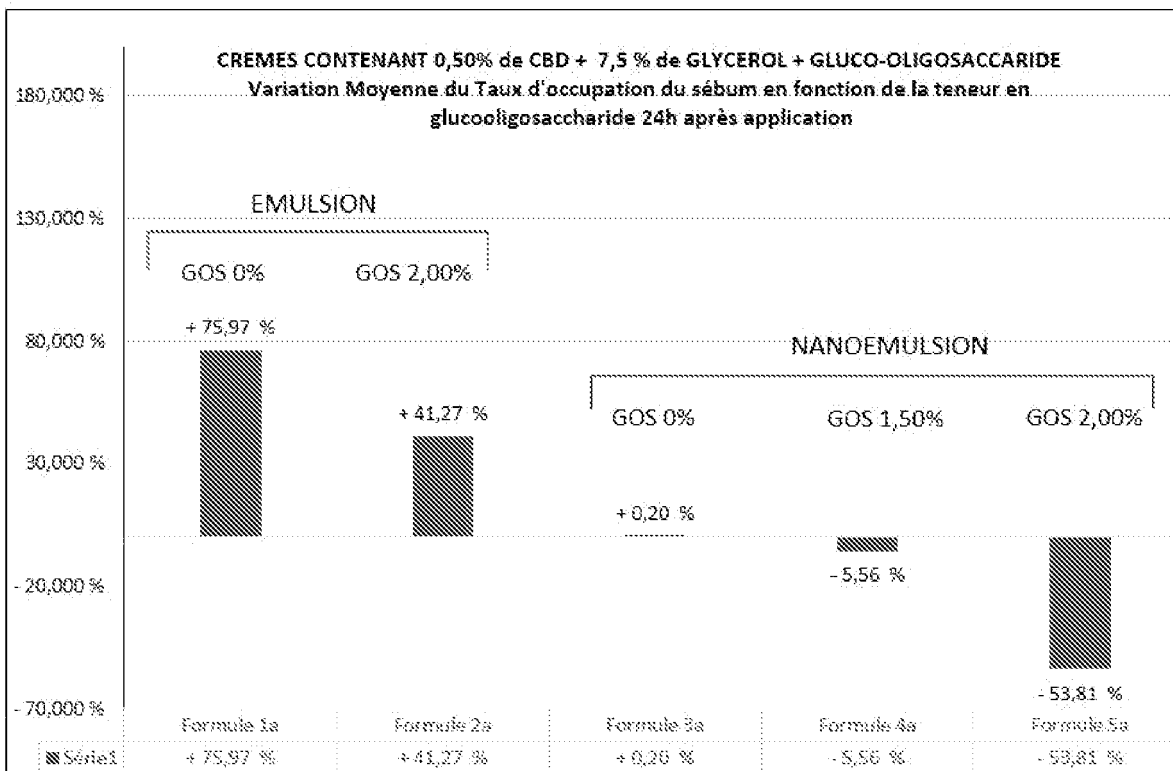
[Fig. 5]



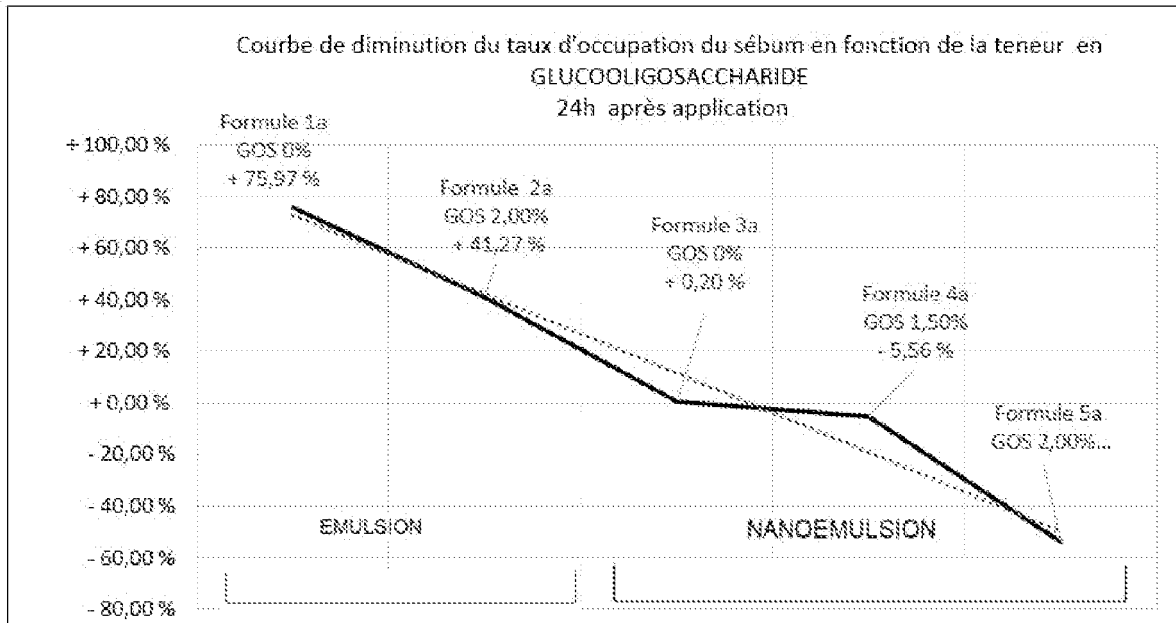
[Fig. 6]



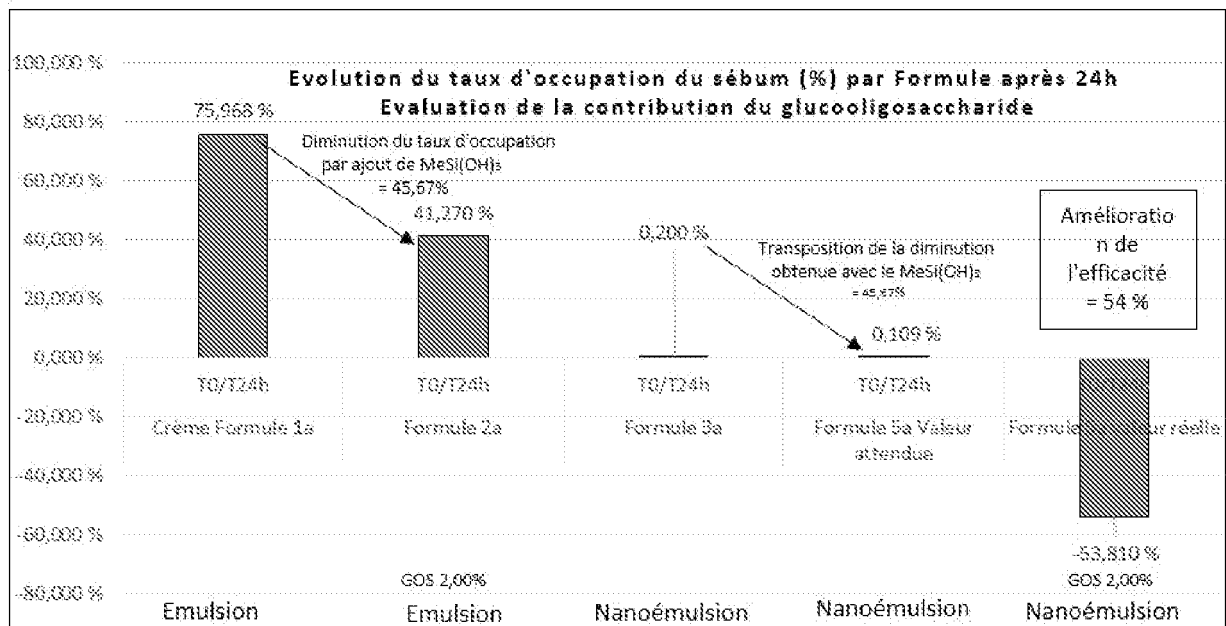
[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

**FA 923338**  
**FR 2310287**

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	CN 110 638 756 A (STARHEALTH INVEST CORPORATION; UNIV BEIJING CHEM TECH) 3 janvier 2020 (2020-01-03) * abrégé * * exemples 1-4 * -----	1-14	A61K 8/06 A61K 8/34 A61K 8/58 A61K 8/68 A61K 8/73 A61K 9/107
X	CN 106 038 488 A (UNIV CHONGQING MEDICAL) 26 octobre 2016 (2016-10-26) * abrégé * * exemples 2, 3, 5, 7-9, 13, 14, 17, 19 * -----	1-14	
X	CN 105 997 875 A (UNIV CHONGQING MEDICAL) 12 octobre 2016 (2016-10-12) * abrégé * * exemples 10, 11, 16, 17, 19 * -----	1-12, 14	
X	CN 107 375 022 A (FOSHAN QIANRU COSMETICS CO LTD) 24 novembre 2017 (2017-11-24) * abrégé * * exemples 1-4 * -----	1-5, 9-13	
X	US 2023/000902 A1 (PARK PHIL JUNE [KR] ET AL) 5 janvier 2023 (2023-01-05) * exemples de formulation 3-5, 11-14 * * revendication 1 * -----	1-5, 9-13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P A61Q
X	US 2017/247647 A1 (LEE DANIEL KAIPING [US] ET AL) 31 août 2017 (2017-08-31) * exemples 1-2 * -----	1-4, 9-13	
X	US 2023/031264 A1 (KITAMURA MIYAKO [JP] ET AL) 2 février 2023 (2023-02-02) * exemple 2; tableau 1 * -----	1-4, 9-13	
X	WO 2015/163284 A1 (LION CORP [JP]) 29 octobre 2015 (2015-10-29) * abrégé * * exemple de formulation 3 * -----	1-4, 9, 11-13	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
<b>19 avril 2024</b>		<b>Ovens, Annabel</b>	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		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.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		.....	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

**FA 923338**  
**FR 2310287**

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		
<b>A</b>	<b>US 2013/123220 A1 (QUEIROZ DINALVA BRITO DE [BR]) 16 mai 2013 (2013-05-16)</b> <b>* le document en entier *</b> -----	<b>1-14</b>	
<b>A</b>	<b>US 2023/030491 A1 (ZHOU JIAHUA [CA] ET AL) 2 février 2023 (2023-02-02)</b> <b>* le document en entier *</b> -----	<b>1-14</b>	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</b>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
<b>19 avril 2024</b>		<b>Ovens, Annabel</b>	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		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.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		.....	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

1  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2310287 FA 923338**

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 **19-04-2024**  
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
<b>CN 110638756</b>	<b>A</b>	<b>03-01-2020</b>	<b>AUCUN</b>	
-----				
<b>CN 106038488</b>	<b>A</b>	<b>26-10-2016</b>	<b>AUCUN</b>	
-----				
<b>CN 105997875</b>	<b>A</b>	<b>12-10-2016</b>	<b>AUCUN</b>	
-----				
<b>CN 107375022</b>	<b>A</b>	<b>24-11-2017</b>	<b>AUCUN</b>	
-----				
<b>US 2023000902</b>	<b>A1</b>	<b>05-01-2023</b>	<b>CN 115517984 A</b>	<b>27-12-2022</b>
			<b>EP 4112037 A1</b>	<b>04-01-2023</b>
			<b>US 2023000902 A1</b>	<b>05-01-2023</b>
-----				
<b>US 2017247647</b>	<b>A1</b>	<b>31-08-2017</b>	<b>BR 112017008023 A2</b>	<b>20-02-2018</b>
			<b>BR 112017008067 A2</b>	<b>20-02-2018</b>
			<b>BR 112017008161 A2</b>	<b>20-02-2018</b>
			<b>CN 107072269 A</b>	<b>18-08-2017</b>
			<b>CN 107105694 A</b>	<b>29-08-2017</b>
			<b>CN 107105708 A</b>	<b>29-08-2017</b>
			<b>EP 3209137 A1</b>	<b>30-08-2017</b>
			<b>EP 3209142 A1</b>	<b>30-08-2017</b>
			<b>EP 3209146 A1</b>	<b>30-08-2017</b>
			<b>EP 3590352 A1</b>	<b>08-01-2020</b>
			<b>ES 2811123 T3</b>	<b>10-03-2021</b>
			<b>ES 2866179 T3</b>	<b>19-10-2021</b>
			<b>US 2017247647 A1</b>	<b>31-08-2017</b>
			<b>US 2017311632 A1</b>	<b>02-11-2017</b>
			<b>US 2018295852 A1</b>	<b>18-10-2018</b>
			<b>WO 2016064828 A1</b>	<b>28-04-2016</b>
			<b>WO 2016064848 A1</b>	<b>28-04-2016</b>
			<b>WO 2016064883 A1</b>	<b>28-04-2016</b>
-----				
<b>US 2023031264</b>	<b>A1</b>	<b>02-02-2023</b>	<b>CN 115135296 A</b>	<b>30-09-2022</b>
			<b>EP 4076350 A1</b>	<b>26-10-2022</b>
			<b>JP 2023512406 A</b>	<b>27-03-2023</b>
			<b>KR 20220118476 A</b>	<b>25-08-2022</b>
			<b>US 2023031264 A1</b>	<b>02-02-2023</b>
			<b>WO 2021123861 A1</b>	<b>24-06-2021</b>
-----				
<b>WO 2015163284</b>	<b>A1</b>	<b>29-10-2015</b>	<b>CN 106456485 A</b>	<b>22-02-2017</b>
			<b>JP 6512218 B2</b>	<b>15-05-2019</b>
			<b>JP WO2015163284 A1</b>	<b>13-04-2017</b>
			<b>KR 20160145601 A</b>	<b>20-12-2016</b>
			<b>MY 180534 A</b>	<b>01-12-2020</b>
			<b>WO 2015163284 A1</b>	<b>29-10-2015</b>
-----				
<b>US 2013123220</b>	<b>A1</b>	<b>16-05-2013</b>	<b>BR PI1002486 A2</b>	<b>15-05-2012</b>

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2310287 FA 923338**

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 **19-04-2024**  
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
		<b>US 2013123220 A1</b>	<b>16-05-2013</b>
		<b>WO 2012009778 A2</b>	<b>26-01-2012</b>
-----			
<b>US 2023030491 A1</b>	<b>02-02-2023</b>	<b>CA 3162516 A1</b>	<b>24-06-2021</b>
		<b>EP 4076487 A1</b>	<b>26-10-2022</b>
		<b>US 2023030491 A1</b>	<b>02-02-2023</b>
		<b>WO 2021119844 A1</b>	<b>24-06-2021</b>
-----			