

(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
11 juin 2015 (11.06.2015)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/082660 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/402 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 8/00 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/203 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2014/076659

(22) Date de dépôt international :

4 décembre 2014 (04.12.2014)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1362117 4 décembre 2013 (04.12.2013) FR

(71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 Route des Colles Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeurs : MALLARD, Claire; Domaine de Jouvencelle, 1122 Chemins du Château, F-06250 Mougins (FR).
DUBAYLE, Carole; 1143 Chemin du plan Sarraïn, F-06370 Mouans-Sartoux (FR).

(74) Mandataire : CASALONGA; Casalonga & Associes, 8 Avenue Percier, F-75008 Paris (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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, 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 : LIPID MICROCAPSULES PREFERABLY COMPRISING A LIPOPHILIC ACTIVE SUBSTANCE AND COMPOSITION CONTAINING SAME, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE OF SAME IN DERMATOLOGY AND IN COSMETICS

(54) Titre : MICROCAPSULES LIPIDIQUES COMPRENANT DE PREFERENCE UN ACTIF LIPOPHILE ET COMPOSITION LES CONTENANT, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN DERMATOLOGIE ET EN COSMETIQUE

(57) Abstract : The invention relates to lipid microcapsules preferably comprising at least one lipophilic active substance, more specifically a retinoid in a soluble form, to the pharmaceutical compositions comprising same, and to the method for the production thereof. The invention further relates to the composition for the use thereof in the treatment of dermatological pathologies.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à des microcapsules lipidiques comprenant de préférence au moins un principe actif lipophile, et plus particulièrement un rétinol sous forme solubilisée, aux compositions pharmaceutiques les comprenant et à leur procédé de préparation. L'invention se rapporte aussi à la composition pour son utilisation dans le traitement de pathologies dermatologiques.



WO 2015/082660 A1

**Microcapsules lipidiques comprenant de préférence un actif
lipophile et composition les contenant, leur procédé de préparation
et leur utilisation en dermatologie et en cosmétique**

5 La présente invention se rapporte à des microcapsules lipidiques ayant une phase interne huileuse et une enveloppe non polymérique obtenue à partir d'au moins un composé lipidique choisi parmi les lipides amphiphiles.

10 En particulier, l'invention concerne des microcapsules lipidiques comprenant au moins un principe actif lipophile, ledit actif étant présent sous forme solubilisée au sein du cœur huileux des microcapsules.

15 L'invention porte aussi sur l'émulsion primaire composée des microcapsules à cœur huileux dispersées dans une phase aqueuse et sur la composition comprenant au sein d'un véhicule acceptable l'émulsion primaire.

20 L'invention est également relative à un procédé de préparation de l'émulsion primaire, et de la composition comprenant les microcapsules lipidiques. Enfin, l'invention concerne une composition pharmaceutique pour son utilisation dans le traitement des affections dermatologiques.

25 L'homme de l'art est en permanence confronté à des difficultés de mise en formulation d'actifs, notamment des principes actifs lipophiles ayant une activité pharmaceutique et/ou une activité cosmétique, à cause de leur solubilité au sein d'un milieu qui peut s'avérer parfois défavorable. Par ailleurs, une fois solubilisé, l'actif se doit d'être stable ainsi que la composition le contenant.

30 Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est donc de concevoir une composition stable physiquement et chimiquement capable de faciliter la mise en formulation de l'actif tout en améliorant sa protection ainsi que sa stabilité au sein de la composition dans laquelle il est incorporé.

Ainsi, la demanderesse a découvert de manière surprenante que la mise en œuvre de microcapsules lipidiques particulières permettant de modifier la structure de l'interface entre le milieu de solubilisation de l'actif et la phase externe avait un impact sur la teneur atteinte
5 d'actif solubilisé et sur sa stabilité au sein d'une composition. Dans la présente invention, l'actif est solubilisé dans le cœur huileux de microcapsules lipidiques.

Il existe dans l'art antérieur de nombreuses techniques d'encapsulation permettant d'obtenir des microcapsules.

10 On définit par microencapsulation l'ensemble des technologies qui permettent d'obtenir la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active.

La terminologie « microcapsules » sous-entend des entités dont
15 le diamètre est compris entre 1 et 1000 μm . Le terme nanocapsules est réservé aux capsules dont la taille est inférieure au micron.

La substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou d'un composé gazeux. La microcapsule permet de préserver la substance encapsulée
20 sous la forme d'un état finement divisé, et de la relarguer dans les conditions souhaitées.

Les microparticules obtenues par microencapsulation peuvent se présenter sous deux types de morphologies distinctes :

25 Les microsphères qui sont des particules constituées d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active. Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.

30 Les microcapsules qui sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant.

Les différentes méthodes de microencapsulation peuvent être classifiées selon différents critères. Richard et Benoit, (Microencapsulation, 2000, Techniques de l'Ingénieur, J2210, 1-20)

proposent quatre manières différentes de classer les méthodes d'encapsulation :

- 5 • Les procédés peuvent être classés selon l'emploi ou non de solvant organique, certaines techniques telles que la coacervation complexe utilisant des fluides supercritiques,
- 10 • La nature du milieu dispersant peut également servir de base à une classification : il peut être liquide (polycondensation interfaciale, coacervation), gazeux (spray drying, enrobage en lit fluidisé), ou encore à l'état supercritique (séparation de phase)
- 15 • La famille à laquelle appartient le composé employé pour obtenir la capsule peut également permettre de classer les modes d'encapsulation : peuvent être utilisés des polymères préformés (coacervation), des lipides (spray-congéant), ou encore des monomères (polycondensation interfaciale, polymérisation en milieu dispersé)
- 20 • Enfin, une dernière classification repose sur la nature du principe selon lequel est réalisée la microencapsulation : on distingue les procédés physico-chimiques des procédés chimiques et mécaniques.

25 Les différentes méthodes d'encapsulation sont récapitulées dans le tableau présenté ci-dessous selon la nature du procédé (Finch et Bodmeier, 2005, Microencapsulation, Wiley-VCH verlag GmbH & Co, KGa, Weinheim10.1002/14356007.a16_575).

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Gamme de tailles de microparticules	Type de produits obtenus
Procédés physico-	Séparation de phase ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200µm	Microcapsules
	Evaporation – extraction de solvant	0.5 – 200µm	Microcapsules Microsphères

chimiques	Fusion du matériau d'encapsulation (hot melt)		Microsphères
	Gélification thermique d'émulsion		Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation/polymérisation interfaciale	2 - 2000 μm	Microcapsules Microsphères
	Polymérisation en milieu dispersé par voie radicalaire ou anionique		Microsphères
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray drying/atomisation)	1 - 200 μm	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (prilling)	200 – 800 μm	Microsphères
	Enrobage en lit d'air fluidisé (spray-coating)	35 – 5000 μm	Microsphères
	Extrusion / sphéronisation	200 μm	Microsphères

5 Alors que les procédés mécaniques ne permettent d'obtenir que des microsphères, les microcapsules sont généralement obtenues par des procédés physico-chimiques ou chimiques. Ces procédés nécessitent l'utilisation d'agents enrobants préformés tels que les polymères ou des monomères qui in situ via un mécanisme de polymérisation spécifique permettent la formation du matériau enrobant.

10 Conformément à la présente invention telle que définie ci-après, les microcapsules et procédés permettant de les obtenir présentent l'avantage par rapport à l'art antérieur de ne pas contenir de polymère, ou de solvant organique volatil et de ne pas mettre en jeu des cycles de températures.

15 Par solvant volatil selon l'invention, on entend tout solvant, considéré instables, i.e. ayant un point d'ébullition strictement inférieur à 100°C. Par analogie, tout solvant ayant un point d'ébullition supérieur ou égal à 100°C sera considéré non volatile selon l'invention.

Dans le cas de la majorité des applications de la microencapsulation, les substances actives sont dans un premier temps maintenues et protégées dans le cœur des microcapsules durant une période de temps définie, et dans un second temps sont soit libérées
5 progressivement à travers la membrane selon une certaine vitesse de libération, soit libérées massivement en une seule fois. Dans ce cas, la libération est déclenchée par un procédé assurant une libération spécifique.

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est donc de concevoir une composition stable physiquement et chimiquement, susceptible de contenir au moins un principe actif lipophile, pour le traitement de pathologies dermatologiques, ledit principe actif étant sous forme solubilisée. La composition selon l'invention a notamment pour objectif d'améliorer la mise en
10 formulation du principe actif tout en garantissant sa stabilité ainsi qu'une facilité d'utilisation et une cosméticité acceptable pour une application sur toutes les zones du corps pouvant être touchées par la pathologie.

Par stabilité physique selon l'invention, on entend une composition dont les propriétés physiques telles que les caractères organoleptiques, la taille des microcapsules, le pH et la viscosité sont stables au cours du temps et à différentes conditions de températures, 4°C, température ambiante, 40°C.

Par stabilité chimique selon l'invention, on entend une composition capable de contenir un principe actif stable chimiquement au cours du temps et ce quelle que soit la condition de température : 4°C, température ambiante, 40°C.

Par température ambiante, on entend une température comprise entre 15 et 25°C.

Selon la présente invention, le principe actif lipophile, se présente sous une forme solubilisée dans une composition stable.

De nombreux actifs lipophiles présentent souvent des difficultés de solubilisation et de stabilité, limitant donc

l'incorporation de ceux-ci dans les véhicules classiquement utilisés, et rendant difficile l'obtention de composition stable.

5 Par ailleurs, l'ajout d'agent solubilisant dans les formulations topiques augmente souvent le pouvoir irritant des formules, tout en induisant une instabilité de la composition et ne présente donc pas une solution idéale au problème rencontré.

10 La composition selon l'invention est donc susceptible de contenir au sein des microcapsules, au moins un principe actif connu de l'homme de l'art pour présenter des difficultés de solubilisation et de stabilité. Les actifs utilisables selon l'invention peuvent être à titre non limitatif :

- 15 - les actifs difficilement solubles et stables en milieu fortement aqueux, tels que les extraits végétaux, et notamment l'indigo Naturalis. D'autres actifs utilisables préférentiellement selon l'invention sont également les analogues de la prostaglandine. Par « analogues de la prostaglandine », on peut citer à titre non limitatif travoprost, latanoprost, tafluprost. De préférence, on utilise travoprost.
- 20 - les actifs présentant une dégradation dépendante du pH de la composition, tels que les corticoides, et notamment le clobetasol et ses esters, bétaméthasone et ses esters, aclométhasone et ses esters, qui se déstabilisent à $\text{pH} > 5$. De préférence, on utilise clobétasol propionate.
- 25 - Les actifs sensibles à l'oxydation, tels les dérivés phénoliques. Par « dérivé phénolique », on peut citer à titre non limitatif l'hydroquinone, le rucinol ou lucinol, le résorcinol, le 4-hydroxyanisole, le monoethyl éther d'hydroquinone et le monobenzylether d'hydroquinone. De préférence, on utilise l'hydroquinone et le rucinol.

30 Par microcapsules lipidiques, on entend un système vésiculaire de taille micrométrique c'est-à-dire de taille supérieure au micromètre constitué d'une enveloppe lipidique non polymérique entourant un cœur huileux liquide ou semi-liquide à température ambiante.

Par cœur huileux, ou phase interne lipidique, on entend la phase interne des microcapsules lipidiques de taille micrométrique contenant un solvant lipophile non miscible à l'eau.

5 La présente invention porte donc sur la formulation de microcapsules lipidiques de taille micrométrique pouvant améliorer la la mise en formulation et la stabilité des principes actifs lipophiles, dans le traitement de pathologies cutanées

10 Le cœur huileux des microcapsules lipidiques de taille micrométrique de la présente invention est lipophile permettant la solubilisation de principes actifs hydrophobes en plus grande quantité.

15 La présente invention est un système de mise en œuvre de microcapsules lipidiques de taille micrométrique sans utilisation de solvant organique volatil souvent utilisé pour la formation de l'enveloppe, limitant donc les risques de toxicité et d'intolérance et en particulier d'irritation.

20 Selon la présente invention, la composition comprend des microcapsules lipidiques de taille micrométrique et non des microsphères lipidiques. Par opposition, les microsphères lipidiques sont des particules matricielles, i.e. dont la totalité de la masse est solide à température ambiante. Lorsque les microsphères contiennent un principe actif pharmaceutiquement acceptable, celui-ci est finement dispersé ou solubilisé dans la matrice solide. Les microcapsules lipidiques de taille micrométrique selon l'invention sont des particules dont le cœur est composé d'un ou plusieurs corps gras liquide(s) ou
25 semi-liquide(s) à température ambiante et est susceptible de contenir le principe actif sous forme solubilisée, et dont l'enveloppe est de nature lipidique et non polymérique. En effet, les microcapsules lipidiques de taille micrométrique selon l'invention ne nécessitent aucun polymère et donc pas de polymérisation in situ.

30 La Demanderesse a donc, de façon surprenante, découvert que des compositions comprenant au moins un principe actif lipophile, sous forme solubilisée au sein de microcapsules lipidiques de taille micrométrique dans un environnement hydrophile, ne nécessitant pas l'utilisation de polymère ou de solvant organique volatil, garantissent

la stabilité de l'actif grâce à l'encapsulation dudit principe actif dans des microcapsules. Les compositions selon l'invention peuvent également favoriser la pénétration cutanée de l'actif, ce qui est utile dans le traitement d'affections cutanées.

5 La présente invention a donc pour premier objet une microcapsule lipidique de taille micrométrique contenant une phase interne huileuse, une enveloppe non polymérique obtenue à partir d'au moins un composé lipidique choisi parmi les lipides amphiphiles.

10 De préférence, la microcapsule lipidique de taille micrométrique selon l'invention contient au moins un principe actif lipophile solubilisé dans la phase interne huileuse.

 En particulier, les microcapsules lipidiques de taille micrométrique selon l'invention sont de préférence constituées:

- 15 - d'une enveloppe non polymérique obtenue à partir d'au moins un composé lipidique,
- d'au moins un cœur huileux dans lequel l'actif lipophile est solubilisé ;
- d'au moins un principe actif lipophile solubilisé dans ledit cœur huileux.

20 L'invention se rapporte notamment à des microcapsules lipidiques de taille micrométrique réalisées sans solvant organique volatil.

25 La présente invention a également pour objet une émulsion primaire composée des microcapsules lipidiques de taille micrométrique dispersées dans une phase aqueuse.

30 Par émulsion primaire, on entend donc le système lipidique composé des microcapsules lipidiques de taille micrométrique à interface solide ou semi-solide dispersées dans une phase aqueuse continue, lesdites microcapsules contenant un cœur huileux susceptible de contenir le principe actif lipophile sous forme solubilisée, une enveloppe obtenue à partir d'un composé lipidique, formant l'interface semi-solide ou solide entre la phase interne huileuse et la phase aqueuse continue. Cette émulsion primaire est donc une émulsion de type huile dans eau.

Ladite émulsion primaire de type huile dans eau selon l'invention peut être incorporée dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, tel un gel, une solution ou une émulsion comme une crème ou une lotion.

5 La présente invention concerne donc également une composition comprenant l'émulsion primaire selon l'invention.

En particulier, la présente invention concerne donc également une composition, notamment pharmaceutique et/ou cosmétique, ladite composition comprenant, au sein d'un véhicule pharmaceutiquement
10 ou cosmétiquement acceptable, l'émulsion primaire selon l'invention.

La présente invention concerne donc une composition pharmaceutique, ladite composition comprenant au sein d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable, l'émulsion primaire composée de microcapsules lipidiques de taille micrométrique constituées de
15 préférence :

- d'une enveloppe non polymérique obtenue à partir d'au moins un composé lipidique
- d'au moins un cœur huileux dans lequel le principe actif lipophile est solubilisé;
- 20 - d'au moins un principe actif lipophile.

lesdites microcapsules lipidiques de taille micrométrique étant dispersées dans une phase aqueuse.

Par composition selon l'invention, on entend donc l'émulsion primaire, incorporée dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable,
25 tel un excipient ou un mélange d'excipients pouvant former une composition sous forme d'un gel, une solution ou une émulsion comme une crème ou une lotion pouvant être pulvérisable ou non.

Les compositions selon l'invention présentent l'avantage d'être stable chimiquement et physiquement.

30 Par microcapsules lipidiques de taille micrométrique selon la présente invention, on entend des microsystèmes lipidiques dont la taille est préférentiellement comprise entre 1 μm et 100 μm .

Selon un mode de fabrication préféré, 50% des microcapsules lipidiques présentent au moins une taille moyenne comprise entre 1 et

80µm et préférentiellement comprise entre 1 et 50µm. Dans un mode particulièrement préféré, les microcapsules selon l'invention présentent une taille moyenne comprise entre 1 et 20 µm.

5 Les microcapsules lipidiques de taille micrométrique sont présentes dans la composition selon l'invention en quantité comprise entre 0.1 et 30% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 0.5 et 20%, et plus particulièrement entre 1 et 10%.

10 Les microcapsules sont chacune constituées d'un cœur liquide ou semi-liquide à température ambiante, et d'une enveloppe obtenue à partir d'au moins un composé lipidique.

De préférence, les microcapsules lipidiques sont constituées d'un cœur liquide ou semi-liquide à température ambiante contenant au moins un principe actif lipophile solubilisé au sein du cœur
15 huileux.

L'art antérieur (US 8,057,823, FR 2 805 761 et WO2011/036234) présente des capsules lipidiques contenant des phosphatidylcholines mais celles-ci sont de taille nanométrique et nécessitent pour leur élaboration la présence systématique d'au moins
20 un co-surfactant non-ionique hydrophile dérivé oxyéthyléné d'alcools gras et d'acides gras.

A la différence de l'art antérieur, la présente invention porte sur des microcapsules lipidiques de taille micrométrique contenant exclusivement des phosphatidylcholines sans aucun autre co-surfactant
25 lipophile ou hydrophile additionnel.

L'enveloppe encapsulant le cœur huileux liquide ou semi-liquide à température ambiante, est de préférence composée d'un matériau rigide à température ambiante, non polymérique et dont la température de transition ou de fusion est élevée. Pour être rigide à
30 température ambiante, la température de transition ou de fusion doit être supérieure à 35°C, de préférence supérieure à 40°C et idéalement supérieure à 45°C.

Dans les microcapsules selon l'invention, l'enveloppe est constituée par au moins un composé lipidique de type amphiphile.

Préférentiellement, l'enveloppe est constituée par un seul composé lipidique, avantageusement choisi parmi les lipides amphiphiles. Plus préférentiellement, le composé lipidique est choisi parmi la famille des phospholipides, et plus précisément, des phosphatidylcholines ou
5 lécithines. Les phosphatidylcholines ou lecithines montrent une bonne compatibilité avec la peau avec un très faible potentiel irritant.

Comme lecithines utilisables, on peut citer notamment les lecithines de soja ou d'œuf, naturelles ou synthétiques ou dérivés. Le premier type de lecithine est la phosphatidylcholine (PC). Il existe
10 d'autres types de lecithine incluant le phosphatidylglycerol, le phosphatidylinositol, la sphingomyéline et la phosphatidyléthanolamine.

Parmi les lecithines présentant une température de transition supérieure à 35°C, on peut citer plus particulièrement la
15 dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), la phosphatidylcholine distéaroyl (DSPC), la phosphatidylcholine dibéhényle (DBPC), palmitoyl-stéaroyl phosphatidylcholine (PSPC) palmitoyl-béhényle phosphatidylcholine (PSPC), stéaroyl-béhényle phosphatidylcholine (SBPC), ainsi que toutes lecithines saturées avec de longues chaines
20 d'acides gras et leurs dérivés.

Les lecithines notamment utilisées dans la présente invention sont solides à température ambiante, ce qui favorise la formation d'une interface semi-solide autour du cœur liquide ou semi-liquide. Cette formulation permet l'encapsulation du principe actif solubilisé
25 dans le cœur huileux.

Les microcapsules lipidiques de taille micrométrique selon l'invention contiennent plus particulièrement une interface semi-solide ou solide entre la phase interne et la phase continue aqueuse, grâce à l'utilisation comme unique composé lipidique d'une lecithine
30 préférentiellement hydrogénée. Plus particulièrement la lecithine hydrogénée utilisée selon l'invention présente un pourcentage de phosphatidylcholine saturée élevé.

Par pourcentage élevé, on entend une quantité supérieure à 85% de phosphatidylcholine hydrogénée (ou saturée) par rapport au poids total de lécithine.

Comme lécithine préférentiellement utilisées selon l'invention, on peut citer, certaines lécithines hydrogénées avec une teneur en phosphatidylcholine hydrogénée supérieure à 85%, comme par exemple le Lipoid® de grade P 100-3, le Phospholipon® de grade 90H vendus par la société Lipoid, l'Epikuron® de grade 200 SH commercialisé par Cargill, ou l'Emulmetik® 950 vendu par Lucas Meyer. Préférentiellement, la lécithine utilisée comme unique composé lipidique est le Phospholipon® 90H pour lequel la teneur en phosphatidylcholine hydrogénée est supérieure à 90%, dont la température de transition est d'environ 54°C.

Le composé lipidique enveloppant le coeur liquide ou semi-liquide tel que défini ci-dessus est présent en quantité comprise entre 0.01 et 10% en poids, de préférence entre 0.05 et 5% en poids, et plus préférentiellement entre 0.1 et 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

Le composé lipidique notamment la lécithine hydrogénée, selon l'invention permet à elle seule l'encapsulation de l'actif, ce qui évite le contact de cet actif avec la phase aqueuse, et ainsi lui assure la stabilité chimique. En particulier, la microcapsule lipidique, et notamment l'enveloppe, est exempte de tout co-surfactant, en particulier de co-surfactant lipophile ou hydrophile.

Les microcapsules lipidiques de taille micrométrique sont notamment exemptes de solvant organique volatil.

En particulier, les microcapsules lipidiques de taille micrométrique sont exemptes de polymère.

Par « actif », on entend au sens de la présente invention un composé ayant une activité pharmaceutique et/ou une activité cosmétique.

Par lipophile, on entend au sens de la présente invention un composé soluble dans un corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante ou dans une gamme de température comprise

entre 25 et 90°C. En d'autres termes, une substance lipophile est liposoluble.

De préférence, le principe actif lipophile est choisi parmi les extraits végétaux, les analogues de la prostaglandine, les corticoïdes et les dérivés phénoliques.

Selon un mode de réalisation, le principe actif est choisi parmi les extraits végétaux, en particulier l'indigo Naturalis.

Selon un mode de réalisation, le principe actif est choisi parmi les analogues de la prostaglandine, en particulier le travoprost, latanoprost et le tafluprost et plus préférentiellement le travoprost.

Selon un mode de réalisation, le principe actif est choisi parmi les corticoïdes, en particulier, le propionate de clobetasol.

Selon un mode de réalisation, le principe actif est choisi parmi les dérivés phénoliques, préférentiellement l'hydroquinone, le rucinol ou lucinol, le résorcinol, le 4-hydroxyanisole, le monoéthyl éther d'hydroquinone et le monobenzylether d'hydroquinone. Plus préférentiellement, conformément à ce mode de réalisation, le principe actif est choisi parmi l'hydroquinone et le rucinol.

De préférence, le principe actif est choisi parmi l'indigo Naturalis, le travoprost, le propionate de clobetasol, l'hydroquinone et le rucinol.

Selon un mode de réalisation, le principe actif lipophile présente une activité cosmétique et peut être notamment choisi parmi les actifs hydratants et les filtres solaires.

Le principe actif lipophile présent dans les microcapsules selon la présente invention est différent d'un principe actif irritant.

La composition selon l'invention comprend entre 0.001 et 10% d'au moins un principe actif lipophile en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence de 0.005 à 5% d'un actif en poids par rapport au poids total de la composition.

Le principe actif lipophile, se trouve ainsi solubilisé dans le cœur des microcapsules lipidiques de taille micrométrique selon l'invention. Ledit cœur, ou phase interne huileuse, comprend au moins un corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante.

La composition de la phase interne est donc essentielle pour la stabilité du principe actif. La phase interne huileuse doit bien entendu être susceptible d'être compatible avec l'actif à solubiliser, et solubilisante de l'actif.

5 Par phase solubilisante de l'actif, on entend une phase au sein de laquelle le principe actif est stable et présente une solubilité permettant son utilisation à la concentration active dans la composition finale.

10 Par stabilité du principe actif dans la phase huileuse, on entend au sens de l'invention que le principe actif est stable chimiquement au cours du temps et ce quelle que soit la condition de température : 4°C, température ambiante, 40°C.

15 La stabilité du principe actif au sein de la phase huileuse est notamment évaluée par chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur UV (HPLC-UV).

Par corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante, on entend au sens de la présente invention un solvant huileux.

Par solvant huileux, on entend toute matière non miscible à l'eau à température ambiante.

20 Plus particulièrement, le solvant huileux peut être une huile végétale, minérale, d'origine animale ou synthétique.

Parmi les huiles végétales, on peut citer à titre non limitatif l'huile d'olive, l'huile d'amande, l'huile de palme, l'huile de soja, l'huile de sésame, l'huile de canola, l'huile de graines de coton, 25 l'huile de maïs, l'huile de carthame, l'huile de ricin ou l'huile de tournesol.

Parmi les huiles minérales, on peut citer à titre non limitatif les huiles de paraffine de différentes viscosités comme par exemple celles vendues par Exxon Mobil, Marcol 152 ®, Marcol 82® et Primol 30 352®.

Parmi les huiles d'origine animale, on peut citer à titre non limitatif la lanolin, le squalene, l'huile de foie de morue, le squalane vendu par la société Laserson sous le nom commercial Cosbiol®.

Parmi les huiles synthétiques, on peut citer à titre non limitatif, les triglycérides, les esters d'acide gras, les alcools gras, les éthers de polyéthylène glycols, les alcools gras et esters correspondants, les éthers de polyéthylène glycols, les amides ou les glycols.

Dans un mode préférée selon l'invention, le solvant huileux constituant la phase interne huileuse ne comprend pas d'acide gras qui ne soient pas estérifiés ou polyéthoxylés.

Plus particulièrement, le solvant huileux peut être une huile minérale, un triglycéride, un ester d'acide gras, un ester d'acide carboxylique, un alcool gras, une silicone volatile ou non volatile, ou un éther de polyéthylène glycol.

Parmi les huiles minérales, on peut citer à titre non limitatif l'huile de paraffine.

Parmi les triglycérides et huiles en contenant, on peut citer à titre non limitatif, les triglycérides d'acide octanoïque ou encore les triglycérides des acides caprylique/caprique comme ceux vendus par la société Stearinerie Dubois ou ceux vendus sous la dénomination Miglyol® 810, 812, et 818 par la société Sasol.

Parmi les esters d'acide gras, on peut citer à titre non limitatif le diisopropyl adipate tel le produit commercial Crodamol® DA vendu par la société Croda ou le Schercemol DIA Ester® vendu par la société Lubrizol, ou le cétéaryl isononanoate vendu sous le nom de Cetiol SN® par la société BASF.

Parmi les esters d'acides carboxyliques, on peut citer à titre non limitatif le benzoate d'alkyle (C₁₂₋₁₅) tel le produit commercial Crodamol® AB vendu par la société Croda, ou le propylène glycol caprylate vendu sous le nom de Capryol 90® par la société Gattefossé.

Parmi les alcools gras, on peut citer à titre non limitatif l'octyl dodécanol ou l'octanoate d'octyl dodécanol.

Parmi les éthers de polyéthylène glycols, on peut citer à titre non limitatif le PPG-15 stéaryl éther vendu sous le nom de Arlamol PS11E-LQ par la société Croda.

Parmi les silicones volatiles et non volatiles, on peut mentionner les diméthicones et les cyclométhicones, comme celles revendus par Dow Corning sous le nom commercial Q7-9120 silicone fluid® et ST-Cyclomethicone 5-NF®.

5 Dans un mode préféré selon l'invention, les solvants utilisés dans la phase interne huileuse, sont le benzoate d'alkyle (C_{12-15}), le propylène glycol caprylate ou les triglycérides des acides caprylique/caprique.

10 Dans un autre mode préféré selon l'invention, en présence d'un principe actif, la phase interne huileuse préférée solvante du principe actif est le diisopropyl adipate ou le PPG-15-stéaryl éther.

Plus particulièrement, le solvant huileux peut être une huile végétale, un triglycéride, un ester d'acide gras, alcools gras, ou éthers de polyéthylène glycol.

15 Dans un mode préféré selon l'invention, le solvant huileux constituant la phase interne huileuse ne comprend pas d'acide gras qui ne soient pas estérifiés ou polyéthoxylés.

20 En particulier, l'homme du métier choisira le ou les solvants huileux adaptés en fonction de l'actif lipophile susceptible d'être solubilisé.

Selon un mode de réalisation préféré, les solvants huileux préférés pour solubiliser Indigo Naturalis sont l'huile d'olive ou les triglycérides des acides caprylique/caprique.

25 Selon un mode de réalisation préféré, le solvant huileux préféré pour solubiliser le Travoprost est le PPG-15 stéaryl éther.

Selon un mode de réalisation préféré, les solvants huileux préférés pour solubiliser Clobétasol propionate sont Apricot kerneil oil PEG-6 esters, le PPG-15 stéaryl éther ou les triglycérides des acides caprylique/caprique.

30 Selon un mode de réalisation préféré, les solvants huileux préférés pour solubiliser l'hydroquinone sont diisopropyl adipate, le PPG-15 stéaryl éther.

Selon un mode de réalisation préféré, les solvants huileux préférés pour solubiliser le rucinol sont diisopropyl adipate, le PPG-15 stéaryl éther ou les triglycérides des acides caprylique/caprique.

5 Selon un mode de réalisation, les microcapsules lipidiques contiennent :

- une phase interne huileuse comprenant au moins un corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante choisi parmi une huile végétale, un triglycéride, un ester d'acide gras, alcools gras, ou éthers de polyéthylène glycol,
- 10 - une enveloppe non polymérique obtenue à partir d'au moins un composé lipidique,
- au moins un principe actif choisi parmi l'indigo Naturalis, le travoprost, le propionate de clobetasol, l'hydroquinone et le rucinol ; ledit principe actif étant solubilisé dans la phase interne huileuse.

15 De même, la phase interne huileuse peut également contenir un ou plusieurs co-solvants non huileux ou autres co-solvants de type organiques non-volatils.

Dans un mode préféré selon l'invention, la phase interne ne nécessite aucun solvants/co-solvant de type alcoolique pour solubiliser le principe actif. Les mélanges de solvants choisis selon l'invention sont suffisants pour obtenir la solubilité et stabilité requises de l'actif au sein des microcapsules sans avoir recours à tout solvant alcoolique.

20 En sus de ce(s) solvant(s) huileux, la phase interne peut également comprendre un ou plusieurs corps gras liquides ou semi-liquides à température ambiante non solubilisant de l'actif.

25 Par corps gras non solubilisant de l'actif, on entend un composé pour lequel le principe actif ne présente pas une solubilité permettant son utilisation à la concentration active dans la composition finale.

30 Dans la phase interne huileuse, le solvant sera présent en quantité comprise entre 50 et 99.997% en poids par rapport au poids total de la phase interne ; de préférence en quantité comprise entre 70 et 99.997% en poids par rapport au poids total de la phase interne, de préférence entre 95 et 99.997%.

5 Dans la phase interne huileuse, le corps gras ou co-solvant optionnel est présent en quantité comprise entre 0 et 50% en poids par rapport au poids total de la phase interne ; de préférence en quantité comprise entre 0,1 et 25% en poids par rapport au poids total de la phase interne, de préférence entre 0,5 et 10%.

En sus de ce(s) solvant(s) huileux et ce(s) corps gras non solubilisant de l'actif, la phase interne peut également comprendre un ou plusieurs composés comme par exemple des antioxydants ou des agents de préservation.

10 Dans l'émulsion primaire selon l'invention, la phase interne huileuse des microcapsules est présente en quantité comprise entre 0.1 et 50% en poids par rapport au poids total de l'émulsion primaire, de préférence en quantité comprise entre 0.5 et 35% en poids par rapport au poids total de l'émulsion primaire.

15 Dans l'émulsion primaire selon l'invention, le ratio entre la phase huileuse interne et la quantité de lécithine hydrogénée est compris entre 5 à 10 pour 1.

De manière préférée, ce ratio dans l'émulsion est compris entre 6 à 8 pour 1 et préférentiellement 7 pour 1.

20 Par ailleurs, le ratio entre l'eau et la phase huileuse interne est compris entre 1,25 à 5 pour 1. De manière préférée, ce ratio entre l'eau et la phase huileuse interne est compris entre 2 à 4 pour 1 et préférentiellement 2 à 3 pour 1.

25 Au sein de l'émulsion primaire, les microcapsules sont dispersées dans une phase aqueuse. La phase aqueuse continue comprend de l'eau. Cette eau peut être de l'eau déminéralisée, une eau florale, ou une eau thermale ou minérale naturelle,

30 L'eau peut être présente à une teneur comprise entre 55 et 95% en poids par rapport au poids total de la composition de préférence comprise entre 60 et 95 % en poids.

La présente invention a donc pour objet une composition, notamment pharmaceutique ou cosmétique, ladite composition comprenant l'émulsion primaire contenant les microcapsules lipidiques de taille micrométrique définies plus haut dans le texte de

la présente invention au sein d'un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, tel un gel, une solution ou une émulsion comme une crème ou une lotion.

5 Lorsque le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est un gel, l'émulsion primaire est dispersée dans une phase aqueuse qui comprend au moins un agent gélifiant.

Cet agent gélifiant peut être un dérivé cellulosique choisi parmi les gélifiants cellulosiques semi-synthétiques.

10 L'agent gélifiant peut également être choisi parmi les gommes naturelles, en particulier la gomme xanthane (connue par exemple sous le nom de Satiaxane et vendu par la société Cargill), l'amidon et ses dérivés, les polymères d'acide polyacrylique réticulés comme les carbomères tels que le Carbopol 980, le Carbopol Ultrez 10 et parmi leurs dérivés alkylés comme les copolymères d'acrylates/C10-30 alkyl
15 acrylate tels que le Carbopol ETD2020, le Pemulen TR1, le Pemulen TR2, les carboxyvinyl polymères, les polyvinyl pyrrolidones et leurs dérivés, les polyvinyl alcools.

L'agent gélifiant peut également être choisi parmi les polymères émulsifiants tels que le Sepigel 305 constitué d'un mélange
20 polyacrylamide/isoparaffine en C13-C14/ laureth-7, ou le Simulgel® 600PHA ou Sepineo® P600, à savoir le sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isohexadecane/polysorbate 80. Ces deux produits étant commercialisés par la société Seppic.

25 Lorsque le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est une solution, l'émulsion primaire est dispersée au sein d'un véhicule composé d'une phase aqueuse.

Par phase aqueuse qui constitue le véhicule pharmaceutiquement acceptable, on entend toute phase aqueuse telle que définie précédemment dans la présente invention.

30 Lorsque le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est une crème ou une lotion, l'émulsion primaire est dispersée au sein d'un véhicule composé d'une phase aqueuse et d'une phase grasse comprenant ou pas au moins un surfactant ou émulsionnant.

Dans le cas, des véhicules pharmaceutiques ou cosmétiques sous forme de crème ou une lotion, la composition selon l'invention comprend donc une phase grasse. Cette phase grasse peut comprendre par exemple, les huiles végétales, minérales, animales ou synthétiques, des huiles de silicones, et leurs mélanges.

De préférence, lorsque le véhicule de la composition selon l'invention est une crème ou une lotion, l'émulsion est sous la forme d'une émulsion huile dans eau (H/E). Cette émulsion peut ne pas comprendre ou comprendre au moins un agent émulsionnant.

La crème ou la lotion selon l'invention comprend également une phase aqueuse.

Par phase aqueuse qui constitue le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, seule ou au sein d'une émulsion, on entend toute phase aqueuse telle que définie précédemment dans la présente invention.

La composition selon l'invention pourra en outre contenir au sein de l'émulsion primaire ou du véhicule pharmaceutiquement acceptable un ou plusieurs additifs ou combinaisons d'additifs, tels que :

- des agents conservateurs;
- des agents propénétrans ;
- des agents stabilisants ;
- des agents humectants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH ;
- des agents modificateurs de pression osmotique ;
- des agents chélatants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- et des antioxydants.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir les ingrédients du véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable et notamment, les phases aqueuses, les phases grasses, les émulsionnants ainsi que le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions, de telle manière que les propriétés avantageuses

attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par le choix des ingrédients.

5 La composition selon l'invention comprend donc, dans un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, en poids par rapport au poids total de la composition, des microcapsules composés:

- a) d'une enveloppe non polymérique obtenue à partir de 0.01 à 10% de composé lipidique choisi parmi les lipides amphiphiles ;
- 10 b) d'un cœur huileux composé de 0.1 à 50% de corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante ;
- c) 0,001 et 10% d'au moins un actif lipophile.

La composition selon l'invention comprend ainsi de préférence dans un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, en poids par rapport au poids total de la composition, des
15 microcapsules composés de :

- a) 0.1 à 5% de composé lipidique choisi parmi les lipides amphiphiles, de préférence la lécithine hydrogénée ;
- b) 1 à 30% de corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante, de préférence des esters d'acide gras ou des éthers de
20 polyéthylène glycol;
- c) entre 0,005 et 5% d'au moins un principe actif lipophile.

Dans un mode préféré selon l'invention, la composition comprend dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, en poids par rapport au poids total de la composition :

- 25 a) 0.1 à 5% de lécithine hydrogénée avec une teneur en phosphatidylcholine hydrogénée supérieure à 85% ;
- b) 1 à 30% d'esters d'acide gras ou d'éthers de polyéthylène glycol;
- c) 0.001 à 5% d'au moins un principe actif lipophile.

30 De préférence, le véhicule est pharmaceutiquement acceptable.

La composition pharmaceutique utilisable selon l'invention est destinée au traitement de la peau et peut être administrée par voie topique, parentérale ou orale.

Par voie orale, la composition pharmaceutique peut se présenter sous forme liquide, ou pâteuse, et plus particulièrement sous formes de gélules, de dragées, ou de sirops.

5 Par voie parentérale, la composition peut se présenter sous forme de suspensions pour perfusion ou pour injection.

De préférence, la composition se présente sous une forme adaptée pour une administration par voie topique. Par voie topique, on entend une application sur la peau, les muqueuses, les cheveux ou le cuir chevelu.

10 Par voie topique, la composition peut se présenter sous forme liquide, ou pâteuse, et plus particulièrement sous forme de crèmes, de laits, de pommades, de tampons imbibés, de syndets, de lingettes, de gels, de sprays, de mousses, de lotions, de sticks, de shampoings, ou de bases lavantes.

15 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des compositions selon l'invention. De manière préférée, l'invention a pour objet le procédé de préparation des compositions comprenant au moins un actif lipophile.

20 Le procédé selon l'invention ne met pas en jeu des phénomènes d'inversion de phase caractérisés par une Température d'Inversion de Phase (TIP) (utilisé notamment dans les brevets FR 2 805 761 et FR 2 840 531), et ne nécessite donc pas de cycle(s) de montée et de descente en température.

25 Le procédé selon l'invention n'utilise pas d'homogénéisateur haute pression (HHP) et donc ne nécessite pas d'étape de pré-homogénéisation.

30 Le procédé selon l'invention présente donc l'avantage à la fois de ne pas présenter des cycles de chauffage et de refroidissement successifs, de ne pas utiliser de solvant organique volatil, de polymère, de ne pas nécessiter d'étape de gélification de l'émulsion et ni d'étape de pré-homogénéisation.

Le procédé tel que présenté selon l'invention et proposé pour la réalisation des microcapsules lipidiques de taille micrométrique

utilise des équipements permettant une émulsification à haut taux de cisaillement.

5 Différents appareils peuvent être utilisés comme par exemple les mélangeurs de type rotor/stator à haut cisaillement tel qu'un Polytron (Kinematica) ou le Magic Lab (Ika). De façon également
alternative au rotor/stator, la sonication peut être utilisée avec par exemple une sonde de type Branson. Quel que soit le type d'équipement utilisé, le procédé consiste à réaliser une émulsion
primaire, diluée ensuite dans un véhicule pharmaceutiquement
10 acceptable.

Cette émulsion primaire permet de faire varier le mode d'introduction du composé lipidique, de préférence de la lécithine hydrogénée, qui peut être introduite totalement dans la phase huileuse (100% phase huileuse) ou dans la phase aqueuse (100% phase aqueuse)
15 ou introduite sous différents rapports comme par exemple un rapport 50/50 dans la phase huileuse et dans la phase aqueuse.

1 – Préparation de l'émulsion primaire :

La réalisation de l'émulsion primaire comprend 3 étapes :

- 5
- Préparation de la phase aqueuse
 - Préparation de la phase huileuse
 - Mélange des phases aqueuse et huileuse

10 La préparation de la phase aqueuse et de la phase huileuse sont dépendantes du choix du mode de dispersion du composé lipidique, de préférence de la lécithine hydrogénée :

- 15
- 100 % en phase aqueuse ou
 - 100% en phase huileuse ou
 - 50/50% phase aqueuse / phase huileuse.

20 a) Préparation de l'émulsion primaire avec dispersion à 100% du composé lipidique, de préférence de la lécithine hydrogénée dans la phase aqueuse :

Préparation de la phase aqueuse :

25 Dans un récipient adapté pour contenir la totalité de l'émulsion primaire, la lécithine hydrogénée mise en œuvre est dispersée dans la totalité de la phase aqueuse chauffée à environ 75°C, à l'aide d'un mélangeur de type rotor/stator à haut cisaillement tel qu'un Ultra Turrax (Ika), un Polytron (Kinematica) ou le Magic Lab (Ika), sous agitation comprise entre 5 000 à 10 000 t/min, pendant un temps défini qui ne dépassera pas 30 minutes. Un conservateur et un antioxydant peuvent être ajoutés à cette phase.

30

Préparation de la phase huileuse :

Dans un récipient adapté et à l'aide d'un barreau magnétique, le principe actif si présent est solubilisé dans la phase huileuse interne chauffée à environ 75°C, comprenant entre autre l'huile solubilisante

du principe actif. Un conservateur et un antioxydant peuvent être ajoutés à cette phase après solubilisation du principe actif.

- 5 b) Préparation de l'émulsion primaire avec dispersion à 100% du composé lipidique, de préférence de la lécithine hydrogénée dans la phase huileuse :

Préparation de la phase aqueuse :

- 10 Dans un récipient adapté pour contenir la totalité de l'émulsion primaire, la totalité de la phase aqueuse est chauffée à 75°C. Un conservateur et un antioxydant peuvent être ajoutés à cette phase.

Préparation de la phase huileuse :

- 15 Dans un récipient adapté et à l'aide d'un barreau magnétique, le principe actif si présent est solubilisé dans la phase huileuse interne chauffée à environ 75°C, comprenant entre autre l'huile solubilisante du principe actif. Un conservateur et un antioxydant peuvent être ajoutés à cette phase après solubilisation du principe actif. Le composé lipidique, de préférence la lécithine hydrogénée mise en œuvre est dispersée dans cette phase huileuse toujours à environ 75°C, à l'aide d'un mélangeur de type rotor/stator à haut cisaillement tel qu'un Ultra Turrax (Ika), ou un Polytron (Kinematica) sous agitation comprise entre 5 000 à 10 000 t/min, pendant un temps défini qui ne dépassera pas 30 minutes.

25

- c) Préparation de l'émulsion primaire avec dispersion de la lécithine hydrogénée 50% dans la phase aqueuse et 50% dans la phase huileuse :

- 30 Préparation de la phase aqueuse :

Dans un récipient adapté pour contenir la totalité de l'émulsion primaire, la totalité de la phase aqueuse est chauffée à 75°C. Environ la moitié du composé lipidique, de préférence de la lécithine hydrogénée mise en œuvre est dispersée dans cette phase aqueuse

5 toujours chauffée à environ 75°C, à l'aide d'un mélangeur de type rotor/stator à haut cisaillement tel qu'un Ultra Turrax (Ika), un Polytron (Kinematica), ou le Magic Lab (Ika) sous agitation comprise entre 5 000 à 10 000 t/min, pendant un temps défini qui ne dépassera pas 30 minutes. Un conservateur et un antioxydant peuvent être ajoutés à cette phase.

Préparation de la phase huileuse :

10 Dans un récipient adapté et à l'aide d'un barreau magnétique, le principe actif si présent est solubilisé dans la phase huileuse interne chauffée à environ 75°C, comprenant entre autre l'huile solubilisante du principe actif. L'autre partie du composé lipidique, de préférence de la lécithine hydrogénée, est dispersée dans cette phase huileuse toujours chauffée à environ 75°C, à l'aide d'un mélangeur de type
15 rotor/stator à haut cisaillement tel qu'un Ultra Turrax (Ika) ou un Polytron (Kinematica), sous agitation comprise entre 5 000 à 10 000 t/min, pendant un temps défini qui ne dépassera pas 30 minutes. Un conservateur et un antioxydant peuvent être ajoutés à cette phase après solubilisation du principe actif.

20 Une fois les phases aqueuse et huileuse préparées, celles-ci sont mélangées par incorporation de la phase huileuse dans la phase aqueuse. Le mode opératoire est dépendant du type d'appareil utilisé. Trois types d'appareil sont préférentiellement utilisés pour réaliser le
25 mélange des deux phases résultant en l'émulsion primaire selon l'invention: le procédé avec Polytron, le procédé avec Magic Lab, le procédé avec sonde de sonication. Selon les différents types d'agitateurs, la réalisation de l'émulsion se fait comme décrit :

- 30
- Procédé avec Polytron sous régulation de la température à 75°C:
 - Incorporation de la phase huileuse sur la phase aqueuse doucement, sous agitation comprise entre 5000 à 10000 t/min

- Une fois l'incorporation réussie, agitation à une vitesse plus forte pendant minimum 30 minutes.

5 • Procédé avec Magic Lab sous régulation de la température à 75°C :

- Incorporation simultanée de la phase aqueuse et de la phase huileuse dans l'appareil sous agitation à une vitesse inférieure à 16 000 t/min si le composé lipidique, de préférence la lécithine hydrogénée, a été dispersé à 100% dans la phase grasse.

10 - Incorporation de la phase huileuse sur la phase aqueuse déjà présente dans l'appareil sous agitation à une vitesse inférieure à 16 000 t/min si le composé lipidique, de préférence la lécithine hydrogénée a été dispersé à 100% dans la phase aqueuse.

15 - Une fois l'incorporation réussie, laisser circuler le mélange jusqu'au retour à température ambiante.

• Procédé avec la sonde de sonication avec régulation de la température fixée inférieure à 50°C:

20 - Incorporation de la phase huileuse sur la phase aqueuse rapidement, à une amplitude des ultra- sons fixée à 80 microns,

- Laisser le mélange pendant plusieurs dizaines de secondes sous ces conditions.

25 2 – Réalisation de la composition finale selon l'invention

L'émulsion primaire obtenue précédemment est ensuite introduite dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable préalablement réalisé, de type solution, crème, lotion et gel.

30 Dans le cas d'un gel contenant principalement que de l'eau et un gélifiant, l'étape de gélification se réalise instantanément à la fin de la fabrication de l'émulsion primaire :

- Prélever une quantité déterminée d'émulsion primaire et

5 - L'incorporer doucement dans un gel préalablement réalisé, sous agitation douce. L'agitation peut être générée par l'utilisation d'une pâle défloculeuse fixée sur un moteur d'agitation de type IKA ou Rayneri. Une agitation douce correspond à une vitesse qui permet d'obtenir un gel homogène au bout de 20 min sans générer une aération trop importante de la formulation, par exemple une vitesse autour de 200 rpm.

10 De façon alternative, pour réaliser une composition de type gel selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire peut être prélevée puis diluée dans une part d'eau. Ce mélange est ensuite épaissit par l'ajout d'un agent gélifiant.

 Le procédé de préparation des compositions selon l'invention comprend les étapes suivantes :

15 (i) Préparation de l'émulsion primaire par :

 (a) Solubilisation du principe actif si présent dans un corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante, afin d'obtenir la phase huileuse ;

 (b) Préparation de la phase aqueuse ;

20 (c) Dispersion du composé lipidique dans la phase huileuse obtenue en (a) ou dans la phase aqueuse obtenue en (b) ou en partie au sein de chacune des phases huileuse et aqueuse,

 (d) Chauffage des deux phases huileuse et aqueuse séparément à environ 75°C,

25 (e) Mélange sous agitation des phases huileuse et aqueuse obtenues à l'issue de l'étape (d) ;

 (ii) Incorporation de la composition obtenue à l'étape précédente dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

30 La demanderesse a découvert de manière surprenante que le mode d'introduction du composé lipidique, et plus particulièrement de la lécithine hydrogénée, était susceptible d'avoir une influence sur la stabilité dans le temps des microcapsules dispersées au sein du véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Conformément à la présente invention, les microcapsules et procédés permettant de les obtenir tels que décrits ci-dessus, présentent l'avantage par rapport à l'art antérieur d'utiliser des
5 procédés alternatifs aux procédés mettant en œuvre des cycles de montée et de descente en température, ou des homogénéisateurs haute pression.

De préférence, le composé lipidique est introduit soit à 100% dans la phase huileuse, soit à 100% dans la phase aqueuse en fonction
10 de la nature du cœur huileux choisi pour y solubiliser le principe actif lipophile au sein de la microcapsule.

Plus préférentiellement, la lécithine hydrogénée est introduite soit à 100% dans la phase huileuse, soit à 100% dans la phase aqueuse selon la nature du cœur huileux choisi pour y solubiliser le principe
15 actif lipophile au sein de la microcapsule.

Dans un mode préféré selon l'invention, l'appareil préféré est le Magic Lab.

Dans un mode préféré selon l'invention, le mode de dispersion
20 préféré du composé lipidique, et plus préférentiellement de la lécithine hydrogénée est à 100% dans la phase grasse, dans le cas d'utilisation de solvants huileux de type triglycérides et esters d'acides comme par exemple le diisopropyl adipate,

Dans un autre mode préféré selon l'invention, le mode de
25 dispersion préféré du composé lipidique, et plus préférentiellement de la lécithine hydrogénée, est à 100% dans la phase aqueuse notamment dans le cas d'utilisation de solvants huileux de type éthers de polyéthylène glycols comme par exemple le PPG-15-stéaryl éther.

En particulier, l'homme du métier choisira le ou les solvants
30 huileux adaptés en fonction du principe actif lipophile à solubiliser lorsque ce dernier est présent et ainsi le mode de dispersion du composé lipidique, et plus préférentiellement de la lécithine hydrogénée.

Dans un des modes préférés, le procédé de préparation d'une composition selon l'invention comprend les étapes suivantes :

(i) Préparation de l'émulsion primaire par :

5 a) Solubilisation du principe actif si présent dans la phase huileuse interne ou cœur huileux et dispersion du composé lipidique, et plus préférentiellement de la lécithine hydrogénée, dans cette même phase huileuse chauffée à 75°C.

b) Préparation de la phase aqueuse, chauffée à 75°C

10 c) Incorporation simultanée de la phase aqueuse et de la phase huileuse dans l'appareil sous agitation à une vitesse inférieure à 16 000 t/min

d) Une fois l'incorporation réussie, laisser circuler le mélange jusqu'au retour à température ambiante.

15 (ii) Incorporation de l'émulsion primaire dans le véhicule pharmaceutiquement acceptable

Dans un des modes préférés, le procédé de préparation d'une composition selon l'invention comprend les étapes suivantes :

20 (i) Préparation de l'émulsion primaire par :

a) Solubilisation du principe actif si présent dans la phase huileuse interne ou cœur huileux chauffée à 75°C.

b) dispersion du composé lipidique, et plus préférentiellement de la lécithine hydrogénée, dans la phase aqueuse, chauffée à 75°C

25 c) Incorporation de la phase huileuse sur la phase aqueuse déjà présente dans l'appareil sous agitation à une vitesse inférieure à 16 000 t/min.

d) Une fois l'incorporation réussie, laisser circuler le mélange jusqu'au retour à température ambiante.

30 (ii) Incorporation de l'émulsion primaire dans le véhicule pharmaceutiquement acceptable

De préférence, ces procédés de préparation sont mis en œuvres en l'absence de solvant organique volatil.

Comme indiqué précédemment, la composition selon l'invention comprend au sein d'un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, des microcapsules lipidiques de taille micrométrique dispersées dans une phase aqueuse, lesdites microcapsules lipidiques de taille micrométrique contenant une phase interne huileuse dans laquelle au moins un principe actif lipophile est solubilisé, et une enveloppe non polymérique obtenue à partir d'au moins un composé lipidique choisi parmi les lipides amphiphiles.

La composition selon l'invention est utilisable comme médicament.

En particulier, l'invention a également pour objet la composition telle que définie précédemment pour son utilisation pour traiter les affections dermatologiques, notamment humaines, telles que définies ci-après :

1) les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaire notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle ;

2) les troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'ichtyose lamellaire, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies, le pityriasis rubra pilaire et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal) ;

3) les affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore la dermatite atopique et les différentes formes d'eczéma;

4) les désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V. ainsi que pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la

peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique, telle la xérose, les pigmentations et les rides ;

5 5) Toute condition liée à des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes, le molluscum contagiosum et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides ;

10 6) les désordres dermatologiques tels que les dermatoses immunes comme le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses et les maladies du collagène, telle la sclérodermie ;

15 7) les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

8) les troubles de la cicatrisation, ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,

9) dans le traitement de toute affection d'origine fongique au niveau cutané tel que le tinea pedis et le tinea versicolor,

20 10) les désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo ;

25 11) les états cancéreux ou précancéreux, cutanés ou muqueux comme les kératoses actiniques, la maladie de Bowen, les carcinomes in-situ, le kératoacanthome et les cancers cutanés comme le carcinome basocellulaire (BCC), le carcinome spinocellulaire (SCC) et les lymphomes cutanés tels que le lymphome T.

Préférentiellement, l'invention porte sur la composition pour son utilisation dans le traitement de l'acné, les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'hyperkératose palmoplantaire ou le psoriasis.

30 Autrement dit, l'invention porte sur la composition selon l'invention pour son utilisation comme médicament dans le traitement des affections dermatologiques, notamment humaines, telles que précédemment définies.

En particulier, l'invention porte sur l'utilisation de la composition selon l'invention pour le traitement des affections dermatologiques, notamment humaines, telles que précédemment définies.

5 De manière particulière, la composition est utilisée pour le traitement de l'acné, les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'hyperkératose palmoplantaire ou le psoriasis.

La composition selon l'invention peut être une composition cosmétique.

10 Selon un mode de réalisation, la composition cosmétique est utilisée pour la protection et/ou le soin cutané de la peau.

Préférentiellement, la composition cosmétique est utilisée pour le soin, et notamment pour hydrater la peau.

15 Selon un autre mode de réalisation, la composition cosmétique est utilisée pour protéger la peau des effets des rayonnements ultraviolets.

Préférentiellement, la composition cosmétique est utilisée pour prévenir ou retarder les signes du vieillissement cutané dus aux rayonnements ultraviolets.

20 Il va être maintenant donné, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, diverses formulations de compositions comprenant un actil lipophile.

Exemple 1: Emulsions primaires contenant les microcapsules lipidiques placebos avant dilution dans une composition

5 En utilisant les procédés de préparation cités auparavant et selon le mode de dispersion de la lécithine hydrogénée tel que défini précédemment dans la présente description, des microcapsules lipidiques ont été réalisées avec un cœur huileux contenant une huile ou un mélange d'huiles.

10 Les compositions des émulsions primaires E1 à E5 sont donc les suivantes :

Ingrédients	Composition (% m/m)				
	E1	E2	E3	E4	E5
Diisopropyl adipate	27.89	27.89	27.89	--	--
PPG-15 stéaryl éther	--	--	--	27.89	--
Triglycérides d'acides caprique / caprylique	--	--	--	--	27.89
Lécithine hydrogénée	4,04	4.04	4.04	4,04	4,04
Propyl parabène	0.56	0.28	0,14	0.56	0.56
Méthylparabène	1.12	0.56	0,28	1.12	1.12
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

Exemple 2: Exemples de compositions sous forme de gel selon l'invention réalisées à partir des émulsions primaires placebo des compositions E1 à E5 de l'exemple 1

5 Afin de réaliser les compositions sous forme de gel G1 à G16 selon l'invention, différentes quantités d'émulsions primaires préparées selon l'exemple 1 ont été prélevées et diluées dans une base gel.

10 Pour obtenir un gel de 100 grammes comprenant environ 5% d'huile encapsulée, 17,784 grammes de l'émulsion primaire placebo sont ajoutés dans la formulation. Dans le tableau ci-après, les gels G1, G6, G9 à G12 ont été obtenus à partir de l'émulsion primaire E1, les gels G4, G7, G13 à G16 ont été obtenus à partir de l'émulsion primaire E4 et les gels G5 et G8 ont été obtenus à partir de l'émulsion
15 primaire E5.

 Pour obtenir un gel de 100 grammes comprenant 10% d'huile encapsulée, 35,855 grammes de l'émulsion primaire E2 de l'exemple 1 sont ajoutés dans la formulation (cas du gel G2).

20 Pour obtenir un gel de 100 grammes comprenant 20% d'huile encapsulée, 71.71 grammes de l'émulsion primaire E3 de l'exemple 1 sont ajoutés dans la formulation (cas du gel G3).

 Des exemples de compositions sous forme de gel obtenues selon l'invention sont donc les suivantes :

Formulation des gels G1 à G8

Ingrédients	Compositions (%m/m)							
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
Diisopropyl adipate	4.96	10	20	--	--	4.96	--	--
PPG-15 stéaryl éther	--	--	--	4.96	--	--	4.96	--
Triglycérides d'acides caprique / caprylique	--	--	--	--	4.96	--	--	4.96
Lécithine hydrogénée	0.72	1.4	2.90	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
Méthyl parabène	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Propyl parabène	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isoheptadecane / polysorbate 80	2	2	4	2	2	4	4	4
Sodium docusate	--	--	--	--	--	0.05	0.05	0.05
Disodium edetate	--	--	--	--	--	0.1	0.1	0.1
Glycérol	--	--	--	--	--	4.0	4.0	4.0
Propylène glycol	--	--	--	--	--	4	4	4
Poloxamer P124	--	--	--	--	--	0.2	0.2	0.2
Acide lactique (qsp pH 3,5-4)	--	--	--	--	--	Qsp pH	Qsp pH	Qsp pH
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

Formulation des gels G9 à G16

Ingrédients	Compositions (%m/m)							
	G9	G10	G11	G12	G13	G14	G15	G16
Diisopropyl adipate	4.96	4.96	4.96	4.96	--	--	--	--
PPG-15 stéaryl éther	--	--	--	--	4.96	4.96	4.96	4.96
Lécithine hydrogénée	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
Méthyl parabène	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Propyl parabène	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Hydroxyde de sodium (qsp pH 4,5-5)	Qsp pH	Qsp pH	Qsp pH	Qsp pH	Qsp pH	Qsp pH	Qsp pH	Qsp pH
Carbomer	0.5	0.7	--	--	0.5	0.7	--	--
Copolymère réticulé Acrylates/alkyl (C ₁₀₋₃₀) Acrylate	--	--	0.7	1	--	--	0.7	1
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

Exemple 3: Exemples de compositions sous forme de crème selon l'invention réalisées à partir des émulsions primaires placebo de composition E1, E4 et E5 de l'exemple 1

5 Afin de réaliser des compositions sous forme de crème C1 à C3 selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire préparée selon l'exemple 1 a été prélevée et intégrée à un moment déterminé au cours du procédé de réalisation d'une crème.

10 Pour obtenir une crème de 100 grammes comprenant environ de 5% d'huile au sein des capsules, 17,784 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés dans la formulation.

Les émulsions primaires E1, E4 et E5 conduisent respectivement aux crèmes C1, C2 et C3 décrites dans le tableau ci-après.

15 Des exemples de compositions sous forme de crème obtenues selon l'invention sont donc les suivants :

Ingrédients	Compositions (%m/m)		
	C1	C2	C3
Diisopropyl adipate	4.96	--	--
PPG-15 stéaryl éther	--	4.96	--
Triglycérides d'acides caprique / caprylique	--	--	4.96
Lécithine hydrogénée	0.72	0.72	0.72
Méthyl parabène	0.2	0.2	0.2
Propyl parabène	0.1	0.1	0.1
Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isohexadecane/polysorbate 80	4	4	4
Sodium docusate	0.05	0.05	0.05
Disodium edetate	0.1	0.1	0.1
Glycerol	2	2	2
Propylène glycol	3	3	3
Poloxamer P124	0.1	0.1	0.1
Allantoïne	0.2	0.2	0.2
Talc	2.0	2.0	2.0
Gomme xanthane	0.5	0.5	0.5

Acide lactique (qsp pH 3,5-4)	Qsp pH	Qsp pH	Qsp pH
Diméthicone	1.0	1.0	1.0
Cyclométhicone 5	8.0	8.0	8.0
Paraffine liquide	1.0	1.0	1.0
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

Exemple 4: Caractérisation des compositions sous forme de gel de l'exemple 2 G1, G4 et G5 selon l'invention, réalisées à partir des émulsions primaires placebo E1, E4 et E5 qui ont été obtenues selon deux modes différents d'introduction de la lécithine hydrogénée.

5

Chaque test réalisé est décrit ci-dessous :

- L'observation macroscopique est réalisée sur la formulation dans son conditionnement d'origine.
- L'observation microscopique est réalisée à l'aide du microscope Axio.Scope A1 (lumière polarisée, objectif x20).
- La mesure du pH est prise dans la formulation.
- La mesure de la viscosité est réalisée à l'aide d'un appareil de type Brookfield RVDVII+. Les mesures sont réalisées après 1 min, dans les conditionnements d'origine.

15 Dans les présents exemples, les émulsions primaires E1, E4 et E5 de l'exemple 1 ont été réalisées selon deux modes distincts d'introduction de la lécithine hydrogénée, à savoir 100% de la lécithine hydrogénée dans la phase aqueuse et 100% de la lécithine hydrogénée dans la phase grasse.

20 Chaque émulsion primaire conduit donc à l'obtention de deux gels, appelés Gel N°1 et Gel N°2 dans le tableau ci-après.

L'équipement utilisé pour la réalisation des émulsions primaires est le Magic Lab.

Il est à noter que :

- 25 - les Gels N°1 et N°2 obtenus à partir de l'émulsion primaire E1 présentent la même formulation que le gel G1 décrit dans l'exemple 2,
- les Gels N°1 et N°2 obtenus à partir de l'émulsion primaire E4 présentent la même formulation que le gel G4 décrit dans l'exemple 2,

30

- Les Gel N°1 et N°2 obtenus à partir de l'émulsion primaire E4 présentent la même formulation que le gel G4 décrit dans l'exemple 2.

Composition / Huile	Caractérisations	Mode de dispersion de la lécithine hydrogénée	
		100% phase aqueuse	100% phase grasse
		Gel N°1	Gel N°2
E1 / Diisopropyl adipate	Observation macroscopique	Gel blanc	Gel blanc
	Observation microscopique	Capsules de taille micrométrique	Capsules de taille micrométrique
	pH	4.37	5.41
	Viscosité RV, S06, 10 rpm	57 800 cP	56 990 cP
E4 / PPG-15 stéaryl éther	Observation macroscopique	Gel blanc	Gel blanc
	Observation microscopique	Capsules de taille micrométrique	Capsules de taille micrométrique mais parfois difformes
	pH	5.34	5.39
	Viscosité RV, S06, 10 rpm	45 900 cP	46 500 cP
E5 / Triglycérides d'acides caprique / caprylique	Observation macroscopique	Gel blanc	Gel blanc
	Observation microscopique	Capsules de taille micrométrique	Capsules de taille micrométrique
	pH	5.19	5.30
	Viscosité RV, S06, 10 rpm	52 000 cP	56 200 cP

5

Selon l'huile mise en œuvre dans la formulation, le mode dispersion de la lécithine hydrogénée peut générer des caractéristiques différentes.

Les figures 1 et 2 représentent les images obtenues au microscope (objectif 40 et grossissement $\times 252$) des microcapsules dans les gels N°1 et N°2 respectivement qui ont été réalisés à partir de

10

l'émulsion primaire E4 contenant le PPG-15 stéaryl éther en tant qu'huile.

5 L'observation microscopique des microcapsules révèle que les microcapsules au sein des gels N°1 et N°2 diffèrent en terme de polydispersité et de forme.

10 En effet, on observe que les microcapsules de la figure 1 sont régulières en taille et en forme. Par contre, celles de la figure 2 sont plus irrégulières aussi bien en taille qu'en forme. Ainsi pour une huile définie, le mode de dispersion de la lécithine hydrogénée peut impacter sur l'aspect physique des microcapsules.

15 Les figures 3 et 4 représentent les images obtenues au microscope (objectif 40 et grossissement $\times 252$) des microcapsules dans les gels N°1 et N°2 respectivement qui ont été réalisés à partir de l'émulsion primaire E5 contenant des triglycérides d'acides caprique / caprylique comme huile.

L'observation microscopique des microcapsules révèle que les microcapsules au sein des gels N°1 et N°2 ne diffèrent pas en terme de polydispersité et de forme.

20 Ainsi pour une autre huile définie, le mode de dispersion de la lécithine hydrogénée n'impacte pas l'aspect physique des microcapsules.

25 Les observations démontrent donc que les conditions conduisant à une meilleure obtention de microcapsules, peuvent être dépendantes du mode de dispersion de la lécithine hydrogénée selon l'huile mise en œuvre.

A ce titre, un mode de dispersion de la lécithine hydrogénée pourra être préféré pour chaque type huile.

30 Dans un mode préféré selon l'invention, avec les triglycérides et esters d'acides comme par exemple le diisopropyl adipate comme solvant huileux, le mode de dispersion préféré de la lécithine hydrogénée est de 100% dans la phase grasse.

Dans un mode préféré selon l'invention, avec les éthers de polyéthylène glycols comme par exemple le PPG-15-stéaryl éther comme solvant huileux, le mode de dispersion préféré de la lécithine hydrogénée est de 100% dans la phase aqueuse.

Exemple 5: Etude de stabilité des gels N°1 et N°2 de l'exemple 4 selon l'huile mise en œuvre (à partir des émulsions E4 et E5 de l'exemple 1) et selon le mode d'introduction de la lécithine hydrogénée

5

La stabilité des Gels N°1 et N°2, décrits dans l'exemple 4 et obtenus à partir de l'émulsion primaire E4 de l'exemple 1, est étudiée sur une période de 6 mois à température ambiante, à 4°C et à 40°C.

10

Chaque test réalisé est décrit ci-dessous :

- L'observation macroscopique est réalisée sur la formulation dans son conditionnement d'origine.

- L'observation microscopique est réalisée à l'aide du microscope Axio.Scope A1 (lumière polarisée, objectif x20).

15

- La mesure du pH est prise dans la formulation.

- La mesure de la viscosité est réalisée à l'aide d'un appareil de type Brookfield RVDVII+. Les mesures sont réalisées après 1 min, dans les conditionnements d'origine.

Gel N°1 : dispersion en phase aqueuse
obtenue à partir de l'émulsion primaire E4 de l'exemple 1
(huile utilisée : PPG-15 stéaryl éther)

5

Caractérisations	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 6 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	Déformation légère des capsules
	4°C	Déformation légère des capsules
	40°C	Déformation légère des capsules
pH	T0	pH=5.34 45 900 cP
Viscosité RV, S06, 10rpm	TA	pH=5.67 46 100 cP
	40°C	pH=6.00 45 900 cP
Conclusions		Gel stable

5 Gel N°2 : dispersion en phase grasse
 obtenue à partir de l'émulsion primaire E4 de l'exemple 1
 (huile utilisée : PPG-15 stéaryl éther)

Caractérisations	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 6 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	Déformation importante des capsules
	4°C	Déformation importante des capsules
	40°C	Déformation importante des capsules
pH Viscosité RV, S06, 10rpm	T0	pH=5.39 46 500 cP
	TA	pH=5.29 46 300 cP
	40°C	pH=5.75 42 800 cP
Conclusions		Gel avec microcapsules déformées

10 La stabilité des Gels N°1 et N°2, décrits dans l'exemple 4 et
 obtenus à partir de l'émulsion primaire E5 de l'exemple 1, est étudiée
 sur une période de 6 mois à température ambiante, à 4°C et à 40°C.

Gel N°1 : Dispersion en phase aqueuse
 obtenue à partir de l'émulsion E5 de l'exemple 1
 (huile utilisée : triglycérides d'acides caprique / caprylique)

5

	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 6 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
pH Viscosité RV, S06, 10rpm	T0	pH=5.19 52 000 cP
	TA	pH=5.42 50 800 cP
	40°C	pH=5.58 49 800 cP
Conclusions		Gel stable

5 Gel N°2 : Dispersion en phase grasse
 obtenue à partir de la composition E5 de l' exemple 1
 (huile : triglycérides d'acides caprique / caprylique)

	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 6 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
pH Viscosité RV, S06, 10rpm	T0	pH=5.30 56 2000 cP
	TA	pH=5.41 55 800 cP
	40°C	pH=5.51 47 600 cP
Conclusions		Gel stable

10 Les figures 5 et 6 représentent les images obtenues au
 microscope (objectif 40 et grossissement ×252) des microcapsules
 dans les gels N°1 et N°2 qui ont été réalisés à partir de l'émulsion
 primaire E4 contenant le PPG-15 stearyl éther en tant qu'huile après 6
 mois de stockage à une température de 40°C.

15 L'observation microscopique des microcapsules dans le gel
 N°1 et N°2 s'avère être significative concernant la stabilité des
 microcapsules selon le mode de dispersion de la lécithine hydrogénée.

Avec la dispersion de la lécithine hydrogénée à 100% dans la phase grasse, les microcapsules sont très irrégulières en taille et déformées (Figure 6).

5 Avec la dispersion de la lécithine hydrogénée 100% dans la phase aqueuse, les microcapsules sont plus régulières et plus homogènes en taille (Figure 5).

10 Les observations démontrent donc que les conditions conduisant à une meilleure stabilité des capsules dans le temps est la dispersion à 100% de la lécithine hydrogénée en phase aqueuse, en cas de mise en œuvre de PPG-15 stéaryl éther.

15 Les figures 7 et 8 montrent les images obtenues au microscope des microcapsules dans les gels N°1 et N°2 qui ont été réalisés à partir de l'émulsion primaire E5 contenant des triglycérides d'acides caprique / caprylique après 6 mois de stockage à une température de 40°C.

Les microcapsules sont dans l'ensemble régulières et homogènes en taille, après 6 mois de stabilité à 40°C (Figure 7 et 8).

20 Les observations démontrent donc que les conditions conduisant à une stabilité des microcapsules dans le temps peuvent avoir lieu avec une dispersion à 100% de la lécithine hydrogénée en phase aqueuse ou à 100% en phase grasse, en cas de mise en œuvre des Triglycérides d'acides caprique / caprylique.

25 A ce titre et au vu de ces résultats, un mode de dispersion de la lécithine hydrogénée pourra être d'autant plus justifié pour chaque type huile.

Exemple 6 : Caractérisation de compositions sous forme de gel selon l'invention, réalisées à partir de l'émulsion primaire placebo E1 de l'exemple 1

5 Dans les exemples, l'équipement qui a été utilisé pour la réalisation de l'émulsion primaire est le Magic Lab.

Le mode de dispersion préféré pour la lécithine hydrogénée avec le diisopropyl adipate est de 100% dans la phase grasse.

10 Dans le tableau ci-après, les Gels N°1, N°2 et N°3 présentent la même formulation que les gels G1, G9 et G11 décrits dans l'exemple 2.

Emulsion primaire / Huile	Caractérisations	Agents épaississants		
		sodium acryloyldiméthyl -taurate copolymère/ isohexadecane/ polysorbate 80	Carbomer	Copolymère réticulé Acrylates/alkyl (C ₁₀₋₃₀) Acrylate
		Composition G1 Gel N°1	Composition G9 Gel N°2	Composition G11 Gel N°3
E1/ Diisopropyl adipate	Observation macroscopique	Gel blanc	Gel blanc	Gel blanc
	Observation microscopique	Capsules de taille micrométrique	Capsules de taille micrométrique	Capsules de taille micrométrique
	pH	5.12	4.87	5.03
	Viscosité RV, S06, 10 rpm	55 400 cP	64 900 cP	33 700 cP

Exemple 7 : Etude de stabilité des gels de l'exemple 6**Gel N°1**

(agent épaississant : sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/
 isoheptadecane/polysorbate 80)

obtenu à partir de l'émulsion primaire E1

(huile utilisée : diisopropyl adipate)

Caractérisations	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 3 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
pH	T0	pH=5.12 55 400 cP
Viscosité RV, S06, 10rpm	TA	pH=5.28 51 500 cP
	40°C	pH=4.96 47 500 cP
Conclusions		Gel stable

Gel N°2 (agent épaississant utilisé : Carbomer)

Obtenu à partir de l'émulsion primaire E1

(huile utilisée diisopropyl adipate)

5

Caractérisations	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 2 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
pH	T0	pH=4.87 64 900 cP
Viscosité RV, S06, 10rpm	TA	pH= 4.93 61 800 cP
	40°C	pH= 4.84 55 200 cP
Conclusions		Gel stable

Gel N°3

(agent épaississant: Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer)

obtenu à partir de l'émulsion primaire E1

5

(huile utilisée diisopropyl adipate)

Caractérisations	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 2 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
pH	T0	pH=5.03 33 700 cP
Viscosité RV, S06, 10rpm	TA	pH=5.08 38 000 cP
	40°C	pH=4.89 40 800 cP
Conclusions		Gel stable

10

Les résultats montrent que les gels obtenus sont stables à un mois ou à trois mois à température ambiante ou à une température de 40°C et ce ceci quelque soit la nature de l'agent épaississant utilisé.

Exemple 8: Caractérisation des compositions sous forme de gel de l'exemple 2 G2 et G3 selon l'invention, réalisées à partir d'émulsions primaires placebo E2 et E3 de l'exemple 1

5 Dans les présents exemples, l'équipement qui a été utilisé pour la réalisation des émulsions primaire est le Magic Lab

Les émulsions primaires E2 et E3 ont été réalisées en introduisant 100% de la lécithine hydrogénée dans la phase grasse afin d'obtenir les gels correspondants.

10 Il est à noter que les Gels N°1 et N°2 correspondent aux gels G2 et G3 de l'exemple 2.

Huile	Caractérisations	Emulsion primaire E2 Gel N°1	Emulsion primaire E3 Gel N°2
Diisopropyl adipate	Observation macroscopique	Gel blanc	Gel blanc
	Observation microscopique	Capsules de taille micrométrique	Capsules de taille micrométrique
	pH	5.24	5.15
	Viscosité	47 300 Cp (RV, S06, 10 rpm)	142 000 cP (RV, S07, 10 rpm)

Exemple 9 : Etude de stabilité des gels de l'exemple 8

La stabilité des gels de l'exemple 8, obtenus à partir des émulsions primaires E2 et E3, a été étudiée pendant une période d'un mois.

5

Gel N°1

obtenu à partir de l'émulsion primaire E2 de l'exemple 1
(huile utilisée : 10% de diisopropyl adipate)

Caractérisations	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 1 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
pH	T0	pH=5.24 47 300 cP
Viscosité RV, S06, 10rpm	TA	pH=5.21 45 700 cP
	40°C	pH=5.16 43 600 cP
Conclusions		Gel stable

10

Gel N°2

obtenu à partir de l'émulsion primaire E3 de l'exemple 1

5

(huile utilisée : 20% de diisopropyl adipate)

Caractérisations	<u>Conditions de stockage</u>	Stabilité à 1 mois
Aspect macroscopique	T0	Gel blanc
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
Aspect microscopique	T0	Capsules micrométriques
	TA	IDEM T0
	4°C	IDEM T0
	40°C	IDEM T0
pH	T0	pH=5.15 142 000 cP
Viscosité RV, S07, 10rpm	TA	pH=4.83 118 000 cP
	40°C	pH=5.13 102 000 cP
Conclusions		Gel stable

Les résultats montrent que les gels obtenus sont stables pendant une période d'un mois à température ambiante ou une température de 40°C et ceci quelque soit la teneur en diisopropyl adipate employée de l'émulsion primaire.

10

Exemple 10 : Emulsions primaires contenant les microcapsules lipidiques contenant un actif lipophile avant dilution dans une composition

5 En utilisant les procédés cités auparavant et selon le mode de dispersion de la lécithine hydrogénée tel que défini précédemment dans la présente description, des microcapsules lipidiques ont été réalisées et contiennent dans le cœur huileux un actif lipophile solubilisé dans une huile.

10 Les actifs lipophiles utilisés dans les émulsions primaires sont l'indigo naturalis, le travoprost, le clobétasol propionate, l'hydroxyquinone et le rucinol.

 Les compositions des émulsions primaires E'1 à E'11 sont donc les suivantes :

15

Ingrédients	Composition (% m/m)					
	E'1	E'2	E'3	E'4	E'5	E'6 5
Indigo Naturalis	0.014	0.014	-	-	-	-
Travoprost	-	-	0.007	-	-	-
Clobétasol propionate	-	-	-	0.140	0.093	0.07 10
Butyl Hydroxy Toluene	0.139	-	-	-	-	-
Olea Europea (olive) fruit oil	27.89	-	-	-	-	- 15
Triglycérides d'acides caprique/ caprylique	-	27.89	-	-	-	27.89 20
PPG-15 stéaryl éther	-	-	27.89	-	27.89	-
Apricot kerneil oil PEG-6 esters	-	-	-	27.89	-	- 25
Lécithine hydrogénée	4,042	4,042	4.042	4.042	4.042	4.042
Méthyl parabène	0.279	0.279	0.279	0.558	0.372	0.279
Propyl parabène	0.14	0.14	0.14	0.279	0.186	0.14
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

Ingrédients	Composition (% m/m)				
	E'7	E'8	E'9	E'10	E'11
Hydroquinone	2.789	2.789	-	-	-
Rucinol	-	-	9.297	9.297	13.945
Ascorbyl palmitate	0.028	0.028	0.037	0.037	0.056
Triglycérides d'acides caprique/caprylique	-	-	27.89	-	-
Diisopropyl adipate	27.89	-	-	-	27.89
PPG-15 stéaryl éther	-	27.89	-	27.89	-
Lécithine hydrogénée	4.042	4.042	4.042	4.042	4.042
Méthyl parabène	0.279	0.279	0.372	0.372	0.558
Propyl parabène	0.140	0.140	0.186	0.186	0.279
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

Exemple 11: Exemples de compositions sous forme de gel selon l'invention réalisées à partir des émulsions primaires E'1 et E'2 contenant Indigo Naturalis de l'exemple 10

5 Afin de réaliser des compositions sous forme de gel selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire préparée selon l'exemple 11 a été prélevée et ajoutée dans la formulation.

 Pour obtenir un gel de 100 grammes à 0.01% en Indigo Naturalis, contenue en présence de 20% huile solvante au sein des
10 microcapsules, 71.71 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés dans la formulation.

 Préférentiellement, 71.71 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés sous agitation à 26.29 grammes d'eau. Ce mélange est ensuite épaissit par l'ajout d'un gélifiant à 2%, sous agitation modérée.

15 L'agitation peut être générée par l'utilisation d'une pâle défloculeuse fixée sur un moteur d'agitation de type IKA ou Rayneri. Une agitation modérée correspond à une vitesse qui permet d'obtenir un gel homogène au bout de 20 minutes sans générer une aération trop importante de la formulation, par exemple une vitesse comprise entre
20 400-600 rpm.

 Dans le tableau ci-après, les gels G'1 et G'2 ont été respectivement obtenus à partir des émulsions primaires E'1 et E'2.

Ingrédients	Composition (% m/m)	
	G'1	G'2
Indigo Naturalis	0.01	0.01
Olea Europaea (olive) fruit oil	20	-
Triglycérides d'acides caprique/caprylique	-	20
Butyl hydroxy Toluene	0.1	-
Lécithine hydrogénée	2.90	2.90
Méthyl parabène	0.2	0.2
Propyl parabène	0.1	0.1
Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isohexadecane/polysorbate 80	2	2
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100

Exemple 12: Exemples de compositions sous forme de gel selon l'invention réalisées à partir de l'émulsion primaire E'3 contenant le Travoprost de l'exemple 10

5

Afin de réaliser des compositions sous forme de gel selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire préparée selon l'exemple 11 a été prélevée et ajoutée dans la formulation.

10

Pour obtenir un gel de 100 grammes à 0.005% en Travoprost, contenue en présence de 20% huile solvante au sein des microcapsules, 71.71 grammes de l'émulsion primaire E'3 sont ajoutés dans la formulation.

15

Préférentiellement, 71.71 grammes de l'émulsion primaire E'3 sont ajoutés sous agitation à 26.29 grammes d'eau. Ce mélange est ensuite épaissit par l'ajout d'un gélifiant à 2%, sous agitation modérée.

20

L'agitation peut être générée par l'utilisation d'une pâle défloculeuse fixée sur un moteur d'agitation de type IKA ou Rayneri. Une agitation modérée correspond à une vitesse qui permet d'obtenir un gel homogène au bout de 20 min sans générer une aération trop importante de la formulation, par exemple une vitesse comprise entre 400-600 rpm.

25

Dans le tableau ci-après, le gel G'3 a été obtenu à partir de l'émulsion primaire E'3.

5

Ingrédients	Composition (% m/m)
	G'3
Travoprost	0.005
PPG-15 stéaryl éther	20
Lécithine hydrogénée	2.90
Méthyl parabène	0.2
Propyl parabène	0.1
Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isohexadecane/polysorbate 80	2
Eau purifiée	Qsp 100

Exemple 13: Exemples de compositions de type gel et crème selon l'invention réalisées à partir des émulsions primaires E'4 à E'6 de l'exemple 10 contenant Clobetasol proprionate

5

Afin de réaliser des compositions de type gel selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire préparée selon l'exemple 11 a été prélevée et ajoutée dans la formulation.

10 Pour obtenir un gel de 100 grammes à 0.05% en Clobétasol proprionate, contenue en présence de 20% huile solvante au sein des capsules, 71.71 grammes de l'émulsion primaire E'6 sont ajoutés dans la formulation.

15 Préférentiellement, 71.71 grammes de l'émulsion primaire E'6 est ajoutée sous agitation à 26.29 grammes d'eau ayant un pH égal à 5. Ce mélange est ensuite épaissi par l'ajout d'un agent gélifiant à 2%, sous agitation modérée.

20 L'agitation peut être générée par l'utilisation d'une pâle défloculeuse fixée sur un moteur d'agitation de type IKA ou Rayneri. Une agitation modérée correspond à une vitesse qui permet d'obtenir un gel homogène au bout de 20 minutes sans générer une aération trop importante de la formulation, par exemple une vitesse comprise entre 400-600 rpm.

25 De la même manière, pour obtenir un gel de 100 grammes à 0.05% en Clobétasol proprionate, contenue en présence de 15% huile solvante au sein des capsules, 53.78 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés dans la formulation.

30 Préférentiellement, 53.78 grammes de l'émulsion primaire E'5 sont ajoutés sous agitation à 44,22 grammes d'eau ayant un pH égal à 5. Ce mélange est ensuite épaissit par l'ajout d'un gélifiant à 2%, sous agitation modérée.

Dans le tableau ci-après, les gels G'4 et G'5 ont été respectivement obtenus à partir de l'émulsion primaire E'5 et E'6.

Afin de réaliser des compositions sous forme de crème selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire préparée selon l'exemple a été prélevée et ajoutée dans la formulation.

5 Pour obtenir une crème de 100 grammes à 0.05% en Clobétasol proprionate, contenue en présence de 10% huile solvante au sein des capsules, 35,855 grammes de l'émulsion primaire E'4 sont ajoutés dans la formulation.

10 Préférentiellement, 35.855 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés sous agitation à 57.145 grammes d'eau ayant un pH égal à 5. Ce mélange est ensuite épaissi par l'ajout d'un gélifiant à 4%, sous agitation modérée.

Après obtention d'un gel lisse, 5 grammes de cyclométhicone sont incorporés à audit gel sous agitation modérée. Une crème est ainsi obtenue.

15 Dans le tableau ci-après, la crème C'1 a été obtenue à partir de l'émulsion primaire E'4.

Ingrédients	Composition (% m/m)		
	C'1	G'4	G'5
Clobétasol propionate	0.05	0.05	0.05
5 Apricot kerneil oil PEG-6 esters	10	-	-
PPG-15 stéaryl éther	-	15	-
Triglycérides d'acides caprique/caprylique	-	-	20
10 Lécithine hydrogénée	1.45	2.17	2.90
Méthyl parabène	0.2	0.2	0.2
Propyl parabène	0.1	0.1	0.1
Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isohexadecane/polysorbate 80	4	2	2
15 Cyclomethicone	5	-	-
Acide citrique	Qsp pH 5	Qsp pH 5	Qsp pH 5
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

Exemple 14: Exemples de compositions sous forme de gel selon l'invention réalisées à partir des émulsions primaires E'7 et E'8 de l'exemple 10 contenant l'hydroquinone

5 Afin de réaliser des compositions de type gel selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire préparée selon l'exemple a été prélevée et ajoutée dans la formulation.

10 Pour obtenir un gel de 100 grammes à 2% en Hydroquinone, contenue en présence de 20% huile solvante au sein des microcapsules, 71.71 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés dans la formulation.

15 Préférentiellement, 71.71 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés sous agitation à 26.29 grammes d'eau mise ayant un pH égal à 5. Ce mélange est ensuite épaissi par l'ajout d'un agent gélifiant à 2%, sous agitation modérée.

 L'agitation peut être générée par l'utilisation d'une pâle défloculeuse fixée sur un moteur d'agitation de type IKA ou Rayneri.

20 Une agitation modérée correspond à une vitesse qui permet d'obtenir un gel homogène au bout de 20 minutes sans générer une aération trop importante de la formulation, par exemple une vitesse comprise entre 400-600 rpm.

 Dans le tableau ci-après, les gels G'6 et G'7 ont été obtenu à partir des émulsions primaires E'7 et E'8.

	Ingrédients	Composition (% m/m)	
		G'6	G'7
5	Hydroquinone	2	2
	Ascorbyl palmitate	0.02	0.02
	Diisopropyl adipate	20	-
	PPG-15 stéaryl éther	-	20
	Lécithine hydrogénée	2.90	2.90
10	Méthyl parabène	0.2	0.2
	Propyl parabène	0.1	0.1
	Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isohexadecane/polysorbate 80	2	2
15	Acide citrique	Qsp pH 5	Qsp pH 5
	Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100

Exemple 15: Exemples de compositions de type gel et crème selon l'invention réalisées à partir des émulsions primaires E'9 à E'11 de l'exemple 10 contenant Rucinol

5

Afin de réaliser des compositions de type gel selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire préparée selon l'exemple 11 a été prélevée et ajoutée dans la formulation.

10 Pour obtenir un gel de 100 grammes à 5% en Rucinol, contenue en présence de 15% huile solvante au sein des capsules, 53.78 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés dans la formulation.

15 Préférentiellement, 53.78 grammes de l'émulsion primaire sont ajoutés sous agitation à 44.22 grammes d'eau ayant un pH égal 5. Ce mélange est ensuite épaissi par l'ajout d'un agent gélifiant à 2%, sous agitation modérée.

20 L'agitation peut être générée par l'utilisation d'une pâle défloculeuse fixée sur un moteur d'agitation de type IKA ou Rayneri. Une agitation modérée correspond à une vitesse qui permet d'obtenir un gel homogène au bout de 20 minutes sans générer une aération trop importante de la formulation, par exemple une vitesse comprise entre 400-600 rpm.

Dans le tableau ci-après, les gels G'8 et G'9 ont respectivement été obtenus à partir de l'émulsion primaire E'10 et E'9.

25 Afin de réaliser des compositions de type crème selon l'invention, une quantité d'émulsion primaire préparée selon l'exemple 11 a été prélevée et ajoutée dans la formulation.

30 Pour obtenir une crème de 100 grammes à 5% en Rucinol, contenue en présence de 10% huile solvante au sein des microcapsules, 35,855 grammes de l'émulsion primaire E'11 sont ajoutés dans la formulation.

Préférentiellement, 35.855 grammes de l'émulsion primaire E'11 sont ajoutés sous agitation à 57.145 grammes d'eau ayant un pH égal à 5.

Ce mélange est ensuite épaissi par l'ajout d'un agent gélifiant à 4%, sous agitation modérée.

Après obtention d'un gel lisse, 5 grammes de cyclométhicone est incorporé dans ledit gel sous agitation modérée. Une crème est ainsi obtenue.

Dans le tableau ci-après, la crème C'2 a été obtenue à partir de l'émulsion primaire E'11 de l'exemple 11.

Ingrédients	Composition (% m/m)		
	C'2	G'8	G'9
Rucinol	5	5	5
Ascorbyl palmitate	0.02	0.02	0.02
Diisopropyl adipate	10	-	-
PPG-15 stéaryl éther	-	15	-
Triglycérides d'acides caprique/caprylique	-	-	15
Lécithine hydrogénée	1.45	2.17	2.17
Méthyl parabène	0.2	0.2	0.2
Propyl parabène	0.1	0.1	0.1
Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isohexadecane/polysorbate 80	4	2	2
Cyclométhicone	5	-	-
Acide citrique	Qsp pH 5	Qsp pH 5	Qsp pH 5
Eau purifiée	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

REVENDICATIONS

1. Microcapsule lipidique contenant une phase interne huileuse et une enveloppe non polymérique obtenue à partir d'au moins un composé lipidique choisi parmi les lipides amphiphiles.
- 5 2. Microcapsule selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un principe actif lipophile solubilisé dans la phase interne huileuse.
3. Microcapsules selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que 50% des microcapsules présentent au moins une taille moyenne comprise entre 1 et 80µm, préférentiellement comprise entre 1 et 10 50µm, et plus particulièrement comprise entre 1 et 20 µm.
4. Microcapsule selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé lipidique est choisi parmi les phospholipides.
- 15 5. Microcapsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé lipidique est choisi parmi les lécithines hydrogénée ayant une quantité en poids de phosphatidylcholine supérieure à 85%.
- 20 6. Microcapsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le composé lipidique est présent en quantité comprise entre 0.01 et 10%, de préférence entre 0.05 et 5% en poids, et plus préférentiellement entre 0.1 et 1% en poids par rapport au poids total de la microcapsule.
- 25 7. Microcapsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé lipidique présente une température de transition supérieure à 35°C, de préférence une température de transition supérieure à 45°C.
8. Microcapsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle est exempte de co-surfactant.
- 30 9. Microcapsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle est exempte de solvant organique volatil.
10. Microcapsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est exempte de polymère.

11. Microcapsule selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la phase interne huileuse comprend au moins un corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante.
- 5 12. Microcapsule selon la revendication 11, caractérisée en ce que la phase interne huileuse comprend au moins un solvant huileux du principe actif choisi parmi les acides gras polyéthoxylés, les triglycérides et huiles en contenant, les esters d'acides gras et les éthers de polyéthylène glycols.
- 10 13. Microcapsule selon l'une des revendications 11 et 12 caractérisée en ce que la phase interne huileuse est un ester d'acide gras ou éthers de polyéthylène glycol.
14. Microcapsule selon l'une des revendications 11 et 12, caractérisée en ce que la phase interne huileuse est le diisopropyl adipate ou le PPG-15-stéaryl éther.
- 15 15. Microcapsule selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que la phase interne huileuse est présente en quantité comprise entre 50 et 99.997% en poids par rapport au poids total de la phase interne.
- 20 16. Microcapsule selon l'une quelconque des revendications 2 à 12 caractérisée en ce que le principe actif lipophile est choisi parmi les extraits végétaux, les analogues de la prostaglandine, les corticoïdes et les dérivés phénoliques.
- 25 17. Microcapsule selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'extrait végétal correspond à l'indigo Naturalis.
18. Microcapsule selon la revendication 16, caractérisée en ce que les analogues de la prostaglandine sont choisis parmi le travoprost, latanoprost, tafluprost, notamment le travoprost.
- 30 19. Microcapsule selon la revendication 16, caractérisée en ce que les corticoïdes sont choisis parmi le clobetasol et ses esters, bétaméthasone et ses esters, aclométhasone et ses esters.
20. Microcapsule selon la revendication 16, caractérisée en ce que les dérivés phénoliques sont choisis parmi l'hydroquinone,

le rucinol ou lucinol, le résorcinol, le 4-hydroxyanisol, le monoethyl éther d'hydroquinone et le monobenzylether d'hydroquinone.

21. Emulsion de type huile dans l'eau comprenant les microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 précédentes, caractérisée en ce que les microcapsules sont dispersés dans une phase aqueuse.

22. Émulsion selon la revendication 21 caractérisé en ce que le ratio entre la phase huileuse interne et la quantité de lécithine hydrogénée est compris entre 5 à 10 pour un.

23. Émulsion selon la revendication 21 caractérisé en ce le ratio entre l'eau et la phase huileuse interne est compris entre 1,5 à 5 pour un.

24. Procédé de préparation de l'émulsion selon l'une des revendications 21 à 23, caractérisé en ce que le composé lipidique, de préférence la lécithine hydrogénée, est incorporé à 100% en phase aqueuse de l'émulsion.

25. Procédé de préparation de l'émulsion selon l'une quelconque des revendications 21 à 23, caractérisé en ce que le composé lipidique, de préférence la lécithine hydrogénée, est incorporé à 100% en phase grasse de l'émulsion.

26. Composition caractérisé en ce qu'elle comprend, au sein d'un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, l'émulsion telle que définie selon l'une des revendications 21 à 23.

27. Composition comprenant, au moins un principe actif lipophile, caractérisée en ce qu'elle comprend, au sein d'un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, des microcapsules lipidiques de taille micrométrique dispersées dans une phase aqueuse, lesdites microcapsules lipidiques de taille micrométrique contenant une phase interne huileuse dans laquelle le principe actif lipophile est solubilisé, et une enveloppe non polymérique obtenue à partir d'au moins un composé lipidique choisi parmi les lipides amphiphiles.

28. Composition selon l'une des revendications 26 ou 27, caractérisée en ce que le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est un gel.
- 5 29. Composition selon l'une des revendications 26 ou 27 caractérisée en ce que le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est une solution.
30. Composition selon l'une des revendications 26 ou 27, caractérisée en ce que le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est une crème.
- 10 31. Composition selon l'une des revendications 26 à 30, caractérisée en ce qu'elle comprend, dans un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, en poids par rapport au poids total de la composition, des microcapsules composés de :
- 15 a) 0.01 à 10% de composé lipidique choisi parmi les lipides amphiphiles ;
- b) 0.1 à 50% de corps gras liquide ou semi-liquide à température ambiante ;
- c) 0,001 et 10% d'au moins un principe actif lipophile.
- 20 32. Composition selon la revendication 21, caractérise en ce qu'elle comprend dans un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, en poids par rapport au poids total de la composition :
- 25 a) 0.1 à 1% de lécithine hydrogénée ;
- b) 1 à 5% d'esters d'acide gras ou d'éthers de polyéthylène glycol;
- c) 0.001 à 5% d'au moins un principe actif lipophile.
- 30 33. Composition selon l'une des revendications 26 à 32, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée pour une administration topique.
34. Composition selon l'une des revendications 27 à 33, à titre de médicament.

35. Composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 27 à 34 pour son utilisation dans le traitement des affections dermatologiques.

5 36. Composition selon la revendication 35, caractérisée en ce que les affections dermatologiques sont l'acné, les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'hyperkératose palmoplantaire ou le psoriasis.

37. Procédé de préparation des compositions selon l'une quelconque des revendications 26 à 36 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

10 (i) Préparation de l'émulsion primaire par :

a) Solubilisation du principe actif si présent dans la phase huileuse interne ou cœur huileux et dispersion de la lécithine hydrogénée dans cette même phase huileuse chauffée à 75°C,

b) Préparation de la phase aqueuse, chauffée à 75°C

15 c) Incorporation simultanée de la phase aqueuse et de la phase huileuse dans l'appareil sous agitation à une vitesse inférieure à 16 000 t/min

d) Une fois l'incorporation réussie, laisser circuler le mélange jusqu'au retour à température ambiante.

20

(ii) Incorporation de l'émulsion primaire dans le véhicule pharmaceutiquement acceptable

25 38. Procédé de préparation des compositions selon l'une quelconque des revendications 26 à 36 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

(i) Préparation de l'émulsion primaire par :

a) Solubilisation du principe actif si présent dans la phase huileuse interne ou cœur huileux chauffée à 75°C,

30 b) dispersion de la lécithine hydrogénée dans la phase aqueuse, chauffée à 75°C

c) Incorporation de la phase huileuse sur la phase aqueuse déjà présente dans l'appareil sous agitation à une vitesse inférieure à 16 000 t/min.

d) Une fois l'incorporation réussie, laisser circuler le mélange jusqu'au retour à température ambiante.

(ii) Incorporation de l'émulsion primaire dans le véhicule pharmaceutiquement acceptable

5

10

1/3
FIG.1

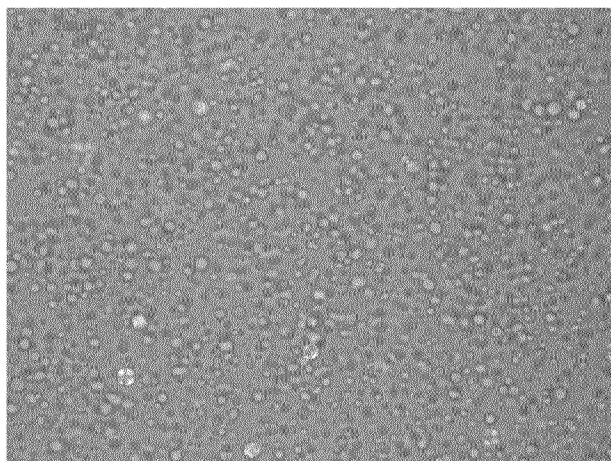


FIG.2

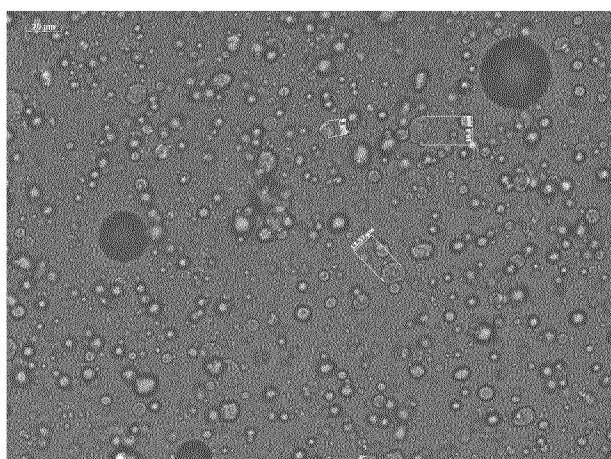
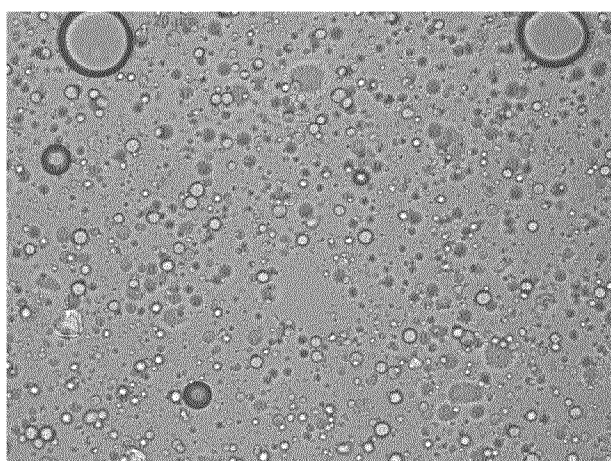


FIG.3



2/3
FIG.4

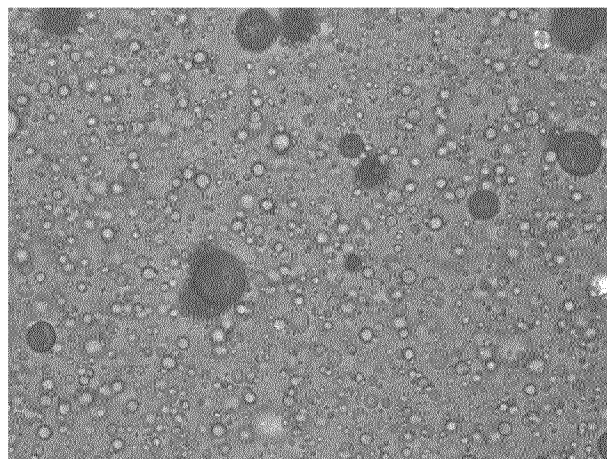


FIG.5

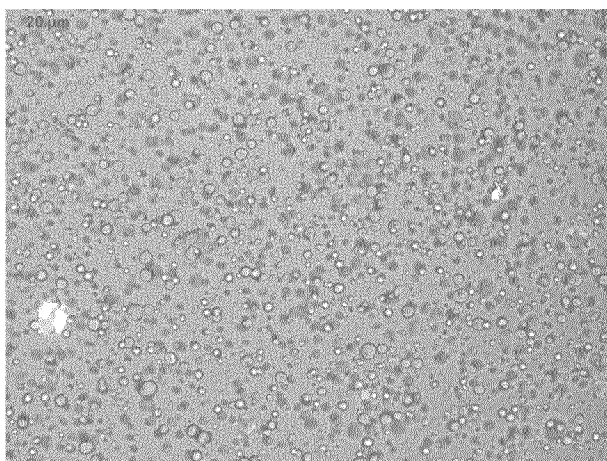
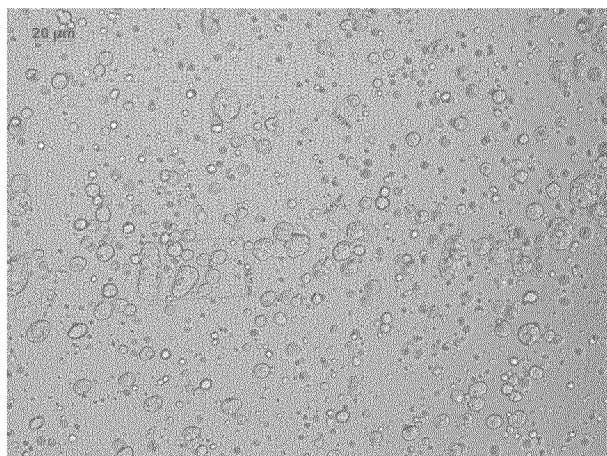


FIG.6



3/3
FIG.7

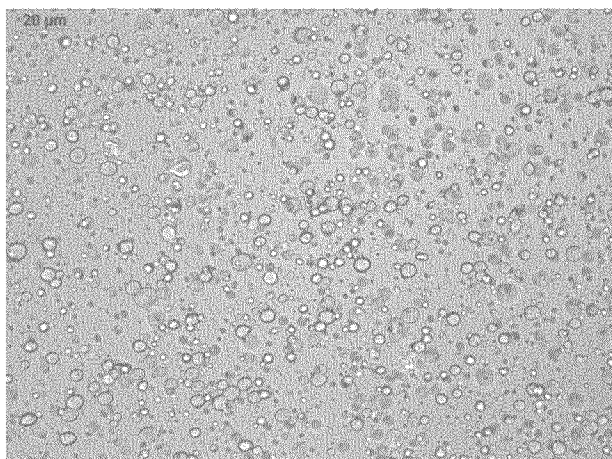
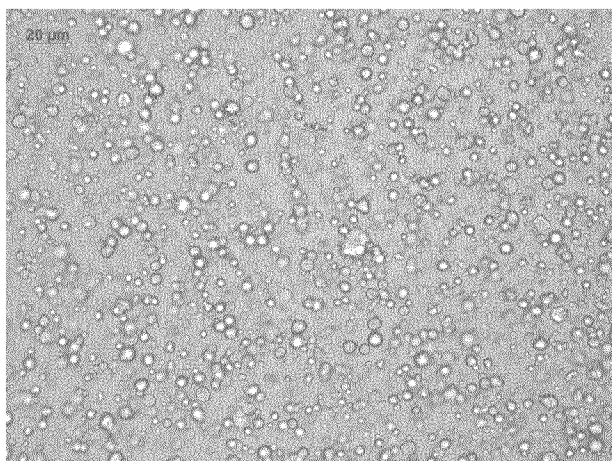


FIG.8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/076659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/50 A61K31/192 A61K31/203 A61K31/402
A61K8/00
ADD. A61K9/06

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)

A61K

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2013/178749 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 5 December 2013 (2013-12-05)	1-38
Y,P	the whole document claims 1-3,6,9-10,12-14,16,24-26,30,35; examples 2,3,7-10,11,12	1-38
X	US 2009/258065 A1 (BAUDONNET LARA [FR] ET AL) 15 October 2009 (2009-10-15)	1-38
Y	the whole document paragraphs [0003], [0013], [0022], [0028], [0032], [0035], [0036] - [0038], [0095] - [0117] claims 1-3,6,8,12,17,19; examples 2-3	1-38
	----- -/-	

☒ 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

19 December 2014

Date of mailing of the international search report

13/01/2015

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

Hillers, Nathalie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/076659

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/036234 A1 (ETHYPHARM SA [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR]; ROGER EMILIE [FR]; LA) 31 March 2011 (2011-03-31)	1-38
Y	the whole document claims 1,5-10,12,14; example 1 page 12, line 20 - page 13, line 4 -----	1-38
X	FR 2 805 761 A1 (MAINELAB [FR]) 7 September 2001 (2001-09-07)	1-38
Y	the whole document page 6, line 7 - page 7, line 3 examples 1-6; tables I-II claims 1,4-6,10,13 -----	1-38
X	US 6 017 549 A (KNIGHT E ALTHEA [US] ET AL) 25 January 2000 (2000-01-25)	1-38
Y	the whole document claims 26,27,32 column 3, line 65 - column 4, line 26 -----	1-38
Y	LIU ET AL: "Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 328, no. 2, 12 December 2006 (2006-12-12), pages 191-195, XP005883011, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2006.08.007 the whole document abstract -----	1-38
Y	WO 91/07171 A1 (NOVA PHARM CORP [US]) 30 May 1991 (1991-05-30) the whole document page 7, paragraph 2 claim 35 -----	1-38
X	WO 2010/113111 A1 (UNIV ANGERS [FR]; BENOIT JEAN-PIERRE [FR]; PERRIER THOMAS [FR]) 7 October 2010 (2010-10-07)	1-38
Y	the whole document claims 1,18; example 1 -----	1-38
X	US 2007/184076 A1 (UNGER EVAN C [US] ET AL) 9 August 2007 (2007-08-09)	1-38
Y	the whole document claims 1-5,13-15 paragraphs [0067], [0072], [0073]; example 1 -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/076659

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013178749	A1	05-12-2013	NONE
US 2009258065	A1	15-10-2009	EP 2079473 A1 22-07-2009
			EP 2388009 A1 23-11-2011
			ES 2458307 T3 30-04-2014
			ES 2522170 T3 13-11-2014
			FR 2907012 A1 18-04-2008
			US 2009258065 A1 15-10-2009
			US 2013034612 A1 07-02-2013
			WO 2008043973 A1 17-04-2008
WO 2011036234	A1	31-03-2011	EP 2480219 A1 01-08-2012
			FR 2950253 A1 25-03-2011
			US 2012308663 A1 06-12-2012
			WO 2011036234 A1 31-03-2011
FR 2805761	A1	07-09-2001	AT 269154 T 15-07-2004
			AU 4075301 A 12-09-2001
			AU 2001240753 B2 14-04-2005
			BR 0108921 A 21-01-2003
			CA 2401766 A1 07-09-2001
			CN 1419472 A 21-05-2003
			DE 60103863 D1 22-07-2004
			DE 60103863 T2 30-06-2005
			DK 1265698 T3 25-10-2004
			EP 1265698 A1 18-12-2002
			ES 2221640 T3 01-01-2005
			FR 2805761 A1 07-09-2001
			HU 0300209 A2 28-06-2003
			JP 4790187 B2 12-10-2011
			JP 2003525257 A 26-08-2003
			KR 20030003692 A 10-01-2003
			MX PA02008638 A 06-09-2004
			NO 20024181 A 22-10-2002
			PT 1265698 E 30-11-2004
			SI 1265698 T1 31-10-2004
			TR 200401812 T4 21-09-2004
			US 2003152635 A1 14-08-2003
			US 2009238865 A1 24-09-2009
			WO 0164328 A1 07-09-2001
			ZA 200206985 A 07-10-2003
US 6017549	A	25-01-2000	AT 283031 T 15-12-2004
			AU 759607 B2 17-04-2003
			AU 9575198 A 23-04-1999
			CA 2273026 A1 08-04-1999
			DE 69827792 D1 30-12-2004
			DE 69827792 T2 03-11-2005
			DK 0989846 T3 14-02-2005
			EP 0989846 A2 05-04-2000
			ES 2229537 T3 16-04-2005
			HK 1024633 A1 24-03-2005
			JP 2001503069 A 06-03-2001
			KR 100402850 B1 24-10-2003
			PT 989846 E 31-01-2005
			US 6017549 A 25-01-2000
			WO 9916412 A2 08-04-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/076659

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9107171	A1	30-05-1991	AT 133562 T 15-02-1996
		AU 655162 B2 08-12-1994	
		CA 2068216 A1 14-05-1991	
		DE 69025196 D1 14-03-1996	
		DE 69025196 T2 14-11-1996	
		DK 0502119 T3 03-06-1996	
		EP 0502119 A1 09-09-1992	
		ES 2085465 T3 01-06-1996	
		GR 3019716 T3 31-07-1996	
		JP 3233402 B2 26-11-2001	
		JP H05505338 A 12-08-1993	
		WO 9107171 A1 30-05-1991	
		ZA 9009088 A 31-07-1991	

WO 2010113111	A1	07-10-2010	CA 2757105 A1 07-10-2010
			EP 2413719 A1 08-02-2012
			FR 2943544 A1 01-10-2010
			JP 2012522038 A 20-09-2012
			US 2012148669 A1 14-06-2012
			WO 2010113111 A1 07-10-2010

US 2007184076	A1	09-08-2007	US 2007184076 A1 09-08-2007
			WO 2007092432 A2 16-08-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2014/076659

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/00 A61K9/50 A61K31/192 A61K31/203 A61K31/402 ADD. A61K8/00 A61K9/06 Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO 2013/178749 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 5 décembre 2013 (2013-12-05)	1-38
Y,P	le document en entier revendications 1-3,6,9-10,12-14,16,24-26,30,35; exemples 2,3,7-10,11,12	1-38
X	US 2009/258065 A1 (BAUDONNET LARA [FR] ET AL) 15 octobre 2009 (2009-10-15)	1-38
Y	le document en entier alinéas [0003], [0013], [0022], [0028], [0032], [0035], [0036] - [0038], [0095] - [0117] revendications 1-3,6,8,12,17,19; exemples 2-3	1-38
	----- -/-	
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
19 décembre 2014		13/01/2015
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 Hillers, Nathalie

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2011/036234 A1 (ETHYPHARM SA [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR]; ROGER EMILIE [FR]; LA) 31 mars 2011 (2011-03-31)	1-38
Y	le document en entier revendications 1,5-10,12,14; exemple 1 page 12, ligne 20 - page 13, ligne 4 -----	1-38
X	FR 2 805 761 A1 (MAINELAB [FR]) 7 septembre 2001 (2001-09-07)	1-38
Y	le document en entier page 6, ligne 7 - page 7, ligne 3 exemples 1-6; tableaux I-II revendications 1,4-6,10,13 -----	1-38
X	US 6 017 549 A (KNIGHT E ALTHEA [US] ET AL) 25 janvier 2000 (2000-01-25)	1-38
Y	le document en entier revendications 26,27,32 colonne 3, ligne 65 - colonne 4, ligne 26 -----	1-38
Y	LIU ET AL: "Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 328, no. 2, 12 décembre 2006 (2006-12-12), pages 191-195, XP005883011, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2006.08.007 le document en entier abrégé -----	1-38
Y	WO 91/07171 A1 (NOVA PHARM CORP [US]) 30 mai 1991 (1991-05-30) le document en entier page 7, alinéa 2 revendication 35 -----	1-38
X	WO 2010/113111 A1 (UNIV ANGERS [FR]; BENOIT JEAN-PIERRE [FR]; PERRIER THOMAS [FR]) 7 octobre 2010 (2010-10-07)	1-38
Y	le document en entier revendications 1,18; exemple 1 -----	1-38
X	US 2007/184076 A1 (UNGER EVAN C [US] ET AL) 9 août 2007 (2007-08-09)	1-38
Y	le document en entier revendications 1-5,13-15 alinéas [0067], [0072], [0073]; exemple 1 -----	1-38

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2014/076659

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2013178749	A1	05-12-2013	AUCUN	
US 2009258065	A1	15-10-2009	EP 2079473 A1	22-07-2009
			EP 2388009 A1	23-11-2011
			ES 2458307 T3	30-04-2014
			ES 2522170 T3	13-11-2014
			FR 2907012 A1	18-04-2008
			US 2009258065 A1	15-10-2009
			US 2013034612 A1	07-02-2013
			WO 2008043973 A1	17-04-2008
WO 2011036234	A1	31-03-2011	EP 2480219 A1	01-08-2012
			FR 2950253 A1	25-03-2011
			US 2012308663 A1	06-12-2012
			WO 2011036234 A1	31-03-2011
FR 2805761	A1	07-09-2001	AT 269154 T	15-07-2004
			AU 4075301 A	12-09-2001
			AU 2001240753 B2	14-04-2005
			BR 0108921 A	21-01-2003
			CA 2401766 A1	07-09-2001
			CN 1419472 A	21-05-2003
			DE 60103863 D1	22-07-2004
			DE 60103863 T2	30-06-2005
			DK 1265698 T3	25-10-2004
			EP 1265698 A1	18-12-2002
			ES 2221640 T3	01-01-2005
			FR 2805761 A1	07-09-2001
			HU 0300209 A2	28-06-2003
			JP 4790187 B2	12-10-2011
			JP 2003525257 A	26-08-2003
			KR 20030003692 A	10-01-2003
			MX PA02008638 A	06-09-2004
			NO 20024181 A	22-10-2002
			PT 1265698 E	30-11-2004
			SI 1265698 T1	31-10-2004
			TR 200401812 T4	21-09-2004
			US 2003152635 A1	14-08-2003
			US 2009238865 A1	24-09-2009
			WO 0164328 A1	07-09-2001
			ZA 200206985 A	07-10-2003
US 6017549	A	25-01-2000	AT 283031 T	15-12-2004
			AU 759607 B2	17-04-2003
			AU 9575198 A	23-04-1999
			CA 2273026 A1	08-04-1999
			DE 69827792 D1	30-12-2004
			DE 69827792 T2	03-11-2005
			DK 0989846 T3	14-02-2005
			EP 0989846 A2	05-04-2000
			ES 2229537 T3	16-04-2005
			HK 1024633 A1	24-03-2005
			JP 2001503069 A	06-03-2001
			KR 100402850 B1	24-10-2003
			PT 989846 E	31-01-2005
			US 6017549 A	25-01-2000
			WO 9916412 A2	08-04-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2014/076659

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9107171	A1	30-05-1991	AT 133562 T	15-02-1996
			AU 655162 B2	08-12-1994
			CA 2068216 A1	14-05-1991
			DE 69025196 D1	14-03-1996
			DE 69025196 T2	14-11-1996
			DK 0502119 T3	03-06-1996
			EP 0502119 A1	09-09-1992
			ES 2085465 T3	01-06-1996
			GR 3019716 T3	31-07-1996
			JP 3233402 B2	26-11-2001
			JP H05505338 A	12-08-1993
			WO 9107171 A1	30-05-1991
			ZA 9009088 A	31-07-1991

WO 2010113111	A1	07-10-2010	CA 2757105 A1	07-10-2010
			EP 2413719 A1	08-02-2012
			FR 2943544 A1	01-10-2010
			JP 2012522038 A	20-09-2012
			US 2012148669 A1	14-06-2012
			WO 2010113111 A1	07-10-2010

US 2007184076	A1	09-08-2007	US 2007184076 A1	09-08-2007
			WO 2007092432 A2	16-08-2007
