

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

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
27 décembre 2013 (27.12.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2013/190240 A1**

(51) Classification internationale des brevets :  
*B01J 13/18* (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)  
*B01J 13/22* (2006.01) *C09B 67/00* (2006.01)  
*A61K 8/11* (2006.01) *C11D 3/50* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2013/051438

(22) Date de dépôt international :  
20 juin 2013 (20.06.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
1255844 21 juin 2012 (21.06.2012) FR

(71) Déposant : CENTRE NATIONAL DE LA RE-  
CHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Mi-  
chel-Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs : SCHMITT, Véronique; Résidence Le Prince  
Noir, Bât. E, rue Fernand Izer, F-33400 Talence (FR).  
NOLLET, Maxime; 14 rue du Parlement Sainte Cath-  
erine, F-33000 Bordeaux (FR). DEPARDIEU, Martin; 11  
rue Saint Flou, F-45000 Orléans (FR). BACKOV, Rénal;  
Résidence Paul Gauguin, 11 rue des Acacias, F-33200 Bor-  
deaux-cauderan (FR).

(74) Mandataires : GOULARD, Sophie et al.; Ipsilon Brema-  
loyer, Le Centralis, 63 avenue du Général Leclerc, F-92340  
Bourg La Reine (FR).

(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, BN, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

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

Publiée :

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

(54) Title : MULTI-COMPARTMENT MATERIAL FOR THE THERMALLY STIMULATED DELIVERY OF SUBSTANCES OF INTEREST, PREPARATION METHOD THEREOF AND USES OF SAME

(54) Titre : MATÉRIAU MULTICOMPARTIMENTE POUR LA DÉLIVRANCE THERMOSTIMULÉE DE SUBSTANCES D'INTÉRÊT, PROCÉDÉ DE PRÉPARATION, APPLICATIONS

(57) Abstract : The invention relates to a material in the form of solid particles having a diameter varying between 1  $\mu\text{m}$  and 1 cm and formed by a continuous shell  $E_{\text{Ext}}$  comprising at least one silicon oxide, said shell  $E_{\text{Ext}}$  enclosing at least one fatty phase. The material is characterised in that the aforementioned fatty phase is solid at the storage temperature of the material and mainly comprises a crystallisable oil having a melting temperature (TF) below 100°C. The material is also characterised in that the fatty phase contains at least one lipophilic substance of interest SL and at least one inclusion comprising a continuous shell  $E_{\text{Int}}$  enclosing at least one silicon oxide, said shell  $E_{\text{Int}}$  containing an aqueous phase comprising at least one hydrophilic substance of interest SH. The invention also relates to a method for preparing said material, to the use thereof for the thermally stimulated delivery of active substances, as well as to compositions containing same.

(57) Abrégé : La présente invention est relative à un matériau sous forme de particules solides de diamètre variant de 1  $\mu\text{m}$  à 1 cm constituées d'une enveloppe continue  $E_{\text{Ext}}$  comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe  $E_{\text{Ext}}$  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 (TF) inférieure à 100°C, et en ce que ladite phase grasse renferme au moins une substance d'intérêt lipophile SL et au moins une inclusion comprenant une enveloppe continue  $E_{\text{Int}}$  comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe  $E_{\text{Int}}$  emprisonnant une phase aqueuse comprenant au moins une substance d'intérêt hydrophile SH. 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.



WO 2013/190240 A1

**MATERIAU MULTICOMPARTIMENTE POUR LA DELIVRANCE  
THERMOSTIMULEE DE SUBSTANCES D'INTERET, PROCEDE DE  
PREPARATION, APPLICATIONS**

La présente invention est relative à un matériau constitué d'une enveloppe  
5 de silice renfermant une phase grasse dans laquelle sont dispersées des capsules de  
silice renfermant une phase aqueuse, 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 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-  
30 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...

35 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 a alors été proposé de remédier à ce problème en proposant des matériaux constitués d'une enveloppe de silice renfermant un cœur de cire contenant une ou  
5 plusieurs substances d'intérêt, ces matériaux étant préparés par minéralisation d'une émulsion de Pickering, c'est-à-dire d'une émulsion de type huile-dans-eau dans laquelle la dispersion des gouttelettes d'huile dans l'eau est stabilisée par des nanoparticules colloïdales adsorbées à l'interface eau/huile (voir par exemple la demande de brevet FR-A-2 948 581). En utilisant une huile cristallisable pour  
10 préparer ces matériaux, c'est-à-dire une huile dont la température de fusion ( $T_F$ ) est assez basse (par exemple  $37^\circ\text{C}$ ), il est possible de préparer des matériaux dans lesquels la phase encapsulée est solide dans les conditions de stockage (par exemple à température ambiante) mais devient liquide dans les conditions d'utilisation du matériau (par exemple à une température supérieure à  $37^\circ\text{C}$  dans le  
15 cas d'un médicament ingérable ou injectable), provoquant ainsi la rupture de la capsule par fusion et expansion thermique de la phase encapsulée et la libération concomitante et rapide de la ou des substances actives contenues dans la phase encapsulée. Ces matériaux permettent d'encapsuler aussi bien des substances d'intérêt lipophiles (sous forme solubilisée) que des substances d'intérêt  
20 hydrophiles (sous forme dispersée). Cependant, lorsque la phase encapsulée de ces matériaux renferme plusieurs substances de nature chimique différente, celles-ci sont au contact les unes des autres ce qui ne permet pas, au sein d'un même matériau, d'encapsuler des substances pouvant présenter une incompatibilité chimique et/ou physique. De plus, ces matériaux ne permettent pas de contenir à la  
25 fois des substances hydrophiles et lipophiles toutes deux sous forme solubilisées puisque seules les substances lipophiles peuvent être présentes sous forme solubilisée dans la phase grasse encapsulée par l'enveloppe de silice alors que les substances hydrophiles y sont sous forme dispersée.

Il n'existe donc pas à ce jour de système compartimenté permettant  
30 d'encapsuler sous forme solubilisée, au sein d'un même matériau, au moins deux substances d'intérêt pouvant par ailleurs éventuellement être incompatibles entre elles, lesdites substances étant lipophiles ou hydrophiles et autorisant une libération rapide et totale de ces substances d'intérêt sous l'effet d'un stimulus extérieur en conditions douces.

35 Le but de la présente invention est donc de proposer un matériau permettant d'encapsuler plusieurs molécules d'intérêt de façon compartimentée et qui

permettent également leur libération 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 solides de diamètre variant de 1  $\mu\text{m}$  à 1 cm constituées d'une enveloppe continue  
5  $E_{\text{Ext}}$  comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe  $E_{\text{Ext}}$  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 de 50 à 99,9 % en masse par rapport à la masse de ladite phase grasse d'une huile cristallisable ayant une température de fusion ( $T_F$ ) inférieure à 100°C, et en ce que  
10 ladite phase grasse renferme au moins une substance d'intérêt lipophile  $S_L$  et au moins une inclusion comprenant une enveloppe continue  $E_{\text{Int}}$  comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe  $E_{\text{Int}}$  emprisonnant une phase aqueuse comprenant au moins une substance d'intérêt hydrophile  $S_H$ .

Selon la présente invention, on entend par « température de stockage dudit  
15 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. Généralement la température de stockage correspond à une température inférieure ou égale à la température ambiante (20°C environ).

Le matériau conforme à la présente invention présente la particularité  
20 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  $E_{\text{Ext}}$  ainsi que la rupture de la ou des enveloppes  $E_{\text{Int}}$ , et la libération rapide et totale de la phase  
25 grasse en fusion (c'est-à-dire à l'état liquide) comprenant la ou les substances d'intérêt  $S_L$ , ainsi que la libération de la phase aqueuse contenue dans les inclusions et comprenant la ou les substances  $S_H$ . Ce résultat est tout à fait surprenant dans la mesure où l'oxyde de silicium entrant dans la constitution de l'enveloppe est connu pour être un isolant thermique. De plus, il n'était pas du tout évident que  
30 l'expansion thermique de la phase grasse permette d'entraîner à la fois la rupture de l'enveloppe  $E_{\text{Ext}}$  et celle de la ou des enveloppes  $E_{\text{Int}}$ .

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 (animale ou végétale) ou synthétique, dont le point de fusion est supérieur à 15°C,  
35 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.

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

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 des enveloppes de silice  $E_{Ext}$  et  $E_{Int}$ . Parmi les huiles cristallisables utilisables selon l'invention, on peut notamment citer les paraffines telles que les paraffines ayant un 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 (alcane 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.

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  $\mu m$  à 500  $\mu m$  environ, et encore plus préférentiellement de 10 à 200  $\mu m$ .

L'enveloppe de silice  $E_{Ext}$  doit avoir une épaisseur suffisante pour avoir une résistance mécanique permettant l'encapsulation de la phase grasse. Cependant, les enveloppes de silice  $E_{Ext}$  et  $E_{Int}$  doivent également présenter une épaisseur leur permettant de se rompre lors d'une élévation de la température à une température supérieure à la température de fusion de la phase grasse. L'épaisseur de l'enveloppe de silice  $E_{Ext}$  varie généralement de 0,1 à 2  $\mu m$  environ, et préférentiellement de 0,2 à 2  $\mu m$  environ.

L'épaisseur de la ou des enveloppes de silice  $E_{Int}$  varie généralement de 0,1 à 1  $\mu m$  environ, et préférentiellement de 0,2 à 0,8  $\mu m$  environ.

En plus de l'oxyde de silicium, les enveloppes  $E_{Ext}$  et/ou  $E_{Int}$  peuvent 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, les enveloppes  $E_{Ext}$  et  $E_{Int}$  sont constituées d'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 silicium, préférentiellement la teneur en MeO<sub>2</sub> représente de 1% à 40% massique, plus particulièrement de 5% à 30% massique par rapport à la masse totale de l'enveloppe.

Parmi les substances d'intérêt pouvant être incorporées dans la phase grasse et dans la phase aqueuse de la ou des inclusions 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 ... Bien entendu, ces substances sont incorporées dans la phase grasse lorsqu'elles sont lipophiles et dans la phase aqueuse de la ou des inclusions lorsqu'elles sont hydrophiles, l'homme du métier sachant discriminer le caractère lipophile ou hydrophile d'une substance donnée en fonction de sa valeur HLB (« *Hydrophilic-Lipophilic Balance* » : balance hydrophile/hydrophobe).

A titre d'exemples de médicaments, on peut mentionner les bactéricides tels que les antiseptiques et les antibiotiques, les anti inflammatoires, les analgésiques, 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 absorbants d'odeur, les agents déodorants, les agents anti transpirants, les colorants, les pigments, les émoullients, 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...

La ou les substances d'intérêt S<sub>L</sub> représentent généralement de 0,001 à 50 % en masse environ, et préférentiellement de 0,01 à 25% en masse environ de la masse totale de la phase grasse.

La ou les substances d'intérêt S<sub>H</sub> représentent généralement de 0,001 à 50 % en masse environ, et préférentiellement de 0,01 à 25% en masse environ de la masse totale de la phase aqueuse contenue dans la ou les inclusions présentes au sein de la phase grasse.

La phase grasse et/ou la phase aqueuse de la ou des inclusions peuvent en outre renfermer un ou plusieurs additifs 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 antioxydants, les agents anti-UV, etc....

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  
5 suivantes consistant :

1) dans une première étape, à porter une phase grasse comprenant de 50 à 99,9 % en masse par rapport à la masse de ladite phase grasse d'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  
10 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 lipophile ( $S_L$ ) et des particules solides colloïdales P1 ;

3) dans une troisième étape, à mettre en contact ladite phase grasse à l'état  
15 liquide avec une première phase aqueuse (PA1) préalablement portée à une température  $T_{PA1}$  telle que  $T_{PA1}$  est supérieure à  $T_F$ , ladite phase aqueuse renfermant en outre au moins une substance d'intérêt hydrophile ( $S_H$ ) ;

4) dans une quatrième étape, à soumettre le mélange liquide résultant de la troisième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion eau-dans-huile (E/H) formée de gouttelettes de phase aqueuse dispersées dans la phase grasse  
20 continue à l'état liquide et dans laquelle les particules solides colloïdales P1 sont présentes à l'interface formée entre la phase grasse continue et les gouttelettes de phase aqueuse PA1 dispersées ;

5) dans une cinquième étape, à ajouter l'émulsion E/H obtenue ci-dessus à  
25 l'étape précédente, à une seconde phase aqueuse (PA2), préalablement portée à une température  $T_{PA2}$  telle que  $T_{PA2}$  est supérieure à  $T_F$  et renfermant en outre des particules solides colloïdales P2, ladite émulsion E/H représentant au maximum 20% en masse par rapport à la masse de la seconde phase aqueuse,

6) dans une sixième étape, à soumettre le mélange liquide résultant de la  
30 cinquième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion double eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E) formée d'une phase aqueuse continue (PA2) renfermant des gouttelettes de phase grasse à l'état liquide, chacune desdites gouttelettes de phase grasse à l'état liquide renfermant au moins une gouttelette de phase aqueuse PA1 ; émulsion double dans laquelle les particules solides

colloïdales P2 sont présentes à l'interface formée entre la phase aqueuse continue PA2 et les gouttelettes de phase grasse à l'état liquide dispersées ;

7) dans une septième étape, à porter ladite émulsion double E/H/E à une température  $T_{E/H/E}$  telle que  $T_{E/H/E}$  est inférieure à  $T_F$  pour provoquer la solidification de la phase grasse et obtenir une émulsion double E/H/E formée de globules de phase grasse à l'état solide, chacun desdits globules renfermant au moins une gouttelette de phase aqueuse PA1, lesdits globules étant dispersés dans la phase aqueuse PA2 ;

8) dans une huitième étape, à ajouter, dans la phase aqueuse PA2 de l'émulsion double, et sous agitation mécanique, au moins un précurseur d'oxyde de silicium et une quantité suffisante d'au moins un acide pour amener les phases aqueuses PA1 et PA2 à un pH inférieur ou égal à 4 ;

9) dans une neuvième étape, à laisser l'émulsion double E/H/E au repos, pour permettre l'hydrolyse du précurseur d'oxyde de silicium et sa condensation sous la forme d'une enveloppe d'oxyde de silicium autour desdites gouttelettes de phase aqueuse PA (minéralisation de l'émulsion) et ainsi obtenir le matériau attendu ;

10) dans une dixième étape, à séparer ledit matériau de la phase aqueuse PA2.

Les particules solides colloïdales P1 ajoutées dans la phase grasse lors de la deuxième étape et les particules P2 présentes dans la phase aqueuse PA2 lors de la cinquième étape peuvent être minérales ou organiques. De préférence, il s'agit de 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. 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 P1 et P2 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 P1 et P2 sont de nature chimique identique et 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. Dans ce cas, les particules P1 et P2 peuvent être de diamètre identique ou différent. On peut par exemple utiliser, à titre de particules P1, des particules d'oxyde de silicium de diamètre moyen d'environ 12 nm, et à  
5 titre de particules P2, des particules d'oxyde de silicium de diamètre moyen d'environ 16 nm.

La quantité de particules solides colloïdales P1 varie généralement de 0,01 % à 10%, en particulier de 0,1% à 7% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse PA1.

10       Avantageusement, la quantité de particules solides colloïdales P1 présentes dans la phase grasse varie en fonction de la taille moyenne en volume des gouttelettes de phase aqueuse PA1 souhaitées dans l'émulsion et dont le diamètre moyen varie de 0,1 µm à 100 µm, de préférence de 1 à 50 µm, et encore plus préférentiellement de 5 à 20 µm environ.

15       La quantité de particules solides colloïdales P2 varie généralement de 0,01 % à 5%, en particulier de 0,5 % à 2% en masse par rapport à la masse totale de l'émulsion E/H.

Avantageusement, la quantité de particules solides colloïdales P2 présentes dans la phase aqueuse PA2 varie en fonction de la taille moyenne en volume des  
20 gouttelettes de phase grasse dispersées souhaitées dans l'émulsion et dont le diamètre moyen varie de 15 à 100 µm, de préférence de 30 à 80 µm, et encore plus préférentiellement de 40 à 70 µm environ.

Par ailleurs, les particules solides colloïdales (P1 et P2) présentent généralement une surface hydrophile et chargée, ce qui ne favorise pas leur  
25 adsorption à la surface des gouttelettes de la phase aqueuse PA1 dispersée ni à la surface des gouttelettes de phase grasse dispersée dans la phase aqueuse PA2.

Ainsi, et selon une forme de réalisation préférée de l'invention, les particules solides colloïdales P1 et P2 sont fonctionnalisées en surface pour favoriser leur adsorption à l'interface formée entre la phase grasse continue et la phase aqueuse  
30 PA1 lors de l'étape 4) ou entre la phase aqueuse PA2 et les gouttelettes de phase grasse dispersées lors de l'étape 6).

Les particules solides colloïdales P1 et P2 peuvent ainsi être fonctionnalisées par des composés liés à leur surface par des liaisons covalentes. Cela peut être réalisé par traitement préalable des particules, en particulier par greffage chimique  
35 d'un composé comportant des groupements hydrophobes tel qu'un trialkoxysilane

de formule  $R-Si-(OR')_3$ , dans laquelle R est un alkyle linéaire ou ramifié en  $C_1$  à  $C_{12}$ , en particulier de  $C_2$  à  $C_{10}$ , tout particulièrement n-octyle, portant éventuellement un groupe amino et R', identique ou différent de R, est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en  $C_1$  à  $C_{12}$ , en particulier de  $C_1$  à  $C_6$ , et tout  
5 particulièrement éthyle.

Les particules solides colloïdales P1 et P2 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 adsorbée sur la surface des particules. Les tensioactifs utilisables  
10 pour fonctionnaliser les particules P1 et P2 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 d'alkyltriméthylammonium.

15 Le tensioactif est de préférence choisi parmi les tensioactifs de charge opposée à celle de la surface des particules solides colloïdales P1 et P2. 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 notamment citer les nanoparticules de silice dont la surface est fonctionnalisée par  
20 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), les nanoparticules de silice de 12 nm de diamètre, vendues sous la dénomination Aerosil® AR 816 et les nanoparticules de silice de 16 nm de diamètre, vendues  
25 sous la dénomination Aerosil® AR 972 par la société Evonik Degussa.

La fonctionnalisation des particules solides colloïdales P1 et P2 par un tensioactif peut également être réalisée *in situ*, c'est-à-dire lors de leur introduction dans la phase grasse et respectivement dans la phase aqueuse PA2 de l'émulsion. Dans ce cas, la phase grasse et la phase aqueuse PA2 de l'émulsion renferment en  
30 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 de l'émulsion. De préférence, la quantité de tensioactif varie de  $1/200^{\text{ème}}$  à  $1/3$  de la CMC.

Les phases aqueuses PA1 et PA2 comprennent principalement de l'eau et éventuellement un alcool, tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, ou le butanol, de préférence l'éthanol.

Les agitations mécaniques réalisées lors des quatrième et sixième étapes  
5 peuvent 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 aqueuse PA1 dans l'émulsion E/H est généralement étroite ( $U < 40\%$ ).

10 Lors de la neuvième étape (minéralisation de l'émulsion), l'ajout d'au moins un précurseur d'oxyde de silicium à pH acide provoque la condensation dudit précurseur à l'interface formée entre les globules de phase grasse à l'état solide et la phase aqueuse PA2, ainsi qu'à l'interface entre les gouttelettes de phase aqueuse PA1 et la phase grasse. Il y a donc formation simultanée d'une enveloppe de silice  
15 autour de chacune des gouttelettes de phase aqueuse PA1 contenue dans chacune des gouttelettes de phase grasse, ainsi que d'une enveloppe de silice autour de chacune des gouttelettes de phase grasse.

Les précurseurs d'oxyde de silicium peuvent être choisis parmi les alcoxydes de silicium et en particulier parmi le tetraméthoxyorthosilane (TMOS),  
20 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 phényltriéthoxysilane, le méthyltriéthoxysilane et leurs mélanges. Parmi ces  
25 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 formée autour de chaque gouttelette de phase aqueuse PA1 ainsi qu'autour de chaque gouttelette de phase grasse dépend de la quantité de précurseurs d'oxyde de silicium utilisée lors de la huitième étape et du  
30 diamètre des globules de la phase grasse dispersée ainsi que du diamètre des gouttelettes de phase aqueuse PA1 dispersées dans la phase grasse. Cette quantité est exprimée par rapport à la surface totale en  $m^2$  des globules de la phase dispersée de l'émulsion et des gouttelettes de phase aqueuse PA1 dispersées.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, la quantité de  
35 précurseur d'oxyde de silicium varie de 0,005 à 4  $M/m^2$ , et encore plus

préférentiellement de 0,01 à 2,2 M par m<sup>2</sup> de surface totale des globules de la phase dispersée et des gouttelettes de phase aqueuse PA1 de l'émulsion.

Pour atteindre les plus grandes épaisseurs d'enveloppes, les étapes 8 à 10 peuvent être réalisées plusieurs fois jusqu'à obtenir l'épaisseur désirée.

5 Lorsque les enveloppes de silice du matériau conforme à l'invention comprennent, outre l'oxyde de silicium, un oxyde métallique, on ajoute alors également à aux phases aqueuses PA1 et PA2 de l'émulsion au moins un précurseur d'un oxyde métallique de formule MeO<sub>2</sub>, ledit précurseur étant choisi parmi les alcoxydes, les chlorures ou les nitrates des métaux choisis parmi Zr, Ti,  
10 Th, Nb, Ta, V, W et Al.

Lorsqu'ils sont utilisés, la quantité de ces précurseurs d'oxyde métallique de formule MeO<sub>2</sub> varie de 0,001 M à 1 M, et préférentiellement de 0,01 à 0,6 M par m<sup>2</sup> de surface totale des globules de la phase dispersée et des gouttelettes de phase aqueuse PA1 de l'émulsion.

15 Le pH des phases aqueuses PA1 et PA2 lors de la huitième 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 des phases aqueuses PA1 et PA2 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.

20 Lors de la dixième 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.

25 Le matériau ainsi obtenu est stable au stockage pendant plusieurs mois à condition que la température de stockage soit inférieure à la température T<sub>F</sub> de la phase grasse emprisonnée dans l'enveloppe de silice.

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  
30 lipophile(s) présente(s) dans la phase grasse solide emprisonnée dans l'enveloppe à base de silice, ainsi que la ou les substances d'intérêt hydrophile(s) présente(s) dans les inclusions de phase aqueuse PA1, ladite phase aqueuse PA1 étant elle-même emprisonnée et séparée de la phase grasse par une enveloppe de silice.

L'invention a donc également pour objet l'utilisation d'un matériau  
35 conforme à l'invention et tel que décrit précédemment pour la délivrance

thermostimulée et simultanée d'au moins une substance d'intérêt lipophile et d'au moins une substance d'intérêt hydrophile.

La délivrance des substances d'intérêt lipophile et hydrophile est obtenue par expansion thermique de la phase grasse induisant la rupture de l'enveloppe  
5 entourant la phase grasse, ainsi que la rupture de chacune des enveloppes de silice entourant chacune des gouttelettes de phase aqueuse PA1 dispersées dans la phase grasse, sous l'effet d'une élévation de la température du matériau à une température de délivrance  $T_D$  telle que  $T_D > T_F$ .

A titre d'exemple, et lorsque les substances d'intérêt sont des principes actifs  
10 lipophile et hydrophile à action médicamenteuse ou des ingrédients actifs de compléments alimentaires tels que par exemples des vitamines lipophile et hydrophile, l'huile cristallisable présente dans la phase grasse est de préférence choisie parmi les huiles cristallisables ayant un point de fusion inférieur à  $37^\circ\text{C}$ . Ainsi, lorsque ledit matériau est incorporé dans une composition pharmaceutique et  
15 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  $37^\circ\text{C}$  ou plus, ce qui va entraîner la fusion de la phase grasse et son expansion volumique et ainsi la rupture des enveloppes de silice et la délivrance des principes actifs ou des ingrédients actifs.

20 Selon un autre exemple, les substances d'intérêt lipophile et hydrophile sont des principes actifs 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 la phase grasse du matériau à une température supérieure à  $T_F$  peut dans ce cas être provoqué par un frottement local lors de  
25 l'étalement de la composition cosmétique, ce qui induit un échauffement local entraînant la rupture des enveloppes et la libération locale des substances d'intérêt. Si la composition cosmétique se présente sous la forme d'une poudre, son application par étalement peut s'accompagner d'un changement de texture (transformation de la poudre en une composition ayant un toucher gras dû à la  
30 rupture de l'enveloppe).

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

- l'utilisation pour la délivrance simultanée d'amorceurs lipophile et hydrophile d'une réaction de polymérisation induite par élévation de la  
35 température ; dans ce cas, le matériau conforme à l'invention peut par exemple être

utilisé pour la fabrication de mousses solides dans le domaine des matériaux isolants.

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.

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 et de la phase aqueuse encapsulée lors de la rupture des différentes enveloppes de silice.

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

#### EXEMPLES

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

- Eicosane pur à 99% (point de fusion = 37C°) vendu par la société Sigma Aldrich ;
- Tetraéthoxyorthosilane pur à plus de 99 % (TEOS), Rhodamine B : société Sigma-Aldrich ;
- Bromure de cétyle-triméthylammonium (CTAB) : société ChemPur ;
- Nanoparticules de silice de 12 nm de diamètre, vendues sous la dénomination Aerosil® AR 816 et nanoparticules de silice de 16 nm de diamètre, vendues sous la dénomination Aerosil® AR 972 : société Evonik Degussa.

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

La concentration micellaire critique (CMC) du CTAB dans l'eau pure à température ambiante est de 0,92 mM.

Les matériaux obtenus ont été caractérisés à l'aide d'un microscope optique 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 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) suivantes :

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

dans lesquelles :

- $D_i$  est le diamètre des particules,
- $N_i$  est le nombre total de gouttelettes de diamètre  $D_i$ ,
- $\bar{D}$  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 Instrument.

Les matériaux ont été observés à l'aide d'un microscope confocal vendu par la société Leica sous la dénomination True Confocal Scanner Leica TCS SP2.

### **Exemple 1 : Préparation, caractérisations et étude d'un matériau conforme à l'invention**

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 cristallisable comprenant des gouttelettes de phase aqueuse dispersée, chacune desdites gouttelettes étant elle-même entourée d'une enveloppe de silice.

Il est à noter que dans cet exemple, les phases huileuse et aqueuse ne renferment pas de substances d'intérêt, cet exemple étant donné pour démontrer la faisabilité structurelle du matériau compartimenté selon le procédé conforme à l'invention.

Il est facile d'extrapoler le procédé ci-après à des phases huileuse et aqueuse renfermant respectivement au moins une substance d'intérêt lipophile et au moins

une substance d'intérêt hydrophile. La Rhodamine B utilisée ci-après dans la phase aqueuse afin de démontrer la formation des gouttelettes de phase aqueuse entourées d'une enveloppe de silice au sein de la phase huileuse peut d'ailleurs être considérée comme une substance d'intérêt hydrophile.

5            1) Préparation du matériau

          i) : Fonctionnalisation des particules de silice

          5 g de nanoparticules de silice Aerosil ® AR 816 ont été dispersés dans 100 ml d'eau distillée, à l'aide d'une cuve à ultra sons. On a ensuite ajouté à cette dispersion, 9 mg de CTAB/g de particules, cette quantité représentant environ 1,35  
10 fois celle de la concentration micellaire critique ( $CMC = 0,92 \text{ mM}$ ). La surface des nanoparticules de silice étant chargée négativement, le CTAB (tensioactif 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 PA1 renfermant une dispersion de nanoparticules de silice fonctionnalisées en surface.

15            La quantité de CTAB a été adaptée à la masse des particules de silice afin d'obtenir une couverture spécifique de  $12 \text{ nm}^2/\text{molécule}$  de CTAB à l'interface silice/eau en considérant que tout le CTAB utilisé est adsorbé à la surface des particules de silice.

          ii) Préparation de l'émulsion E/H

20            On a introduit 20 % en masse d'une phase aqueuse PA1 contenant 0,02 % en masse de Rhodamine B et 0,1 M de NaCl préalablement chauffée à une température de  $45^\circ\text{C}$  dans la phase grasse (Eicosane) également préalablement chauffée à  $45^\circ\text{C}$  et renfermant une dispersion de particules de silice AR 972. La quantité de particules de silice AR 972 à disperser dans la phase grasse est calculée  
25 en fonction de la quantité de phase aqueuse, à raison de 50 mg de particules de silice par gramme de phase aqueuse.

          L'émulsification de la phase grasse et de la phase aqueuse a été réalisée à l'aide d'un agitateur vendu sous la dénomination Ultra-Turrax ® T25 par la société Janke & Kunkel, équipé d'un outil de dispersion S25 KV-25F, en terminant par une  
30 agitation à 12000 tours/min. pendant 1 minute. L'émulsion résultante a été maintenue à  $45^\circ\text{C}$  dans un bain thermostaté sans agitation afin de laisser le phénomène de coalescence limité se produire (adsorption des particules de silice à la surface des gouttelettes de phase aqueuse dispersée, ce qui permet d'améliorer l'homogénéité de la distribution de la taille des gouttelettes d'eau dispersée dans  
35 l'huile).



### iii) Préparation de l'émulsion double E/H/E

20 % en masse de l'émulsion E/H obtenue ci-dessus à l'étape précédente ont ensuite été ajoutés à une phase aqueuse PA2 contenant 0,1 M de NaCl et les particules de silice AR 816 fonctionnalisées telles que préparées ci-dessus. La  
5 quantité de particules fonctionnalisées dépend de la masse totale de l'émulsion E/H utilisée. Dans cet exemple, la phase aqueuse PA2 renfermait 8 mg de particules fonctionnalisées par gramme d'émulsion E/H introduite dans la phase aqueuse PA2.

L'émulsification de l'émulsion E/H dans la phase aqueuse PA2 a été réalisée  
10 à l'aide du même agitateur que ci-dessus à l'étape ii) en finissant par une agitation à 8000 tours/min. pendant 2 minutes. L'émulsion double E/H/E ainsi obtenue a ensuite été conservée dans un bain thermostaté à 45°C sans agitation pendant quelques minutes pour laisser le phénomène de coalescence limité se produire (adsorption des particules de silice à la surface des gouttelettes de phase grasse  
15 dispersée).

L'émulsion a ensuite été sortie du bain thermostaté, puis laissée revenir à température ambiante afin de provoquer la solidification de la phase grasse.

### iv) Minéralisation de l'émulsion : formation des enveloppes de silice

L'émulsion double E/H/E obtenue ci-dessus à l'étape précédente a été diluée  
20 jusqu'à 7% en masse par addition d'une solution aqueuse contenant 0,5% en masse de CTAB, 46% en masse d'acide chlorhydrique (HCl) à 37 % en volume, et 0,1 M de NaCl, en conditions froides, c'est-à-dire à une température de 4°C.

Le pH du mélange ainsi formé était proche de 0, ce qui permet ensuite de réaliser l'hydrolyse et la condensation du TEOS aux interfaces huile/eau.

25 La minéralisation de l'émulsion a ainsi été réalisée en introduisant 10 mL de l'émulsion double acidifiée dans des tubes à essai puis en y ajoutant 0,3 g de TEOS par tube.

Les tubes ont été soumis à une agitation continue sur une roue tournante à raison de 9 tours par minute dans une chambre thermostatée à 25°C. Au bout d'une  
30 heure, le matériau attendu a été récupéré par centrifugation et lavé plusieurs fois avec de l'eau contenant 0,1 M de NaCl.

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 et caractérisations

La figure 1 annexée représente une photographie en microscopie optique des différentes émulsions préparées au cours de la préparation du matériau conforme à l'invention : Figure 1a) émulsion E/H, Figure 1b) : émulsion double E/H/E à  
5 température ambiante avant l'étape de minéralisation, Figure 1c) émulsion double E/H/E à température ambiante après l'étape de minéralisation ; Figure 1d) : courbe montrant la distribution de taille des particules du matériau final (pourcentage en volume (%) en fonction du diamètre des particules (mm)).

Il a ensuite été vérifié qu'une augmentation de la température engendrait la  
10 rupture des enveloppes de silice et la libération de la phase grasse en fusion ainsi que de la phase aqueuse PA1.

La figure 2 annexée est une image prise en microscopie confocale à épifluorescence du matériau à température ambiante, c'est-à-dire à une température à laquelle la phase grasse est à l'état solide, et à deux grossissements différents. Sur  
15 cette figure, la flèche blanche désigne l'interface eau/huile des inclusions de gouttelettes de phase aqueuse PA1 chacune encapsulée par une enveloppe de silice. On voit bien, grâce à la Rhodamine B ajoutée dans la phase aqueuse PA1, la structure du matériau conforme à l'invention. La rhodamine B est exclusivement présente dans les gouttelettes d'eau encapsulée par une enveloppe de silice, la  
20 concentration en rhodamine étant par ailleurs plus élevée au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'interface eau/huile, lesdites gouttelettes d'eau encapsulées étant dispersées dans la phase grasse elle-même encapsulée par une enveloppe de silice.

Le matériau a ensuite été porté à une température de 65°C en élevant  
25 progressivement la température à raison de 2°C par minute. Le matériau a ensuite à nouveau été observé en microscopie confocale après retour à la température ambiante. Les photos correspondantes sont données sur la figure 3 annexée sur laquelle les figures 3a et 3c sont des vues prises sans fluorescence et les figures 3b et 3d avec fluorescence, à deux grossissements différents. Sur cette figure, les traits  
30 blancs épais discontinus indiquent la présence de la phase grasse exempte de fluorescence, les traits blancs fins discontinus indiquent l'empreinte des gouttelettes d'eau celles-ci étant maintenant exemptes de fluorescence, et la flèche blanche indique la présence de quelques gouttelettes d'eau minéralisées à l'extérieur de l'enveloppe externe après sa rupture. On peut donc voir que le  
35 traitement thermique entraîne l'expulsion de la phase grasse exempte de rhodamine B par rupture de l'enveloppe de silice entourant initialement chaque globule de

phase grasse. On peut également observer sur les figures 3a et 3c, quelques gouttelettes dans fluorescence correspondant en fait aux empreintes laissées par les gouttelettes d'eau qui étaient initialement encapsulées dans les enveloppes de silice internes et qui se sont répandues après rupture de ces enveloppes de silice internes.

5 Ceci prouve que le TEOS a migré à l'intérieur des globules de phase grasse de l'émulsion double E/H/E jusqu'à l'interface huile/eau pour former une enveloppe de silice interne autour de chacune des gouttelettes de phase aqueuse PA1 dispersées dans la phase grasse et que l'expansion thermique de la phase grasse par élévation de sa température provoque à la fois la rupture de l'enveloppe externe de

10 silice entourant les globules de phase grasse ainsi que la rupture des enveloppes de silice interne entourant les gouttelettes de phase aqueuse PA1 dispersées dans la phase grasse.

Il est ainsi possible de libérer simultanément des substances lipophiles et hydrophiles qui seraient respectivement contenues dans la phase grasse et dans la

15 phase aqueuse PA1 par simple élévation de la température des matériaux conformes à l'invention.

## **REVENDICATIONS**

1. Matériau sous forme de particules solides de diamètre variant de 1  $\mu\text{m}$  à 1 cm constituées d'une enveloppe continue  $E_{\text{Ext}}$  comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe  $E_{\text{Ext}}$  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 de 50 à 99,9% en masse par rapport à la masse de ladite phase grasse d'une huile cristallisable ayant une température de fusion ( $T_F$ ) inférieure à 100°C, et en ce que ladite phase grasse renferme au moins une substance d'intérêt lipophile  $S_L$  et au moins une inclusion comprenant une enveloppe continue  $E_{\text{Int}}$  comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe  $E_{\text{Int}}$  emprisonnant une phase aqueuse comprenant au moins une substance d'intérêt hydrophile  $S_H$ .

2. Matériau selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'huile 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.

4. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'huile cristallisable est choisie parmi les paraffines, les triglycérides ; les acides gras ; les colophanes ; les cires ; les huiles végétales hydrogénées ainsi que leurs mélanges ; les bitumes synthétiques ; et leurs mélanges.

5. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une poudre de particules sphériques ou sensiblement sphériques.

6. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'enveloppe de silice  $E_{\text{Ext}}$  a une épaisseur de 0,1 à 2  $\mu\text{m}$ .

7. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la ou les enveloppes de silice  $E_{\text{Int}}$  ont une épaisseur variant de 0,1 à 1  $\mu\text{m}$ .

8. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les enveloppes  $E_{\text{Ext}}$  et/ou  $E_{\text{Int}}$  comprennent en outre un ou

plusieurs oxydes métalliques de formule  $\text{MeO}_2$  dans laquelle Me est un métal choisi parmi Zr, Ti, Th, Nb, Ta, V, W et Al.

9. 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.

10. Matériau selon la revendication 9, 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 absorbants d'odeur, les agents déodorants, les agents anti transpirants, les colorants, les pigments, les émoullients 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.

11. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la ou les substances d'intérêt  $S_L$  représentent de 0,001 à 50 % en masse de la masse totale de la phase grasse.

12. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la ou les substances d'intérêt  $S_H$  représentent de 0,001 à 50 % en masse de la masse totale de la phase aqueuse contenue dans la ou les inclusions présentes au sein 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 :

1) dans une première étape, à porter une phase grasse comprenant de 50 à 99,9 % en masse par rapport à la masse de ladite phase grasse d'une huile cristallisable (HC) solide ayant une température de fusion  $T_F$  inférieure à  $100^\circ\text{C}$  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 lipophile ( $S_L$ ) et des particules solides colloïdales P1 ;

3) dans une troisième étape, à mettre en contact ladite phase grasse à l'état liquide avec une première phase aqueuse (PA1) préalablement portée à une

température  $T_{PA1}$  telle que  $T_{PA1}$  est supérieure à  $T_F$ , ladite phase aqueuse renfermant en outre au moins une substance d'intérêt hydrophile ( $S_H$ ) ;

4) dans une quatrième étape, à soumettre le mélange liquide résultant de la troisième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion eau-dans-huile (E/H) formée de gouttelettes de phase aqueuse dispersées dans la phase grasse continue à l'état liquide et dans laquelle les particules solides colloïdales P1 sont présentes à l'interface formée entre la phase grasse continue et les gouttelettes de phase aqueuse PA1 dispersées ;

5) dans une cinquième étape, à ajouter l'émulsion E/H obtenue ci-dessus à l'étape précédente, à une seconde phase aqueuse (PA2), préalablement portée à une température  $T_{PA2}$  telle que  $T_{PA2}$  est supérieure à  $T_F$  et renfermant en outre des particules solides colloïdales P2, ladite émulsion E/H représentant au maximum 20% en masse par rapport à la masse de la seconde phase aqueuse,

6) dans une sixième étape, à soumettre le mélange liquide résultant de la cinquième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion double eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E) formée d'une phase aqueuse continue (PA2) renfermant des gouttelettes de phase grasse à l'état liquide, chacune desdites gouttelettes de phase grasse à l'état liquide renfermant au moins une gouttelette de phase aqueuse PA1 ; émulsion double dans laquelle les particules solides colloïdales P2 sont présentes à l'interface formée entre la phase aqueuse continue PA2 et les gouttelettes de phase grasse à l'état liquide dispersées ;

7) dans une septième étape, à porter ladite émulsion double E/H/E à une température  $T_{E/H/E}$  telle que  $T_{E/H/E}$  est inférieure à  $T_F$  pour provoquer la solidification de la phase grasse et obtenir une émulsion double E/H/E formée de globules de phase grasse à l'état solide, chacun desdits globules renfermant au moins une gouttelette de phase aqueuse PA1, lesdits globules étant dispersés dans la phase aqueuse PA2 ;

8) dans une huitième étape, à ajouter, dans la phase aqueuse PA2 de l'émulsion double, et sous agitation mécanique, au moins un précurseur d'oxyde de silicium et une quantité suffisante d'au moins un acide pour amener les phases aqueuses PA1 et PA2 à un pH inférieur ou égal à 4 ;

9) dans une neuvième étape, à laisser l'émulsion triple E/H/E au repos, pour permettre l'hydrolyse du précurseur d'oxyde de silicium et sa condensation sous la forme d'une enveloppe d'oxyde de silicium autour desdites gouttelettes de phase aqueuse PA (minéralisation de l'émulsion) et ainsi obtenir le matériau attendu ;

10) dans une dixième étape, à séparer ledit matériau de la phase aqueuse PA2.

**14.** Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que les particules solides colloïdales P1 et P2 sont des particules minérales choisies dans le groupe  
5 des oxydes, hydroxydes et sulfates de métaux.

**15.** Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les oxydes 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  
10 solides colloïdales P1 et P2 sont de nature chimique identique et sont choisies parmi les nanoparticules d'oxyde de silicium.

**17.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, caractérisé en ce que la quantité de particules solides colloïdales P1 varie de 0,01 % à 10% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse PA1.

**18.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisé en ce que la quantité de particules solides colloïdales P2 varie de 0,01 % à 5% en masse par rapport à la masse totale de l'émulsion E/H.  
15

**19.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 18, caractérisé en ce que les particules solides colloïdales P1 et P2 sont  
20 fonctionnalisées par adsorption de molécules de tensioactif à leur surface.

**20.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 19, caractérisé en ce que les précurseurs d'oxyde de silicium sont choisis parmi les alcoxydes de silicium.

**21.** Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que les alcoxydes  
25 de silicium sont choisis parmi le tetraméthoxyorthosilane, le tetraéthoxyorthosilane, le diméthyl-diéthoxysilane, 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  
30 leurs mélanges.

**22.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 21, caractérisé en ce que la quantité de précurseur d'oxyde de silicium varie de 0,005 à 4 M/m<sup>2</sup> de surface des globules de la phase dispersée de l'émulsion et des gouttelettes de phase aqueuse PA1 de l'émulsion.

**23.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 22, caractérisé en ce que le pH des phases aqueuses PA1 et PA2 lors de la huitième étape varie de 0,01 à 4.

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

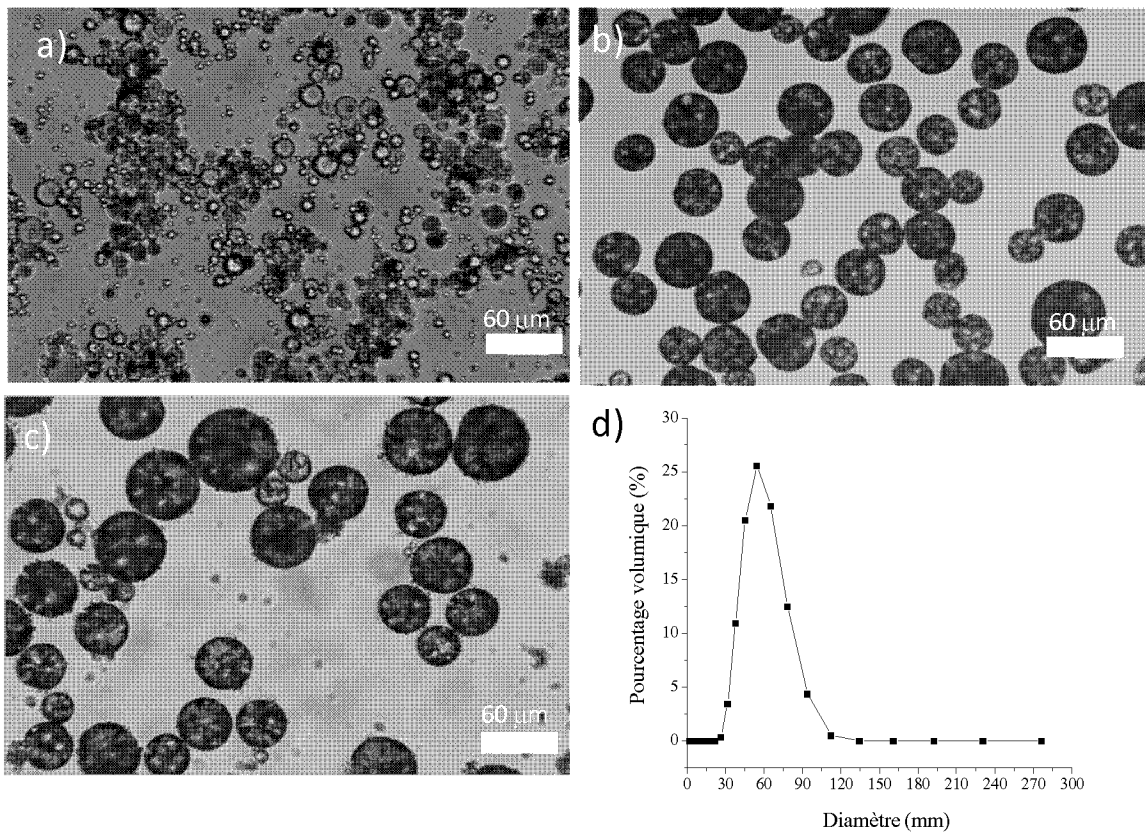
10 **25.** Utilisation selon la revendication 26, caractérisée en ce que la délivrance des substances d'intérêt lipophile et hydrophile est obtenue par expansion thermique de la phase grasse induisant la rupture de l'enveloppe entourant la phase grasse, ainsi que la rupture de chacune des enveloppes de silice entourant chacune des gouttelettes de phase aqueuse PA1 dispersées dans la phase grasse, sous l'effet d'une élévation de la température du matériau à une température de délivrance  $T_D$  telle que  $T_D > T_F$ .

15 **26.** 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.

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



Figure 1



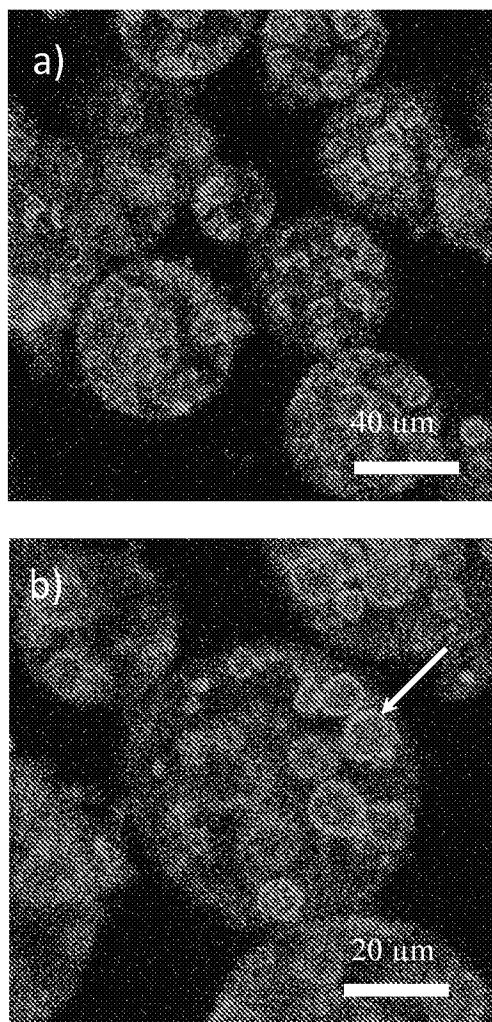
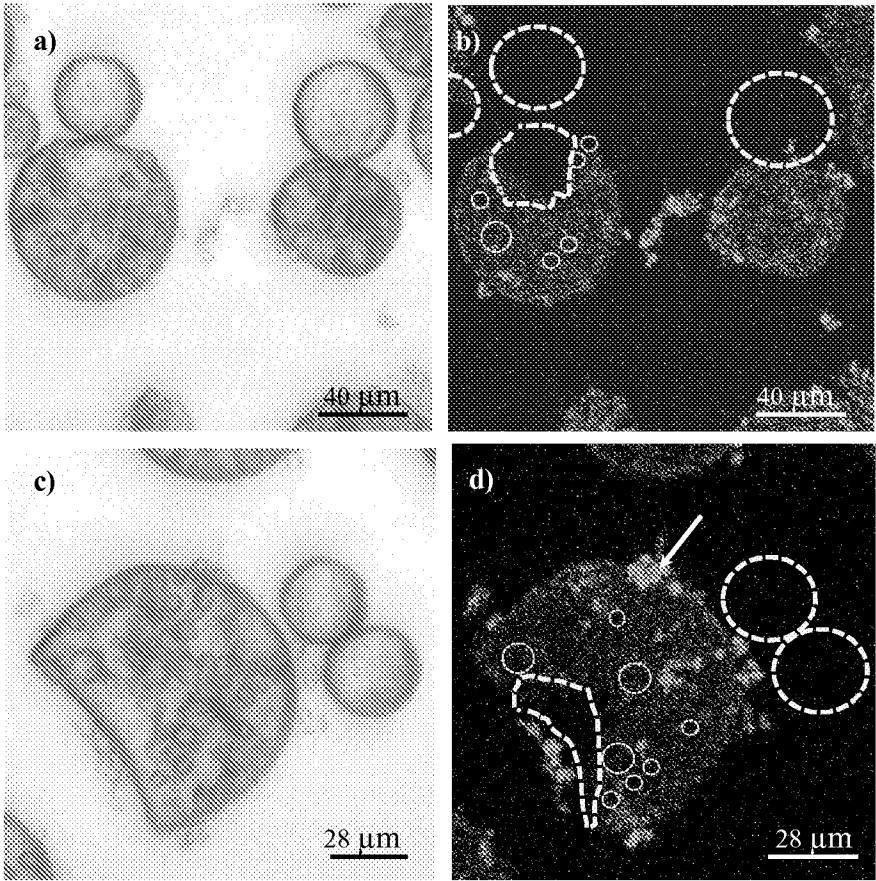
**Figure 2**

Figure 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2013/051438

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. B01J13/18 B01J13/22 A61K8/11 A61K9/50 C09B67/00  
C11D3/50

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 A61K C09B C11D

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 practicable, 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.
A	MATHIEU DESTRIEATS ET AL: "Thermostimulable Wax@SiO <sub>2</sub> Core-Shell Particles", LANGMUIR, vol. 26, no. 3, 2 February 2010 (2010-02-02), pages 1734-1742, XP055053549, ISSN: 0743-7463, DOI: 10.1021/la902828q page 1734 - page 1737 page 1742 figure 4	1-27
A	DE 10 2008 021005 A1 (BYK CHEMIE GMBH [DE]) 29 October 2009 (2009-10-29) the whole document ----- -/-	1-23,26, 27



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 application or patent 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

21 August 2013

Date of mailing of the international search report

30/08/2013

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/FR2013/051438

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 201066 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-M39814 XP002692245, & CN 101 824 307 A (UNIV BEIJING CHEM TECHNOLOGY) 8 September 2010 (2010-09-08) the whole document -----	1-23,27
A	DATABASE WPI Week 199514 Thomson Scientific, London, GB; AN 1995-102158 XP002692242, & JP 7 026251 A (MITSUBISHI JUKOGYO KK) 27 January 1995 (1995-01-27) the whole document -----	1-23,27
A	DATABASE WPI Week 198417 Thomson Scientific, London, GB; AN 1984-103940 XP002692243, & JP 59 046124 A (NIPPON SANZO KK) 15 March 1984 (1984-03-15) the whole document -----	1-12,26, 27

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/051438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102008021005 A1	29-10-2009	AT 517148 T	15-08-2011
		CN 102076755 A	25-05-2011
		DE 102008021005 A1	29-10-2009
		EP 2268729 A1	05-01-2011
		ES 2367956 T3	11-11-2011
		JP 2011518900 A	30-06-2011
		KR 20110003544 A	12-01-2011
		US 2011195099 A1	11-08-2011
		WO 2009129907 A1	29-10-2009
-----			
CN 101824307 A	08-09-2010	NONE	
-----			
JP 7026251 A	27-01-1995	-----	
JP 59046124 A	15-03-1984	-----	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/051438

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. B01J13/18 B01J13/22 A61K8/11 A61K9/50 C09B67/00 C11D3/50 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) B01J A61K C09B C11D		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	MATHIEU DESTRIKATS ET AL: "Thermostimulable Wax@SiO 2 Core-Shell Particles", LANGMUIR, vol. 26, no. 3, 2 février 2010 (2010-02-02), pages 1734-1742, XP055053549, ISSN: 0743-7463, DOI: 10.1021/la902828q page 1734 - page 1737 page 1742 figure 4	1-27
A	DE 10 2008 021005 A1 (BYK CHEMIE GMBH [DE]) 29 octobre 2009 (2009-10-29) le document en entier ----- -/--	1-23,26, 27
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe         </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center;">21 août 2013</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center;">30/08/2013</div>
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  <div style="text-align: center;">Tarallo, Anthony</div>

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	DATABASE WPI Week 201066 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-M39814 XP002692245, & CN 101 824 307 A (UNIV BEIJING CHEM TECHNOLOGY) 8 septembre 2010 (2010-09-08) le document en entier -----	1-23,27
A	DATABASE WPI Week 199514 Thomson Scientific, London, GB; AN 1995-102158 XP002692242, & JP 7 026251 A (MITSUBISHI JUKOGYO KK) 27 janvier 1995 (1995-01-27) le document en entier -----	1-23,27
A	DATABASE WPI Week 198417 Thomson Scientific, London, GB; AN 1984-103940 XP002692243, & JP 59 046124 A (NIPPON SAN SO KK) 15 mars 1984 (1984-03-15) le document en entier -----	1-12,26, 27



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/051438

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 102008021005 A1	29-10-2009	AT 517148 T	15-08-2011
		CN 102076755 A	25-05-2011
		DE 102008021005 A1	29-10-2009
		EP 2268729 A1	05-01-2011
		ES 2367956 T3	11-11-2011
		JP 2011518900 A	30-06-2011
		KR 20110003544 A	12-01-2011
		US 2011195099 A1	11-08-2011
		WO 2009129907 A1	29-10-2009
-----			
CN 101824307 A	08-09-2010	AUCUN	
-----			
JP 7026251 A	27-01-1995	-----	
JP 59046124 A	15-03-1984	-----	