

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
2 décembre 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/103345 A2**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : **A61K 9/14**
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/001191
- (22) Date de dépôt international : 14 mai 2004 (14.05.2004)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
03/06039 20 mai 2003 (20.05.2003) FR  
60/479,221 18 juin 2003 (18.06.2003) US
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14 rue Royale, F-75008 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MATTEL, Jean-Louis** [FR/FR]; 34 avenue Auguste Rodin, F-92190 Meudon (FR). **SIMMONET, Jean-Thierry** [FR/FR]; 53 bis rue Carnot, F-94240 Cachan (FR).
- (74) Mandataire : **LE COUPANEC, Pascale**; NONY & ASSOCIES, 3 rue de Penthièvre, F-75008 PARIS (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :**  
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*



WO 2004/103345 A2

(54) Title: PARTICLES WHICH ARE STABILISED IN SIZE BY DIACID COPOLYMER

(54) Titre : PARTICULES STABILISEES EN TAILLE PAR COPOLYMERE DIACIDE

(57) Abstract: The invention relates to particles of at least one active material, which are characterised in that they possess an effective quantity of a surface-stabilising agent, absorbed at the surface thereof, said agent comprising at least one anionic copolymer of carboxylic diacid or one of the salts of same.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des particules d'au moins une matière active, caractérisées en ce qu'elles possèdent adsorbée à leur surface une quantité efficace d'un agent stabilisant de surface comprenant au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique ou un de ses sels.

### Particules stabilisées en taille par copolymère diacide

La présente invention concerne des particules à base d'au moins une matière active stabilisées par adsorption d'un nouvel agent dispersant au niveau de leur surface externe.

5 D'une manière générale, les matières actives présentant une solubilité très réduite, voire nulle dans les solvants usuels, comme par exemple l'eau, soulèvent des difficultés en terme de formulation. La solution classiquement retenue consiste à les incorporer dans la formulation considérée sous la forme d'une dispersion de nanoparticules. Ces dispersions de nanoparticules peuvent notamment être obtenues par  
0 des techniques de type précipitation, basculement de solvant, émulsification et plus classiquement par broyage de la matière active en dispersion dans un milieu liquide. Dans la présente demande, le terme nanoparticule désigne les particules submicroniques obtenues par broyage ou par des techniques telles que celles évoquées précédemment.

Lorsque cette matière active insoluble est un actif biologique, la taille des  
5 particules ainsi obtenues peut s'avérer particulièrement déterminante pour son activité. En effet, une taille trop élevée, et notamment supérieure à 1  $\mu\text{m}$  peut être préjudiciable à sa biodisponibilité au niveau du site à traiter, voire affecter significativement son activité biologique.

De plus, la taille de particules en dispersion dans un milieu liquide est  
0 susceptible d'évoluer au cours du temps. En effet, cette taille peut s'accroître *in situ* au sein de la dispersion, suite à une solubilisation partielle de la matière active et à sa recristallisation consécutive sous la forme de cristaux ou particules de taille plus importante, ce phénomène étant encore appelé mûrissement. L'accroissement de la taille des particules peut également résulter d'un phénomène d'agrégation de particules dans la  
15 dispersion. Dans la plupart des cas cette agrégation est irréversible.

Plusieurs méthodes ont déjà été proposées en vue d'ajuster et/ou stabiliser la taille de particules en dispersion à une dimension donnée.

Le brevet US 5 145 684 décrit des nanoparticules constituées d'un composé  
10 cristallin insoluble et d'un agent stabilisant de surface non réticulé, tel que les polyvinyl pyrrolidones (PVP) ou le carboxyméthylcellulose de sodium, adsorbé à la surface desdites nanoparticules en quantité suffisante pour maintenir la taille moyenne des nanoparticules inférieure à une dimension de 400 nm. Toutefois, le procédé proposé pour conduire à ce

type de particules, peut nécessiter plusieurs jours. Il requiert le broyage du composé en dispersion dans un milieu liquide à l'aide d'un matériau de broyage, ce broyage étant réalisé en présence de l'agent de surface. Des variantes de ce procédé ont notamment été proposées dans le brevet US 5 510 118 qui réalise l'étape de broyage par homogénéisation  
5 haute pression (micro-fluidisation), et dans le brevet US 5 534 270 qui inclut au moins une étape de chauffage supplémentaire.

Le brevet US 6 270 806 décrit, quant à lui, des particules de composé insoluble, possédant adsorbés à leur surface des dérivés lipidiques de polyéthylène glycol (PEG) comme agent stabilisant. Toutefois, les PEG sont connus pour être également de  
0 bons solvants, ce qui peut être préjudiciable à la manifestation d'une stabilité prolongée des particules correspondantes. En effet, les PEG peuvent, compte tenu de leur bon pouvoir solvant, favoriser le mûrissement.

Plus récemment, le brevet US 6 267 989 a proposé de calibrer la taille de particules d'un composé insoluble et comprenant adsorbé à leur surface un agent stabilisant tel que de la PVP ou de la carboxyméthylcellulose de sodium, à une dimension comprise  
5 entre 150 et 300 nm au motif que cette taille serait moins sensible au phénomène de mûrissement.

Toutefois, d'une manière générale, ces méthodes ne donnent pas entièrement satisfaction. D'une part, elles ne permettent pas d'obtenir de manière simple des  
0 dispersions stables dans le temps. D'autre part, ces méthodes conventionnelles ne garantissent pas une bonne formulabilité prolongée dans le temps aux suspensions. En particulier, on ne peut écarter totalement le risque de manifestation d'un phénomène d'agrégation des nanoparticules au sein du produit, notamment cosmétique, dans lequel elles sont formulées.

5 La présente invention vise précisément à proposer une solution plus efficace et reposant sur le choix d'un nouvel agent stabilisant de surface.

De manière inattendue, les inventeurs ont ainsi mis en évidence que les copolymères anioniques de diacide carboxylique s'avéraient particulièrement avantageux pour contrôler efficacement et rapidement la taille de particules en dispersion dans un  
0 milieu liquide, comme par exemple l'eau.

L'invention permet ainsi d'obtenir des particules, notamment de dimension submicronique, présentant une excellente stabilité et ceci pour une large gamme de

matières actives insolubles dans l'eau, et dans des solvants physiologiquement acceptables ou leurs mélanges.

5 Plus précisément, la présente invention concerne, selon un premier aspect, des particules, notamment de dimension submicronique, d'au moins une matière active, possédant, adsorbée à leur surface, une quantité efficace d'un agent stabilisant de surface comprenant au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique ou un de ses sels.

L'invention concerne, selon un autre de ses aspects, une dispersion comprenant au moins des particules telles que définies ci-dessus en suspension dans un milieu liquide.

) L'invention vise également, selon un autre de ses aspects, une composition, notamment cosmétique, dermatologique ou pharmaceutique, comprenant au moins des particules ou au moins une dispersion de particules telles que définies ci-dessus.

L'invention a aussi pour objet, selon un autre de ses aspects, un procédé de préparation de particules telles que définies ci-dessus comprenant au moins :

- 5 - une opération d'ajustement de la dimension particulaire moyenne des particules d'au moins une matière active à une dimension submicronique,
- la mise en présence des particules ainsi obtenues avec un agent stabilisant de surface comprenant au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique ou un de ses sels dans des conditions propices à l'adsorption d'une quantité efficace dudit agent à la surface desdites particules, et
- 0 - la récupération desdites particules ainsi stabilisées en taille.

L'invention concerne en outre un procédé de traitement de surface de particules d'au moins une matière active comprenant la mise en présence desdites particules, en dispersion dans un milieu liquide, avec au moins une quantité efficace d'un agent de surface comprenant au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique ou un de ses sels, dans des conditions propices à l'adsorption dudit agent à la surface desdites particules.

Elle vise enfin l'utilisation d'au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique, ou un de ses sels, le cas échéant, en association avec au moins un (co)polymère non ionique, à titre d'agent stabilisant de surface.

#### 0 **Agent stabilisant de surface**

Comme précisé précédemment, les inventeurs ont mis en évidence que les copolymères anioniques de diacide carboxylique ou leurs sels pouvaient être utilisés

efficacement à titre d'agent stabilisant de surface et notamment pour stabiliser la taille de particules d'une matière active en dispersion dans un milieu liquide, à une dimension inférieure à 1  $\mu\text{m}$  et notamment à une dimension nanométrique.

5 L'agent stabilisant de surface conforme à l'invention est fixé par adsorption à la surface des particules de matière active. Plus précisément, ses molécules adhèrent aux particules de matière active par interaction physique avec celles-ci et non par des liaison(s) covalente(s) chimique(s) avec la matière active en soi. Par ailleurs, les molécules adsorbées de l'agent de surface ne possèdent aucune liaison intermoléculaire établie entre elles. En d'autres termes, elles sont non réticulées.

0 Enfin, cet agent stabilisant de surface peut être présent sur toute la surface des particules ou réparti de manière inhomogène sur cette surface et notamment présent seulement sur une partie de celle-ci.

Dans le cadre de la présente invention, l'agent stabilisant comprend au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique ou un de ses sels.

5 Plus précisément, ce copolymère dérive de la copolymérisation d'au moins un monomère de type alkylène, linéaire ou ramifié, avec au moins un monomère de type diacide carboxylique notamment en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_8$ , en particulier en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$  et plus particulièrement en  $\text{C}_4$ , d'un de ses sels ou de son dérivé anhydre.

0 A titre illustratif des diacides carboxyliques convenant à l'invention, on peut plus particulièrement citer l'acide succinique et l'acide maléique, leurs sels et dérivés anhydres.

En ce qui concerne le monomère associé, il s'agit plus particulièrement d'un monomère alkylène, linéaire ou ramifié, en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_{10}$ , notamment en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_8$ , et plus particulièrement en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$ .

5 A titre illustratif de ce type de monomères, on peut plus particulièrement citer l'isopropylène et l'isobutylène.

Le copolymère anionique conforme à l'invention peut notamment posséder un poids moléculaire variant de 1 000 à 100 000, plus particulièrement de 1 500 à 50 000 et notamment de 2 000 à 30 000.

0 Il peut se présenter également sous la forme d'un de ses sels alcalins ou alcalinoterreux, et notamment de son sel de sodium ou potassium.

A titre illustratif d'un copolymère anionique conforme à l'invention, on peut plus particulièrement citer les copolymères d'anhydride maléique et de diisobutylène et leurs sels et plus particulièrement celui commercialisé sous la dénomination Orotan 731DP® par la société Rhodia.

5

Selon une variante particulière de l'invention, ce copolymère de diacide carboxylique est associé à au moins un (co)polymère non ionique.

De manière inattendue, les inventeurs ont en effet mis en évidence qu'une telle association était particulièrement avantageuse pour obtenir des dispersions particulières de  
0 taille significativement inférieure à 1 µm et présentant une stabilité accrue dans le temps. En l'occurrence, il semble qu'il existe une synergie particulière entre le copolymère anionique diacide et ce type de (co)polymères non ioniques connu pour agir par répulsion stérique.

A titre représentatif des polymères non ioniques susceptibles d'être utilisés  
5 dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer : les polyvinyl pyrrolidones (PVP), les polyoxyéthylènes (POE) et leurs mélanges.

Plus particulièrement, le (co)polymère non ionique considéré dans le cadre de la présente invention est une polyvinylpyrrolidone de bas poids moléculaire, notamment variant de 100 à 50 000, plus particulièrement de 1 000 à 18 000 et en particulier de 2 000  
0 à 10 000.

A titre illustratif de ce type de polyvinylpyrrolidone, on peut notamment citer la polyvinylpyrrolidone K17 de poids moléculaire 2500 commercialisée par la société BASF.

Dans le cas particulier où le copolymère diacide dicarboxylique selon  
5 l'invention est associé à au moins un (co)polymère non ionique, notamment de type polyvinylpyrrolidone, ces deux composés peuvent être mis en présence dans un rapport pondéral variant de 1/99 à 99/1 et notamment de 25/75 à 75/25.

L'agent stabilisant de surface est présent à la surface des particules en une quantité dite efficace.

0 Au sens de l'invention, cette quantité efficace en agent stabilisant de surface est au moins égale à la quantité minimale nécessaire pour garantir une stabilité dans le temps et/ou en température de la taille des particules à la surface desquelles il est adsorbé.

Cette stabilité se traduit notamment par une inertie des particules en dispersion dans un milieu liquide, vis-à-vis des phénomènes de mûrissement et/ou d'agglomération, susceptibles d'intervenir au cours du temps.

5 Cette stabilité dans le temps peut notamment être vérifiée après stockage d'une dispersion desdites particules en milieu liquide, notamment l'eau durant au moins un mois à 4 °C, un mois à température ambiante et/ou un mois à 45 °C.

Cette quantité efficace peut dépendre de nombreux paramètres tels que la nature de la matière active considérée, de son point de fusion et/ou de la solubilité de l'agent stabilisant de surface considéré dans le milieu liquide de dispersion.

0 A titre indicatif, les particules conformes à l'invention peuvent comprendre à raison de 1 à 200 % en poids, en particulier de 1 à 100 %, voire de 1,5 à 75 %, et notamment de 2,5 à 25 % en poids d'agent stabilisant de surface, par rapport au poids de matière active composant lesdites particules.

#### 5 **Particules de matière active**

Les particules conformes à l'invention possèdent une taille ou dimension dite submicronique. Au sens de la présente invention, on entend couvrir sous ce terme une dimension inférieure à 1 micron et en particulier une dimension nanométrique. En particulier, les particules peuvent posséder une dimension particulaire moyenne inférieure  
0 à 1000 nm, notamment inférieure ou égale à 500 nm, en particulier inférieure ou égale à 400 nm, plus particulièrement de 150 à 350 nm mesurée par diffusion quasi-élastique de la lumière ou par diffraction de la lumière.

Par « dimension particulaire moyenne variant de 150 à 350 nm », on entend préciser qu'au moins 50 % en nombre des particules, notamment au moins 70 % des  
15 particules, plus particulièrement au moins 90 % des particules voire au moins 95 % des particules possèdent une dimension particulaire variant de 150 nm à environ 350 nm, estimée par une technique telle que celles citées ci-dessus. Cette mesure peut par exemple être réalisée à l'aide des granulomètres Mastersizer 2000 de la société Malvern ou BI90 Plus de la société Brookhaven.

### Matière active

La matière active considérée dans le cadre de la présente invention, est plus particulièrement une matière active connue pour être faiblement soluble dans au moins un milieu liquide.

5 Par « faiblement soluble », on entend désigner une matière active dont la solubilité dans un milieu de dispersion liquide est inférieure à 15 mg/ml, notamment inférieure à 10 mg/ml, voire inférieure à 5 mg/ml. Le milieu de dispersion liquide plus particulièrement considéré est l'eau. Toutefois, il peut également s'agir de solutions  
0 de paraffine, du palmitate d'isopropyle, de l'isononanoate de cétéaryle, du triglycéride caprique-caprylique, de cyclopentasiloxane, de l'huile de jojoba, du palmitate d'octyle, du propylène glycol, de l'hexylène glycol, de l'éthanol, du Mygliol 812<sup>®</sup>, de l'octyl dodécanol, du Finsolv TN<sup>®</sup>, de l'Arlamol Z<sup>®</sup>, du parleam<sup>®</sup>, de l'huile de vaseline légère, de l'huile d'abricot, de silicones volatiles, et de palmitate d'isocétyle ou un de leurs mélanges.

5 La solubilité d'une matière active dans un solvant peut être contrôlée selon le protocole suivant : dans un flacon de 30 ml, 20 g de solvant, puis 2 g de la matière active sont ajoutés. La température de l'échantillon est portée à 60 °C, sous agitation magnétique, pendant 1 h, puis l'échantillon est laissé 12 h à température ambiante (25 °C) et pression  
0 atmosphérique. Les particules non solubilisées ayant sédimenté, le surnageant est repris dans des tubes qui sont centrifugés pendant 30 mn à 40000 tr/mn. A l'aide d'une seringue, le surnageant est repris et le dosage du composé est effectué par HPLC.

Les particules de l'invention sont composées d'au moins une matière active.

15 Selon une variante particulière de l'invention, les particules sont constituées d'une unique matière active, le cas échéant associée à des excipients et/ou impuretés pouvant notamment résulter de son mode de préparation.

Selon une variante particulière de l'invention, la matière active est utilisée sous une forme pure et notamment cristallisée et/ou amorphe.

20 A titre indicatif, les particules selon l'invention peuvent comprendre environ 99,9 % à environ 50 % en poids, plus particulièrement environ 99 % à 70 % en poids, et notamment environ de 95 % à environ 75 % en poids, de matière(s) active(s) par rapport au poids total desdites particules.

Les matières actives pouvant être formulées sous forme de particules conformes à l'invention, peuvent être des matières actives pharmaceutiques, notamment biologiques à l'image des protéines et des peptides, des matières actives utiles dans le domaine du diagnostic, et plus particulièrement des matières actives utiles dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique.

A titre représentatif des matières actives à intérêt cosmétique, on peut notamment citer, la DHEA, l'acide ellagique, l'acide glycyrrhétinique, l'acide ursolique et leurs sels, des filtres solaires insolubles, leurs dérivés ou mélanges.

Les particules conformes à l'invention peuvent être formulées en dispersion dans un milieu liquide notamment dans un solvant physiologiquement acceptable comme par exemple ceux cités précédemment et notamment en dispersion aqueuse. Ce type de dispersion peut comprendre de 0,01 à 50 % en poids, notamment de 0,1 à 30 % en poids, en particulier de 1 à 20 % en poids, voire de 5 à 15 % en poids de particules selon l'invention par rapport au poids total de la dispersion.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des particules revendiquées.

Plus précisément, ce procédé met en œuvre au moins une étape d'ajustement de la taille de particules de la matière active considérée à une dimension submicronique, et notamment nanométrique et une étape de mise en présence des particules ainsi obtenues avec un agent de surface conforme à l'invention, dans des conditions propices à l'adsorption d'une quantité efficace dudit agent à la surface desdites particules, et la récupération desdites particules ainsi stabilisées en taille.

Selon une première variante, l'ajustement de la taille des particules à une dimension submicronique et notamment nanométrique est effectué en présence de l'agent stabilisant de surface.

Dans une seconde variante, les nanoparticules sont mises en présence avec cet agent stabilisant de surface, préalablement à l'ajustement de leur taille.

L'ajustement de la taille des particules peut notamment être réalisé par un procédé de désagglomération ou de broyage par voie humide conventionnel.

Plus précisément, un tel procédé peut comprendre au moins les étapes consistant à :

- disperser au moins une matière active dans un milieu liquide, notamment l'eau,

5 - appliquer à la dispersion ainsi obtenue un mode de broyage pour ajuster la taille des particules de la matière active à une dimension particulaire moyenne inférieure à 1  $\mu\text{m}$ , en particulier inférieure ou égale à 500 nm, et plus particulièrement inférieure ou égale à 400 nm,

0 - mettre en contact les particules ainsi formées avec une quantité efficace d'un agent de surface conforme à l'invention, c'est-à-dire comprenant au moins un copolymère de diacide carboxylique dans des conditions propices à l'adsorption de celui-ci à la surface des particules, et

- récupérer la dispersion desdites particules.

5 Comme précisé précédemment, l'étape de mise en contact de tout ou partie de l'agent de surface avec les particules peut être réalisée préalablement, ou au cours de l'étape relative à l'ajustement de taille, c'est-à-dire par exemple en l'introduisant au moment de la dispersion de la matière active en milieu liquide ou au cours du broyage.

0 Les techniques susceptibles d'être appliquées pour réduire la taille des particules de la matière active peuvent être des moyens de broyage conventionnels en voie humide. A titre représentatif de ces moyens, on peut notamment citer les broyeurs à billes, fonctionnant en batch (par exemple de type Discontinill<sup>®</sup>) ou en continu (par exemple de type Dynamill<sup>®</sup> de la société IMPANDEX) ou encore des broyeurs colloïdaux ou à meule, comme ceux commercialisés par la société KORUMA. Il est particulièrement avantageux  
5 d'utiliser des broyeurs à billes dans la mesure où ils permettent de maîtriser le temps et le milieu de broyage (taille et nature des billes) et peuvent conduire ainsi à une plus grande finesse.

0 Il est aussi possible, pour atteindre la taille submicronique conforme à l'invention, de recourir à toute autre technologie connue de l'homme de l'art conduisant à une diminution de taille en milieu liquide, comme l'homogénéisation haute pression (par exemple le procédé ULTIMAIZER développé par la société Sugino Machines), ou la sonification.

L'ensemble des opérations requises dans le cadre du procédé est généralement réalisé sous agitation de la dispersion de manière à maintenir les particules en dispersion dans le milieu liquide.

Le cas échéant, il est possible d'associer aux étapes précitées une étape de chauffage ou de refroidissement préalablement à la mise en présence de l'agent stabilisant de surface avec les nanoparticules de la matière active formées, de manière à ce que les conditions de températures durant le broyage soient les plus adaptées vis-à-vis de la matière active traitée.

La présente invention vise en outre un procédé de traitement de surface de particules d'au moins une matière active notamment pour stabiliser la taille de ces particules à une dimension particulière moyenne inférieure ou égale à 500 nm et plus particulièrement inférieure ou égale à 400 nm, comprenant le traitement desdites particules en dispersion dans un milieu liquide avec un agent de surface conforme à l'invention, c'est-à-dire comprenant au moins un copolymère de diacide carboxylique, tel que défini précédemment et le cas échéant avec un (co)polymère non ionique associé.

La présente invention a également pour objet les compositions comprenant au moins des particules ou une dispersion conformes à l'invention.

Ces compositions peuvent être cosmétiques, dermatologiques et/ou pharmaceutiques selon la nature des matières actives considérées.

En l'occurrence, sont plus particulièrement considérées dans le cadre de la présente invention les compositions cosmétiques et/ou dermatologiques.

Ces compositions peuvent contenir des quantités variables en particules conformes à l'invention. Elles peuvent être formulées sous différents aspects notamment liquide de type gel ou émulsion, solide ou pâteux, selon le mode d'administration envisagé.

Les particules conformes à la présente invention peuvent y être associées à d'autres matières actives et/ou excipients usuellement considérés dans ce type de composition. Il peut notamment s'agir de corps gras liquides ou solides, tensioactifs, charges, polymères filmogènes, pigments, agents de coloration et autres actifs cosmétiques et/ou dermatologiques.

Selon une variante particulière, les compositions cosmétiques se présentent sous des formes galéniques plus particulièrement appropriées à une application topique.

Il peut notamment s'agir de dispersions aqueuses ou huileuses de gels huileux ou aqueux, d'émulsions huile-dans-eau, eau-dans-huile, cire-dans-eau ou eau-dans-cire  
5 et/ou d'émulsions multiples.

Les compositions cosmétiques selon l'invention peuvent notamment se présenter sous forme de produits coulés plus particulièrement de sticks et plus particulièrement de rouges à lèvres ou de produits de soins pour lèvres, elles peuvent également se présenter sous l'aspect d'un fard à joues, d'un fond de teint, d'un mascara,  
0 d'un vernis à ongles, d'un produit de soin et/ou de maquillage de la peau, notamment du corps ou des cheveux.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un copolymère anionique d'un diacide carboxylique le cas échéant en association avec au moins un (co) polymère non-ionique tels que définis ci-dessus, à titre d'agent stabilisant de surface.

Les exemples et figures ci-après sont présentés à titre illustratif non limitatif de  
5 l'objet de l'invention.

### **Figures :**

Figures 1 :

- 10 - Distribution de la dimension particulaire moyenne de particules d'acide éllagique sans adsorption d'agent stabilisant à leur surface (figure 1A),
- Distribution de la dimension particulaire moyenne de particules d'acide éllagique traitées en surface selon l'invention (figure 1B).

### **EXEMPLES**

Les nanoparticules décrites dans les exemples ci-après ont été préparées par la technique de broyage humide selon le protocole suivant :

La matière active insoluble considérée est introduite sous la forme d'une pré-dispersion grossière des particules d'actif sous leur forme commercialement disponible  
10 dans une solution comprenant l'agent stabilisant de surface retenu.

Cette préparation est ensuite traitée dans un broyeur à billes NETZSCH MINIZETA<sup>®</sup> (billes de ZrO<sub>2</sub> yttriées 0,6-0,8 mm), en circulation continue durant une durée

suffisante pour obtenir la taille de nanoparticules attendue. Les dimensions particulières moyennes des nanoparticules ainsi obtenues sont mesurées sur Malvern Mastersizer®.

### **Exemple 1 : Préparation de nanoparticules d'acide éllagique**

5 Le mélange introduit dans le broyeur est de composition comme suit :

	% en poids
- acide éllagique	10
- PVP K17 commercialisé par BASF	0,1
- Orotan 731 DP commercialisé par Rhodia	0,05
0 - Eau	qsp 100

Les particules de la dispersion aqueuse obtenue après 60 minutes de réaction présentent : un D0,5 nb égal à 166 nm, un D0,9 nb égal à 239 nm, et une faible polydispersité.

Par D0,5 nb = 166 nm, on entend que 50 % des particules présentent une taille inférieure à 166 nm,

Par D0,9 nb = 239 nm, on entend que 90 % des particules présentent une taille inférieure à 239 nm.

La stabilité de cette suspension est vérifiée deux mois respectivement à 4 °C, à température ambiante, et à 45 °C. On ne note aucune évolution de sa granulométrie. Les figures 1A et 1B représentent respectivement la distribution granulométrique en volume des particules d'acide éllagique avant traitement (figure 1A) et après traitement (figure 1B).

Une dispersion aqueuse de nanoparticules d'acide éllagique obtenue sans agent de surface dispersant conforme à l'invention, s'avère instable dans les mêmes conditions et on note un fort état d'agrégation, visible à l'œil nu.

### **Exemple 2 : Préparation de nanoparticules de DHEA**

Des dispersions aqueuses de nanoparticules sont préparées à raison de 10 % en poids de DHEA avec le procédé décrit précédemment.

Le tableau I ci-après rend compte des essais réalisés et des résultats obtenus.

**Tableau I**

<b>n°</b>	<b>Système dispersant</b>	<b>Aspect après broyage</b>	<b>Suivi évolution</b>
<b>A</b>	PVP K17 5 %	Broyage impossible, prise en masse.	
<b>B</b>	Hydroxyéthylcellulose HEC (Klucel MF) 10 %	Particules microniques à submicroniques, broyage fin et homogène mais micro-aération importante.	A 24h, séparation en deux zones, un liquide translucide et une zone gélifiée floculée surnageante contenant des agrégats millimétriques
<b>C</b>	Bis (2-éthylhéxyl)sulfosuccinate de sodium (Docusate) 10 %	Broyage fin, homogène, sans microaération.	Forte évolution visuelle à 1 semaine : → gros cristaux
<b>D</b>	Lauryléthersulfate LES 10 %	Broyage fin, homogène, particules bien individualisées.	Après 20h, très forte croissance monodirectionnelle des cristaux, aiguilles atteignant après 5 jours plusieurs centaines de $\mu\text{m}$ à quelques millimètres.
<b>E</b>	PVP K17 2,5 % Orotan 731 DP 10 %	Broyage très fin et homogène, sans microaération. Taille majoritairement submicronique (60 nm de broyage) : $D_{0.5} \text{ nb} = 0,5 \mu\text{m}$	Pas d'évolution visuelle sous microscope à 1 semaine.

5 Seul l'essai E, conforme à l'invention, conduit à une dispersion de nanoparticules de faible polydispersité, et dotées d'une excellente stabilité en taille.

**Exemple 3 : Préparation de nanoparticules de Keto DHEA**

Les dispersions aqueuses sont préparées à raison de 10 % en poids de Keto-DHEA avec le procédé décrit précédemment.

Le tableau II ci-après rend compte des essais réalisés et des résultats obtenus.

5

**Tableau II**

<b>n°</b>	<b>Système dispersant</b>	<b>Aspect après broyage</b>	<b>Suivi évolution après 8 semaines 45 °C</b>	<b>Remarques</b>
<b>F</b>	Aucun	D0,9 nb = 0,76 µm	D0,9 nb = 0,76 µm	Peu d'évolution, mais très Polydispersé
<b>G</b>	LES (71673) 10 %	D0,9 nb = 1,37 µm	D0,9 nb = 1,26 µm	Dispersant non adapté : forte croissance cristalline
<b>I</b>	Orotan 731DP 10 %	D0,9 nb = 0,29 µm	D0,9 nb = 0,36 µm	Pas d'évolution significative à 2 mois, faible granulométrie

10 On obtient seulement avec les essais utilisant au moins l'Orotan 731DP à titre d'agent stabilisant de surface une très grande finesse de broyage et une excellente stabilité en dispersion dans l'eau.

15 Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être donnés.

## REVENDICATIONS

1. Particules d'au moins une matière active, caractérisées en ce qu'elles possèdent adsorbée à leur surface une quantité efficace d'un agent stabilisant de surface  
5 comprenant au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique ou un de ses sels.

2. Particules selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles possèdent une dimension particulaire moyenne inférieure à 1000 nm, notamment inférieure ou égale à 500 nm, en particulier inférieure ou égale à 400 nm et plus particulièrement variant de 150 à 350 nm.

10 3. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que ledit copolymère dérive de la copolymérisation d'un diacide carboxylique en C<sub>2</sub> à C<sub>8</sub>, d'un de ses sels ou de son dérivé anhydre avec au moins un monomère de type alkylène, linéaire ou ramifié, en C<sub>2</sub> à C<sub>10</sub> et notamment en C<sub>2</sub> à C<sub>8</sub>.

15 4. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que le monomère diacide carboxylique est choisi parmi l'acide succinique, l'acide maléique, leurs sels et dérivés anhydres.

5. Particules selon la revendication 3 ou 4, caractérisées en ce que le monomère de type alkylène est de l'isobutylène et/ou de l'isopropylène.

20 6. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que le poids moléculaire dudit copolymère anionique varie de 1000 à 100 000, et notamment de 1 500 à 50 000.

7. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que ledit copolymère est un sel alcalin ou alcalino-terreux d'un copolymère d'anhydride maléique et de disobutylène .

25 8. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que ledit copolymère anionique est associé à au moins un polymère ou copolymère non ionique.

30 9. Particules selon la revendication précédente, caractérisées en ce que ledit copolymère anionique et le (co)polymère non ionique sont associés dans un rapport pondéral variant de 1/99 à 99/1 et notamment de 25/75 à 75/25.

10. Particules selon la revendication 8 ou 9, caractérisées en ce que le (co)polymère non ionique est choisi parmi les polyvinylpyrrolidones (PVP), les polyoxyéthylènes (POE), et leurs mélanges.

5 11. Particules selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisées en ce que le (co)polymère non ionique est choisi parmi les polyvinylpyrrolidones (PVP) de poids moléculaire variant de 100 à 50 000 .

12. Particules selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisées en ce que le (co)polymère non ionique est une polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire 2500.

10 13. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que l'agent stabilisant de surface est présent à raison de 1 à 200 % en poids, en particulier de 1 à 100 %, voire de 1,5 à 75 %, et notamment de 2,5 à 25 % en poids par rapport au poids de matière active composant lesdites particules.

15 14. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que ladite matière active possède une solubilité aqueuse ou dans au moins un solvant physiologiquement acceptable inférieure à 15 mg/ml, et notamment inférieure à 10 mg/ml.

20 15. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que ladite matière active est choisie parmi des matières actives cosmétiques, biologiques, dermatologiques et/ou pharmaceutiques.

16. Particules selon la revendication précédente, caractérisées en ce qu'elle est choisie parmi l'acide éllagique, la DHEA, l'acide glyccirhétinique, l'acide ursolique et leurs sels, des filtres solaires insolubles, leurs dérivés et leurs mélanges.

25 17. Particules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que ladite matière active est présente à raison de 99,9 % à 50 % en poids, notamment de 99 % à 70 % en poids, et en particulier de 95 % à 75 % en poids par rapport au poids total desdites particules.

18. Dispersion comprenant au moins des particules telles que définies selon l'une quelconque des revendications précédentes en suspension dans un milieu liquide.

30 19. Dispersion selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les particules sont présentes à raison de 0,01 à 50 % en poids, notamment de 0,1 à 30 % en poids et en particulier de 1 à 20 % en poids par rapport à son poids total.

20. Dispersion selon la revendication 18 ou 19, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une dispersion aqueuse.

21. Composition cosmétique, dermatologique ou pharmaceutique comprenant au moins des particules telles que définies selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 17 ou au moins une dispersion selon l'une quelconque des revendications 18 à 20.

22. Composition selon la revendication 21, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition cosmétique et/ou dermatologique.

23. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un rouge à lèvres, fond de teint, vernis à ongles, produit de soin 10 et/ou du maquillage de la peau ou des cheveux ou d'un mascara.

24. Procédé de préparation de particules selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisé en ce qu'il comprend au moins :

- une opération d'ajustement de la dimension particulaire moyenne de particules d'au moins une matière active à une dimension submicronique.  
15 - la mise en présence des particules ainsi obtenues avec un agent stabilisant de surface comprenant au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique ou un de ses sels dans des conditions propices à l'adsorption d'une quantité efficace dudit agent à la surface desdites particules, et

- la récupération desdites particules ainsi stabilisées en taille.

20 25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en que la mise en présence de toute ou partie de l'agent stabilisant avec les particules de matières actives est réalisée préalablement ou au cours de l'opération d'ajustement de leur taille.

26. Procédé selon la revendication 24 ou 25, caractérisé en ce que l'ajustement de la taille des particules est effectué par broyage conventionnel en voie humide.

25 27. Procédé selon la revendication 24, 25 ou 26, caractérisé en ce que l'agent stabilisant de surface est tel que défini en revendications 3 à 13.

30 28. Procédé de traitement de surface de particules d'au moins une matière active, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en présence desdites particules en dispersion dans un milieu liquide avec au moins une quantité efficace d'un agent de surface comprenant au moins un copolymère anionique de diacide carboxylique ou un de ses sels dans des conditions propices à l'adsorption dudit agent à la surface desdites particules.

29. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que ledit agent de surface est tel que défini en revendications 3 à 13.

30. Utilisation d'au moins un copolymère anionique d'un diacide carboxylique le cas échéant en association avec au moins un (co)polymère non ionique à titre d'agent  
5 stabilisant de surface.

31. Utilisation selon la revendication 30, caractérisée en ce que le copolymère anionique de diacide carboxylique est tel que défini en revendications 3 à 7.

32. Utilisation selon la revendication 30 ou 31, caractérisée en ce que le (co)polymère non ionique est tel que défini en revendications 8 à 13.

1/1

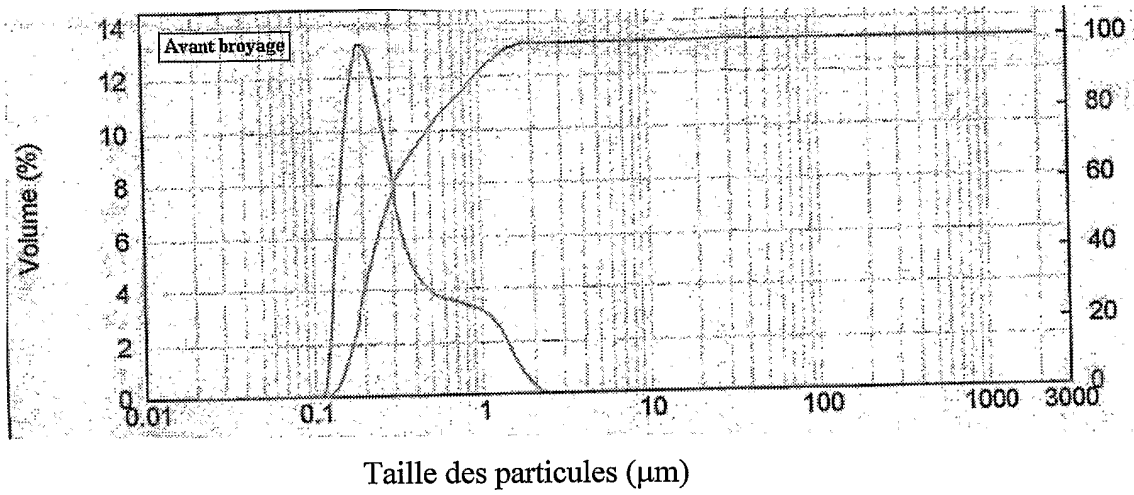


Figure 1A

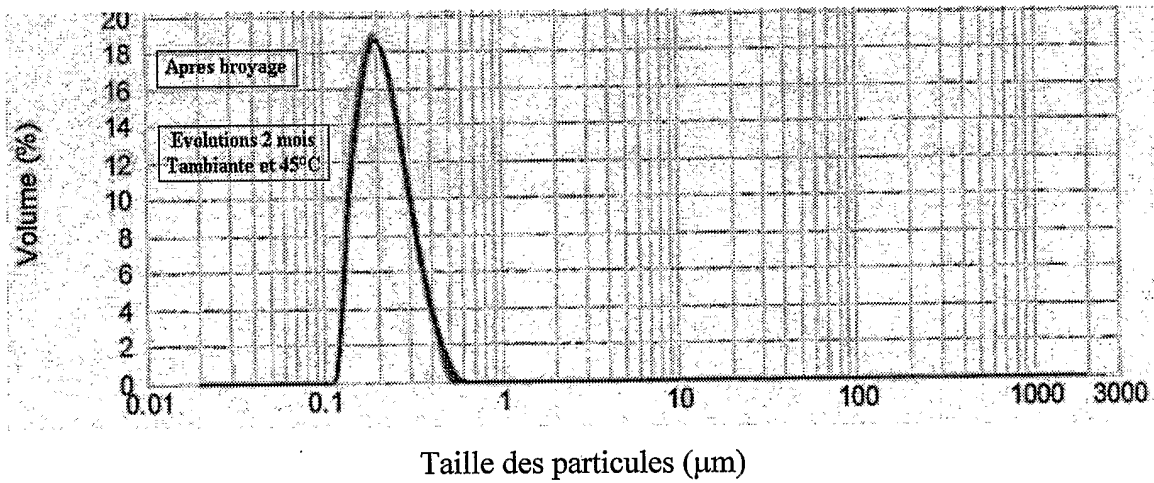


Figure 1B