

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 879 476**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **04 13631**

⑤① Int Cl⁸ : B 01 J 13/16 (2006.01)

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 21.12.04.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 23.06.06 Bulletin 06/25.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I — FR et CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS — FR.

⑦② Inventeur(s) : CHARCOSSET CATHERINE et FESSI HATEM.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : BEAU DE LOMENIE.

⑤④ NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE PARTICULES DONT AU MOINS LA SURFACE PERIPHERIQUE EST DE NATURE POLYMERIQUE, METTANT EN OEUVRE UN REACTEUR MEMBRANAIRE.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de préparation de particules, et en particulier de nanoparticules, dont au moins la partie périphérique est de nature polymérique, à partir d'une première phase A et d'une deuxième phase B liquides au moins partiellement miscibles, la deuxième phase B contenant un précurseur de la partie polymérique de la particule, ledit précurseur étant soluble dans la phase B et au moins partiellement insoluble dans la phase A, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre un réacteur membranaire comportant une membrane poreuse, dans lequel la première phase A, circule tangentiellement à la membrane, et la deuxième phase B traverse les pores de la membrane avant de venir rencontrer la première phase A, pour former les nanoparticules.

FR 2 879 476 - A1



La présente invention est relative à un nouveau procédé mettant en oeuvre un réacteur membranaire, qui permet de préparer des particules comprenant au moins une partie polymérique, et en particulier des particules de taille nanométrique.

Depuis quelques années, les systèmes colloïdaux sont de plus en plus utilisés
5 en agrochimie, en cosmétologie et surtout en pharmacie. Dans ce domaine, les systèmes tels que les liposomes, les microémulsions et les nanoparticules, dont la taille est inférieure au micron sont utilisés comme systèmes thérapeutiques. Ces différentes formes ont été développées pour améliorer les performances des médicaments et véhiculer les principes actifs dans l'organisme vers des cellules
10 cibles afin d'améliorer l'effet thérapeutique et/ou de diminuer l'effet toxique.

La vectorisation des principes actifs est une technique qui a pris un essor considérable et qui a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières années, aboutissant à la conception de diverses formes de particules colloïdales associant une molécule active et un support. Dans le domaine médical notamment, l'utilisation de
15 vecteurs médicamenteux présente en effet l'avantage de pouvoir intervenir sur le processus de distribution du principe actif dans l'organisme et d'en augmenter l'efficacité. La molécule active incorporée dans un matériau support peut être orientée spécifiquement vers la cible à traiter où sa concentration est alors localement élevée. L'efficacité est ainsi accrue, tout en diminuant les doses nécessaires et par là
20 aussi les risques d'effets secondaires par imprégnation d'autres organes.

La présente invention a trait à la préparation de particules et en particulier de nanoparticules de diamètre inférieur à 1000 nm, dont la surface est de nature polymérique. Au sens de l'invention, les nanoparticules polymériques comprennent les nanosphères entièrement polymériques et les nanocapsules comprenant une
25 enveloppe polymérique entourant un cœur liquide ou solide qui peut donc être non polymérique. L'association entre la particule support et le principe actif peut se faire de diverses façons en fonction du type de particules et de l'effet recherché. La molécule active peut être dissoute ou dispersée et encapsulée dans la particule, ou alors elle peut être adsorbée ou fixée en surface de la particule. Dans le premier cas,
30 la libération du principe actif se fera par dissolution du polymère constituant la particule ou sa membrane ou par diffusion à travers ce dernier. La nature et la structure du réseau de polymère et notamment sa porosité jouent alors un rôle

fondamental. Dans le cas d'une liaison en surface, cette dernière doit être réversible pour libérer le principe au niveau de la cible à traiter. Il est également intéressant de modifier la nature du polymère utilisé afin de faire varier des caractéristiques telles que porosité, biodégradabilité, propriétés de transfert, ainsi que la biodisponibilité du principe actif. Dans le cas des « nanosphères », le ou les principes actifs peuvent être piégés et/ou dissous au sein du polymère constitutif de la sphère solide, dans ce cas ils sont donc distribués dans toute la nanosphère ; ou adsorbés ou liés en surface de la nanosphère. Dans le cas des « nanocapsules » le ou les principe(s) actifs sont susceptibles d'être contenus dans le noyau délimité par l'enveloppe polymérique et/ou adsorbés ou liés sur l'enveloppe des vésicules. Les nanocapsules ont ceci d'avantageux sur les nanosphères et les liposomes, qu'elles permettent une meilleure protection des principes actifs incorporés ou encapsulés, de même qu'un meilleur contrôle de leur libération in vivo. En outre, elles permettent l'incorporation de grandes quantités de principes actifs huileux.

Les méthodes de préparation de tels vecteurs colloïdaux sont diverses, chacune d'entre elles permettant l'utilisation de réactifs particuliers et conduisant à un type donné de particules.

Dans le cas de la préparation de nanoparticules dont au moins la partie périphérique est de nature polymérique, on trouve notamment, parmi les techniques traditionnelles de préparation, la nanoprécipitation utilisée, à la fois pour la préparation de nanosphères et de nanocapsules, et la polymérisation interfaciale, en particulier utilisée pour la préparation de nanocapsules.

De nombreux documents de l'art antérieur décrivent ce type de réactions. Dans le cas de la nanoprécipitation, on peut, par exemple citer, le brevet EP 0274961B1 qui décrit un procédé de préparation de nanocapsules, dont la paroi est constituée par une substance polymère **a**, et dont le noyau est constitué par une substance **b**. La première phase liquide est constituée par une solution du polymère **a** dans un solvant ou un mélange de solvants, et contenant la substance **b** en solution ou en dispersion. La seconde phase liquide est constituée essentiellement par un non-solvant ou un mélange de non-solvants de **a** et **b**, additionnée d'un ou de plusieurs tensioactifs ; le solvant ou le mélange de solvants de la première phase étant miscible en toutes proportions au non-solvant ou au mélange de non-solvants de la seconde phase. La

première phase est ajoutée, sous agitation modérée, à la seconde phase, de manière à obtenir une suspension colloïdale de nanocapsules. Le brevet EP 0275796B décrit de façon analogue un procédé de préparation de nanosphères.

5 La polymérisation interfaciale consiste, quant à elle, en une polymérisation de monomères à l'interface d'une émulsion eau dans huile ou huile dans eau. Le polymère se développe en formant une paroi autour des globules de phase hétérogène, ce qui conduit finalement à une enveloppe encapsulant ladite phase hétérogène contenant ou non le principe actif. On produit ainsi une multitude de vésicules en suspension dans la phase continue.

10 La demande de brevet WO 94/15 590, par exemple, décrit des nanocapsules dont le polymère d'enveloppe est constitué par un alkyl-2-cyanopolyacrylate (alkyl = 4-terocetyl-phényl-, 2'-carboxyéthyl-, hexadécyl-). Selon ce procédé, on utilise des monomères alkylcyanoacrylates hydrophiles (ester d'acide cyanoacrylique avec du polyéthylène glycol) ou lipophiles (hexadécyl-2-cyanoacrylate) et on met en oeuvre
15 des systèmes mono ou biphasiques. Dans les systèmes monophasiques, le principe actif constitue lui-même la phase dispersée servant de support à la polymérisation qui conduit aux nanocapsules. Dans les systèmes biphasiques faisant intervenir deux liquides non miscibles l'un à l'autre, le principe actif est contenu dans l'une des phases, l'ensemble formant la phase dispersée de l'émulsion, siège de la
20 polymérisation interfaciale.

La demande de brevet WO 01/68235 décrit un procédé de préparation de nanocapsules dont la paroi est constituée par un polymère obtenu par polycondensation de deux monomères α et β et dont le coeur est constitué d'une substance c . La première phase liquide est constituée par une solution de monomère
25 α dans un solvant ou un mélange de solvants, et contenant un ou plusieurs agent(s) tensioactif(s) ainsi que la substance c en solution ou en suspension. La seconde phase liquide est constituée par un non-solvant ou un mélange de non-solvants de α et du polymère résultant de la polymérisation de α et β additionnée d'un ou de plusieurs tensioactifs et contenant le monomère β . Le solvant ou le mélange de solvants de la
30 première phase étant miscible en toutes proportions au non-solvant ou au mélange de non-solvants de la seconde phase. La première phase est ajoutée, sous agitation modérée, à la seconde phase, de manière à obtenir une suspension colloïdale de

nanocapsules.

Toutes ces méthodes donnent entière satisfaction à l'échelle du laboratoire : elles permettent d'obtenir des particules de différentes dimensions, et en particulier de dimension nanométrique, avantageusement d'un diamètre inférieur à 800 nm, 5 préférentiellement à 600 nm, et de préférence compris entre 100 et 500 nm, présentant une bonne homogénéité, isodispersité et stabilité dans le temps. Néanmoins, toutes ces méthodes, dans lesquelles la mise en contact des deux phases et leur mélange se fait par agitation mécanique, ne permettent pas de préparer des quantités importantes, qui sont nécessaires à une production industrielle. De plus, ces 10 méthodes ne sont pas adaptées à une production en continu.

L'un des objectifs essentiels de la présente invention est donc de fournir un procédé de préparation de particules, et en particulier de nanoparticules, qui soit aisé et rentable à mettre en oeuvre à l'échelle industrielle. En particulier, la présente invention se propose de fournir un procédé de production de particules, et en 15 particulier de nanoparticules, dont au moins la partie périphérique est de nature polymérique, qui permette une production en continu.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir un procédé de préparation de particules, et en particulier de nanoparticules, qui soit industrialisable, et qui permette un contrôle de la taille des nanoparticules obtenues, et en particulier 20 qui permette l'obtention de nanoparticules d'un diamètre inférieur à 800 nm, préférentiellement à 600 nm, et de préférence compris entre 100 et 500 nm.

Dans ce contexte, la présente invention a pour objet un procédé de préparation de particules, et en particulier de nanoparticules, dont au moins la partie périphérique est de nature polymérique, à partir d'une première phase **A** et d'une deuxième phase 25 **B** liquides au moins partiellement miscibles, la deuxième phase **B** contenant un précurseur de la partie polymérique de la particule, ledit précurseur étant soluble dans la phase **B** et au moins partiellement insoluble dans la phase **A**, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre un réacteur membranaire comportant une membrane poreuse, dans lequel la première phase **A**, circule tangentiellement à la membrane, et la 30 deuxième phase **B** traverse les pores de la membrane avant de venir rencontrer la première phase **A**, pour former les nanoparticules.

La description qui suit, en référence aux figures annexées va permettre de

mieux comprendre l'invention.

La **figure 1** illustre, schématiquement, le procédé selon l'invention au niveau de la membrane poreuse.

La **figure 2** représente un dispositif de mise en œuvre du procédé conforme à l'invention.

Le procédé selon l'invention permet la fabrication, en grande quantité, de particules notamment, de diamètre inférieur ou égal à 500 μm , et en particulier de nanoparticules, dont au moins la partie périphérique est de nature polymérique. Par nanoparticules, on entend des particules de forme sphérique, de diamètre inférieur à 1 microns, en particulier inférieur à 800 nm, préférentiellement à 600 nm, et de préférence compris entre 100 et 500 nm. Dans la suite de la description, on utilisera indifféremment, le terme « particule », ou « nanoparticule », en sachant que l'invention est plus particulièrement destinée à la production de nanoparticules, telles que définies ci-dessus.

Comme indiqué précédemment, l'expression « nanoparticules dont au moins la partie périphérique est de nature polymérique » désigne les nanocapsules (enveloppe polymérique autour d'un cœur liquide ou solide) et les nanosphères (structure polymérique homogène). Les méthodes de préparation de nanoparticules sont classées en deux catégories : les méthodes de préparation avec des polymères préformés, comme la nanoprécipitation, et les méthodes de préparation avec une réaction de polymérisation, comme la polymérisation interfaciale.

Dans le cadre de l'invention, la préparation des nanoparticules va être réalisée en utilisant un réacteur membranaire comportant une membrane poreuse. Le nouveau procédé de fabrication de nanoparticules selon l'invention utilise une membrane poreuse pour l'introduction sous pression d'une phase **B** qui traverse les pores d'une membrane poreuse pour arriver dans une phase **A** qui circule tangentiellement de l'autre côté de la membrane, comme cela est illustré **figure 1**.

Par membrane, on entend de préférence un élément poreux homogène sur toute son épaisseur, c'est notamment le cas des membranes de nature polymérique et des supports céramiques. Il pourrait également être envisagé d'utiliser une membrane céramique non homogène sur son épaisseur, constituée d'un support et d'une couche séparatrice.

Le diamètre moyen maximum de pores adapté pour la préparation de particules conformes à l'invention est, de préférence, compris entre 1 nm et 10 μm , et préférentiellement compris entre 10 nm et 1 μm , dans le cas de la préparation de nanoparticules.

5 Dans le cas d'une membrane comportant un support et une couche séparatrice, c'est le diamètre de pore de la couche séparatrice qui est déterminant. Cette couche séparatrice se trouvera en contact avec la phase **A** qui circulera tangentiellement à la surface de cette dernière.

Toute forme de membrane peut être envisagée : des membranes planes, des
10 membranes tubulaires comportant un ou plusieurs canaux de circulation, le long desquels circule la phase **A**.

Le procédé selon l'invention peut être mis en œuvre avec tout type de méthodes mettant en œuvre au moins deux phases, et avantageusement seulement deux phases, qui permet de préparer des particules, et en particulier des
15 nanoparticules, qui sont de nature polymérique, au moins sur leur partie périphérique. On pourra notamment se référer aux documents EP 0274961B, EP 0275796B, WO 94/15 590, WO 01/68235 qui décrivent en détail certaines de ces méthodes, que l'homme du métier pourra mettre en œuvre dans l'invention.

Au sens de l'invention, l'on applique une pression sur une phase **B**, en la
20 plaçant par exemple dans un récipient sous pression, de façon à la faire passer à travers les pores d'une membrane. La pression appliquée sur la phase **B** peut être choisie : elle est élevée et peut atteindre, par exemple, 6 bar, afin de permettre le passage de la phase **B** à travers la membrane. La phase **B** contient un précurseur, qui peut être le polymère **P₁** qui va lui-même constituer, après précipitation, la
25 nanoparticule ou l'enveloppe de la nanoparticule, ou bien un monomère **M₁** qui va le plus souvent copolymériser avec un monomère contenu dans la phase **A**, pour former la nanoparticule ou l'enveloppe de la nanoparticule. Ce polymère **P₁** ou monomère **M₁** est en solution, au sein de la phase **B**, dans un solvant ou mélange de solvants **S₁** dans lequel le polymère ou monomère est soluble et qui favorise le passage dudit
30 polymère ou monomère, à travers les pores de la membrane, grâce à des tensions superficielles très favorables.

La phase **A** circule tangentiellement à la surface de la membrane avec une

vitesse de circulation que l'on peut également choisir. Le polymère P_1 ou monomère M_1 qui est en solution dans le solvant S_1 de la phase **B** est au moins partiellement insoluble dans la phase **A** et dans le mélange des phases **A** + **B**. La réaction de nanoprecipitation du polymère ou de polymérisation interfaciale se produit entre les gouttelettes de la phase **B** formée par passage à travers les pores de la membrane et la phase **A**. Les pores de la membrane constituent, en effet, un réseau de pores interconnectés qui permettent d'amener la phase **B** dans la phase **A** sous la forme de gouttelettes. Le mélange entre les deux phases se fait grâce à l'écoulement tangentiel de la phase **A**. L'écoulement tangentiel de la phase **A** entraîne également les nanoparticules formées évitant ainsi le colmatage des pores de la membrane.

Dans le cas où la phase **B**, contient un polymère P_1 en solution dans le solvant (ou mélange de solvants) S_1 , la phase **A** est, quant à elle constituée d'un solvant S_2 .

Dans le cas où la phase **B** contient un monomère M_1 , la phase **A** comprend alors, en solution dans le solvant S_2 , le plus souvent, un monomère M_2 différent du monomère M_1 . Le solvant S_2 est un non solvant du monomère M_1 , et du polymère formé avec M_1 et M_2 .

Dans le cas où l'on souhaite former une nanocapsule dont le cœur serait constituer par une huile, la phase **B** contient, en plus, une huile **H**. Dans tous les cas, la phase **B** peut contenir une ou plusieurs substances **S**. Dans les cas où la phase **B** contient une huile **H**, cette dernière doit être au moins partiellement insoluble dans la phase **A**. De plus, la substance **S** et l'huile **H** seront avantageusement choisies de façon à ce que l'huile **H** soit soluble dans le solvant S_1 et la substance **S** soit soluble ou dispersible dans ce solvant S_1 et également dans l'huile **H** (lorsqu'une telle huile est présente).

Pour les notions de solubilité, miscibilité, on pourra se référer, par exemple, aux Techniques de l'Ingénieur, Ref J2152. Au sens de l'invention, quand, on dit qu'une phase est miscible avec une autre phase, il faut comprendre que c'est leur solvants qui sont miscibles. De même, lorsque l'on dit qu'un composé est soluble ou insoluble dans une phase, il faut comprendre qu'il est soluble ou insoluble dans le solvant de cette phase.

Dans tous les cas, la phase **A** contient un solvant ou mélange de solvants S_2 , auquel peut être additionné un ou plusieurs tensioactifs T_2 et de la phase **B** contient

un solvant ou mélange de solvants S_1 , auquel peut être additionné un ou plusieurs tensioactifs T_1 . Les tensioactifs T_1 et T_2 ne sont pas nécessaires pour la formation des nanoparticules, mais servent à stabiliser la dispersion obtenue.

5 Bien entendu, les solvants des phases **A** et **B** ne doivent pas être réactifs avec les composés présents dans chacune des phases. De plus, les solvants seront présents dans chacune des phases en une proportion choisie pour obtenir des phases relativement fluides, de façon à permettre leur circulation dans le dispositif et leur passage dans la membrane. En particulier, le solvant S_1 pourra constituer de 50 à 99 % du volume de la phase **B**, de préférence entre 70 et 95 %.

10 Avantagement, la première phase **A** est une phase aqueuse, de préférence de l'eau ou un solvant non aqueux hydrophile, dans laquelle on utilise comme agent tensioactif un ou plusieurs agents(s) tensioactifs(s) T_2 ioniques et/ou non ioniques, de préférence ceux dont la balance hydrophile/lipophile est élevée parmi ceux mentionnés ci-dessous.

15 Dans la mesure où les conditions de solubilité, d'insolubilité, de miscibilité et de non réactivité sont remplies, le solvant ou le mélange de solvants S_1 de la phase **B** peut constituer de 10 à 90 % du volume du mélange final, de préférence entre 25 à 50 %.

20 Le solvant ou le mélange de solvants S_1 de la deuxième phase **B** est avantagement un solvant organique ou un mélange de solvants organiques, de sorte que la première phase **A** constituera la phase aqueuse, et le solvant ou le mélange de solvants S_1 de la seconde phase **B** constitueront la phase organique.

25 Selon un autre aspect du procédé selon l'invention, on peut également utiliser deux phases organiques ou deux phases aqueuses dans la mesure où sont remplies les conditions de solubilité, miscibilité et non réactivité telles que la solubilité du monomère M_1 ou du polymère P_1 dans le solvant ou le mélange de solvants S_1 de la seconde phase **B**, d'insolubilité du monomère M_1 ou du polymère P_1 dans le solvant ou le mélange de solvants S_2 de la première phase **A**, de miscibilité du solvant ou du mélange de solvants S_1 de la seconde phase **B** et du solvant ou du mélange de solvants S_2 de la première phase **A**. Les solvants seront, de préférence, volatils, pour
30 faciliter leur élimination ultérieure, si besoin, une fois la suspension colloïdale formée.

Selon un aspect préféré du procédé, la phase **B** contient un solvant organique. On peut alors utiliser comme agent tensioactif un ou plusieurs agents(s) tensioactif(s) amphotères et/ou non ioniques, de préférence, ceux dont la balance hydrophile/lipophile est basse parmi ceux mentionnés ci-dessous.

5 De façon avantageuse, le solvant ou le mélange de solvants S_1 de la seconde phase **B** peut être, par exemple, un solvant organique, de préférence volatil, choisi parmi une cétone inférieure (acétone, méthyléthylcétone, etc...), un hydrocarbure léger ou un mélange d'hydrocarbures légers (hexane, etc...), un hydrocarbure léger chloré (chloroforme, chlorure de méthylène), et d'autres solvants usuels tels que
10 l'acétonitrile, le dioxane, le tétrahydrofurane, etc..., et leurs mélanges.

Le solvant (ou mélange de solvants) S_1 de la phase **B** est toujours choisi, de façon à être, au moins partiellement miscible, de préférence totalement miscible, avec le solvant (ou mélange de solvants) S_2 de la phase **A**.

La phase **B** contient toujours un précurseur polymérique de la particule : soit
15 un polymère P_1 qui va précipiter, à l'interface des phases **A** et **B**, soit un monomère M_1 qui le plus souvent donnera lieu à une réaction de polymérisation avec un autre monomère M_2 présent dans la phase **A**. L'important est que le polymère P_1 ou le monomère M_1 soit suffisamment soluble (au moins partiellement et de préférence totalement soluble) dans le solvant S_1 de la phase **B** et suffisamment insoluble (au
20 moins partiellement et de préférence totalement insoluble) dans le solvant S_2 de la phase **A**.

Le procédé selon l'invention peut être adapté à divers polymères P_1 , aussi bien un polymère synthétique, par exemple l'acide poly(d,l)lactique (PLA), un polymère hémisynthétique comme, par exemple, l'acétate butyrate de cellulose,
25 l'éthylcellulose, le phtalate d'hydroxyméthylpropylcellulose (HPMCP), qu'un polymère naturel, par exemple, la gélatine et la gomme arabique.

De nombreux autres polymères peuvent être utilisés, par exemple : l'acéto-phthalate de polyvinyle, l'acéto-phthalate de cellulose; des dérivés maléiques (par ex. "Gantrez"); les copolymères d'acide acrylique et d'acrylates et les polymères
30 acryliques (par ex. Eudragit TM); l'acide polylactique d ou l, et (d,l); les copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique, polypeptides, glycolides (dérivés de propiolactone, butyrolactone, pivalolactone epsilon -caprolactone, etc); les

polymères obtenus à partir d'esters cycliques des acides hydroxybutyrique, hydroxyisobutyrique, hydroxyméthylvalérique, phényl-lactique, hydroxyéthylbutyrique; le poly bêta malate de benzyle; les copolymères de l'acide malique et du malate de benzyle; un copolymère polyvinylpyrrolidone-acétate de vinyle réticulé, les polycyanoacrylates d'alkyle; les poly (éthylène-vinylacétate); les polymères hydrosolubles comme la méthylcellulose ; les oligomères (styrène allyl alcool), etc.

Dans le cas où une réaction de polymérisation est mise en œuvre, divers couples de monomères (M_1 , M_2) peuvent être utilisés pour former différents types de polymères selon l'application envisagée, par exemple le polyamide, polyurée, polyuréthane, polyester, polycarbonate, polysulfonate, polysulfonamide, etc. Il est également possible d'utiliser un même monomère pour former le polymère : c'est par exemple le cas si l'on utilise un cyanoacrylate. Dans ce cas, le monomère sera présent dans la phase **B**.

Dans un aspect préféré, le monomère M_1 est choisi parmi les dichlorures d'acides et les diisocyanates. Des monomères M_1 particulièrement préférés sont le chlorure de téréphtaloyle, le chlorure de sébacolyle, le toluylène-2,4-diisocyanate et l'hexaméthylène diisocyanate.

Selon un autre aspect préféré de l'invention, le monomère M_2 est une diamine ou une triamine, par exemple la triéthylène triamine, la diéthylène diamine ou l'hexaméthylène diamine, un dérivé de glycol, ou encore un acide aminé comme la lysine, l'arginine ou un oligomère de protéines.

Avantageusement, dans le cas où l'on utilise un couple de monomères, la concentration du monomère M_1 dans le solvant ou le mélange de solvants de la seconde phase **B** est comprise entre 0,01 et 20 % en poids de préférence entre 0,1 et 10 % et plus préférentiellement entre 0,2 et 5 %. La concentration du monomère M_2 dans le solvant ou le mélange de solvants de la première phase **A** peut également être comprise entre 0,05 et 50 % en poids de préférence entre 0,5 et 40 % et plus préférentiellement entre 1 et 25%. De façon avantageuse, la concentration du monomère M_2 est en excès d'au moins 5 fois en nombre de moles par rapport à la concentration du monomère M_1 .

Dans le cas où l'on utilise deux monomères M_1 et M_2 dans chacune des phases, le choix des solvants S_1 et S_2 est, de préférence, fait de façon à ce que dans la phase **B**, le monomère soit en solution dans le solvant (ou mélange de solvants) S_1 et que dans la phase **A**, le monomère M_2 soit en solution dans le solvant (ou mélange de solvants) S_2 et enfin que le solvant S_2 de la phase **A** soit un non solvant du monomère M_1 .

Dans le cas où une huile **H** est introduite dans la phase **B**, celle-ci se trouve en suspension ou en solution dans le solvant S_1 , par contre le solvant S_2 est un non solvant de l'huile **H**. Cette huile est destinée à former le coeur des nanocapsules produites. L'huile **H** peut être n'importe quelle substance soluble ou dispersible dans le solvant ou le mélange de solvants choisis. En particulier, l'huile **H** peut être une huile végétale ou minérale, ou toute substance huileuse, par exemple l'huile d'olive, le benzoate de benzyle, le myristate d'isopropyle, des glycérides d'acides gras (par exemple un Miglyol®), l'huile d'amande douce, la vitamine E, la vitamine A, ou le parsol® MCX.

La phase **B** peut également contenir une substance **S**, en suspension ou en solution dans le solvant ou mélange de solvant S_1 . Cette substance **S** va alors être répartie au sein de la nanoparticule : soit au sein du polymère, dans le cas d'une nanosphère homogène, soit dans le coeur de la nanocapsule.

La substance **S** peut être une huile telle que définie ci-dessus, une substance biologiquement active, par exemple une molécule utilisable comme principe actif de médicament ou comme précurseur d'un principe actif de médicament, ou encore un produit de contraste ou un réactif biologique. La substance **S** peut également être un pigment, une encre, un lubrifiant, un agent de traitement de surface. On peut également utiliser en tant que substance **S** un mélange des substances ci-dessus, par exemple une huile contenant une ou plusieurs d'entre elles de ces substances en solution ou en suspension.

Il est également possible de fixer ultérieurement une substance par adsorption à la surface des nanoparticules préparées selon le procédé de l'invention, par simple addition à la suspension colloïdale de la substance, éventuellement après concentration.

L'association entre le matériau support et le principe actif peut se faire de diverses façons en fonction du type de particules et de l'effet recherché. La molécule active peut être dissoute, dispersée ou encapsulée dans la particule, ou alors elle peut être adsorbée ou fixée en surface de la particule. Dans le premier cas, la libération du principe actif se fera par dissolution du polymère constituant la particule ou sa membrane ou par diffusion à travers ce dernier. La nature et la structure du réseau de polymère et notamment sa porosité jouent alors un rôle fondamental. Dans le cas d'une liaison en surface, cette dernière doit être réversible pour libérer le principe au niveau de la cible à traiter. Il est également intéressant de modifier la nature du polymère utilisé afin de faire varier des caractéristiques telles que porosité, biodégradabilité, propriétés de transfert, ainsi que la biodisponibilité du principe actif.

Les agents tensioactifs utilisés peuvent être des agents tensioactifs naturels, ou des agents tensioactifs synthétiques ioniques, non ioniques ou amphotères. En tant qu'agents tensioactifs ioniques, on utilisera par exemple le laurylsulfate de sodium. En tant qu'agents tensioactifs non ioniques, et selon la phase dans laquelle ils seront mis en oeuvre, on utilisera de préférence des agents tensioactifs dont la balance hydrophile/lipophile ou « HLB » (de l'anglais hydrophilic/lipophilic balance) est élevée tels que, par exemple, les dérivés de sorbitanne polyoxoéthylénés (de type Tween®), de copolymères d'oxyde d'éthylène et de propylène (de type Pluronic®) ou des éthers d'alcools gras et de polyoxoéthylène glycol ou au contraire des agents tensioactifs dont la balance hydrophile/lipophile est basse, tels que les dérivés de sorbitanne (de type Span®). En tant qu'agents tensioactifs amphotères, on utilisera par exemple la lécithine d'oeuf ou de soja ou ses dérivés purifiés.

Dans chacune des phases **A** et **B**, l'agent tensioactif ou le mélange d'agents tensioactifs est, préférentiellement, présent à raison de 0,001 à 10 % en poids, de préférence de 0,01 à 1 % en poids.

Le procédé selon l'invention permet de préparer à grande échelle des particules qui sont stables au cours de leur fabrication, homogènes et stables au cours du temps. En sortie du réacteur membranaire, les solvants des différentes phases **A** et **B** peuvent être au moins pour partie, éliminés par évaporation sous pression réduite ou par une méthode de dessiccation appropriée ou encore par ultrafiltration tangentielle,

cette dernière technique permettant également d'éliminer les éventuels monomères résiduels. Il est alors possible d'obtenir une suspension colloïdale de concentration voulue en nanoparticules ou d'obtenir une poudre de nanoparticules.

La taille des particules obtenues est contrôlée par un choix approprié des paramètres liés à la membrane et des paramètres du procédé. En particulier, l'homme du métier sera à même de choisir, en fonction de la dimension souhaitée, d'une part le matériau de la membrane mise en oeuvre et d'autre part sa porosité et son diamètre de pores. Différents types de membranes peuvent être utilisées : des membrane céramiques, minérales ou organiques par exemple. Egalement, une large gamme de diamètre de pores peut être utilisée : des membranes de nanofiltration qui présentent un diamètre de pores inférieur à 1 nm, des membranes d'ultrafiltration qui présentent un diamètre de pores de 1 à 100 nm ou des membrane de microfiltration qui présentent un diamètre de pores de 0,1 à 10 μm . Le choix des membranes mises en oeuvre va jouer sur la taille (d) des particules obtenues et sur le flux (J) de la phase organique **B**. Bien entendu, afin d'obtenir des particules de taille homogène, on utilisera des membranes dont le diamètre de pores est le plus homogène possible.

Il est également possible, pour contrôler la taille des particules obtenues, de jouer sur les paramètres du procédé qui sont la pression (P) de la phase organique **B** et la vitesse de circulation tangentielle (U) de la phase aqueuse **A**. Une large gamme de pression et de vitesse tangentielle peut être envisagée. Typiquement, une pression de 0,1 bar à 50 bar, de préférence de 0,3 à 15 bar, pour la phase organique sera utilisée. En général, une vitesse tangentielle de 0,001 à 20 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, de préférence de 0,01 à 10 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, pour la phase aqueuse **A** sera utilisée.

Par ailleurs, il est possible de jouer sur la longueur de la membrane, ou plus généralement sur la surface membranaire traversée par la phase **B**, pour augmenter le rendement de production.

Il est également possible de disposer plusieurs réacteurs ou modules membranaires en parallèle.

Au vu de ce qui précède, il apparaît que le procédé selon l'invention, malgré sa simplicité, est adapté à différents types de réaction et à la préparation de différents types de particules polymériques. De plus, il permet de préparer des volumes importants en continu et est donc parfaitement adapté à une industrialisation. Le

procédé selon l'invention présente une très bonne adaptabilité, il permet d'ajuster la taille des particules. Par exemple, pour diminuer la taille des particules obtenues, on pourra diminuer la concentration de monomères ou de polymère et/ou augmenter la vitesse tangentielle de circulation de la phase **A**.

5 Les exemples qui suivent permettent d'illustrer l'invention mais n'ont aucun caractère limitatif.

Exemple 1

Le montage expérimental utilisé dans cet exemple est représenté sur la **Figure 2**. Il comprend :

- 10 - un premier récipient pressurisé **1** contenant la phase organique **B** et relié à une bouteille **2** d'azote et équipé d'un manomètre **3**,
- un deuxième récipient **4**, contenant la phase aqueuse **A**, équipé d'un agitateur **5** et reliée à une pompe **6**,
- un module de filtration tangentielle **7** équipé de deux manomètres **8** et **9**
- 15 et d'une vanne **10**, relié au premier et au deuxième récipient de façon à ce que la phase **A** s'écoule tangentiellement à la membrane et la phase **B** traverse la membrane pour rejoindre la phase **A**. Le montage est réalisé en circuit fermé, c'est-à-dire qu'en sortie de la membrane, la suspension colloïdale est re-mélangée à la phase **A**. Il pourrait
- 20 également être envisagé de réaliser le montage en circuit ouvert et de mettre en sortie de la membrane un circuit d'évacuation vers un autre récipient, l'écoulement pouvant être contrôlé par une vanne.

La réaction testée est la réaction de polymérisation interfaciale.

25 La phase organique **B** est composée de 600 ml d'acétone, de 1,2 g de Span 80, de 6 g de laurate d'hexyle, et de 3,3 g de chlorure de sébacoyl, et la phase aqueuse **A** de 1,2 l d'eau 2,04 g de Tween 20 et 19,65 g de DETA. Les membranes utilisées sont des membranes Kerasep (Orelis, France) de diamètre de pores 0,1 μm , 150 000 daltons et 1 000 daltons. La surface membranaire utile est de $7,5 \cdot 10^{-3} \text{ m}^2$. La préparation est évaluée en terme de diamètre moyen de particules, mesuré sur un

30 Zetasizer (France), et du flux de phase organique.

Les résultats obtenus sont reportés dans le **Tableau 1**. Les flux de phase organique sont élevés (jusqu'à $1,6 \text{ m}^3/\text{h.m}^2$), ce qui confirme les potentialités de ce

procédé pour une application industrielle. Le diamètre moyen des particules peut être modifié par le choix de la taille des pores de la membrane (diamètre moyen entre 360 et 260 nm).

5 **Tableau 1**

Essai	Membrane	Pression (bar)	Diamètre des particules (nm)	Flux de la phase organique ($\text{m}^3/\text{h.m}^2$)
1	0,1 μm	3	360	1,6
2	150 000 daltons	3	337	1,1
3	150 000 daltons	1,2	335	0,7
4	1000 daltons	3	264	0,05

Exemple 2

La réaction testée est la réaction de nanopréciipitation. Le montage expérimental est identique a celui représenté sur la **Figure 2**.

10 La phase organique (**B**) est composée de 600 ml d'acétone, de 15 g de polycaprolactone, et la phase aqueuse (**A**) de 1,2 l d'eau et de 2,04 g Tween 20. Les membranes utilisées sont des membranes Kerasep (Orelis, France) de diamètre de pores 0,1 μm , 150 000 daltons et 1 000 daltons. La surface membranaire utile est de $7,5 \cdot 10^{-3} \text{ m}^2$.

15 Les résultats obtenus sont reportés dans le **Tableau 2**. Les flux de phase organique sont de nouveau élevés (jusqu'à $1,6 \text{ m}^3/\text{h.m}^2$), ce qui confirme les potentialités de ce procédé pour une application industrielle. Le diamètre moyen des particules peut être également modifié par le choix de la taille de pores de la membrane (diamètre moyen entre 312 et 264 nm).

Tableau 2

Essais	Membrane	Pression (bar)	Diamètre des particules (nm)	Flux phase organique ($\text{m}^3/\text{h.m}^2$)
5	0,1 μm	3	312	1,6
6	150 000 daltons	3	294	0,40
7	1 000 daltons	3	264	0,03

5

10

REVENDEICATIONS :

1 - Procédé de préparation de particules, et en particulier de nanoparticules, dont au moins la partie périphérique est de nature polymérique, à partir d'une première phase **A** et d'une deuxième phase **B** liquides au moins partiellement miscibles, la
5 deuxième phase **B** contenant un précurseur de la partie polymérique de la particule, ledit précurseur étant soluble dans la phase **B** et au moins partiellement insoluble dans la phase **A**, caractérisé en ce qu'il met en œuvre un réacteur membranaire comportant une membrane poreuse, dans lequel la première phase **A**, circule tangentiellement à la membrane, et la deuxième phase **B** traverse les pores de la
10 membrane avant de venir rencontrer la première phase **A**, pour former les nanoparticules.

2 - Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce que le précurseur de la partie polymérique est un polymère **P₁**, qui va précipiter lorsque la phase **B**, sous forme de gouttelettes, pénètre dans la phase **A**, après avoir traversé la
15 membrane.

3 - Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce que le précurseur de la partie polymérique est un monomère **M₁**, qui va copolymériser avec un monomère **M₂** contenu dans la phase **A**, lorsque la phase **B**, sous forme de gouttelettes, pénètre dans la phase **A**, après avoir traversé la membrane.

20 4 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que les nanoparticules formées sont des nanosphères de structure polymérique homogène.

5 5 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que les nanoparticules formées sont des nanocapsules constituées d'un cœur liquide et d'une enveloppe polymérique.
25

6 - Procédé de préparation selon la revendication précédente caractérisé en ce que la phase **B** contient une huile **H** en solution ou en suspension dans le solvant ou mélange de solvants de la phase **B**, qui va former le cœur des nanocapsules obtenues.

30 7 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la phase **A** est une phase aqueuse.

8 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la phase **B** est une phase organique.

9 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la phase **B** contient une substance **S** en solution ou en suspension dans le solvant ou mélange de solvants de la phase **B**, de préférence choisie parmi un principe actif de médicament, un produit de contraste, un réactif biologique, un pigment, une encre, un lubrifiant, un agent de traitement de surface.

10 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que les particules formées présentent un diamètre inférieur à 600 nm, préférentiellement à 500 nm, et de préférence compris entre 200 et 350 nm

11 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la membrane utilisée présente un diamètre de pores compris entre 1 nm et 10 μm , de préférence compris entre 10 nm et 1 μm .

12 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'une pression de 0,1 bar à 50 bar, de préférence de 0,3 à 15 bar, est appliquée sur la phase **B**.

13 - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la phase **A** circule le long de la membrane, à une vitesse tangentielle de 0,001 à 20 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, de préférence de 0,01 à 10 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$.

1/1

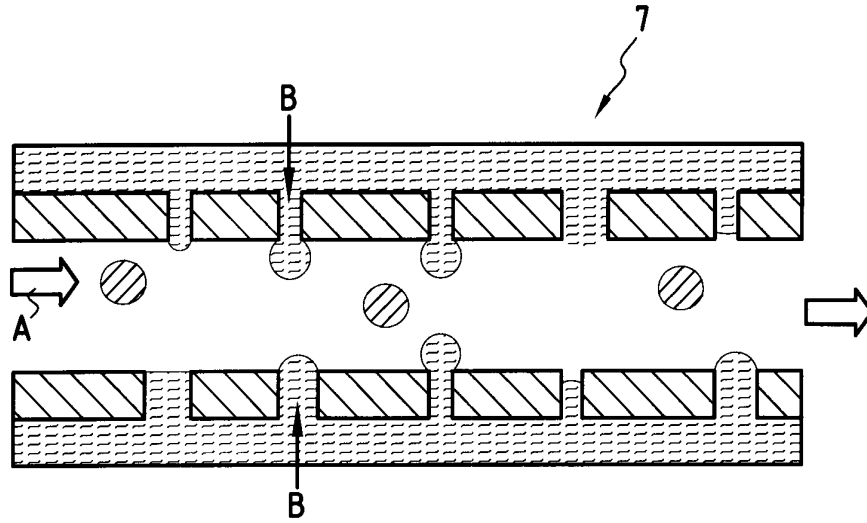


FIG. 1

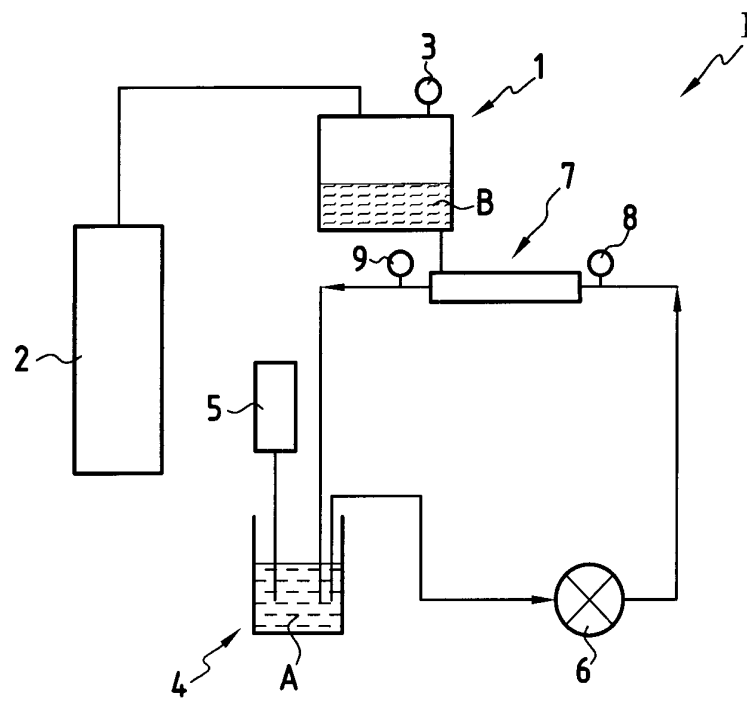


FIG. 2



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 659281
FR 0413631

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		
Y	US 2003/176282 A1 (SEEHAFER TROY RONALD ET AL) 18 septembre 2003 (2003-09-18) * page 2, alinéa 25 - alinéa 28 * * page 3, alinéa 32 * * page 3, alinéa 37 * * page 6, alinéa 82 - alinéa 88; figures * -----	1,5-9	B01J13/16
D,Y	EP 0 274 961 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 20 juillet 1988 (1988-07-20) * le document en entier * -----	1,5-9	
A		2-4,10	
D,Y	WO 01/68235 A (UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I; MONTASSER, IMED; FESSI, HATEM; BRIAN) 20 septembre 2001 (2001-09-20) * page 8, ligne 3 - page 9, ligne 5; revendications * -----	1,5-9	
A	US 5 376 347 A (IPPONMATSU ET AL) 27 décembre 1994 (1994-12-27) * colonne 7, ligne 43 - colonne 8, ligne 35; figures * -----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			B01J
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 août 2005		Van Belleghem, W	
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	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0413631 FA 659281**

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 17-08-2005

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
US 2003176282 A1	18-09-2003	CA 2470376 A1	25-09-2003
		EP 1490167 A2	29-12-2004
		JP 2005519749 T	07-07-2005
		WO 03078043 A2	25-09-2003
		US 2005158547 A1	21-07-2005
EP 0274961 A	20-07-1988	FR 2608942 A1	01-07-1988
		AT 74025 T	15-04-1992
		CA 1293170 C	17-12-1991
		DE 3777793 D1	30-04-1992
		EP 0274961 A1	20-07-1988
		ES 2031529 T3	16-12-1992
		GR 3004198 T3	31-03-1993
		JP 1960935 C	10-08-1995
		JP 6093998 B	24-11-1994
		JP 63232840 A	28-09-1988
		US 5049322 A	17-09-1991
US 5174930 A	29-12-1992		
WO 0168235 A	20-09-2001	FR 2806005 A1	14-09-2001
		AU 4075401 A	24-09-2001
		EP 1263525 A1	11-12-2002
		WO 0168235 A1	20-09-2001
		JP 2003526503 T	09-09-2003
		US 2003059473 A1	27-03-2003
US 5376347 A	27-12-1994	JP 3051945 B2	12-06-2000
		JP 5023565 A	02-02-1993
		DE 69228779 D1	06-05-1999
		DE 69228779 T2	09-12-1999
		DK 528201 T3	18-10-1999
		EP 0528201 A2	24-02-1993