

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

3 013 218

②1 N° d'enregistrement national : **13 61311**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 8/11 (2013.01), A 61 Q 19/00**

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 **Date de dépôt** : 18.11.13.

③0 **Priorité** :

④3 **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 22.05.15 Bulletin 15/21.

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

⑥0 **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

Demande(s) d'extension :

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

⑦2 **Inventeur(s)** : DELMAS THOMAS et GOUTAYER MATHIEU.

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

⑦4 **Mandataire(s)** : CABINET LAVOIX Société par actions simplifiée.

⑤4 **COMPOSITION COMPRENANT DES CAPSULES GELIFIÉES STABILISÉES PAR UN TAMPON.**

⑤7 La présente invention concerne une composition comprenant:

- une composition aqueuse comprenant un tampon possédant un pKa compris de 4,0 à 8,0 et comportant au plus une fonction acide carboxylique, et

- au moins une capsule comprenant un coeur, et une enveloppe gélifiée comprenant un polyélectrolyte à l'état gélifié chélaté par des cations divalents, ladite enveloppe encapsulant totalement ledit coeur à sa périphérie, ladite capsule étant dépourvue de cellules eucaryotes.

FR 3 013 218 - A1



Composition comprenant des capsules gélifiées stabilisées par un tampon

5 La présente invention concerne une composition comprenant des capsules gélifiées.

On connaît des capsules, à structure simple ou complexe, à membrane de polyélectrolyte à l'état gélifié. Ces capsules sont de plus en plus utilisées dans les domaines de la cosmétique et de l'agroalimentaire pour leur facilité de mise en œuvre et leur caractère naturel. En effet, la membrane est composée de polyélectrolytes naturels, tel que l'alginate, un polysaccharide extrait d'algues brunes, les laminaires.

On connaît notamment des capsules gélifiées d'alginate, de carraghénane, de gellane, de pectine.

15 Le principe de la formation des membranes de ces capsules repose sur la gélification du polyélectrolyte en présence de cations divalents, comme par exemple des cations Ca^{2+} ou Ba^{2+} . Dans le cas d'un alginate, les chaînes d'alginate sont composées de deux types de monomères enchaînés de manière statistique pour former les chaînes de polymères : le manuronate (M) et le guluronate (G). Les monomères G de 2 chaînes isolées peuvent s'assembler pour former une cage dans laquelle des cations divalents peuvent s'insérer et y être chélatés. On obtient alors des liens de chélation entre 2 chaînes initialement isolées, qui vont servir de lien de réticulation et conduire à la gélification du réseau de chaînes d'alginate, formant ainsi une membrane solide. Le principe de gélification est similaire dans le cas d'un carraghénane, d'une gellane ou d'une pectine.

25 De telles capsules peuvent être produites en utilisant la millifluidique, qui permet de créer des structures complexes de gouttes de liquide dans un autre liquide, le tout étant entouré d'une membrane de polyélectrolyte pour conférer au système une solidité et une résistance mécanique, après gélification.

30 Cependant, le polyélectrolyte à l'état gélifié est en équilibre thermodynamique entre la forme chélatée et gélifiée, et la forme isolée et liquide en solution. Tout ajout de molécules chargées peut ainsi venir perturber cet équilibre en créant de nouveaux sites de chélation possibles pour les cations divalents. Le gel de polyélectrolyte peut ainsi perdre petit à petit les cations divalents assurant les liens de réticulation entre les chaînes de polymères, ce qui se traduit par un retour du polyélectrolyte gélifié vers sa forme liquide en solution et donc la perte de la tenue mécanique du gel.

35 Actuellement, il n'existe pas de moyen de conservation de capsules gélifiées de polyélectrolyte permettant de maintenir leur résistance mécanique sur une durée de plus

d'un mois. Par exemple, un gel d'alginate de calcium placé dans de l'eau pure aura tendance à retourner spontanément vers sa forme liquide. Ainsi, des capsules gélifiées d'alginate plongées dans de l'eau pure perdent petit à petit leur tenue mécanique et leur élasticité et finissent par se détériorer.

5 Il existe donc un besoin pour conserver et de stabiliser des capsules gélifiées de polyélectrolyte lorsqu'elles sont plongées dans une composition aqueuse.

La présente invention propose d'utiliser un tampon pour stabiliser les propriétés mécaniques de capsules gélifiées de polyélectrolyte.

Plus précisément, la présente invention a pour objet une composition comprenant :

- 10
- une composition aqueuse (A) comprenant un tampon possédant un pKa compris de 4,0 à 8,0 et comportant au plus une fonction acide carboxylique, et
 - au moins une capsule comprenant un cœur, et une enveloppe gélifiée comprenant un polyélectrolyte à l'état gélifié chélaté par des cations divalents, ladite enveloppe encapsulant totalement ledit cœur à sa périphérie, ladite

15 capsule étant dépourvue de cellules eucaryotes.

De manière surprenante, il a été observé que l'utilisation d'un tel tampon permet de stabiliser les propriétés mécaniques de capsules gélifiées de polyélectrolyte plongées dans une composition aqueuse comprenant ledit tampon, et ce sur une durée supérieure

20 à un mois et dans des conditions de température pouvant aller de 10°C à 50°C. Plus particulièrement, l'utilisation dudit tampon permet de maintenir le gel de polyélectrolyte à l'état gélifié et d'éviter la migration des cations divalents hors du réseau de chaînes de polyélectrolyte.

La stabilisation des propriétés mécaniques des capsules de la composition de

25 l'invention peut être quantifiée par la mesure de la résistance à la compression (Rc) de capsules qui ont séjourné dans une composition aqueuse (A).

Dans le cadre de la présente invention, la « résistance à la compression (Rc) » désigne la masse maximale admissible par une capsule soumise à une charge d'écrasement et dont la rupture s'effectue par éclatement. La résistance à la compression est ici exprimée en grammes et correspond à la masse au-delà de laquelle la capsule ne

30 supporte plus la charge d'écrasement et donc éclate. Une méthode de mesure reproductible de la résistance à la compression de capsules selon l'invention est décrite dans les exemples ci-après. Dans le cadre de la présente invention, une résistance à la compression minimale de 20 g est exigée pour que les capsules de taille supérieure ou

35 égale à 2 mm conservent des propriétés acceptables. Dans le cas de capsules de taille environ égale à 5 mm, une résistance à la compression minimale de 50 g est préférable.

Sans vouloir être lié à une théorie particulière, le contrôle du pH de la composition aqueuse (A) dans lequel sont plongées les capsules gélifiées de polyélectrolyte permet d'obtenir un tel effet de stabilisation.

5 Dans les conditions de mise en œuvre de l'invention, les tampons de la composition selon l'invention ne chélatent pas les cations divalents du gel de polyélectrolyte, ni ne forment de précipité avec lesdits cations. En particulier, le tampon n'est pas apte à chélater des cations Ca^{2+} .

10 En effet, ces interactions avec les cations divalents auraient tendance à diminuer les concentrations de cations divalents libres en solution et donc, à terme, à faire migrer les cations divalents du gel de polyélectrolyte pour maintenir un équilibre entre les cations chélatés dans le gel et les cations libres en solution. Ceci aurait finalement pour conséquence une perte de la gélification du gel de polyélectrolyte et ainsi la perte de toute tenue mécanique du gel.

15 **TAMPON**

Dans le cadre de la présente invention, on entend par « tampon » une espèce chimique qui, en solution aqueuse, maintient le pH de la composition aqueuse dans lequel il est solubilisé, et ce malgré l'addition de petites quantités d'un acide ou d'une base, ou malgré une dilution.

20 Le tampon de la composition de l'invention comporte au plus une fonction acide carboxylique.

Ainsi, le tampon de la composition de l'invention ne peut être un diacide carboxylique (comme l'acide malique) ou un triacide carboxylique (comme l'acide citrique). Ces composés sont réputés pour déstabiliser des gels d'alginate de calcium (Aslani et al. Journal of Microencapsulation 1996, 13(5), 601-614 et Augst et al. Macromolecular bioscience 2006, 6(8), 623-633).

Selon un mode de réalisation, le tampon de la composition de l'invention ne comporte aucune fonction acide carboxylique.

30 Selon un mode de réalisation, le tampon de la composition de l'invention comporte une ou deux fonctions acide sulfonique, de préférence une seule.

Le pKa du tampon de la composition selon l'invention est compris de 4,0 à 8,0. De préférence, le pKa est compris de 5,0 à 8,0, avantageusement de 6,0 à 8,0.

35 A titre de tampon approprié à la mise en œuvre de l'invention, on peut utiliser un tampon choisi dans le groupe constitué de HEPES, Bis Tris, MES, des tampons phosphate, et de leurs mélanges.

HEPES désigne l'acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique (N° CAS 7365-45-9). HEPES possède un pKa de 7,5 et permet de tamponner une composition aqueuse dans une gamme de pH allant de 6,8 à 8,2.

5 Bis Tris désigne le 2,2-bis(hydroxyméthyl)-2,2',2''-nitrilotriéthanol (N° CAS 6976-37-0). Bis Tris présente un pKa de 6,5 et permet de tamponner une composition aqueuse dans une gamme de pH allant de 5,8 à 7,2.

MES désigne l'acide 2-(N-morpholino)éthanesulfonique (N° CAS 4432-31-9). MES présente un pKa de 6,1 et permet de tamponner une composition aqueuse dans une gamme de pH allant de 5,5 à 6,7.

10 Dans le cadre de la présente invention, on entend par « tampon phosphate » un tampon comprenant des ions dihydrogénophosphate et hydrogénophosphate.

Un tampon phosphate selon l'invention peut être préparé en dissolvant du phosphate monosodique ou monopotassique et du phosphate disodique ou dipotassique dans de l'eau.

15 A titre de tampon phosphate, on peut citer le PBS, qui désigne le tampon phosphate salin (pour « *phosphate buffered saline* »), préparé par dissolution de phosphate disodique (10 mM), de phosphate monopotassique (1,76 mM), de chlorure de sodium (137 mM) et de chlorure de potassium (2,7 mM) dans de l'eau. PBS possède un pKa de 7,2 et permet de tamponner une composition aqueuse dans une gamme de pH
20 allant de 6,5 à 7,9.

A titre de tampon phosphate, on peut également citer le tampon préparé par dissolution de phosphate disodique (0,44% massique) et de phosphate monopotassique (2,74% massique) dans de l'eau. Un tel tampon possède un pKa de 5,8.

De préférence, on utilise HEPES ou PBS à titre de tampon.

25 Avantageusement, on utilise HEPES.

De manière générale, le tampon de la composition de l'invention est présent selon une concentration comprise de 10 mM à 300 mM dans la composition aqueuse (A).

30 De préférence, la concentration en tampon est inférieure à 250 mM, avantageusement inférieure à 200 mM, préférentiellement inférieure à 100 mM.

On peut par exemple utiliser le tampon selon une concentration comprise de 20 mM à 150 mM, de préférence de 20 mM à 100 mM.

CAPSULES

35 La composition de l'invention peut comprendre une unique capsule ou une pluralité de capsules identiques ou différentes.

Les capsules gélifiées de la composition de l'invention, aussi appelées « capsules gélifiées de polyélectrolyte », comprennent un cœur, et une enveloppe gélifiée comprenant un polyélectrolyte à l'état gélifié, ladite enveloppe encapsulant totalement ledit cœur à sa périphérie. Les capsules de l'invention sont nécessairement dépourvues de cellules eucaryotes, que ce soit dans leur cœur, dans leur enveloppe gélifiée, ou bien sur la surface externe de ladite enveloppe.

Selon un mode de réalisation, les capsules gélifiées de polyélectrolyte sont des capsules gélifiées d'alginate, c'est-à-dire que le polyélectrolyte est un alginate.

Selon un mode de réalisation, les capsules gélifiées de polyélectrolyte sont des capsules gélifiées d'alginate et le pKa du tampon de la composition selon l'invention est compris de 6,0 à 8,0.

Cœur

Le cœur des capsules comprend de préférence au moins un agent actif.

Ainsi, le cœur liquide peut comprendre un unique agent actif ou un mélange de plusieurs agents actifs.

Dans le cadre de la présente description, on entend par « agent actif » un composé ayant un effet physiologique bénéfique sur l'élément sur lequel il agit. Il vise par exemple à protéger, maintenir en bon état, soigner, guérir, parfumer, aromatiser ou colorer.

L'agent actif est avantageusement un agent cosmétique, dermo-pharmaceutique, pharmaceutique, parfumant ou alimentaire.

Le cœur peut contenir l'agent actif sous forme de liquide pur, ou une solution de l'agent actif dans un solvant liquide, ou une dispersion telle qu'une émulsion ou une suspension de l'agent actif dans un liquide.

Lorsque l'agent actif est un agent cosmétique, il peut être choisi parmi le hyaluronate de sodium ou d'autres molécules hydratantes/réparatrices, des vitamines, des enzymes, des actifs anti-rides, anti-âge, protecteurs/antiradicalaires, antioxydants, apaisants, adoucissants, anti irritants, tenseurs/lissants, émollients, amincissants, anti capitons, raffermissants, gainants, drainants, anti-inflammatoires, dépigmentants, blanchissants, autobronzants, exfoliants, stimulant le renouvellement cellulaire ou stimulant la microcirculation cutanée, absorbant ou filtrant les UV, antipelliculaires.

Un agent cosmétique pouvant être contenu dans le cœur est par exemple cité dans la Directive 93/35/CEE du Conseil datée du 14 juin 1993. Ce produit est par exemple une crème, une émulsion, une lotion, un gel et une huile pour la peau (mains, visage, pieds, etc.), un fond de teint (liquide, pâte) une préparation pour bains et douches

(sels, mousses, huiles, gels, etc.), un produit de soins capillaires (teintures capillaires et décolorants), un produit de nettoyage (lotions, poudres, shampoings), un produit d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles), un produit de coiffage (lotions, laques, brillantines), un produit pour le rasage (savons, mousses, lotions, etc.), un produit
5 destiné à être appliqué sur les lèvres, un produit solaire, un produit de bronzage sans soleil, un produit permettant de blanchir la peau, un produit antirides.

Les agents dermo-pharmaceutiques désignent plus particulièrement les agents agissant au niveau de la peau.

Lorsque l'agent actif est un agent pharmaceutique, il est choisi avantageusement
10 parmi les anticoagulants, les anti-thrombogéniques, les agents anti-mitotiques, les agents anti-prolifération, antiadhésion, anti-migration, les promoteurs d'adhésion cellulaire, les facteurs de croissance, les molécules antiparasitaires, les anti-inflammatoires, les angiogéniques, les inhibiteurs de l'angiogenèse, les vitamines, les hormones, les protéines, les antifongiques, les molécules antimicrobiennes, les antiseptiques ou les
15 antibiotiques.

Lorsque l'agent actif est un agent parfumant, il peut être sous la forme d'un mélange. Parmi les agents parfumants, on peut notamment citer tout type de parfum ou de fragrance, ces termes étant utilisés ici de façon indifférente. Ces parfums ou fragrances sont bien connus de l'homme du métier et incluent notamment ceux
20 mentionnés, par exemple, dans S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals (Montclair, N.J., 1969), S. Arctander, Perfume and Flavor Materials of Natural Origin (Elizabeth, N.J., 1960) et dans "Flavor and Fragrance Materials", 1991 (Allured Publishing Co. Wheaton, Ill. USA). Les parfums utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent comprendre les produits naturels comme les extraits, les huiles essentielles, les absolus, les
25 résinoïdes, les résines, les concrètes, etc... ainsi que les substances basiques de synthèse comme les hydrocarbures, les alcools, les aldéhydes, les cétones, les éthers, les acides, les esters, les acétals, les cétals, les nitriles, etc..., y compris les composés, saturés et insaturés, les composés aliphatiques, alicycliques et hétérocycliques.

Les agents alimentaires sont avantageusement des purées de légumes ou de
30 fruits telles que la purée de mangue, de la purée de poire, de la purée de coco, de la crème d'oignons, de poireaux, de carottes, ou d'autres préparations pouvant mélanger plusieurs fruits ou légumes. En variante, il s'agit d'huiles telles qu'une huile alimentaire, du type huile d'olive, huile de soja, huile de grains de raisin, huile de tournesol, ou toute autre huile extraite des végétaux, ainsi que des actifs alimentaires tels que des probiotiques,
35 des levures, des vitamines, des minéraux ou des oléoactifs.

Le cœur peut également comprendre un agent colorant.

Selon un mode de réalisation, le cœur est liquide.

Selon un autre mode de réalisation, le cœur est gélifié. Typiquement, il peut s'agir d'un gel de polyélectrolyte identique au gel de polyélectrolyte de l'enveloppe.

5 Enveloppe

L'enveloppe gélifiée des capsules, aussi appelée « enveloppe externe » est une membrane gélifiée comprenant un polyélectrolyte à l'état gélifié chélaté par des cations divalents qui assure la tenue mécanique des capsules.

10 L'enveloppe gélifiée peut également être désignée par les termes « membrane » ou « écorce ».

Selon un mode de réalisation, l'enveloppe gélifiée a une épaisseur inférieure à 500 μm , avantageusement supérieure à 10 μm , typiquement comprise de 25 μm à 100 μm .

L'enveloppe gélifiée est généralement formée par une monocouche d'un matériau homogène.

15 L'enveloppe gélifiée est constituée d'un hydrogel comprenant de l'eau et un polyélectrolyte chélaté par des cations divalents, et éventuellement un tensioactif tel que décrit plus loin.

Dans le cadre de la présente invention, le polyélectrolyte présent dans l'enveloppe des capsules est un polyélectrolyte réactif aux cations divalents.

20 Par « polyélectrolyte réactif aux cations divalents », on entend, au sens de la présente invention, un polyélectrolyte susceptible de passer d'un état liquide dans une solution aqueuse à un état gélifié sous l'effet d'un contact avec une solution gélifiante contenant des cations divalents.

25 Par « cations divalents », on entend notamment les cations des métaux alcalino-terreux choisis par exemple parmi les cations calcium (Ca^{2+}), baryum (Ba^{2+}), et magnésium (Mg^{2+}). De préférence, les cations divalents sont des cations calcium (Ca^{2+}).

Le polyélectrolyte peut être notamment un polysaccharide naturel réactif aux ions multivalents tel qu'un alginat d'alcalin, une gellane, une pectine ou un carraghénane.

De préférence, le polyélectrolyte est un alginat.

30 Les alginates sont produits à partir d'algues brunes appelées « laminaires », désignées par le terme anglais « *sea weed* ». De tels alginates présentent avantageusement une teneur en masse en α -L-guluronate supérieure à environ 50%, de préférence supérieure à 55%, voire supérieure à 60%.

35 De préférence, le polyélectrolyte à l'état gélifié dans l'enveloppe des capsules est l'alginat de calcium.

Les chaînes individuelles de polyélectrolyte dans l'état liquide présentent avantageusement une masse molaire supérieure à 65 000 g/moles.

Dans l'état gélifié, les chaînes individuelles de polyélectrolyte forment, avec les cations divalents, un réseau tridimensionnel cohérent qui retient le cœur liquide et empêche son écoulement. Les chaînes individuelles sont retenues les unes par rapport aux autres et ne peuvent pas s'écouler librement les unes par rapport aux autres. Dans cet état, la viscosité du gel formé est infinie.

Le gel tridimensionnel de polyélectrolyte contenu dans l'enveloppe emprisonne de l'eau (et un agent tensioactif lorsqu'il est présent). La teneur massique de polyélectrolyte dans l'enveloppe est par exemple comprise de 0,5% à 5% par rapport à la masse totale de l'enveloppe.

L'enveloppe gélifiée peut contenir en outre un agent tensioactif.

L'agent tensioactif est avantageusement un tensioactif anionique, un tensioactif non ionique, un tensioactif cationique ou un mélange de ceux-ci. La masse moléculaire de l'agent tensioactif est comprise entre 150 g/mol et 10 000 g/mol, avantageusement entre 250 g/mol et 1 500 g/mol.

Dans le cas où le tensioactif est un tensioactif anionique, il est par exemple choisi parmi les alkylsulfates, les alkylsulfonates, les alkylarylsulfonates, les alkylphosphates alcalins, les dialkylsulfosuccinates, les sels d'alcalino-terreux d'acides gras saturés ou non. Ces tensioactifs présentent avantageusement au moins une chaîne hydrocarbonée hydrophobe présentant un nombre de carbones supérieur à 5, voire 10 et au moins un groupement anionique hydrophile, tel qu'un sulfate, un sulfonate ou un carboxylate lié à une extrémité de la chaîne hydrophobe.

Dans le cas où le tensioactif est un tensioactif cationique, il est par exemple choisi parmi les sels d'halogénures d'alkylpyridium ou d'alkylammonium comme le chlorure ou le bromure de n-éthyl-dodecylammonium, le chlorure ou le bromure de cétylammonium (CTAB). Ces tensioactifs présentent avantageusement au moins une chaîne hydrocarbonée hydrophobe présentant un nombre d'atomes de carbone supérieur à 5, voire 10 et au moins un groupement cationique hydrophile, tel qu'un cation d'ammonium quaternaire.

Dans le cas où le tensioactif est un tensioactif non ionique, il est par exemple choisi parmi des dérivés polyoxyéthylénés et/ou polyoxypropylénés des alcools gras, des acides gras, ou des alkylphénols, des arylphénols, ou parmi des alkylglucosides, des polysorbates et des cocamides.

Selon un mode de réalisation de l'invention, l'agent tensioactif est le laurylsulfate de sodium (SLS ou SDS).

La teneur massique en agent tensioactif dans l'enveloppe est supérieure à 0,001% et est avantageusement inférieure à 0,1%.

De préférence, les capsules présentent une forme sensiblement sphérique et un diamètre extérieur supérieur à 0,5 mm, avantageusement inférieur à 10 mm et préférentiellement compris de 1 à 5 mm. Elles peuvent également être désignées par le terme « perles ».

Avantageusement, l'enveloppe gélifiée des capsules complexes est telle que le rapport volumique R_v du volume du cœur au volume de l'enveloppe gélifiée est supérieur à 2, et est notamment supérieur à 5. Ce rapport R_v est avantageusement inférieur à 50. Il est par exemple compris entre 5 et 10.

Plusieurs modes de réalisation sont possibles pour les capsules de la composition.

Selon un premier mode de réalisation, la capsule est une capsule dite « simple », signifiant que le cœur est constitué d'une unique phase interne, qui peut être aqueuse ou huileuse, ladite phase interne étant placée au contact de l'enveloppe gélifiée.

Une capsule simple est par exemple une capsule telle que décrite dans la demande internationale WO 2010/063937 au nom de la Demanderesse.

Une capsule simple comprend donc deux phases distinctes, une phase interne, de préférence liquide, et une phase externe à l'état gélifié entourant la phase interne. L'agent actif, lorsqu'il est présent, peut être contenu dans la phase interne ou dans la phase externe. De préférence, l'agent actif est contenu dans la phase interne.

Le cœur d'une capsule simple est constitué d'une unique phase interne, qui peut être aqueuse ou huileuse.

On entend par « phase aqueuse » une phase ayant la propriété de solubiliser des composés polaires et hydrophiles.

Une phase aqueuse comprend de préférence de l'eau et au moins un agent actif tel que décrit ci-dessus, qui est par ailleurs hydrophile.

On entend par « phase huileuse » une phase ayant la propriété de solubiliser des composés apolaires, tels que des corps gras, des huiles, des lipides.

Une phase huileuse comprend de préférence un corps gras, une huile ou un mélange d'huiles d'origine végétale, animale ou minérale.

A titre d'huile végétale, on peut par exemple citer l'huile d'amande douce, l'huile de jojoba, l'huile de palme, l'huile d'argan ou le phytosqualane.

A titre de corps gras, on peut par exemple citer les esters d'alcools gras et/ou d'acides gras, tels que le myristate d'isopropyle, le myristate de glycérol, l'isononanoate d'isononyle, les triglycérides d'acide caprylique ou d'acide caprique, le palmitate d'isopropyle et le palmitate d'éthyle.

5 A titre d'huile animale, on peut par exemple citer le squalène.

A titre d'huile minérale, on peut par exemple citer le polyisobutylène hydrogéné, l'isododécane, les huiles de paraffine ou les huiles de silicone.

10 Selon un autre mode de réalisation, la capsule est une capsule dite « complexe », signifiant que le cœur comporte une unique goutte intermédiaire d'une phase intermédiaire, la phase intermédiaire étant placée au contact de l'enveloppe gélifiée, et au moins une goutte interne d'une phase interne disposée dans la goutte intermédiaire.

Une capsule complexe est par exemple une capsule telle que décrite dans la demande internationale WO 2012/089820 au nom de la Demanderesse.

15 Le cœur d'une capsule complexe peut ainsi comprendre une phase intermédiaire continue au sein de laquelle se trouve une seule goutte de phase interne. Selon une variante, le cœur comprend une phase intermédiaire continue au sein de laquelle se trouve une pluralité de gouttes de phase(s) interne(s).

20 L'agent actif du cœur, lorsqu'il est présent, peut être contenu dans la phase intermédiaire et/ou dans la phase interne du cœur de la capsule complexe.

Selon une première variante, le cœur d'une capsule complexe comporte une goutte intermédiaire formée à base d'une phase intermédiaire aqueuse et au moins une, voire une seule, goutte interne macroscopique disposée dans la goutte intermédiaire et formée d'une phase interne huileuse non miscible avec la phase intermédiaire aqueuse.
25 On peut ainsi parler de cœur « huile-dans-eau ».

Selon une autre variante, le cœur d'une capsule complexe comporte une goutte intermédiaire formée à base d'une phase intermédiaire huileuse et au moins une, voire une seule, goutte interne macroscopique disposée dans la goutte intermédiaire et formée d'une phase interne aqueuse non miscible avec la phase intermédiaire huileuse. On peut
30 ainsi parler de cœur « eau-dans-huile ».

Les termes « phase aqueuse » et « phase huileuse » sont tels que définis ci-dessus.

La goutte intermédiaire du cœur est avantageusement liquide. Dans une variante, la goutte intermédiaire est réalisée à base d'une phase intermédiaire thixotrope, qui est à
35 l'état liquide et déstructuré lorsqu'elle s'écoule, mais qui est sensiblement solide ou gélifiée au repos.

Par « liquide lorsqu'elle s'écoule », on entend que le comportement de la phase intermédiaire est visqueux, c'est à dire la déformation du matériau dépend non seulement de la contrainte appliquée mais également de la durée pendant laquelle cette contrainte est appliquée. Une façon de caractériser ce comportement est par un test de fluage à l'aide d'un rhéomètre sur l'échantillon, on applique une contrainte caractéristique des écoulements mis en jeu pendant la fabrication et on trace la courbe de déformation en fonction du temps (données obtenus avec le logiciel du rhéomètre). Si la courbe a une pente non nulle aux temps longs (plus de 30 secondes), la phase intermédiaire peut être considérée comme étant liquide. Si cette pente est nulle, la phase intermédiaire peut être considérée comme étant solide.

Par « solide ou gélifiée au repos », on entend que le comportement de la phase intermédiaire solide ou gélifiée au repos, c'est à dire la déformation du matériau dépend seulement de la contrainte appliquée. Une façon de caractériser ce comportement est par un test de fluage à l'aide d'un rhéomètre, sur l'échantillon, on applique une contrainte caractéristique de celles subies par la capsule au repos en fonction du temps (données obtenus avec le logiciel du rhéomètre). Si la courbe a une pente nulle aux temps longs (plus de 30 secondes), la phase intermédiaire peut être considérée comme étant solide. Si cette pente est non nulle, la phase intermédiaire peut être considérée comme étant liquide.

Alternativement, la goutte intermédiaire est gélifiée. Dans ce cas, la goutte intermédiaire est par exemple formée par la gélification d'un produit gélifiant obtenu par un changement de température, notamment par une diminution de température d'au moins 10°C. En variante, la gélification est obtenue en présence d'ions, d'autres molécules ou de certaines conditions de pH ou de force ionique.

La goutte intermédiaire peut comprendre un ou plusieurs agents actifs cosmétiques, dermo-pharmaceutiques, pharmaceutiques, parfumants ou alimentaires, tels que définis plus haut.

La goutte intermédiaire peut également comprendre des excipients, tels que des épaississants, ou des modificateurs de rhéologie. Ces épaississants sont par exemple des polymères, des cross-polymères, des microgels, des gommes ou des protéines, dont des polysaccharides, des celluloses, des polyosides, des polymères et co-polymères à base de silicone, des particules colloïdales (silice, argiles, latex...).

La goutte intermédiaire peut comprendre des particules solides, et notamment des particules de nacre.

Avantageusement, la goutte intermédiaire est totalement interposée entre la goutte interne et l'enveloppe gélifiée. Ainsi, la totalité de la surface interne de l'enveloppe gélifiée

est au contact de la goutte intermédiaire, de sorte que la goutte intermédiaire maintient la goutte interne totalement à l'écart de l'enveloppe gélifiée.

La ou les goutte(s) interne(s) peu(ven)t comprendre un ou plusieurs agents actifs cosmétiques, dermo-pharmaceutiques, pharmaceutiques, parfumants ou alimentaires, tels que définis plus haut.

La capsule comprend avantageusement une seule goutte interne disposée dans la goutte intermédiaire. La ou les gouttes internes sont généralement macroscopiques. Ainsi, la dimension transversale maximale de chaque goutte interne, donnée par son diamètre lorsqu'elle est sphérique, est supérieur à 150 μm , et est notamment supérieur à 300 μm . Ces dimensions sont mesurées par la méthode utilisant le logiciel de traitement d'image « Image J », sur la base d'un cliché, représentant au moins sept capsules, pris en vue de dessus avec un appareil photo numérique.

Le volume minimal d'au moins une goutte interne est ainsi supérieur à 0,5% du volume du cœur.

La somme des volumes de la ou de chaque goutte interne est ainsi compris de 0,5% à 65% du volume total du cœur, notamment de 1% à 55% du volume du cœur.

Chaque goutte interne présente avantageusement une forme sphérique. En variante, la forme de la goutte interne est différente d'une forme sphérique, par exemple elliptique ou lenticulaire.

La phase interne constituant les gouttes internes est substantiellement immiscible avec la phase intermédiaire constituant les gouttes intermédiaires.

Selon un autre mode de réalisation, la capsule est une capsule dite « pleine », c'est-à-dire que le cœur comprend également un polyélectrolyte à l'état gélifié chélaté par des cations divalents, ledit polyélectrolyte étant identique à celui présent dans l'enveloppe.

Typiquement, la composition du cœur et la composition de l'enveloppe sont identiques et constituent une seule et même phase. De telles capsules peuvent être préparées en faisant simplement goutter, dans une solution gélifiante comprenant des cations divalents, une composition comprenant un polyélectrolyte en solution.

COMPOSITION AQUEUSE (A)

La composition aqueuse (A) dans laquelle sont plongées les capsules de la composition de l'invention peut être liquide ou gélifiée.

Lorsqu'elle est gélifiée, la composition aqueuse (A) est sous forme de « gel aqueux », c'est-à-dire qu'il s'agit d'une solution comprenant de l'eau et un gélifiant.

Dans le cadre de la présente description, on entend par « gélifiant » un composé propre à donner à une composition la consistance d'un gel.

Le gélifiant est de préférence choisi dans le groupe constitué des polyosides, des galactomannanes, des polysaccharides, des glycosaminoglycanes et des polyols.

5 Avantageusement, il est choisi dans le groupe constitué de la gomme xanthane, du carraghénane, de la caroube, de la gomme guar, de la gellane, de l'acide hyaluronique, du glycérol, du propanediol ou des dérivés cellulosiques.

10 De préférence, la composition aqueuse (A) possède une viscosité inférieure à 50 Pa.s telle que mesurée à 25°C, de préférence inférieure à 20 Pa.s. Avantageusement, la composition aqueuse (A) possède une viscosité comprise de 2 Pa.s à 15 Pa.s telle que mesuré à 25°C.

Une telle viscosité du gel aqueux permet une bonne suspension des capsules, notamment sur une durée d'au moins un mois, à une température de 40°C.

15 Selon une variante, la composition (A) ne suspend pas les capsules, c'est-à-dire que celles-ci sédimentent dans la composition (A). Pour cela, on peut notamment utiliser une composition (A) de viscosité inférieure à 2 Pa.s.

Avantageusement, le gel aqueux est transparent afin que le consommateur puisse visualiser la capsule. Sa texture est choisie en fonction de la texture que l'on désire obtenir pour la composition de l'invention.

20 La viscosité est mesurée par la méthode suivante, notamment décrite dans la demande internationale WO 2013/132082 au nom de la Demanderesse.

25 On utilise un viscosimètre de type Brookfield avec un mobile (Spindle) de taille (No.) 05. On place environ 150 g de solution à 25°C dans un bécher de 250 ml de volume, ayant un diamètre d'environ 7 cm de façon à ce que la hauteur du volume occupée par les 150 g de solution soit suffisante pour arriver à la jauge marquée sur le mobile. Ensuite, on démarre le viscosimètre sur une vitesse de 10 tours/min et on attend que la valeur affichée sur l'écran soit stable.

30 De préférence, le pourcentage massique d'eau du gel aqueux est d'au moins 70%, notamment compris de 70% à 85%, préférentiellement compris de 70% à 80%, par rapport à la masse totale de la composition (A).

La composition aqueuse (A) peut également comprendre un agent cosmétique, dermo-pharmaceutique, pharmaceutique, parfumant ou alimentaire tel que défini ci-dessus.

35 La composition aqueuse (A) peut également comprendre un agent conservateur, un agent colorant et/ou une nacre.

Typiquement, le rapport massique entre la composition aqueuse (A) et les capsules est compris de 30/70 à 70/30, de préférence de 40/60 à 60/40.

5 Procédé de préparation

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de la composition selon l'invention, comprenant :

- la préparation de capsules telles que définies ci-dessus, et
- la mise en présence desdites capsules avec une composition aqueuse (A) telle que définie ci-dessus.

10

Des procédés de préparation de capsules convenant à la mise en œuvre de l'invention sont notamment décrits dans WO 2010/063937 et WO 2012/089820.

La composition aqueuse (A) peut être préparée en mélangeant les différents ingrédients dans l'eau, puis en additionnant le tampon.

15

Utilisation

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un tampon possédant un pKa compris de 4,0 à 8,0 et comportant au plus une fonction acide carboxylique, pour maintenir au-dessus d'une valeur minimale égale à 20 g la résistance à la compression (Rc) de capsules telles que définies ci-dessus, lorsqu'elles sont plongées dans une composition aqueuse comprenant ledit tampon.

20

De préférence, le pKa du tampon est compris de 5,0 à 8,0, avantageusement de 6,0 à 8,0.

Le tampon peut être l'un des tampons décrits plus haut.

25

La résistance à la compression (Rc) est telle que définie ci-dessus.

Il a été observé que, de manière surprenante, l'utilisation d'un tel tampon permet de maintenir la résistance à la compression (Rc) de capsules gélifiées d'alginate plongées dans une composition aqueuse comprenant ledit tampon, et ce sur une durée supérieure à un mois et dans des conditions de température pouvant aller de 10°C à 50°C. Le maintien de la résistance à la compression (Rc) s'explique par la stabilisation de l'alginate à l'état gélifié, en particulier par l'inhibition de la migration hors du réseau de chaînes d'alginate des cations divalents chélatant ledit alginate.

30

Lorsque le tampon est choisi dans le groupe constitué de HEPES, PBS, Bis Tris ou MES, la valeur minimale de Rc peut être égale à 40 g, voire de 50 g.

35

Lorsque le tampon est HEPES, la valeur minimale de Rc peut être égale à 65 g.

Composition cosmétique

Selon un mode de réalisation, la composition de l'invention est une composition cosmétique en association avec un véhicule cosmétiquement acceptable.

5 La présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique non thérapeutique de la peau comprenant une étape d'application sur la peau d'au moins une couche de la composition selon l'invention.

Il peut notamment s'agir d'une composition cosmétique.

10 L'invention a également pour objet l'utilisation cosmétique de la composition cosmétique décrite précédemment.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples qui vont suivre, donnés uniquement à titre d'exemple.

16
EXEMPLES

Exemple 1 – Cube gélifié d'alginate de calcium plongé dans de l'eau osmosée

5 Un cube d'alginate de sodium est préparé en dissolvant de l'alginate de sodium (5 g) dans 30 mL d'une solution de chlorure de calcium (10 g/L) contenue dans une cuve.

Le cube gélifié obtenu est ensuite placé dans de l'eau pure maintenue autour de 25°C.

Le gel d'alginate de calcium commence à se fragiliser au bout d'un mois à 50°C, et se liquéfie complètement au bout de 3 mois à 50°C.

10 Exemple 2 – Capsules gélifiées d'alginate plongées dans de l'eau osmosée

Des capsules complexes telles que définies dans la description ont été préparées conformément au procédé décrit dans WO 2012/089820. Elles présentent un diamètre d'environ 4 mm.

15 La goutte interne est constituée d'huile d'argan, la goutte intermédiaire est une solution aqueuse et l'enveloppe gélifiée est un hydrogel d'alginate de calcium.

Les capsules ont la composition suivante :

	Nom Commercial	Nom INCI	fournisseur	% capsules (m/m)
Goutte interne	huile d'argan	Argania spinosa	olvea	16,66%
Goutte intermédiaire	MilliQ Water	Aqua	-	63,37%
	Hasocri	Sodium Hyaluronate	Soliance	0,67%
	Microcare CPH	Chlorphenesine	Thor	0,17%
	Microcare PE	Phenoxyethanol	Thor	0,47%
	Microcare PTG	Pentylene glycol	Thor	2,00%
Enveloppe gélifiée	MilliQ Water	Aqua	-	15,48%
	protanal If 200fts	Algin	soliance	0,33%
	Microcare CPH	Chlorephenesine	Thor	0,04%
	Microcare PE	Phenoxyethanol	Thor	0,12%
	Microcare PTG	Pentylene glycol	Thor	0,50%
	Nacres		Merck	0,17%
	Sodium Dodecyl Sulfate	Sodium Lauryl Sulfate	Sigma	0,02%

Les capsules ainsi préparées ont été plongées dans de l'eau pure maintenue à 50°C.

La résistance mécanique des capsules a ensuite été mesurée au cours du temps par mesure de la résistance à la compression, dite Rc. Cette propriété correspond à la capacité des capsules à résister à la compression.

5 Le principe est d'exercer une contrainte à vitesse constante sur une capsule et de mesurer quelle est la force nécessaire à la rupture de la capsule. Pour cela, on a utilisé la méthode décrite dans la demande internationale WO 2013/132083.

10 La capsule est déposée sur une balance et une contrainte est exercée à vitesse constante par l'intermédiaire d'un piston de seringue rempli par un débit constant d'huile, par l'intermédiaire d'un pousse-seringue (60 mL/h). On suit alors l'évolution au cours du temps de la masse affichée par la balance, qui traduit la force exercée à travers la capsule. La résistance à la compression, Rc, est donnée par la masse limite obtenue avant rupture de la capsule. Elle est analytiquement donnée lorsqu'une baisse de masse supérieure à 1% est observée sur la balance.

15 La Rc (en g) d'un échantillon de capsules est déterminée en réalisant la moyenne et l'écart-type associés aux mesures de Rc de 10 capsules choisies au hasard dans le lot.

Les résultats de la Rc des capsules en fonction de la durée d'immersion dans l'eau sont donnés au Tableau 1.

Tableau 1

Temps (jours) à 50°C	0	1	5	30	60	90
Rc (g)	233	141	114	75	48	14

20 Les capsules gélifiées d'alginate de calcium présentent donc une résistance mécanique qui se dégrade avec le temps dans l'eau pure. On observe une diminution très rapide de Rc sur les premiers jours.

25 Exemple 3 – Capsules gélifiées d'alginate plongées dans un gel aqueux à pH ajusté au départ

L'Exemple 2 a été reproduit en remplaçant l'eau osmosée par un gel aqueux dont le pH est ajusté initialement par ajout d'acide/base (pH ajusté à 6, 8 ou 10).

Le gel aqueux a la composition suivante :

Nom Commercial	Nom INCI	fournisseur	% gel (m/m)
MilliQ Water	Aqua	-	60,7%
rhodicare t	Xanthan gum	Rhodia	0,50%
Microcare PE	Phenoxyethanol	Thor	0,80%
Microcare PTG	Pentylene glycol	Thor	2,00%

glycerol	Glycerin	Acros	19,00%
zemea	Propanediol	Dupont tate	7,00%

Néanmoins, comme dans l'Exemple 2, le gel d'alginate des capsules perd sa tenue mécanique en moins d'un mois (à température ambiante ou à 50°C), et ce quel que soit le pH ajusté à l'origine.

5 Exemple 3 – Capsules gélifiées d'alginate plongées dans un gel aqueux tamponné

L'Exemple 2 a été reproduit en remplaçant l'eau osmosée par un gel aqueux comprenant un tampon (correspondant à la composition aqueuse (A) décrite plus haut) selon une concentration en tampon dans le gel aqueux de 500mM.

Le gel aqueux a la composition suivante :

Nom Commercial	Nom INCI	fournisseur	% gel (m/m)
MilliQ Water	Aqua	-	(60,7-X)%
rhodicare t	Xanthan gum	Rhodia	0,50%
Microcare PE	Phenoxyethanol	Thor	0,80%
Microcare PTG	Pentylene glycol	Thor	2,00%
glycerol	Glycerin	Acros	19,00%
zemea	Propanediol	Dupont tate	7,00%
Tampon			X%

10

Les tampons suivants ont été utilisés :

Nom usuel	Nom chimique	Gamme tampon pH (pKa)	N° CAS
PBS	Tampon phosphate salin : phosphate disodique (10mM) phosphate monopotassique (1,76mM) chlorure de sodium (137mM) chlorure de potassium (2,7mM)	6,5-7,9 (7,2)	
HEPES	acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique	6,8-8,2 (7,5)	7365-45-9
MES	acide 2-(N-morpholino)éthanesulfonique	5,5-6,7 (6,1)	4432-31-9
Bis Tris	2,2-bis(hydroxyméthyl)-2,2',2''- nitrilotriéthanol	5,8-7,2 (6,5)	6976-37-0
ACES	acide N-(2-acétamido)-2-	6,1-7,5 (6,8)	7365-82-4

	aminoéthanesulfonique		
PIPES	acide 1,4-pipérazinediéthanesulfonique	6,1-7,5 (6,8)	5625-37-6
Trizma	2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol	7,0-9,0 (8,1)	77-86-1
Acide citrique/citrate de sodium	Acide citrique/citrate de sodium	3,8 – 5,8 (4,8)	68-04-2 77-92-9

Le tampon Trizma ($pK_a > 8$) a très rapidement conduit à la dégradation du gel d'alginate et donc à la perte de tenue structurelle et mécanique des capsules. Le même phénomène a été observé avec l'acide citrique ($pK_a = 4,8$) et l'acide malique ($pK_a = 5,1$)

- 5 Les autres tampons PBS, HEPES, MES, ACES, PIPES et Bis Tris n'ont pas conduit à la détérioration du gel d'alginate, et ont permis de maintenir la tenue des capsules d'alginate dans le temps (pendant au moins un mois, à 50 °C).

Exemple 4 – Influence de la concentration du tampon

- 10 Les concentrations en tampon ont ensuite été diminuées pour étudier l'influence de celles-ci sur la résistance à la compression (R_c) des capsules.

Les résultats sont donnés au Tableau 2.

Tableau 2

Tampon (concentration)	R_c (g) [R_c initial = 160 g]
Bis Tris (40 mM)	90 ¹ ; 26 ⁴
MES (20 mM)	135 ¹
MES (40 mM)	125 ¹ ; 23 ⁴
MES (100 mM)	95 ¹
PBS (20 mM)	>50 ²
HEPES (20 mM)	135 ¹ et 105 ²
HEPES (50 mM)	125 ¹ ; 90 ³ ; 68 ⁴
HEPES (100 mM)	115 ¹ et 90 ³
HEPES (1000 mM)	>50 ³

¹ après 45 jours à 50 °C

² après 60 jours à 50 °C

³ après 90 jours à 50 °C

⁴ après 135 jours à 50 °C

15

Les tampons HEPES, MES et Bis Tris permettent de conserver la résistance mécanique des capsules, et ce, même après 135 jours.

20

REVENDEICATIONS

1. Composition comprenant :
5
- une composition aqueuse comprenant un tampon possédant un pKa compris de 4,0 à 8,0 et comportant au plus une fonction acide carboxylique, et
- au moins une capsule comprenant un cœur, et une enveloppe gélifiée comprenant un polyélectrolyte à l'état gélifié chélaté par des cations divalents, ladite enveloppe encapsulant totalement ledit cœur à sa
10 périphérie, ladite capsule étant dépourvue de cellules eucaryotes.
2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le tampon est choisi dans le groupe constitué de HEPES, Bis Tris, MES, des tampons
15 phosphate, et leurs mélanges.
3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle le tampon est HEPES ou PBS, de préférence HEPES.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans
20 laquelle le tampon est présent selon une concentration comprise de 10 mM à 300 mM dans la composition aqueuse (A).
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans
25 laquelle le polyélectrolyte à l'état gélifié chélaté par des cations divalents est de l'alginate de calcium.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans
30 laquelle le cœur des capsules est constitué d'une unique phase interne, aqueuse ou huileuse, ladite phase interne étant placée au contact de l'enveloppe gélifiée.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans
35 laquelle le cœur des capsules comporte une unique goutte intermédiaire d'une phase intermédiaire, la phase intermédiaire étant placée au contact

de l'enveloppe gélifiée, et au moins une goutte interne d'une phase interne disposée dans la goutte intermédiaire.

- 5
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le cœur des capsules comprend un polyélectrolyte à l'état gélifié chélaté par des cations divalents, ledit polyélectrolyte étant identique à celui présent dans l'enveloppe.
- 10
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle l'enveloppe gélifiée des capsules comprend en outre un tensioactif.
- 15
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle la composition aqueuse (A) présente une viscosité inférieure à 50 Pa.s telle que mesurée à 25°C, de préférence inférieure à 20 Pa.s.
- 20
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle le rapport massique entre la composition aqueuse (A) et les capsules est compris de 30/70 à 70/30, de préférence de 40/60 à 60/40.
- 25
12. Procédé de préparation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, comprenant :
- la préparation de capsules telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 et 5 à 9, et
 - la mise en présence desdites capsules avec une composition aqueuse (A) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, 10 et 11.
- 30
13. Utilisation d'un tampon possédant un pKa compris de 4,0 à 8,0 et comportant au plus une fonction acide carboxylique pour maintenir au-dessus d'une valeur minimale égale à 20 g la résistance à la compression (Rc) de capsules telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, lorsqu'elles sont plongées dans une composition aqueuse comprenant ledit tampon.
- 35



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 794187
FR 1361311

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 986 165 A1 (CAPSUM [FR]) 2 août 2013 (2013-08-02) * abrégé * * page 8, ligne 32 - page 9, ligne 2 * * page 9, ligne 33,34 * * page 17, ligne 8-12 * -----	1-13	A61K8/11 A61Q19/00
X	DHOOT N O ET AL: "MICROENCAPSULATED LIPOSOMES IN CONTROLLED DRUG DELIVERY: STRATEGIES TO MODULATE DRUG RELEASE AND ELIMINATE THE BURST EFFECT", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 92, no. 3, 1 mars 2003 (2003-03-01), pages 679-689, XP001143698, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.19104 * page 681, Sections "Liposome Encapsulation" et "Release Studies" * -----	1-5,9, 10,12	
X	EL-GIBALY I ET AL: "DEVELOPMENT, CHARACTERIZATION AND IN VIVO EVALUATION OF POLYELECTROLYTE COMPLEX MEMBRANE GEL MICROCAPSULES CONTAINING MELATONIN-RESIN COMPLEX FOR ORAL USE", BULLETIN OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, ASSIUT UNIVERSITY PRESS, ASSIUT, EG, vol. 21, no. 2, 1 janvier 1998 (1998-01-01), pages 117-139, XP008076829, ISSN: 1110-0052 * page 120-121, Section "Microencapsulation of (Ca) alginate/polyethyleneimine gel microcapsules" * * page 122, Section "In vitro release studies" * ----- -/--	1-5,9, 10,12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 septembre 2014		Villa Riva, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 794187
FR 1361311

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	ZHANG Y ET AL: "Preparation and evaluation of alginate-chitosan microspheres for oral delivery of insulin", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 77, no. 1, 1 janvier 2011 (2011-01-01), pages 11-19, XP027571339, ISSN: 0939-6411 [extrait le 2010-12-22] * abrégé * * page 12, Sections 2.2, 2.4 * * page 13, Section 2.7.1,2.7.2 * * figure 1 *	1-5,9, 10,12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	----- US 5 286 495 A (BATICH CHRIS [US] ET AL) 15 février 1994 (1994-02-15) * figures 1,2 * * revendications; exemple 1 *	1-13	
X	----- LIU P ET AL: "ALGINATE-PECTIN-POLY-L-LYSINE PARTICULATE AS A POTENTIAL CONTROLLED RELEASE FORMULATION", JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, JOHN WILEY & SONS LTD, LONDON; GB, vol. 51, no. 2, 1 février 1999 (1999-02-01), pages 141-149, XP009034385, ISSN: 0022-3573, DOI: 10.1211/0022357991772259 * figure 3; tableau 1 * * page 147, colonne de gauche, ligne 26 - colonne de droite, ligne 17 *	1-5,9, 10,12	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 septembre 2014		Villa Riva, A	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1361311 FA 794187**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **18-09-2014**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2986165	A1	02-08-2013	FR 2986165 A1	02-08-2013
			WO 2013113830 A1	08-08-2013
			WO 2013113855 A2	08-08-2013

US 5286495	A	15-02-1994	US 5286495 A	15-02-1994
			US 5648099 A	15-07-1997
			US 6033888 A	07-03-2000
			US 6242230 B1	05-06-2001
