

**WO 2011/012813 A1**

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

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle**  
Bureau international



**(10) Numéro de publication internationale**

**WO 2011/012813 A1**

**PCT**

**(51) Classification internationale des brevets :**  
**B01J 13/18 (2006.01)**

**(74) Mandataires :** GOULARD, Sophie et al.; Cabinet Sueur & L'Helgoualch, Le Centralis, 63 avenue du Général Leclerc, F-92340 Bourg-la-Reine (FR).

**(21) Numéro de la demande internationale :**

PCT/FR2010/051604

**(81) États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

**(22) Date de dépôt international :**

28 juillet 2010 (28.07.2010)

**(25) Langue de dépôt :**

français

**(26) Langue de publication :**

français

**(30) Données relatives à la priorité :**

0955417 31 juillet 2009 (31.07.2009) FR

**(84) États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(71) Déposant** (pour tous les États désignés sauf US) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75016 Paris (FR).

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))



**(54) Title :** CORE-SHELL MATERIAL, METHOD FOR PREPARING SAME, AND USE THEREOF FOR THE THERMOSTIMULATED GENERATION OF SUBSTANCES OF INTEREST

**(54) Titre :** MATERIAU CŒUR ECORCE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION POUR LA DELIVRANCE THERMOSTIMULEE DE SUBSTANCES D'INTERET

**(57) Abstract :** The present invention relates to a material in the form of solid particles consisting of a continuous shell including at least one silica oxide, said shell confining at least one oil phase, said material being characterized in that said oil phase is solid at the storage temperature of said material and predominantly contains a crystallizable oil that has a melting temperature ( $T_f$ ) of less than 100°C and at least one substance of interest, and in that the diameter of the particles varies from 1 µm to 1 cm. The invention also relates to a method for preparing said material, to the use thereof for the thermostimulated generation of active substances, as well as to compositions containing same.

**(57) Abrégé :** La présente invention est relative à un matériau se présentant sous forme de particules solides constituées d'une enveloppe continue comprenant au moins un oxyde de silice, ladite enveloppe emprisonnant au moins une phase grasse, ledit matériau étant caractérisé en ce que ladite phase grasse est solide à la température de stockage dudit matériau et comprend majoritairement une huile cristallisable ayant une température de fusion ( $T_f$ ) inférieure à 1000C et au moins une substance d'intérêt, et en ce que le diamètre des particules varie de 1 µm à 1 cm. L'invention est également relative à un procédé de préparation dudit matériau, à son utilisation pour la délivrance thermostimulée de substances actives, ainsi qu'aux compositions le renfermant.

## **MATERIAU CŒUR ECORCE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION POUR LA DELIVRANCE THERMOSTIMULEE DE SUBSTANCES D'INTERET**

La présente invention est relative à un matériau constitué d'une enveloppe de silice renfermant un cœur de cire, à son procédé de préparation, à son utilisation pour la délivrance thermostimulée de substances actives, ainsi qu'aux compositions renfermant un tel matériau.

Il peut être utile d'encapsuler des molécules d'intérêt telles que des médicaments, des colorants, des pigments, des réactifs, des parfums, des pesticides, etc..., pour les protéger des agressions extérieures, notamment de l'oxydation, pour les acheminer vers un lieu d'administration où elles pourront être délivrées ou bien encore pour les stocker avant une utilisation dans des conditions où elles seront libérées de leur capsule sous l'influence d'un stimulus externe. Une des premières applications de la micro encapsulation été la mise au point d'un papier copiant sans carbone commercialisé à la fin des années 60 dans lequel des microcapsules emprisonnant une encre étaient présentes sur le verso d'une feuille de papier de façon à libérer l'encre par rupture des capsules sous la pression exercée par la pointe d'un stylo lors de l'écriture. De nos jours, l'encapsulation se développe dans différents secteurs industriels tels que les industries pharmaceutique, cosmétique, alimentaire, textile et agricole. Les capsules et microcapsules deviennent de plus en plus sophistiquées, notamment dans le domaine pharmaceutique où elles permettent de faire de la délivrance contrôlée et/ou ciblée de principes actifs

Différents types et morphologies de capsules et microcapsules ont déjà été proposées tels que par exemple des capsules protéiques, des cyclodextrines, des liposomes, des vésicules lamellaires concentrées, des émulsions doubles, des colloidosomes, des microcapsules à enveloppes de silice, des nanocapsules de silice et de polymères thermosensibles tel que le poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM), des microsphères d'hydrogel thermosensible, des microsphères de PNIPAM-Polylactide, etc.... De nombreuses méthodes permettant de préparer ces différents type de capsules et microcapsules ont également été développées et mises au point durant ces dernières années, telles que par exemple et de façon non exhaustive la précipitation de polymères par séparation de phase, le dépôt d'électrolyte couche par couche, la polymérisation par polycondensation interfaciale, etc...

L'inconvénient des techniques déjà connues est que la libération des molécules d'intérêt à partir des capsules et microcapsules proposées dans l'art

antérieur est le plus souvent lente et progressive, c'est-à-dire prolongée dans le temps.

Il n'existe pas à ce jour de système autorisant une libération rapide et totale de molécules d'intérêt sous l'effet d'un stimulus extérieur en conditions douces.

5 Le but de la présente invention est donc de proposer une capsule permettant d'encapsuler une ou plusieurs molécules d'intérêt qui puisse(nt) être libérée(s) de façon rapide et totale sous l'influence d'un stimulus extérieur, et en particulier d'une augmentation de la température.

La présente invention a pour objet un matériau sous forme de particules  
10 solides constituées d'une enveloppe continue comprenant au moins un oxyde de silice, ladite enveloppe emprisonnant au moins une phase grasse, ledit matériau étant caractérisé en ce que ladite phase grasse est solide à la température de stockage dudit matériau et comprend majoritairement une huile cristallisable ayant une température de fusion ( $T_F$ ) inférieure à 100°C et au moins une substance  
15 d'intérêt, et en ce que lesdites particules ont un diamètre variant de 1 µm à 1 cm.

Selon la présente invention, on entend par « température de stockage dudit matériau », la température à laquelle le matériau conforme à la présente invention est conservé avant son utilisation. Cette température est toujours inférieure au point de fusion de l'huile cristallisable contenue dans la phase grasse.

20 Le matériau conforme à la présente invention présente la particularité suivante : lorsque l'on soumet le matériau à une température supérieure à la température de fusion de l'huile cristallisable, on observe une expansion thermique de la phase grasse entraînant la rupture de l'enveloppe de silice et la libération rapide et totale de la phase grasse en fusion (c'est-à-dire à l'état liquide)  
25 comprenant la ou les substances d'intérêt. Ce résultat est tout à fait surprenant dans la mesure où l'oxyde de silice entrant dans la constitution de l'enveloppe est connu pour être un isolant thermique.

On entend dans le cadre de cet exposé par le terme « huile cristallisable », les matières grasses et les mélanges de matières grasses, d'origine naturelle  
30 (animale ou végétale) ou synthétique, dont le point de fusion est supérieur à 15°C, de préférence dont le point de fusion varie de 20 à 100°C environ, et en particulier de 20 à 50°C environ. Tous les points de fusion mentionnés dans la description de la présente demande font référence à des points de fusion déterminés par calorimétrie différentielle à balayage à pression atmosphérique ou « *Differential Scanning Calorimetry* » (DSC) en anglais.  
35

L'huile cristallisable forme une partie majoritaire de la phase grasse et peut même, outre la ou les substances d'intérêt, être l'unique constituant de celle-ci. Généralement, l'huile cristallisable représente 50 à 99,9 % en poids environ, de préférence de 75 à 99,9 % en poids environ de la phase grasse.

5 Le choix de l'huile cristallisable dépend naturellement de l'application envisagée pour le matériau et donc de la température à laquelle on souhaite observer l'expansion thermique de la phase grasse et par voie de conséquence la rupture de l'enveloppe de silice. Parmi les huiles cristallisables utilisables selon l'invention, on peut notamment citer les paraffines telles que les paraffines ayant un  
10 point de fusion entre 42 et 44°C ou entre 46 et 48°C [RN- 8002-74-2] vendues par la société Merck, ; les triglycérides ; les acides gras ; les colophanes ; les cires (alcanes longs) tels que l'eicosane et l'octadécane ; les huiles végétales hydrogénées ainsi que leurs mélanges ; et les bitumes synthétiques. Ces huiles peuvent être utilisées seules ou en mélanges.

15 Le matériau conforme à la présente invention se présente de préférence sous la forme d'une poudre de particules sphériques ou sensiblement sphériques.

Le diamètre des particules varie de préférence de 5 µm à 500 µm environ, et encore plus préférentiellement de 10 à 200 µm.

20 L'enveloppe de silice doit avoir une épaisseur suffisante pour avoir une résistance mécanique permettant l'encapsulation de la phase grasse, tout en étant assez fine pour pouvoir se rompre lors d'une élévation de la température à une température supérieure à la température de fusion de la phase grasse constituant le cœur du matériau. L'épaisseur de l'enveloppe de silice varie généralement de 0,1 à 2 µm environ, et préférentiellement de 0,2 à 2 µm environ.

25 En plus de l'oxyde de silice, l'enveloppe peut en outre comprendre un ou plusieurs oxydes métalliques de formule  $MeO_2$  dans laquelle Me est un métal choisi parmi Zr, Ti, Th, Nb, Ta, V, W et Al. Dans ce cas, l'enveloppe est une matrice mixte de type  $SiO_2$ - $MeO_2$  dans laquelle la teneur en  $MeO_2$  reste minoritaire par rapport à la teneur en oxyde de silice, préférentiellement la teneur en  $MeO_2$   
30 représente de 1% à 40% massique, plus particulièrement de 5% à 30% massique par rapport au poids total de l'enveloppe.

La phase grasse du matériau conforme à l'invention peut renfermer tout type de substances d'intérêt, que celles-ci soient lipophiles ou hydrophiles. Ainsi lorsque la ou les substances d'intérêt sont lipophiles, la phase grasse les contient sous  
35 forme solubilisée et lorsque la ou les substances d'intérêt sont hydrophiles, la phase

grasse les contient sous forme dispersée (directement dans l'huile cristallisable ou dans une fraction d'eau dispersée au sein de la phase grasse (émulsion double)). Il peut également s'agir de particules solides.

Parmi les substances d'intérêt pouvant être incorporées dans la phase grasse  
5 du matériau conforme à la présente invention, on peut notamment citer les médicaments (principes actifs), les principes actifs utilisables en cosmétique, les réactifs chimiques, les colorants, les pigments, les encres, etc ...

A titre d'exemples de médicaments, on peut mentionner les bactéricides tels que les antiseptiques et les antibiotiques, les anti inflammatoires, les analgésiques,  
10 les laxatifs locaux, les hormones, les protéines, etc...

A titre d'exemples de principes actifs cosmétiques, on peut notamment citer les vitamines, les filtres solaires, les antioxydants tels que les antiradicalaires comme la superoxyde dismutase, les parfums, les agents absorbeurs d'odeur, les agents déodorants, les agents anti transpirants, les colorants, les pigments, les  
15 émollients, les agents hydratants, etc...

A titre d'exemples de réactifs chimiques, on peut notamment citer, les réactifs colorés, les indicateurs colorés tels que les indicateurs de pH, les catalyseurs, les amorceurs de polymérisation, les monomères, les complexants, etc...

20 La ou les substances d'intérêt peut représenter soit la totalité soit une partie du complément à 100 % de la phase grasse. La ou les substances d'intérêt représentent généralement de 0,1 à 50 % en poids environ, et préférentiellement de 0,1 à 25% en poids environ du poids total de la phase grasse.

La phase grasse peut en outre renfermer un ou plusieurs additifs  
25 classiquement utilisés dans les émulsions et parmi lesquels on peut notamment mentionner à titre d'exemple les protecteurs ou de conservation de la substance d'intérêt, tels que les anti-oxydants, les agents anti-UV.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation du matériau tel que défini ci-dessus. Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comporte les étapes  
30 suivantes consistant :

1) dans une première étape, à porter une phase grasse comprenant majoritairement une huile cristallisable (HC) solide ayant une température de fusion  $T_F$  inférieure à 100°C à une température  $T_{HC}$  telle que  $T_{HC}$  est supérieure à  $T_F$ , pour obtenir une huile cristallisable à l'état liquide ;

- 2) dans une deuxième étape, à incorporer à la phase grasse à l'état liquide au moins une substance d'intérêt ;
  - 3) dans une troisième étape, à mettre en contact ladite phase grasse à l'état liquide avec une phase aqueuse (PA) préalablement portée à une température  $T_{PA}$
  - 5 telle que  $T_{PA}$  est supérieure à  $T_F$ , ladite phase aqueuse renfermant en outre des particules solides colloïdales ;
  - 10 4) dans une quatrième étape, à soumettre le mélange liquide résultant de la troisième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion huile-dans eau formée de gouttelettes de phase grasse à l'état liquide dispersées dans la phase aqueuse continue et dans laquelle les particules solides colloïdales sont présentes à l'interface formée entre la phase aqueuse continue et les gouttelettes de phase grasse dispersées ;
  - 15 5) dans une cinquième étape, à porter ladite émulsion H/E à une température  $T_{H/E}$  telle que  $T_{H/E}$  est inférieure à  $T_F$  pour provoquer la solidification de la phase grasse et obtenir une émulsion H/E formée de globules de phase grasse à l'état solide, lesdits globules étant dispersés dans la phase aqueuse ;
  - 20 6) dans une sixième étape, à former une enveloppe comprenant au moins un oxyde de silice autour desdits globules par ajout, dans la phase aqueuse de l'émulsion, et sous agitation mécanique, d'au moins un précurseur d'oxyde de silice et d'une quantité suffisante d'au moins un acide pour amener la phase aqueuse à pH inférieur ou égal à 4 pour obtenir ledit matériau ;
  - 7) dans une septième étape, à séparer ledit matériau de la phase aqueuse.
- Les particules solides colloïdales présentes dans la phase aqueuse lors de la troisième étape peuvent être minérales ou organiques. De préférence, il s'agit de particules minérales. Les particules solides colloïdales sont de préférence des particules minérales choisies dans le groupe des oxydes, hydroxydes et sulfates de métaux. Parmi de tels oxydes, on peut tout particulièrement citer les oxydes de silicium, de titane, de zirconium et, de fer, ainsi que leurs sels tels que les silicates (par exemple les argiles). Enfin, on peut citer les particules colloïdales de carbone.
- 30 Parmi les particules solides colloïdales organiques, on peut citer notamment les particules polymériques, par exemple des particules de latex.
- Afin d'être colloïdales, les particules solides présentent généralement une taille inférieure à quelques micromètres. Ainsi les particules présentent généralement une taille moyenne comprise entre 5 et 5000 nm, et de préférence entre 5 et 500 nm.

Selon une forme de réalisation particulièrement préférée de l'invention, les particules solides colloïdales sont choisies parmi les nanoparticules d'oxyde de silicium. A titre d'exemple, on peut notamment citer les produits vendus sous la dénomination commerciale Aerosil ® par la société Evonik Degussa.

5 La quantité de particules solides colloïdales varie généralement de 0,01 % à 10%, en particulier de 0,1% à 5% en poids par rapport au poids total de la phase grasse. Avantageusement, la quantité de particules solides colloïdales présentes dans la phase aqueuse continue varie en fonction de la taille moyenne en volume des gouttelettes de la phase grasse souhaitées dans l'émulsion et dont le diamètre  
10 moyen varie de 1 µm à 1 cm, de préférence entre 5 et 500 µm, et encore plus préférentiellement entre 10 et 200 µm environ.

Par ailleurs, les particules solides colloïdales présentent généralement une surface hydrophile et chargée, ce qui ne favorise pas leur adsorption à la surface des gouttelettes de la phase grasse dispersée.

15 Ainsi, et selon une forme de réalisation préférée de l'invention, les particules solides colloïdales sont fonctionnalisées en surface pour favoriser leur adsorption à l'interface formée entre la phase aqueuse continue et les gouttelettes de phase grasse dispersées.

Les particules solides colloïdales peuvent ainsi être fonctionnalisées par des  
20 composés liés à leur surface par des liaisons covalentes. Cela peut être réalisé par traitement préalable des particules, en particulier par greffage chimique d'un composé comportant des groupements hydrophobes tel qu'un trialkoxysilane de formule R-Si-(OR')<sub>3</sub>, dans laquelle R est un alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>12</sub>, en particulier de C<sub>2</sub> à C<sub>10</sub>, tout particulièrement n-octyle, portant éventuellement un  
25 groupe amino et R', identique ou différent de R, est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>12</sub>, en particulier de C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, et tout particulièrement éthyle.

Les particules solides colloïdales peuvent également être fonctionnalisées par adsorption de molécules de tensioactif à leur surface qui permettent de leur conférer une certaine hydrophobie, l'extrémité hydrophile du tensioactif étant  
30 adsorbée sur la surface des particules. Les tensioactifs utilisables pour fonctionnaliser les particules sont de préférence des tensioactifs cationiques ou anioniques.

Parmi ces tensioactifs, on préfère en particulier les alkylsulfates de sodium tels qu'en particulier le dodécylsulfate de sodium (SDS) et les bromures  
35 d'alkyltriméthylammonium.

Le tensioactif est de préférence choisi parmi les tensioactifs de charge opposée à celle de la surface des particules solides colloïdales. Ce choix permet de favoriser l'adsorption du tensioactif à la surface des particules.

A titre d'exemple de particules fonctionnalisées par un tensioactif, on peut 5 notamment citer les nanoparticules de silice dont la surface est fonctionnalisée par un ammonium quaternaire telles que celles vendues sous la dénomination Aerosil® A380 par la société Evonik Degussa, de diamètre 7 nm, et dont la surface est fonctionnalisée par le bromure de cétyl-triméthylammonium (CTAB).

La fonctionnalisation des particules solides colloïdales par un tensioactif 10 peut également être réalisée *in situ*, c'est-à-dire lors de leur introduction dans la phase aqueuse continue de l'émulsion. Dans ce cas, la phase aqueuse continue de l'émulsion renferme en outre ledit tensioactif en une quantité préférentiellement inférieure à la concentration micellaire critique (CMC), celui-ci venant alors s'adsorber à la surface des particules lorsque celles-ci sont dans la phase aqueuse 15 de l'émulsion. De préférence, la quantité de tensioactif varie de 1/200<sup>ème</sup> à 1/3 de la CMC.

La phase aqueuse continue comprend principalement de l'eau et éventuellement un alcool, tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, ou le butanol, de préférence l'éthanol.

20 L'agitation mécanique réalisée lors de la quatrième étape peut notamment être réalisée dans un dispositif destiné à émulsionner tel que par exemple dans des dispositifs vendus sous les dénominations commerciales Ultra-Turrax® ou Rayneri®.

La distribution de taille des gouttelettes de la phase grasse dans l'émulsion 25 H/E est généralement étroite (U<40%).

Lors de la sixième étape, l'ajout d'au moins un précurseur d'oxyde de silice à pH acide provoque la condensation dudit précurseur à l'interface des globules de phase grasse à l'état solide et la formation de l'enveloppe.

Les précurseurs d'oxyde de silice peuvent être choisis parmi les alkoxydes 30 de silice et en particulier parmi le tetraméthoxyorthosilane (TMOS), le tetraéthoxyorthosilane (TEOS), le diméthyldiéthoxysilane (DMDES), le (3-mercaptopropyl)triméthoxysilane, le (3-aminopropyl)triéthoxysilane, le N-(3-triméthoxysilylpropyl)pyrrole, le 3-(2,4-dinitrophénylamino)-propyltriéthoxysilane, le N-(2-aminoéthyl)-3-aminopropyltriméthoxysilane, le 35 phényltriéthoxysilane, le méthyltriéthoxysilane et leurs mélanges. Parmi ces

précurseurs, le TEOS est particulièrement préféré. Ces précurseurs peuvent être substitués, de manière totale ou partielle, par des sols de silicate.

L'épaisseur de l'enveloppe dépend de la quantité de précurseurs d'oxyde de silice utilisée lors de la sixième étape et du diamètre des globules de la phase grasse dispersée. Cette quantité est exprimée par rapport à la surface totale en  $\text{m}^2$  des globules de la phase dispersée de l'émulsion.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, la quantité de précurseur d'oxyde de silice varie de 0,05 à 4  $\text{M}/\text{m}^2$ , et encore plus préférentiellement de 0,2 à 2,2 M par  $\text{m}^2$  de surface des globules de la phase dispersée de l'émulsion.

Pour atteindre les plus grandes épaisseurs de l'enveloppe, la sixième étape peut être réalisée plusieurs fois jusqu'à obtenir l'épaisseur désirée.

Lorsque l'enveloppe du matériau conforme à l'invention comprend, outre l'oxyde de silice, un oxyde métallique, on ajoute alors également à la phase aqueuse de l'émulsion au moins un précurseur d'un oxyde métallique de formule  $\text{MeO}_2$ , ledit précurseur étant choisi parmi les alcoxydes, les chlorures ou les nitrates des métaux choisis parmi Zr, Ti, Th, Nb, Ta, V, W et Al.

Lorsqu'ils sont utilisés, la quantité de ces précurseurs d'oxyde métallique de formule  $\text{MeO}_2$  varie de 0,001 M à 1 M, et préférentiellement de 0,01 à 0,6 M par  $\text{m}^2$  de surface des globules de la phase dispersée de l'émulsion.

Le pH de la phase aqueuse lors de la sixième étape varie de préférence de 0,01 à 4, et encore plus préférentiellement de 0,1 à 2,1.

L'acide utilisé pour ajuster le pH de la phase aqueuse peut être choisi parmi les acides minéraux et organiques parmi lesquels on peut en particulier citer l'acide chlorhydrique, l'acide acétique, l'acide nitrique et l'acide sulfurique.

Lors de la septième étape, le matériau conforme à l'invention peut être séparé de la phase aqueuse et récupéré par toute technique classique de séparation connue de l'homme du métier, telle que la filtration, la centrifugation et l'utilisation de tamis. Il est ensuite de préférence lavé, par exemple à l'eau, puis séché par exemple par lyophilisation pour donner une poudre.

Le matériau ainsi obtenu est stable au stockage pendant plusieurs mois à condition que la température de stockage soit inférieure à la température  $T_F$  de la phase grasse emprisonnée dans l'enveloppe.

Le matériau conforme à l'invention peut être utilisé sous forme de poudre ou de dispersion dans un solvant pour délivrer la ou les substances d'intérêt

présente(s) dans la phase grasse solide emprisonnée dans l'enveloppe à base d'oxyde de silice.

L'invention a donc également pour objet l'utilisation d'un matériau conforme à l'invention et tel que décrit précédemment pour la délivrance 5 thermostimulée d'au moins une substance d'intérêt.

La délivrance de la substance d'intérêt est obtenue par rupture de l'enveloppe sous l'effet d'une élévation de la température à une température de délivrance  $T_D$  telle que  $T_D > T_F$ .

A titre d'exemple, et lorsque la substance d'intérêt est un médicament, 10 l'huile cristallisable présente dans la phase grasse est de préférence choisie parmi les huiles cristallisables ayant un point de fusion inférieur à 37°C°. Ainsi, lorsque ledit matériau est incorporé dans une composition pharmaceutique et que cette composition est administrée à un patient, par exemple par voie orale, la composition ingérée va se trouver à la température du corps, en général 37°C ou 15 plus, ce qui va entraîner la fusion de la phase grasse et son expansion volumique et ainsi la rupture de l'enveloppe de silice et la délivrance du médicament.

Selon un autre exemple, la substance d'intérêt est un principe actif cosmétique et le matériau fait partie des composants d'une composition cosmétique à application topique, telle qu'une poudre, une crème ou un gel. L'échauffement de 20 la phase grasse du matériau à une température supérieure à  $T_F$  peut dans ce cas être provoqué par un frottement local lors de l'étalement de la composition cosmétique, ce qui induit un échauffement local entraînant la rupture de l'enveloppe et la libération locale de la substance d'intérêt. Si la composition cosmétique se présente sous la forme d'une poudre, son application par étalement peut s'accompagner d'un 25 changement de texture (transformation de la poudre en une composition ayant un toucher gras dû à la rupture de l'enveloppe).

A titre d'autres exemples d'utilisation du matériau conforme à l'invention, on peut notamment citer :

- l'utilisation comme témoin de conservation d'un objet, par exemple d'un 30 aliment contenu dans un emballage alimentaire, à une température inférieure à une température maximale de conservation. Dans ce cas, l'emballage alimentaire comprend un témoin de conservation renfermant un matériau conforme à l'invention dans lequel la phase grasse contient un réactif dont la couleur change ou est révélée lors de la rupture de l'enveloppe par exposition de l'emballage à une 35 température supérieure à la température maximale de conservation de l'aliment,

l'huile cristallisable de la phase grasse étant choisie parmi les huiles dont le point de fusion est juste supérieur à la température maximale de conservation ;

- l'utilisation pour la délivrance d'un parfum dans l'air (action désodorisante), dans un textile, sur la peau, etc..., dès que la température de l'air,  
5 du textile ou de la peau atteint une valeur supérieure à la température de fusion de la phase grasse ;

- l'utilisation pour la délivrance d'un amorceur d'une réaction de polymérisation induite par élévation de la température ;

- l'utilisation pour la délivrance thermostimulée d'un réactif lors d'une  
10 réaction chimique ;

- l'utilisation pour la délivrance d'un agent bactéricide dans une installation industrielle, par exemple dans un conduit d'aération ou de climatisation, lorsque la température de l'installation atteint la température de prolifération des bactéries ;

- l'utilisation pour la conservation de molécules d'intérêt, etc...

15 L'invention a également pour objet l'utilisation du matériau tel que décrit ci-dessus, à titre d'ingrédient, pour la préparation de produits pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires, ainsi que les produits pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires, renfermant, à titre d'ingrédient, au moins un matériau conforme à l'invention.

20 Ces compositions peuvent renfermer les supports pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires classiques et bien connus de l'homme du métier, ainsi qu'un ou plusieurs tensioactifs destinés à favoriser la libération de la phase grasse liquide lors de la rupture de la capsule.

La présente invention est illustrée par les exemples de réalisation suivants,  
25 auxquels elle n'est cependant pas limitée.

## EXEMPLES

Les matières premières utilisées dans les exemples qui suivent sont listées ci-après :

- paraffines en bloc ayant une plage de fusion de 42 à 44°C ou de 46 à 48°C  
30 (CAS n°8002-74-2), toutes deux vendues par la société Merck ;

- eicosane pur à 99% (point de fusion = 37C°) vendu par la société Aldrich ;

- Suppocire® DM, excipient de suppositoire, composée d'un mélange de triglycérides dont les températures de fusion s'étalement de 27 à 48°C, vendue par la société Gattefossé.
- Tetraéthoxyorthosilane (TEOS), bromure de cétyl-triméthylammonium 5 (CTAB), société Fluka ;
- Nanoparticules de silice de 7 nm de diamètre, vendues sous la dénomination Aerosil® A380 par la société Evonik Degussa ;
- Dodécylsulfate de sodium (SDS), société Aldrich ;
- Tensioactif non ionique consistant en un mélange de polyoxyéthylènes en 10 C<sub>12</sub> et C<sub>10</sub> à 5 moles d'oxyde d'éthylène, fourni sous la dénomination Ifralan® D205 par la société IfraChem.

Ces matières premières ont été utilisées telles que reçues des fabricants, sans purification supplémentaire.

Les matériaux obtenus ont été caractérisés à l'aide d'un microscope optique 15 inversé vendu sous la dénomination commerciale Axiovert® X100 par la société Zeiss et équipé d'une platine chauffante de la société Mettler permettant de contrôler la température ainsi que les vitesses de chauffage et de refroidissement.

La distribution de taille des émulsions a été étudiée à l'aide d'un granulomètre vendu sous la dénomination commerciale Mastersizer Hydro 20 MS2000 par la société Malvern Instrument. Les mesures granulométriques ont été faites à 25°C dans l'eau pure. L'intensité de la diffusion en fonction de l'angle qui a été collectée a été transformée en utilisant la théorie de Mie-Lorenz. La distribution de la taille des particules a été exprimée par leur diamètre moyen pondéré (D) et leur polydispersité (P) en appliquant les équations (1) et (2) 25 suivantes :

$$D = \frac{\sum_i N_i D_i^3}{\sum_i N_i D_i^2} \quad (1) \quad \text{et} \quad P = \frac{1}{D} \frac{\sum_i N_i D_i^3 |D - D_i|}{\sum_i N_i D_i^3} \quad (2)$$

dans lesquelles :

- D<sub>i</sub> est le diamètre des particules,
- N<sub>i</sub> est le nombre total de gouttelettes de diamètre D<sub>i</sub>,

-  $\bar{D}$  est le diamètre médian, c'est-à-dire l'ouverture théorique du tamis telle que 50 % des particules, en masse, ont un diamètre supérieur et 50 % un diamètre inférieur.

Ces formules sont appliquées dans les granulomètres de la société Malvern  
5 Instrument.

Aux températures auxquelles ont été faites les mesures, les gouttelettes étaient solides et de forme sensiblement sphérique.

Les matériaux ont été observés à l'aide d'un microscope électronique à balayage (MEB) vendu sous la référence TM-1000 par la société Hitachi. Afin 10 d'obtenir une meilleure résolution et d'estimer l'épaisseur de l'enveloppe de silice, les échantillons ont également été observés par MEB à l'aide des microscopes à balayage vendus sous les références Jeol JSM- 840A et Jeol 6700F. Pour ce faire, les particules ont préalablement soit été séchées à température ambiante, soit lyophilisées à l'aide d'un appareil à lyophiliser vendu sous la dénomination 15 Alpha 2-4 LD Plus par la société Christ. Toutes les particules ont été recouvertes d'or avant d'être observées en MEB.

## EXEMPLES

### Exemple 1 : Préparation, caractérisations et étude de matériaux conformes à l'invention

Dans cet exemple on illustre la préparation, la caractérisation et l'étude de matériaux conformes à l'invention, constitués d'une enveloppe de silice renfermant une huile cristallisable.

#### 1) Préparation des matériaux

##### i) Première étape : Fonctionnalisation des particules de silice

25 1,38 g de nanoparticules de silice Aerosil ® A380 ont été dispersés dans 300 ml d'eau distillée, à l'aide d'une cuve à ultra sons. On a ensuite ajouté à cette dispersion, 24 mg de CTAB, cette quantité représentant environ 1/5<sup>ème</sup> de la concentration micellaire critique (CMC = 0,9.10<sup>-3</sup> mol/l). La surface des nanoparticules de silice étant chargée négativement, le CTAB (tensioactif 30 cationique) vient s'adsorber à la surface des particules de silice et permet ainsi de leur conférer un caractère amphiphile. On a obtenu une phase aqueuse renfermant une dispersion de nanoparticules de silice fonctionnalisées en surface.

ii) Deuxième étape : Préparation des émulsions

- Selon les émulsions, dont les compositions sont précisées dans le tableau 1 ci-après, une quantité donnée de la dispersion de nanoparticules de silice fonctionnalisées obtenue ci-dessus à l'étape précédente a été diluée avec de l'eau.
- 5 Cette phase aqueuse a été chauffée à une température de 65°C puis des quantités variables d'huile cristallisable telles que répertoriées dans le tableau 1 (paraffines 42-44 ; paraffine 46-48 ou eicosane), préalablement amenée à l'état liquide par chauffage, ont été introduites dans la dispersion de nanoparticules de silice sous agitation vigoureuse à l'aide d'un agitateur vendu sous la dénomination Ultra-
- 10 10 Turrax ® T25 par la société Janke & Kunkel, équipé d'un outil de dispersion S25, en terminant par une agitation à 9000 tours/min. pendant 1 minute. On a ensuite laissé les émulsions revenir à température ambiante, sans agitation. Après refroidissement des émulsions à une température inférieure au point de fusion de l'huile cristallisable, on a ajouté du CTAB en une quantité suffisante pour atteindre
- 15 15 la concentration micellaire critique afin d'empêcher l'agrégation des particules de cire et permettre le stockage des émulsions.

Tableau 1

| Emulsion           | Nature Huile    | Q <sub>H</sub> : Quantité d'huile (en g) | Q <sub>PH</sub> : Quantité de phase aqueuse (en g) | Q <sub>PS</sub> : Quantité de particules de silice (en mg) | Rapport massique Q <sub>PS</sub> /Q <sub>H</sub> (g/g) | Quantité de CTAB (en mg) | Quantité de TEOS (en M/m <sup>2</sup> ) |
|--------------------|-----------------|--|--|--|--|--------------------------|---|
| E <sub>0,17</sub>  | Eicosane        | 12,36                                    | 78,00  | 21   | 0,0017   | 0,37                     | 1                                       |
| E <sub>0,67</sub>  | Eicosane        | 12,36                                    | 78,00  | 83   | 0,0067   | 1,44                     | 1                                       |
| E <sub>1,45</sub>  | Eicosane        | 12,36                                    | 78,00  | 180  | 0,0145   | 3,12                     | 1                                       |
| P <sub>42-44</sub> | Paraffine 42-44 | 12,36                                    | 77,00  | 180  | 0,0133   | 3,12                     | 1                                       |
| P <sub>46-48</sub> | Paraffine 46-48 | 12,36                                    | 78,00  | 180  | 0,0145   | 3,12                     | 1,7                                     |

iii) Troisième étape : formation de l'enveloppe de silice

- 20 Dans cette étape on a réalisé la formation de l'enveloppe de silice autour des particules de cire.

Les émulsions de particules de cire ont été diluées à 7% massique et le pH des émulsions a été ajusté à 0,2 environ, c'est-à-dire à une valeur inférieure au point isoélectrique de la silice, par ajout à la fois d'une solution d'acide chlorhydrique à

37 % en volume et d'une solution contenant 1 % massique de CTAB. Ces émulsions ont été réparties dans des tubes à essais de 10 ml.

Le TEOS a alors été ajouté au goutte à goutte aux émulsions pour atteindre la quantité notée dans le tableau 1, c'est-à-dire 1 M de TEOS par m<sup>2</sup> de surface de particules de cire stabilisées pour les émulsions E<sub>0,17</sub>, E<sub>0,67</sub>, E<sub>1,45</sub> et P<sub>42-44</sub> et 1,7 M /m<sup>2</sup> de surface de particules de cire stabilisées pour l'émulsion P<sub>46-48</sub>.

On a ensuite laissé l'enveloppe de silice se former (minéralisation) sous agitation continue sur roue à 25 tours/min dans une chambre thermostatée à 25°C.

A la fin de la minéralisation, les particules de silice ont été récupérées par centrifugation et lavées plusieurs fois à l'eau distillée. Le matériau obtenu a été conservé dans l'eau pure pendant plusieurs mois. Aucune altération des capsules n'a été observée pendant cette période.

## 2) Résultats des caractérisations

La figure 1 annexée représente l'inverse du diamètre moyen des particules du matériau conforme à l'invention en fonction du rapport entre la quantité de particules de silice fonctionnalisées et la masse d'eicosane utilisé lors de la préparation des émulsions (étape ii). Sur cette figure, l'inverse du diamètre moyen (D) des particules en μm<sup>-1</sup> (1/D) est fonction du rapport pondéral entre la masse de particules de silice fonctionnalisées (en mg) sur la masse d'eicosane (en g).

La figure 2 annexée présente des images de microscopie optique des émulsions d'eicosane dans l'eau obtenues avec différents rapports massique particules de silices fonctionnalisées/eicosane ; figure 2a : E<sub>0,17</sub> ; figure 2b : E<sub>0,67</sub> et figure 2c : E<sub>1,45</sub> % massique. Sur les figures 2a, 2b et 2c, la barre d'échelle correspond à 100 μm.

La figure 3 annexée représente la distribution granulométrique des particules des trois émulsions présentées sur les images de la figure 2 : (a) = E<sub>0,17</sub>, (b) = E<sub>0,67</sub> et (c) = E<sub>1,45</sub> et pour lesquelles les diamètres moyens respectifs sont de 17,4 μm (a), 39 μm (b) et 121 μm (c) et les indices de polydispersité respectifs de 0,26 (a), 0,26 (b) et 0,19 (c). Sur cette figure, le volume cumulé des particules de l'émulsion, de diamètres comparables est reporté (en %) en fonction du diamètre des particules (en μm) (distribution granulométrique en volume des particules). La figure 3 représente les courbes de distribution granulométrique des trois émulsions (a), (b) et (c).

Les résultats présentés sur ces figures montrent que le procédé de préparation conforme à la présente invention conduit à des émulsions dans

lesquelles la distribution granulométrique des particules est étroite (faible polydispersité). La figure 3 montre que l'on a obtenu des particules dont le diamètre moyen variait entre une dizaine et quelques centaines de µm.

La figure 4 annexée représente des images de microscopie optique du matériau obtenu par minéralisation des émulsions (a), (b) et (c) d'eicosane stabilisées par des particules de silice fonctionnalisées de la figure 3. Sur ces figures la barre d'échelle représente 100 µm. La figure 5 annexée représente les courbe de distribution granulométrique des émulsions (a) et (c) de la figure 3, avant (courbes en trait discontinu) et après la minéralisation (courbes en trait continu).  
Sur cette figure, le volume cumulé des particules de l'émulsion, de diamètres comparables est reporté (en %) en fonction du diamètre des particules (en µm). L'ensemble des résultats présentés sur les figures 4 et 5 montre que l'étape de minéralisation n'élargit pas la distribution granulométrique des particules et qu'elle n'entraîne pas de phénomène d'agglomération des particules.

La figure 6 est une photographie MEB prise lors de l'observation d'un matériau conforme à l'invention obtenu par minéralisation de l'émulsion P<sub>46-48</sub>. Cette photographie a été obtenue après rupture de l'enveloppe par élévation de température due à la focalisation du faisceau d'électrons sur les capsules. Sur cette figure la barre d'échelle représente 10 µm et la flèche blanche pointe sur la zone de fracture provoquée par l'expansion de la cire.

L'émulsion E<sub>0,67</sub> de la figure 3b) a ensuite été observée par microscopie optique à l'aide du microscope à platine chauffante Mettler afin d'étudier la rupture de l'enveloppe de silice sous l'effet de l'élévation de la température à une température supérieure à 37°C, c'est-à-dire à une température supérieure à la température de fusion de l'eicosane. L'image correspondante est donnée par la figure 7 annexée sur laquelle les flèches blanches montrent les gouttelettes d'eicosane libérées dans l'eau suite à la rupture de l'enveloppe ; la barre d'échelle correspond à 60 µm.

L'émulsion P<sub>42-44</sub> a également été observée par microscopie optique tout en étant soumise à une élévation de la température à une vitesse de 5°C par min. jusqu'à une température de 60°C. Les images correspondantes sont données par la figure 8 annexée sur laquelle l'image 8a) correspondant à la photographie prise à 35°C (température inférieure à la température de fusion de la paraffine 42-44, l'image 8b) à la photographie prise à 50°C (température supérieure à la température de fusion de la paraffine 42-44), l'image 8c) à la photographie prise à 55°C et la photo 8d) à la photographie prise à 60°C. Sur cette figure, la barre d'échelle

correspond à 20 µm, les flèches blanches montrent la goutte d'huile sortant de l'enveloppe de silice, la flèche noire montre l'enveloppe de silice vide après libération de l'huile. Cette figure montre que lorsque la température devient supérieure à la température de fusion de l'huile cristallisable enfermée à l'intérieur 5 de l'enveloppe de silice, on observe la rupture de l'enveloppe causée par l'expansion thermique de l'huile permettant ainsi sa libération.

Enfin, les effets de la présence de différents tensioactifs (en une quantité suffisante pour atteindre 60 fois la concentration micellaire critique) sur la libération de l'huile ont également été étudiés pour le matériau obtenu par 10 minéralisation de l'émulsion E<sub>0,67</sub>. Les résultats correspondants sont donnés sur la figure 9 annexée qui représentent des images de microscopie optique de la libération des gouttelettes d'eicosane après chauffage de 33 à 53°C selon une vitesse de montée en température de 5°C/min, lors de la libération d'eicosane sans ajout de tensioactif (figure 9a), en présence d'un tensioactif anionique : le SDS 15 (figure 9b), d'un tensioactif cationique : le CTAB (figure 9c) ou d'un tensioactif non ionique : l'Ifralan® D205 (figure 9d). Sur cette figure, la barre d'échelle correspond à 60 µm.

La présence d'un tensioactif favorise d'autant plus la libération de l'huile sous forme de gouttes d'autant plus petites qu'il abaisse la tension interfaciale entre 20 l'eau et l'huile. Il est connu que la tension interfaciale entre une huile liquide comme l'octane et l'eau est égale à environ 0,75 mN/m en présence d'Ifralan D205 à une concentration supérieure à sa CMC, à environ 3,81 mN/m en présence de CTAB à une concentration supérieure à sa CMC, et à environ 10 mN/m en présence de SDS à une concentration supérieure à sa CMC.

25 L'addition d'une agitation ou d'un flux hydrodynamique favorise le détachement de l'huile de l'enveloppe de silice.

Il est ainsi possible de faire varier la taille des gouttelettes d'huile et le mode de libération en fonction de la présence ou non de tensioactif dans le milieu entourant le matériau conforme à l'invention lors de la rupture de l'enveloppe de 30 silice.

#### **Exemple 2 : Préparation d'un matériau particulaire constitué d'un cœur de Suppocire® DM et d'une enveloppe de silice**

Dans cet exemple on illustre la préparation, la caractérisation et l'étude d'un matériau conforme à l'invention, constitué d'une enveloppe de silice renfermant

une huile biocompatible constituée d'un mélange de triglycérides et vendue sous la dénomination Suppocire® DM par la société Gattefossé.

Le protocole utilisé pour la préparation des matériaux préparés ci-dessus à l'exemple 1 a été utilisé dans cet exemple, en utilisant les composants suivants :

|    |  |                      |
|----|--|----------------------|
| 5  | - Suppocire® DM :  | 12,4 g               |
|    | - Phase aqueuse :  | 87,00 g              |
|    | - Particules de silice fonctionnalisées telles que préparées à l'exemple 1 : | 0,046 g              |
|    | - Rapport massique quantité de particules/quantité d'huile :                 | 0,0037               |
| 10 | - CTAB :   | 0,008 g              |
|    | - TEOS :   | 1 M/m <sup>2</sup> . |

La figure 10 annexée présente des images de microscopie optique de a) l'émulsion de Suppocire® DM b) du matériau obtenu après minéralisation et c) des capsules lors de l'élévation de la température à une température de 55°C. Sur ces 15 photographies, la barre d'échelle représente 60 µm.

## **REVENDICATIONS**

1. Matériau sous forme de particules solides constituées d'une enveloppe continue comprenant au moins un oxyde de silice, ladite enveloppe emprisonnant au moins une phase grasse, ledit matériau étant caractérisé en ce que

5 ladite phase grasse est solide à la température de stockage dudit matériau et comprend majoritairement une huile cristallisable ayant une température de fusion ( $T_F$ ) inférieure à 100°C et au moins une substance d'intérêt, et en ce que le diamètre desdites particules varie de 1 µm à 1 cm.
2. Matériau selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'huile

10 cristallisable est choisie parmi les matières grasses et les mélanges de matières grasses, d'origine naturelle ou synthétique, dont le point de fusion est supérieur à 15°C.
3. Matériau selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit point de fusion varie de 20 à 50°C.
- 15 4. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'huile cristallisable représente 50 à 99,9 % en poids de la phase grasse.
5. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'huile cristallisable est choisie parmi les paraffines, les

20 triglycérides ; les acides gras ; les colophanes ; les cires ; les huiles végétales hydrogénées ainsi que leurs mélanges ; les bitumes synthétiques ; et leurs mélanges.
6. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une poudre de particules

25 sphériques ou sensiblement sphériques.
7. Matériau selon la revendication 6, caractérisé en ce que diamètre des particules varie de 5 µm à 500 µm.
8. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'enveloppe de silice a une épaisseur de 0,1 à 2 µm.
- 30 9. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'enveloppe comprend en outre un ou plusieurs oxydes métalliques de formule  $MeO_2$  dans laquelle Me est un métal choisi parmi Zr, Ti, Th, Nb, Ta, V, W et Al.

**10.** Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la substance d'intérêt est choisie parmi les médicaments, les principes actifs utilisables en cosmétique, les réactifs chimiques, les colorants, les pigments et les encres.

5       **11.** Matériau selon la revendication 10, caractérisé en ce que la substance d'intérêt est choisie parmi les médicaments choisis parmi les bactéricides, les anti inflammatoires, les analgésiques, les laxatifs locaux, les hormones et les protéines : les principes actifs cosmétiques choisis parmi les vitamines, les filtres solaires, les antioxydants, les parfums, les agents absorbeurs d'odeur, les agents déodorants, les 10 agents anti transpirants, les colorants, les pigments, les émollients et les agents hydratants ; les réactifs chimiques choisis parmi les réactifs colorés, les indicateurs colorés, les catalyseurs, les amorceurs de polymérisation, les monomères et les complexants.

15      **12.** Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la ou les substances d'intérêt représentent de 0,1 à 50 % en poids du poids total de la phase grasse.

**13.** Procédé de préparation d'un matériau tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes consistant :

20       1) dans une première étape, à porter une phase grasse comprenant majoritairement une huile cristallisable (HC) solide ayant une température de fusion  $T_F$  inférieure à 100°C à une température  $T_{HC}$  telle que  $T_{HC}$  est supérieure à  $T_F$ , pour obtenir une huile cristallisable à l'état liquide ;

25       2) dans une deuxième étape, à incorporer à la phase grasse à l'état liquide au moins une substance d'intérêt ;

          3) dans une troisième étape, à mettre en contact ladite phase grasse à l'état liquide avec une phase aqueuse (PA) préalablement portée à une température  $T_{PA}$  telle que  $T_{PA}$  est supérieure à  $T_F$ , ladite phase aqueuse renfermant en outre des particules solides colloïdales ;

30       4) dans une quatrième étape, à soumettre le mélange liquide résultant de la troisième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion huile-dans eau formée de gouttelettes de phase grasse à l'état liquide dispersées dans la phase aqueuse continue et dans laquelle les particules solides colloïdales sont présentes à l'interface formée entre la phase aqueuse continue et les gouttelettes de 35 phase grasse dispersées ;

5) dans une cinquième étape, à porter ladite émulsion H/E à une température  $T_{H/E}$  telle que  $T_{H/E}$  est inférieure à  $T_F$  pour provoquer la solidification de la phase grasse et obtenir une émulsion H/E formée de globules de phase grasse à l'état solide, lesdits globules étant dispersés dans la phase aqueuse ;

5 6) dans une sixième étape, à former une enveloppe comprenant au moins un oxyde de silice autour desdits globules par ajout, dans la phase aqueuse de l'émulsion, et sous agitation mécanique, d'au moins un précurseur d'oxyde de silice et d'une quantité suffisante d'au moins un acide pour amener la phase aqueuse à pH inférieur ou égal à 4 pour obtenir ledit matériau ; et

10 7) dans une septième étape, à séparer ledit matériau de la phase aqueuse.

**14.** Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que les particules solides colloïdales sont des particules minérales choisies dans le groupe des oxydes, hydroxydes et sulfates de métaux.

15 **15.** Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les oxyde de métaux sont choisis parmi les oxydes de silicium, de titane, de zirconium et de fer ; et leur sels.

**16.** Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que les particules sont choisies parmi les nanoparticules d'oxyde de silicium.

20 **17.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, caractérisé en ce que la quantité de particules solides colloïdales varie de 0,01 % à 10 % en poids par rapport au poids total de la phase grasse.

25 **18.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisé en ce que les particules solides colloïdales sont fonctionnalisées par adsorption de molécules de tensioactif à leur surface.

**19.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 18, caractérisé en ce que les précurseurs de silice sont choisis parmi les alkoxydes de silice.

30 **20.** Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que les alcoxydes de silice sont choisis parmi le tetraméthoxyorthosilane, le tetraéthoxyorthosilane, le diméthyldiéthoxysilane, le (3-mercaptopropyl)triméthoxysilane, le (3-aminopropyl)triéthoxysilane, le N-(3-triméthoxysilylpropyl)pyrrole, le 3-(2,4-dinitrophénylamino)-propyltriéthoxysilane, le N-(2-aminoéthyl)-3-

aminopropyltriméthoxysilane, le phényltriéthoxysilane, le méthyltriéthoxysilane et leurs mélanges.

**21.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 20, caractérisé en ce que la quantité de précurseur d'oxyde de silice varie de 0,05 à 5 4 M/m<sup>2</sup> de surface des globules de la phase dispersée de l'émulsion.

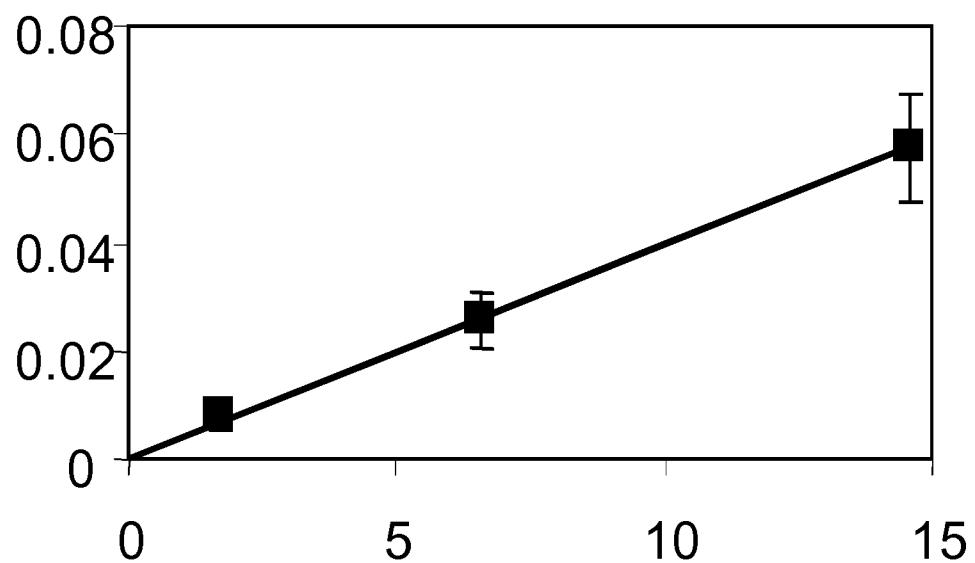
**22.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 21, caractérisé en ce que le pH de la phase aqueuse lors de la sixième étape varie de 0,1 à 2,1.

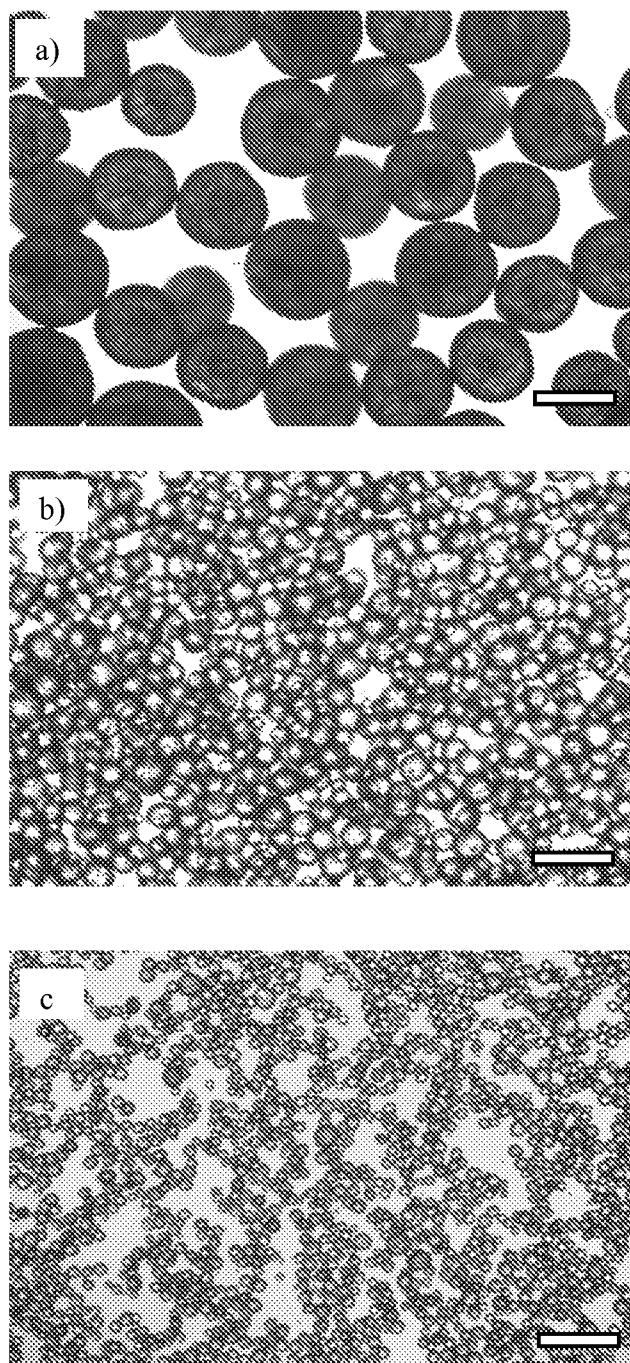
**23.** Utilisation d'un matériau tel que défini à l'une quelconque des 10 revendications 1 à 12, sous forme de poudre ou de dispersion dans un solvant, pour la délivrance thermostimulée d'au moins une substance d'intérêt.

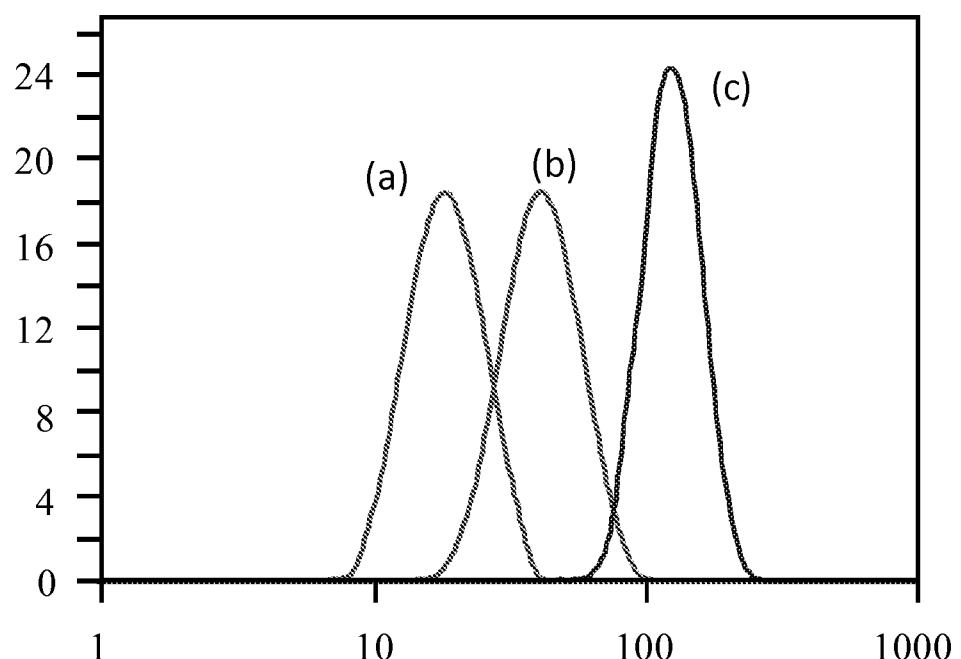
**24.** Utilisation selon la revendication 22, caractérisée en ce que la délivrance thermostimulée est obtenue par rupture de l'enveloppe sous l'effet d'une élévation de la température à une température de délivrance T<sub>D</sub> telle que T<sub>D</sub> > T<sub>F</sub>.

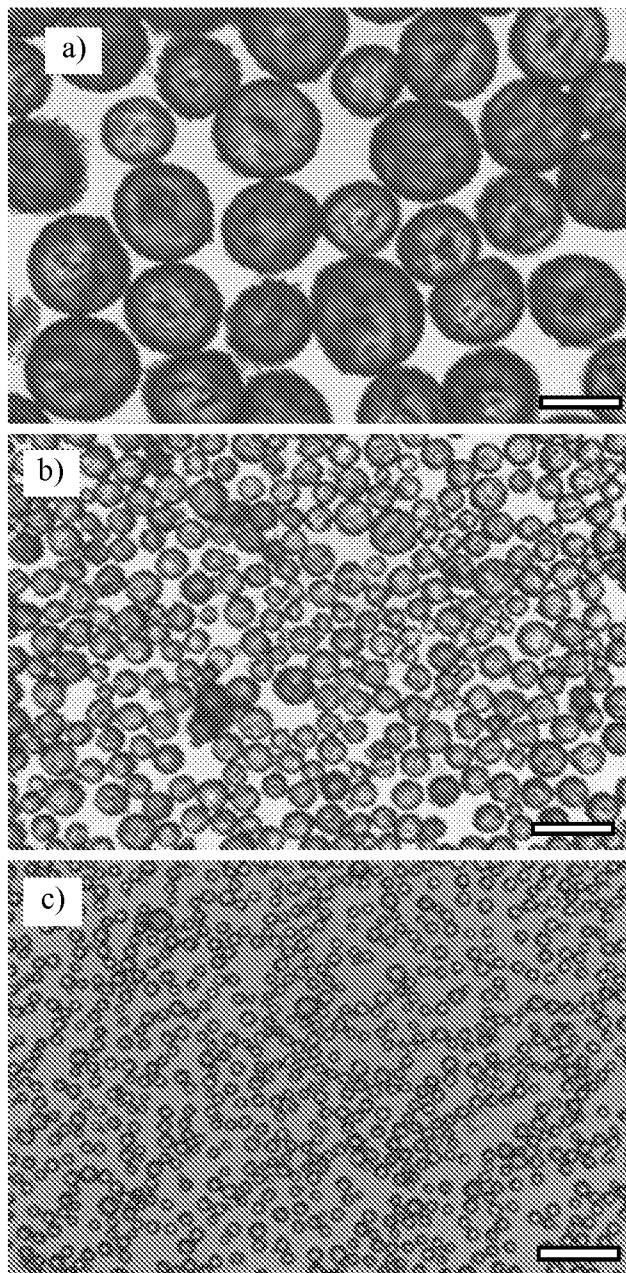
**25.** Utilisation d'un matériau tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 12, à titre d'ingrédient, pour la préparation de produits pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires.

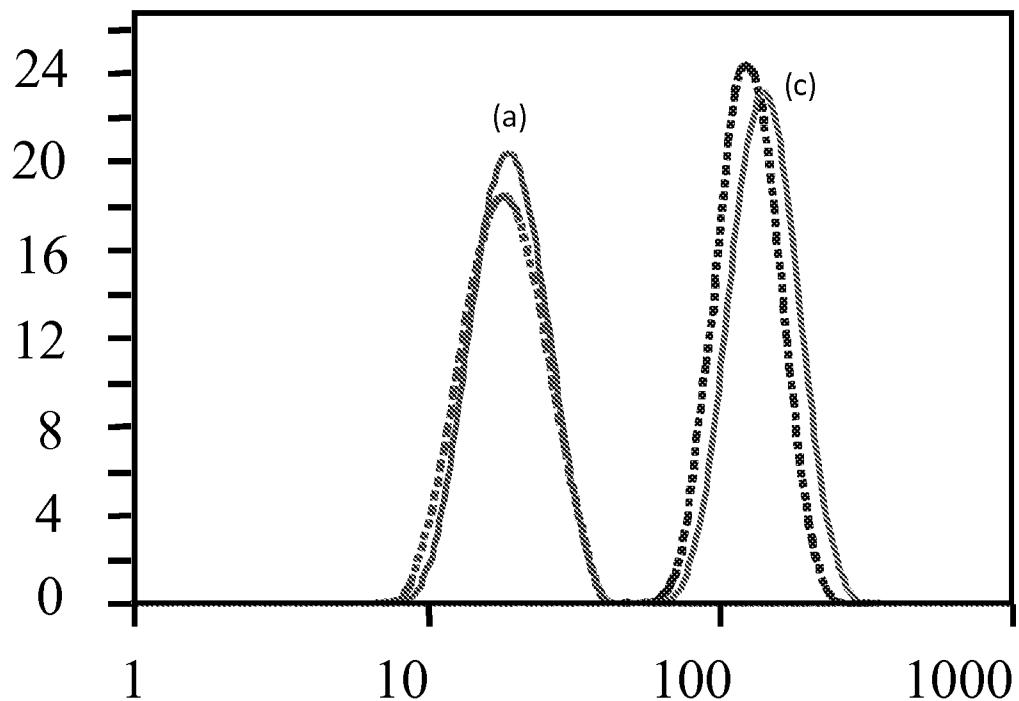
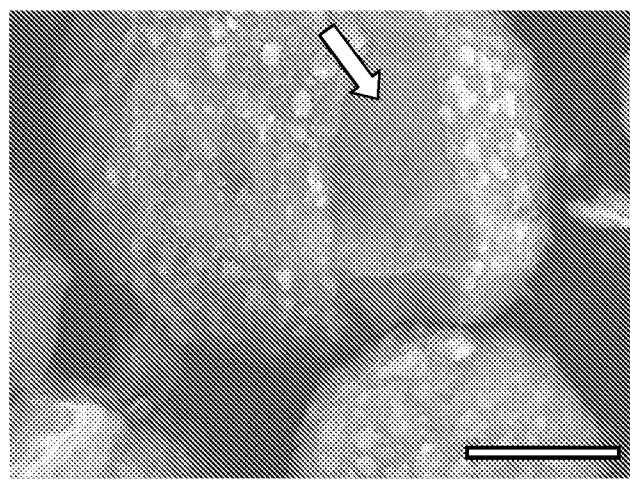
**26.** Produits pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires, caractérisés en ce qu'ils renferment, à titre d'ingrédient, au moins un matériau tel que défini à 20 l'une quelconque des revendications 1 à 12.

**Fig. 1**

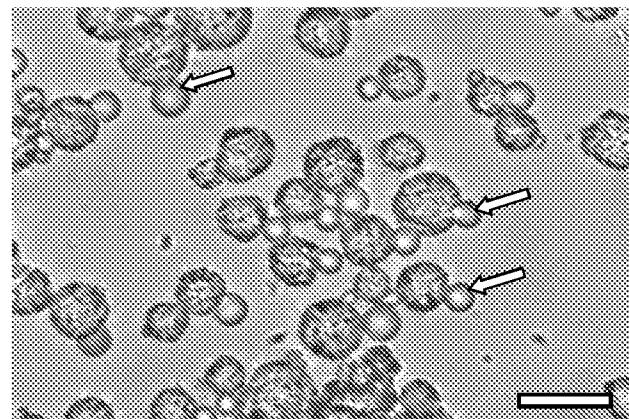
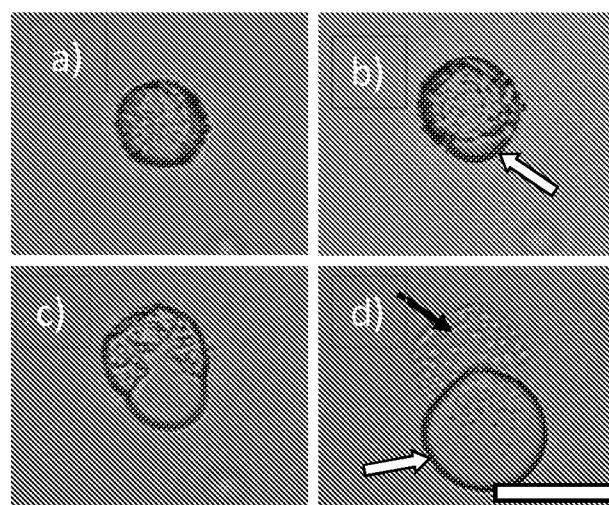
**Fig. 2**

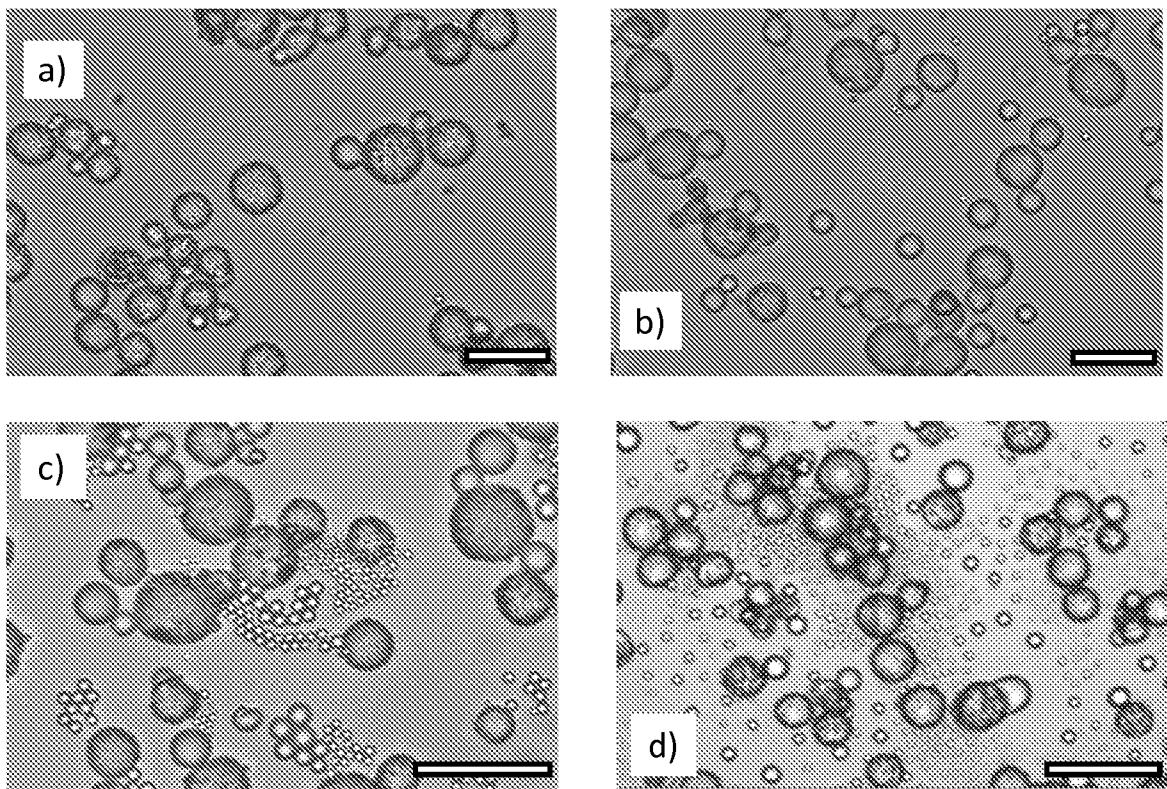
**FIG. 3**

**FIG. 4**

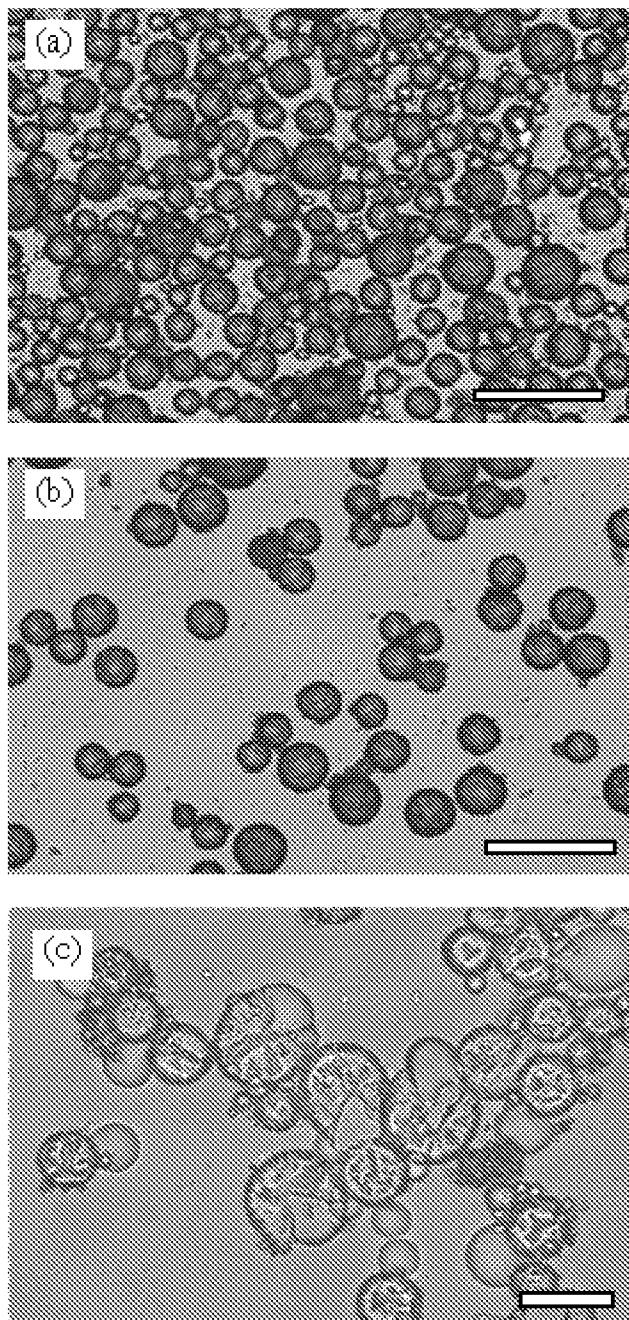
**FIG. 5****FIG. 6**

6 / 8

**FIG. 7****FIG. 8**

**FIG. 9**

8 / 8

**FIG. 10**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/051604

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

INV. B01J13/18

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | FR 2 865 416 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV BORDEAUX I [FR])<br>29 July 2005 (2005-07-29)<br>claims 1,2,4,8,12,15,18<br>page 2, line 16 - line 21<br>page 2, line 29 - page 3, line 2<br>page 6, line 27 - line 30<br>page 7, line 25 - line 27<br>----- | 1-22,25,<br>26        |
| A         | claims 1,2,4,8,12,15,18<br>page 2, line 16 - line 21<br>page 2, line 29 - page 3, line 2<br>page 6, line 27 - line 30<br>page 7, line 25 - line 27<br>-----   | 23,24                 |
| A         | WO 2008/072239 A2 (SOL GEL TECHNOLOGIES LTD [IL]; TOLEDANO OFER [IL]; SERTCHOOK HANAN [IL] 19 June 2008 (2008-06-19)<br>the whole document<br>-----   | 1-12,25,<br>26        |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2010

Date of mailing of the international search report

26/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tarallo, Anthony

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2010/051604

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | FRELICHOWSKA J ET AL: "Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions"<br>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS,<br>ELSEVIER BV, NL LNKD-<br>DOI:10.1016/J.IJPHARM.2008.12.017,<br>vol. 371, no. 1-2,<br>17 April 2009 (2009-04-17), pages 56-63,<br>XP026071362<br>ISSN: 0378-5173<br>[retrieved on 2009-03-25]<br>the whole document<br>----- | 1-26                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/051604

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |  |  | Publication date                                     |
|--|------------------|-------------------------|--|--|--|
| FR 2865416                             | A1<br>29-07-2005 | EP<br>WO                | 1713570 A1<br>2005082507 A1                                  |  | 25-10-2006<br>09-09-2005                             |
| WO 2008072239                          | A2<br>19-06-2008 | AU<br>EP<br>JP<br>US    | 2007330996 A1<br>2104558 A2<br>2010512244 T<br>2010203121 A1 |  | 19-06-2008<br>30-09-2009<br>22-04-2010<br>12-08-2010 |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2010/051604

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. B01J13/18

ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

B01J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|------------|--|-------------------------------|
| X          | FR 2 865 416 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV BORDEAUX I [FR])<br>29 juillet 2005 (2005-07-29)<br>revendications 1,2,4,8,12,15,18<br>page 2, ligne 16 - ligne 21<br>page 2, ligne 29 - page 3, ligne 2<br>page 6, ligne 27 - ligne 30<br>page 7, ligne 25 - ligne 27<br>----- | 1-22,25,<br>26                |
| A          | revendications 1,2,4,8,12,15,18<br>page 2, ligne 16 - ligne 21<br>page 2, ligne 29 - page 3, ligne 2<br>page 6, ligne 27 - ligne 30<br>page 7, ligne 25 - ligne 27<br>-----  | 23,24                         |
| A          | WO 2008/072239 A2 (SOL GEL TECHNOLOGIES LTD [IL]; TOLEDANO OFER [IL]; SERTCHOOK HANAN [IL] 19 juin 2008 (2008-06-19)<br>le document en entier<br>-----   | 1-12,25,<br>26                |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19 octobre 2010

26/10/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Tarallo, Anthony

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2010/051604

## C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|------------|--|-------------------------------|
| A          | FRELICHOWSKA J ET AL: "Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions"<br>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS,<br>ELSEVIER BV, NL LNKD-<br>DOI:10.1016/J.IJPHARM.2008.12.017,<br>vol. 371, no. 1-2,<br>17 avril 2009 (2009-04-17), pages 56-63,<br>XP026071362<br>ISSN: 0378-5173<br>[extrait le 2009-03-25]<br>le document en entier<br>----- | 1-26                          |

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051604

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication   |   |
|---|------------------------|---|--|---|
| FR 2865416<br>-----<br>WO 2008072239            | A1<br>-----<br>A2      | 29-07-2005<br>-----<br>19-06-2008       | EP 1713570 A1<br>WO 2005082507 A1<br>-----<br>AU 2007330996 A1<br>EP 2104558 A2<br>JP 2010512244 T<br>US 2010203121 A1 | 25-10-2006<br>09-09-2005<br>-----<br>19-06-2008<br>30-09-2009<br>22-04-2010<br>12-08-2010 |
|   |                        |   |  |   |