



(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN**
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) **A1**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2021/05/20
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2021/12/02
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2022/10/20
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2021/050905
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2021/240099
(30) Priorité/Priority: 2020/05/20 (FR FR2005150)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 8/34* (2006.01),
A61K 47/50 (2017.01), *A61K 47/54* (2017.01),
A61K 47/69 (2017.01), *A61Q 19/00* (2006.01)
(71) Demandeur/Applicant:
LABORATOIRES ERIGER, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
BUCHY, ERIC, FR;
MUNNIER, EMILIE, FR;
CHOURPA, IGOR, FR
(74) Agent: RIDOUT & MAYBEE LLP

(54) Titre : CONJUGUE TERPENIQUE DE COUPLAGE
(54) Title: COUPLED TERPENE CONJUGATE

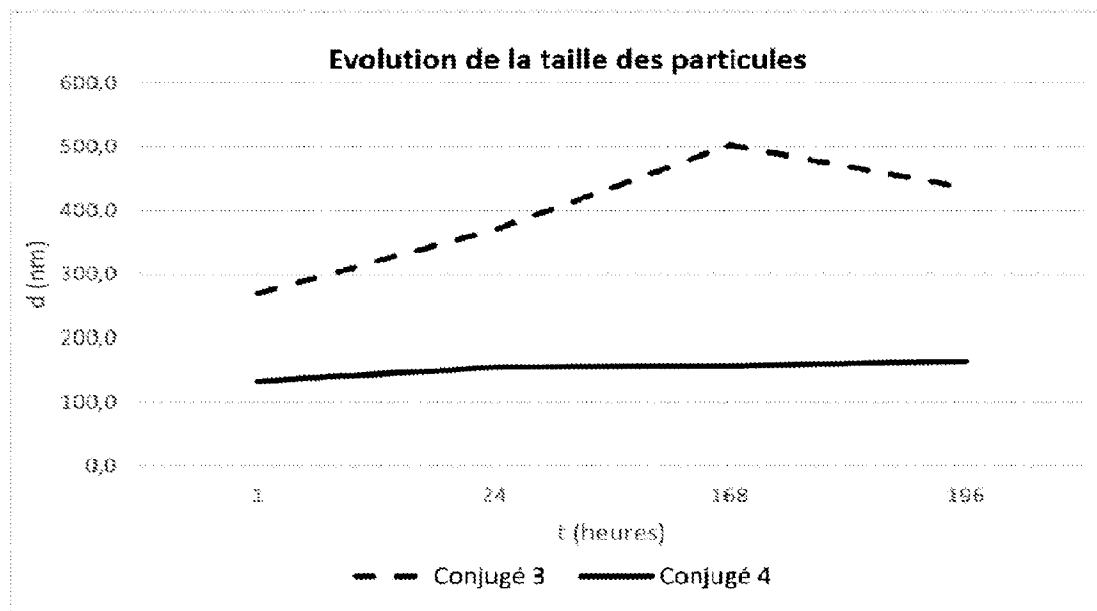


Fig. 1

(57) Abrégé/Abstract:

L'objet de la présente invention concerne l'utilisation d'un terpène linéaire éventuellement ramifié présentant au plus une insaturation C=C pour la production de conjugués dotés de propriétés d'auto-assemblage, ainsi qu'un agent d'auto-assemblage de formule (I) : X(-Espaceur-Y-Terpène)_p (I) dans laquelle « Terpène » est linéaire éventuellement ramifié présentant au plus une insaturation C=C; « Y » est une liaison ou un fragment moléculaire avec une liaison biodégradable; « Espaceur » est une liaison ou un fragment comprenant au moins un atome de carbone; « X » est un fragment moléculaire comprenant au moins une liaison biodégradable; « p » est compris entre 0,1 et 4; et le groupe « -Espaceur-Y- » peut optionnellement être une liaison, Ainsi que le conjugué issu de la combinaison de l'agent d'auto-assemblage de formule (I) avec une molécule active MA.

Date de soumission : 2022/10/20

No de la demande can. : 3176403

Abrégé:

L'objet de la présente invention concerne l'utilisation d'un terpène linéaire éventuellement ramifié présentant au plus une insaturation C=C pour la production de conjugués dotés de propriétés d'auto-assemblage, ainsi qu'un agent d'auto-assemblage de formule (I) : $X(-\text{Espaceur}-Y-\text{Terpène})_p$ (I) dans laquelle « Terpène » est linéaire éventuellement ramifié présentant au plus une insaturation C=C; « Y » est une liaison ou un fragment moléculaire avec une liaison biodégradable; « Espaceur » est une liaison ou un fragment comprenant au moins un atome de carbone; « X » est un fragment moléculaire comprenant au moins une liaison biodégradable; « p » est compris entre 0,1 et 4; et le groupe « -Espaceur-Y- » peut optionnellement être une liaison, Ainsi que le conjugué issu de la combinaison de l'agent d'auto-assemblage de formule (I) avec une molécule active MA.

Description**Titre de l'invention : CONJUGUE TERPENIQUE DE COUPLAGE**

[1] DOMAINE DE L'INVENTION

- 5 [2] La présente invention concerne un conjugué de couplage via une liaison biodégradable entre un terpène particulier et une molécule d'intérêt permettant d'obtenir des nanoparticules pour, par exemple, l'administration de molécules actives.

[3] ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE

- 10 [4] La classe des terpènes, bien connue en chimie, est connue pour la formation de nanoparticules et pouvant être couplés avec des molécules d'intérêts, telle que des molécules à visée pharmaceutique, pour en améliorer, voire permettre, leur biodisponibilité.

[5] Par exemple, WO2015/173367 divulgue un conjugué d'oxazaphosphorine et de géranyl de formule (I) telle que décrite dans ce document, pouvant s'auto-assembler en nanoparticules.

- 15 [6] WO2014/091436 divulgue des nanoparticules comprenant au moins une macromolécule de type glycosaminoglycane (tel que le fondaparinux ou dérivé) couplé de manière non-covalente à au moins une molécule cationique hydrocarbonée de nature squalénique.

- 20 [7] FR2988092 divulgue un complexe de 5-(1,2-dihydroxy-éthyl)-3,4-dihydroxy-5H-furan-2-one (vitamine C) ou dérivé lié de manière covalente à au moins un radical hydrocarboné, tel que le squalène, le farnésol, le géraniol, ... de formule (A) telle que décrite dans ce document. Il est divulgué en particulier dans FR2988092 que les produits s'auto-assemblent en nanoparticules en phase aqueuse.

- 25 [8] WO2010/049899 concerne un complexe formé d'au moins une molécule de bêta-lactamine couplée de manière covalente à au moins un radical hydrocarboné comprenant 18 atomes de carbone et contenant au moins une unité 2-méthyl-buta-2-ène (plus spécifiquement de nature squalénique), des nanoparticules de ces complexes et leur procédé de préparation. Il peut être vu (par exemple en revendication 1 de ce document) que le complexe comprend au moins une statine.

- 30 [9] WO2010/049900 concerne un complexe formé d'au moins une molécule de statine couplée de manière covalente à au moins un radical hydrocarboné comprenant 18 atomes de carbone et contenant au moins une unité 2-méthyl-buta-2-ène (plus spécifiquement de nature squalénique), des nanoparticules de ces complexes et leur procédé de préparation. Il peut être vu (par exemple en revendication 1 de ce document) que le complexe comprend au moins 3 doubles liaisons.

- 35 [10] WO2009/150344 concerne un complexe formé d'au moins une molécule d'acide nucléique comprenant entre 10 et 40 nucléotides, couplés de manière covalente à au moins un composé hydrocarboné qui est au moins un composé hydrocarboné en C18, ayant une structure de squalène ou une structure similaire à celle-ci.

[11] WO2009/071850 concerne un dérivé hydro-dispersible d'un agent thérapeutique ayant une faible solubilité dans l'eau, qui comprend au moins une molécule dudit agent liée par covalence à au moins une molécule d'un dérivé d'hydrocarbure ayant une structure squalénique ou similaire.

- 40 [12] FR2874016 concerne des nanoparticules de dérivés de Gemcitabine, plus particulièrement des dérivés de 2,2'-difluoro-2'-désoxycytidine de formule (I) telle que décrite dans ce document. Les groupements substituants cette formule I peuvent être des radicaux acyles hydrocarbonés en C18, et plus particulièrement des radicaux squalénoyle. La fonction du squalénoyle est d'ailleurs donnée dans ce document : conserver son aptitude à se compacter ou encore à provoquer une diminution significative de la tension superficielle ou encore une chute rapide de la tension superficielle lorsqu'il est mis en présence d'un solvant polaire.

- 45 [13] FR 2608988 et FR2608942 concernent la préparation de systèmes colloïdaux dispersibles de substances sous forme de nanoparticules.

[14] Ainsi l'ensemble de l'état de la technique relevé concerne des nanoparticules comprenant des terpènes avec plusieurs doubles liaisons, leur donnant leur aptitude à se compacter ou encore provoquer une diminution significative de la tension superficielle ou encore une chute rapide de la tension superficielle lorsqu'il est mis en présence d'un solvant polaire. L'enrichissement en liaisons insaturés (e.g. polarisables) permet cet effet. Or, la Demanderesse a découvert de manière surprenante que des terpènes présentant un taux d'insaturation bien plus faible peuvent également être utilisés. Ceci ouvre des perspectives intéressantes en termes de fourniture de produits, qui peuvent en particulier être bio-sourçables.

[15] Ainsi et plus précisément, la présente invention concerne un conjugué formé capable de s'auto-assembler spontanément dans l'eau en nano-objets possédant une taille allant de quelques dizaines à quelques centaines de nanomètres, ce qui permet la protection de la molécule d'intérêt pharmaceutique, vétérinaire, phytosanitaire ou cosmétique d'une biodégradation précoce. La dégradation en milieu biologique de la liaison entre le phytol (ou autre terpène) permet de libérer la molécule d'intérêt. L'invention permet donc une amélioration de la biodisponibilité et/ou des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule d'intérêt.

[16] RESUME DE L'INVENTION

[17] L'objet de la présente invention concerne donc l'utilisation d'un terpène linéaire éventuellement ramifié présentant au plus une insaturation C=C pour la production de conjugués dotés de propriétés d'auto-assemblage.

[18] En outre, l'objet de la présente invention concerne un agent d'auto-assemblage de formule (I) :

X(-Espaceur-Y-Terpène)_p

(I)

dans laquelle

- « Terpène » est tel que défini présentement, c'est-à-dire qu'il peut s'agir d'un terpène linéaire éventuellement ramifié présentant au plus une insaturation C=C ;
- « Y » est une liaison ou un fragment moléculaire avec une liaison biodégradable ;
- « Espaceur » est une liaison ou un fragment comprenant au moins un atome de carbone ;
- « X » est un fragment moléculaire comprenant au moins une liaison biodégradable ;
- « p » est compris entre 0,1 et 4, préférentiellement p est un nombre entier égal à 1 ou 2 ; et
- le groupe « -Espaceur-Y- » peut optionnellement être une liaison.

[19] De plus, l'objet de la présente invention concerne un conjugué doté de propriétés d'auto-assemblage de formule (II) :

MA (- AA)_k

(II)

dans laquelle

- « AA » est un agent d'auto-assemblage tel que défini présentement ;
- « MA » est une molécule biologiquement active ; et
- « k » est compris entre 0,1 et 6, préférentiellement k est un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

ainsi qu'à ces sels et/ou solvates pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

[20] L'objet de la présente invention concerne aussi un conjugué tel que décrit présentement, caractérisée en ce que MA est un agent ayant une activité cosmétique, telle qu'un agent antiride, un agent modifiant la coloration de la peau, un agent permettant de contrôler la croissance pileuse de la peau, un agent anti-acnéique de surface, un agent de raffermissment de la peau, un agent anti-acnéique, un agent anti-microbien, un agent anti-oxydant, un agent anti-rides, un agent anti-séborrhéique, un agent apaisant, un agent astringent, un agent activateur de la microcirculation, un agent hydratant, un agent favorisant la cicatrisation, un agent modifiant la coloration de la peau, un agent parfumant, un agent permettant de contrôler la croissance pileuse et capillaire, un agent raffermissant, un agent régénérant, ou encore un agent repulpant.

[21] L'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage en milieu aqueux, dans lequel un conjugué selon de formule (II) ci-dessus (1) en solution dans un solvant S1 miscible à l'eau, est (2) nano-précipité dans l'eau, puis (3) le solvant S1 au moins est évaporé sous pression réduite.

[22] Plus particulièrement, l'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage en nano ou microparticule en milieux aqueux d'un conjugué tel que décrit présentement caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

(a1) une étape dans laquelle le conjugué tel que décrit présentement est mis en solution dans un solvant S1 miscible à l'eau,

(b1) une étape de nano-précipitation dans l'eau, puis

(c1) une étape dans laquelle le solvant S1 au moins est évaporé sous pression réduite

[23] L'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage en nano ou microparticule en milieux aqueux d'un conjugué tel que décrit présentement caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

(a2) une étape de préparation d'une émulsion huile dans eau, puis

(b2) une étape de réduction de la taille des gouttelettes d'huile à l'aide d'un homogénéisateur haute pression.

[24] L'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage tel que décrit présentement dans laquelle l'étape (b2) est répétée au moins une fois.

[25] L'objet de la présente invention concerne aussi une nano ou microparticule susceptible d'être obtenue selon un procédé tel que décrit présentement.

[26] L'objet de la présente invention concerne aussi une nano ou microparticule comprenant un conjugué tel que décrit présentement.

[27] L'objet de la présente invention concerne également une formulation pharmaceutique, vétérinaire et/ou cosmétique comprenant un agent d'auto-assemblage de formule (I) telle que décrite ci-dessus.

[28] L'objet de la présente invention concerne aussi une formulation pharmaceutique, vétérinaire et/ou cosmétique comprenant un conjugué d'auto-assemblage de formule (II) telle que décrite ci-dessus.

[29] L'objet de la présente invention concerne en particulier une formulation cosmétique telle que décrit présentement, comprenant un conjugué d'auto-assemblage de formule (II) telle que décrite ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent ayant une activité cosmétique, telle qu'un agent antiride, un agent modifiant la coloration de la peau, un agent permettant de contrôler la croissance pileuse de la peau, un agent anti-acnéique de surface, un agent de raffermissment de la peau, un agent anti-acnéique, un agent anti-microbien, un agent anti-oxydant, un agent anti-rides, un agent anti-séborrhéique, un agent apaisant, un agent astringent, un agent activateur de la microcirculation, un agent hydratant, un agent favorisant la cicatrisation, un agent modifiant la coloration de la peau, un agent parfumant, un agent permettant de contrôler la croissance pileuse et capillaire, un agent raffermissant, un agent régénérant, ou encore un agent repulpant.

[30] DEFINITIONS

[31] Dans le cadre de la présente invention par « terpène linéaire éventuellement ramifié » il est compris un hydrocarbure dont le nombre de carbones est un multiple de cinq, comprenant une chaîne linéaire de carbones, éventuellement ramifié par des groupements alkyles en C1 à C4. Les groupes alkyles en C1-C4 comprennent les groupes méthyle, éthyle, propyle et butyle, préférentiellement les groupes méthyle et éthyle.

[32] Dans le cadre de la présente invention par « insaturation », il est compris une double liaison entre deux atomes, tels que deux atomes de carbone dans le cas d'un alcène par exemple.

[33] Dans le cadre de la présente invention par « d'auto-assemblage », il est compris que les molécules s'assemblent spontanément en particules lorsque lesdites particules sont stimulées ou mise en condition pour ce faire (par exemple en présence d'eau). Selon la taille des particules ainsi formées, il sera question de nanoparticules (dont les tailles sont de l'ordre du nanomètre à une ou deux centaines de nanomètres), ou de microparticules (dont les tailles sont de l'ordre du micromètre à cinq cents micromètres environ).

[34] Dans le cadre de la présente invention par « agent d'auto-assemblage », il est compris un agent, c'est-à-dire un fragment moléculaire permettant l'auto-assemblage tel que défini ci-dessus.

[35] Dans le cadre de la présente invention par « liaison biodégradable », il est compris une liaison chimique (covalente ou électrostatique, e.g. ionique, ou par affinité) pouvant être rompue par un moyen biologique, c'est-à-dire issu d'un système biologique, par exemple une enzyme ou un acide. Ainsi la rupture de la liaison peut impliquer au moins une molécule d'eau ; il sera alors question d'une hydrolyse.

[36] Dans le cadre de la présente invention par « molécule biologiquement active », il est compris toute molécule ayant un effet biologique, pouvant avoir un effet physiologique plus général sur l'entité biologique considérée. Un « effet biologique » peut être identifié par une comparaison entre au moins une entité biologique traitée et au moins une entité biologique identique ou similaire sans traitement.

[37] Dans le cadre de la présente invention par « nanoprécipitation », il est compris un auto-assemblage de molécules tel que cela a été défini ci-dessus provoquant la formation et la séparation du liquide dans lequel il était dissout sous forme de particule(s) de taille nanométrique.

[38] Dans le contexte de la présente invention, l'expression « pharmaceutiquement acceptable » se réfère à des compositions, composés, sels et similaires qui sont, dans le cadre d'un jugement médical solide, adaptés au contact avec les tissus du sujet, ou qui peuvent être administrés au sujet, sans toxicité excessive ni autres complications proportionnées à un rapport bénéfice / risque raisonnable. Ainsi, l'expression « sel pharmaceutiquement acceptable » peut se référer à des sels non toxiques, qui peuvent généralement être préparés en mettant en contact le composé de l'invention avec un acide organique ou inorganique approprié. Par exemple, les sels pharmaceutiques peuvent être, sans s'y limiter, les acétates, benzènesulfonates, benzoates, bicarbonates, bisulfates, bitartrates, bromures, butyrates, carbonates, chlorures, citrates, diphosphates, fumarates, iodures, lactates, laurates, malates, maleates, mandelates, mesylates, oléates, oxalates, palmitates, phosphates, propionates, succinates, sulfates, tartrates et composés similaires.

[39] Dans le contexte de la présente invention, l'expression, le terme « solvate » ou l'expression « solvate pharmaceutiquement acceptable » se réfère à un solvate formé à partir de l'association d'une ou plusieurs molécules de composés de l'invention avec une ou plusieurs molécules de solvant. Le terme solvates comprend les hydrates tels que l'hémihydrate, le monohydrate, le dihydrate, le trihydrate, le tétrahydrate et similaires.

[40] DESCRIPTION DETAILLEE

[41] Utilisation

[42] L'objet de la présente invention concerne donc l'utilisation d'un terpène linéaire éventuellement ramifié présentant au plus une insaturation C=C pour la production de conjugués dotés de propriétés d'auto-assemblage.

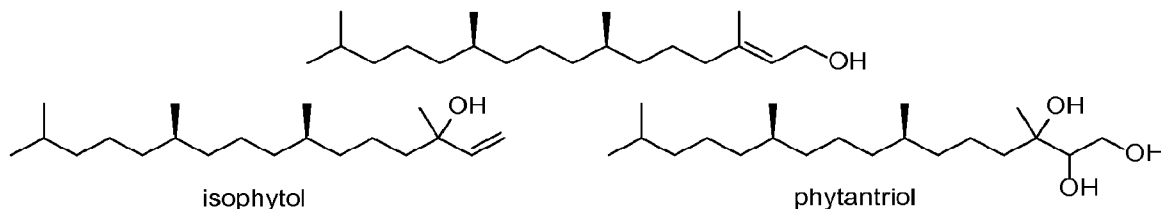
[43] L'objet de la présente invention concerne l'utilisation telle que décrite présentement caractérisée en ce que le terpène comprend entre 15 et 25 atomes de carbones.

[44] L'objet de la présente invention concerne plus particulièrement l'utilisation telle que décrite présentement caractérisée en ce que le terpène est bio-sourçable.

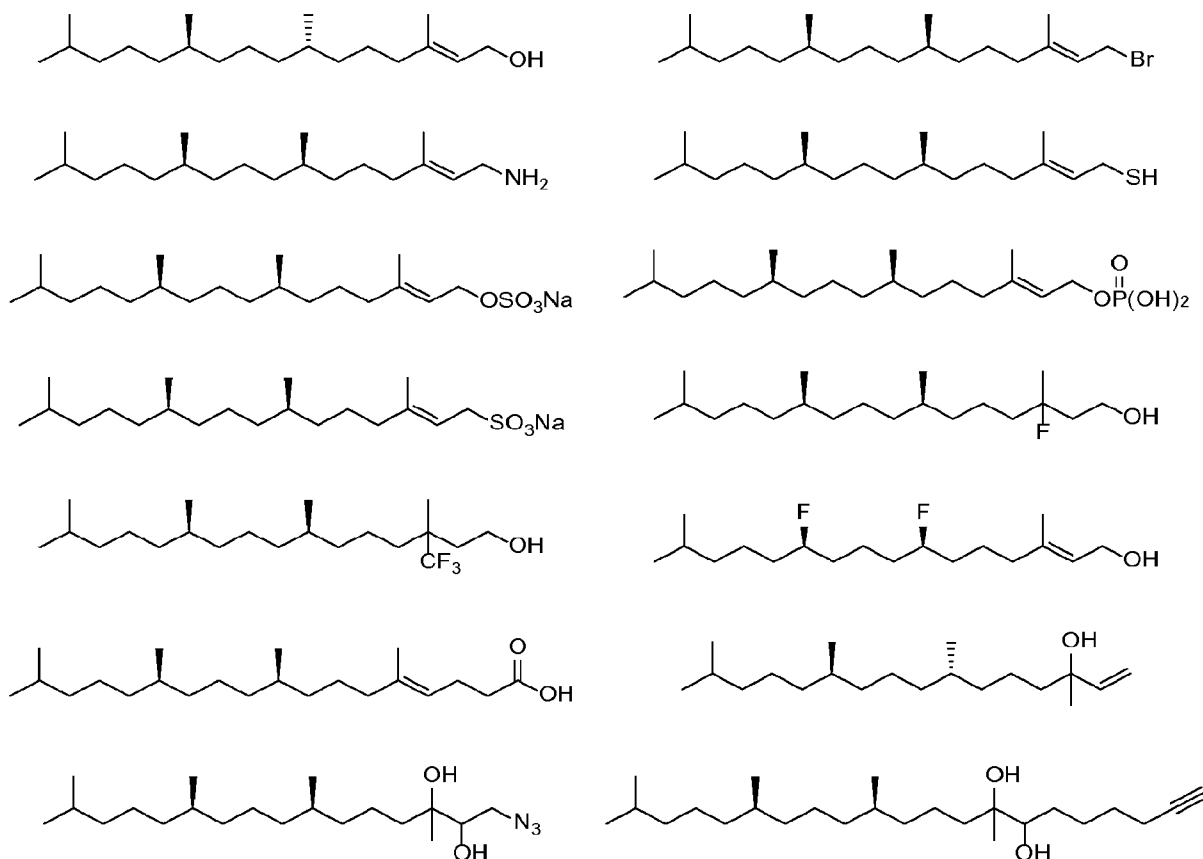
[45] Par « bio-sourçable », il est compris dans le cadre de la présente invention que les composés pouvant être fournis en quelques étapes (extraction, traitement par un acide, traitement par une base, précipitation...) sont issus de la bio-masse. En opposition, un produit de synthèse organique est produit à partir de produits chimiques et/ou pétrochimiques.

[46] De manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation telle que décrite présentement caractérisée en ce que le terpène est le phytol ou un dérivé du phytol tel que l'isophytol.

[47] Le phytol présente la formule suivante :



Exemples de dérivés possibles



[48] Le terme « dérivé » peut désigner dans le contexte de la présente invention un isomère du produit concerné. Par exemple un dérivé du phytol peut être l'isophytol, ou encore le phytantriol. Un dérivé peut également concerner le produit concerné avec un substituant greffé choisi parmi un halogène, -OH, -NH₂, -CH₃, -C(O)OH, ou encore -C(O)OR où R est indépendamment un alkyle en C1-C4.

[49] Agent d'auto-assemblage

[50] L'objet de la présente invention concerne l'agent d'auto-assemblage de formule (I) tel que décrit ci-dessus.

[51] Dans un mode de réalisation, l'espaceur peut être une chaîne hydrocarbonée en C1-C10 substituée optionnellement par un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes -OH, alkyle en C1-C4 et alkyloxy en C1-C4, comprenant optionnellement :

- un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N et O;

- un ou plusieurs groupes chimiques tels que -NHC(O)-, -OC(O)-, OC(O)O-, -NH-, -NHC(O)-NH-, -SS- et -CR=N-NH-C(O)-, -ONH-, -ONR-, -O-C(=S)-S-, -C(=S)-S-, où R est indépendamment H, un groupe aryle, ou un groupe alkyle tel qu'un groupe alkyle en C1-C6, de préférence un groupe alkyle en C1-C3 ;

5 - un ou plusieurs groupements hétéroaryle ou aryle ; et/ou

- un ou plusieurs cycles ou hétérocycles aliphatiques, comprenant de préférence de 4 à 6 atomes, et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes -OH, alkyle C1-C4 et alkyloxy C1-C4.

10 [52] Dans le cadre de la présente invention, un groupe « aryle » fait référence à un cycle aromatique non substitué ou substitué. De préférence, le groupe aryle est un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes tels qu'alkyle en C1-C4, alkyloxy en C1-C4, OH ou atomes d'halogène.

15 [53] Dans le cadre de la présente invention, un « hétéroaryle » fait référence à un système cyclique aromatique dans lequel un ou plusieurs atomes aromatiques sont un hétéroatome tel que N, O ou S. Le groupe hétéroaryle peut être substitué ou non substitué et comprend de préférence de 4 à 6 atomes cycliques. Des exemples de groupes hétéroaryle sont, sans s'y limiter, les groupes pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidyle, pyrazyle triazinyle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, tétrazolyle, furyle, thiényle, isoxazolyle, thiazolyle ou oxazolyle.

20 [54] Dans le cadre de la présente invention, un « hétérocycle aliphatique » fait référence à un système cyclique non aromatique dans lequel un ou plusieurs atomes aromatiques sont un hétéroatome tel que N, O ou S. Le groupe hétéroaryle peut être substitué ou non substitué et comprend de préférence de 4 à 6 atomes cycliques. Des exemples d'hétérocycles aliphatiques sont, sans s'y limiter, la morpholine, la pipérazine, la pyrrolidine, le dioxane, la pipéridine, le tétrahydrofurane et fragments similaires.

25 [55] Dans un mode de réalisation, l'espaceur peut comprendre un groupe polyéther, tel que le polyéthylène glycol ou le polypropylène glycol, comprenant de préférence de 2 à 6 monomères.

[56] Dans un mode de réalisation, l'espaceur peut être choisi dans le groupe constitué par :

- les acides aminés et leurs dérivés ;
 - des peptides comprenant de 2 à 10, de préférence de 2 à 5 acides aminés et leurs dérivés ;
 - des chaînes hydrocarbonées en C1-C10 éventuellement liés à un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N et/ou O, et/ou à un ou plusieurs groupes chimiques tels que -NHC(O)-, -OC(O)-, -NH-, -NH-C(O)-NH-, -SS- et -CH=N-NH-C(O)- et/ou un ou plusieurs groupes hétéroaryle ou aryle, lesdites chaînes hydrocarbonées étant éventuellement substituées par un ou plusieurs substituants choisis parmi -OH, les groupes alkyle en C1-C4 et alcoxy en C1-C4, et
 - leurs combinaisons.
- 30

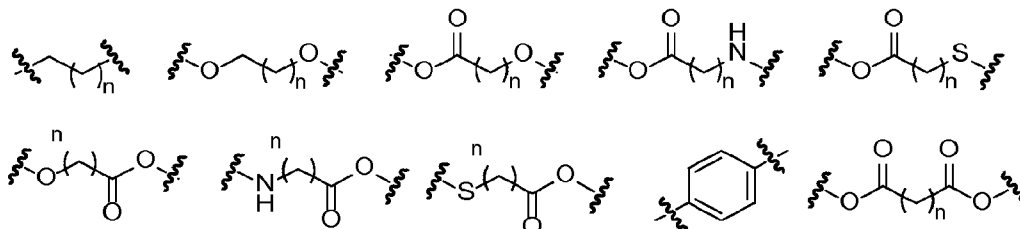
35 [57] Dans un mode de réalisation, l'espaceur est choisi parmi les acides aminés, les dipeptides et leurs dérivés. Par exemple, l'espaceur peut être à base de citrulline, lysine, ornithine, alanine, phénylalanine, cystéine, glycine, valine, leucine et leurs dipeptides.

40 [58] Dans un autre mode de réalisation, l'espaceur peut être choisi parmi les fragments suivants : -NH-, -O-, -S-, -NR-, -ONH-, -ONR-, -OC(O)O-, -OC(S)S-, -N(R)C(S)S-, et leurs combinaisons, où R est indépendamment un alkyle, de préférence un alkyle en C1-C3, avec optionnellement des groupes polyéther, tels que le polyéthylène glycol ou le polypropylène glycol, comprenant de préférence de 2 à 6 monomères d'un côté ou de l'autre desdits fragments.

45 [59] Dans un autre mode de réalisation l'espaceur peut être Y1-(CH₂)_m-Y2 avec m étant un entier de 1 à 8 ou Y1-(CH₂-CH₂-O)_q-CH₂-CH₂-Y2 avec q étant un entier de 1 à 5, où Y1 et Y2 sont choisis indépendamment parmi -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -O-C(S)-S-, -NR-, -ONH-, -ONR-, -OC(O)-O-, NRC(S)S- et -C(O)O-, R étant indépendamment un alkyle, de préférence un alkyle en C1-C3. Dans un mode de réalisation particulier, l'espaceur peut être Y1-(CH₂)_m-Y2 où m est un entier de 1 à 6, de préférence de 1 à 4 et Y1 et Y2 sont indépendamment choisis parmi -O-, -NH-, -S-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -OC(O)- et -C(O)O-.

[60] En outre, dans l'agent d'auto-assemblage de formule (I) telle que décrite ci-dessus, p peut avantageusement être compris entre 0,5 et 3,5, entre 0,7 et 3, ou entre 0,9 et 2,5. De manière préférée, p est un nombre sensiblement entier choisis parmi 1, 2, 3 et 4. Par « sensiblement » il est ici compris une variation de plus ou moins 0,1.

5 [61] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un agent d'auto-assemblage de formule (I) tel que décrit ci-dessus caractérisé en ce que l'espaceur comprend, ou consiste en, l'un des quelconques fragments suivants :



10 dans lesquels « n » sont indépendamment des nombres entiers compris entre 0 et 6, préférentiellement compris entre 1 et 4.

[62] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un agent d'auto-assemblage de formule (I) tel que décrit ci-dessus caractérisé en ce que en ce que ladite liaison biodégradable de « X » comprend au moins une liaison ionique et/ou la liaison biodégradable de « Y » est une liaison covalente.

[63] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un agent d'auto-assemblage de
15 formule (I) tel que décrit ci-dessus caractérisé en ce que « Y » et/ou « X » comprennent, ou consistent
en, l'un des quelconques fragments suivants :

- 20 - des fragments comprenant un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N et O, et/ou un ou plusieurs groupes chimiques tels que -NH-, -O-, -S-, -NR-, -ONH-, -ONR-, -NHC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)-, -NH-C(O)-NH-, -OC(S)S-, -N(R)C(S)S-, -SS-, -CH=N-NH-C(O)- et leurs combinaisons, où R est indépendamment un alkyle (de préférence un alkyle en C1-C3) ou un groupe hétéroaryle ou aryle ;
- 25 - des chaînes hydrocarbonées en C1-C10 liés à un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N et/ou O, et/ou un ou plusieurs groupes chimiques tels que -NHC(O)-, -OC(O)-, -NH-, -NH-C(O)-NH-, -SS-, -CH=N-NH-C(O)-, hétéroaryle ou aryle, lesdites chaînes hydrocarbonées étant éventuellement substituées par un ou plusieurs substituants choisis parmi -OH, les groupes alkyle en C1-C4 et alcoxy en C1-C4, et
- leurs combinaisons.

[64] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un agent d'auto-assemblage de formule (I) tel que décrit ci-dessus caractérisé en ce que « Y » et/ou « X » comprennent, ou consistent en, l'un des quelconques fragments suivants : -NH-, -O-, -S-, -NR-, -ONH-, -ONR-, -OC(O)O-, -OC(S)S-, -N(R)C(S)S-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -NHC(O)NH-, -N=C-, -S-S-, et leurs combinaisons, où R est indépendamment un alkyle, de préférence un alkyle en C1-C3, avec optionnellement des groupes polyéthers, tels que le polyéthylène glycol ou le polypropylène glycol, comprenant de préférence de 2 à 6 monomères d'un côté ou de l'autre desdits fragments.

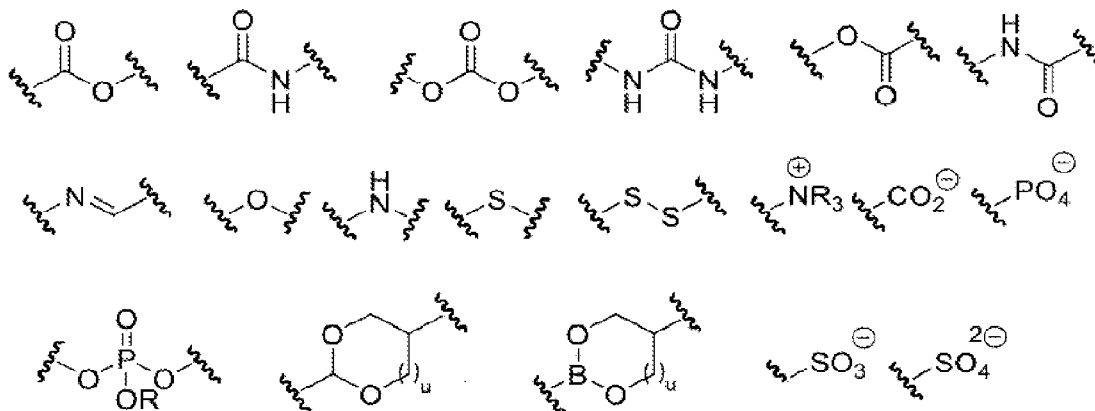
35 [65] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un agent d'auto-assemblage de formule (I) tel que décrit ci-dessus caractérisé en ce que « Y » et/ou « X » comprennent au moins un fragment ionique, par exemple -NH_3^+ , -CO_2^- , -PO_4^- , -SO_3^- , -SO_4^{2-} et/ou -NR_3^+ , où R est indépendamment un alkyle en C1-C4.

[66] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un agent d'auto-assemblage de
40 formule (I) tel que décrit ci-dessus caractérisé en ce que « Y » et/ou « X » comprennent au moins un
fragment trivalent, tel que -C(-O-)2, -B(-O-)2, et/ou -O-PO(-O-)2.

[67] Par « trivalent », il est compris dans le cadre de la présente invention que le fragment a la capacité de se lier à trois autres fonctions. La molécule active peut comprendre une ou plusieurs

fonctions liantes. Ainsi lorsque « Y » et/ou « X » comprennent au moins un fragment trivalent, tel que -C(-O-)2, -B(-O-)2, et/ou -O-PO(-O-)2, le ratio entre le fragment « Y » (et/ou « X »), et MA peut être de 1 : 1 et/ou 1 : 2. Par exemple, deux fragments de molécules actives « MA » et un fragment « -Espaceur-Y-Terpène », ou deux fragments « -Espaceur-Y-Terpène » et un fragment de molécule active « MA ». De manière préférée, les fragments à 2 liaisons représentent des acétals et des acétals de bore et ces fonctions décrivent une liaison à une même molécule soit un complexe 1 : 1 entre le terpène (i.e. le fragment de formule (I) comprenant Y et/ou X) et MA.

[68] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un agent d'auto-assemblage de formule (I) tel que décrit ci-dessus caractérisé en ce que « Y » et/ou « X » comprennent, ou consistent en, l'un des quelconques fragments suivants :



dans lesquels :

- « u » sont indépendamment des nombres entiers compris entre 0 et 6, préférentiellement compris entre 0 et 1.

- « R » est un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C1-C6, un groupement aromatique en C4-C8 ou un groupe alkyle(C1-C6)-aryl (C4-C8) monocyclique ou polycyclique, par exemple R peut représenter un atome d'hydrogène, un méthyle, éthyle, propyle, butyle, phényle, ou encore un groupe benzyle.

[69] Conjugué doté de propriétés d'auto-assemblage de formule (II)

[70] L'objet de la présente invention concerne le conjugué doté de propriétés d'auto-assemblage de formule (II) tel que décrit ci-dessus.

[71] La liaison entre MA et AA dans le conjugué doté de propriétés d'auto-assemblage de formule (II) peut être covalente (appelée ici « forme covalente ») ou ionique (appelée ici « forme ionique »).

[72] L'objet de la présente invention peut concerner ainsi un conjugué doté de propriétés d'auto-assemblage de formule (II) comprenant un principe actif MA, comme par exemple un médicament, connu pour avoir une faible biodisponibilité tel que le paclitaxel.

[73] Des exemples d'ingrédient pharmaceutique actif (MA) comprennent des agents antimicrobiens, des agents anti-acnéiques, des agents anti-inflammatoires, des agents analgésiques, des agents anesthésiques, des agents antihistaminiques, des agents antiseptiques, des immunosuppresseurs, des agents antihémorragiques, des vasodilatateurs, des agents cicatrisants, des agents anti-biofilm et leurs mélanges.

[74] En outre, l'objet de la présente invention peut concerner ainsi un conjugué doté de propriétés d'auto-assemblage de formule (II) comprenant un principe actif MA, comme par exemple un ingrédient cosmétique.

[75] Des exemples d'ingrédients cosmétiques (MA) comprennent le 4-nBu-résorcinol, le 6-nHex-résorcinol, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide kojique, la biotine, l'adénosine mono-phosphate, l'adénosine tri-phosphate, l'aéscin, l'arbutine, le rétinol, le bakuchiol, le bisabolole, la boldine, la caféine, le cannabidiol, le Coenzyme A, le Coenzyme Q10, la dihydroxy acétone, le D-panthénol, la glabridine, l'idébénone, la L-carnitine, la licochalcone A, le N-acétyl-tétrapeptide-2, le N-acétyl-tétrapeptide-9 ; le niacinamide, l'oleuropéine, le résorcinol, le resvératrol, le tripeptide-29, la vanilline, la vitamine A, la vitamine B3, la vitamine B8, la vitamine C, l'acide cinnamique, l'hexylresorcinol et la vitamine E.

[76] En outre, l'objet de la présente invention peut concerner ainsi un conjugué doté de propriétés d'auto-assemblage de formule (II) comprenant un principe actif MA, comme par exemple un ingrédient phytosanitaire.

[77] Des exemples d'ingrédients phytosanitaires (MA) comprennent : acide benzoïque, béalaxyl, bromoxynil, captane, carbendazime, carfentrazone, carvone, daminozide, dicamba, difénoconazole, époxiconazole, fenhexamide, flazasulfuron, fludioxonyl, glyphosate, isoproturon, iprodione, imidaclopride, imazalil, MCPA, mécoprop, etconazole, propiconazole, sulfosulfuron, warfarine et des peptides de structures YDPAPPPPP, TDVDHVFLRF-amide, SDVDHVFLRF-amide,

[78] On peut notamment citer comme molécule active MA : l'amlodipine, le gallopamil, le vérapamil, la barnidipine, la félodipine, l'isradipine, la lacidipine, le vérapamil, la quinidine, l'amiodarone, la réversine, le matairesinol, le sipholénol et la cyclosporine, la lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine ou diltiazem.

[79] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisé en ce que MA est choisi parmi l'ibuprofène, le paracétamol, le 4-nBu-résorcinol, le 6-nHex-résorcinol, l'acide azélaïque, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide glycyrrhizique, l'acide hyaluronique, l'acide kojique, l'acide linoléique, l'acide lipoïque, la biotine, le di-phosphate, l'adénosine mono-phosphate, l'adénosine tri-phosphate, l'aéscine, l'arbutine, le bakuchiol, le bis-(Et)-Hexyl-dihydroxyméthoxybenzyl-malonate, le bisabolole, la boldine, la caféine, le cannabidiol, le coenzyme A, le coenzyme Q10, la dihydroxy acétone, la dihydroxyméthylchromonyl-palmitate, le D-panthénol, l'octoïne, la glabridine, l'idébénone, la L-carnitine, la licochalcone A, le menthol, le N-acétyl-tétrapeptide-2, le N-acétyl-tétrapeptide-9 ; le niacinamide, l'oleuropéine, la phycocyanine, la pro-xylane, le résorcinol, le resvératrol, le tripeptide-29, la tyamine pyrrophosphate, la vanilline, la vitamine A, la vitamine B3, la vitamine B8, la vitamine C, l'acide cinnamique, l'hexylresorcinol et la vitamine E.

[80] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est choisi parmi les principes actifs suivants : méthylprednisolone, dexaméthasone, cortisone, ibuprofène, naproxène, flurbiprofène, kétoprofène, vitamine C, l'acide carnosique, astaxanthine, vitamine B1, vitamine B6, vitamine B12, dérivés de β -carotène, lutéine, allantoïne, vitamine A, acide folique, vancomycine, rifampicine, sels d'ammonium quaternaire et chlorhexidine.

[81] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est d'une taille inférieure à 20 kDa, préférentiellement inférieure à 15 kDa, plus préférentiellement inférieure à 10 kDa, encore plus préférentiellement inférieure à 5 kDa, tel que inférieure à 3 kDa ou inférieure à 2 kDa.

[82] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent antimicrobien choisi parmi les principes actifs suivants : les pénicillines et les médicaments apparentés, les carbapénèmes, les céphalosporines, les aminoglycosides et les médicaments apparentés, l'érythromycine, la bacitracine, la mupirocine, le chloramphénicol, le thiamphénicol, le fusidate sodique, la lincomycine, la clindamycine, les macrolides, la novobiocine, la vancomycine, la téicoplanine, les streptogramines, les agents anti-folates dont les sulfonamides, le triméthoprime et ses combinaisons et la pyriméthamine, les antibactériens synthétiques dont les nitrofuranes, méthazolamide, mandélate et hippurate de méthazolamide, nitroimidazoles, quinolones, fluoroquinolones, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide, acide para-aminosalicylique (PAS), cyclosérine, capréomycine, prothionamide, thiactazone, viomycine, spiramycine, glycopeptide,

une glycylcycline, les cétolides, l'oxazolidinone, imipénème, amikacine, netilmicine, fosfomycine, gentamycine, ceftriaxone, aztréonam et métronidazole, épiroprim, sanfétriném sodique, biapénème, dynémicine, céflupréname, céfoséline, sulopenem, cyclothialidine, carumonam, cefozopran et cefetamet pivoxil.

[83] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent anti-acnéique topique choisi parmi les principes actifs suivants : l'adapalène, l'acide azélaïque, la clindamycine (par exemple, le phosphate de clindamycine), la doxycycline (par exemple, la doxycycline monohydratée), l'érythromycine, les kératolytiques tels que l'acide salicylique et l'acide rétinoïque (Retin-A[®]), le norgestimate, les peroxydes organiques, les rétinoïdes tels que l'isotrétinoïne et trétinoïne, le sulfacétamide sodique, le tazarotène et l'acéтрétine.

[84] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent antihistaminique choisi parmi les principes actifs suivants : le chlorhydrate de diphenhydramine, le salicylate de diphenhydramine, la diphenhydramine, le chlorhydrate de chlorphéniramine, le chlorhydrate de maléate de chlorphéniramine isothipendyle, le chlorhydrate de tripeleminamine, chlorhydrate de prométhazine, le chlorhydrate de méthildiazine et similaires. Des exemples d'agents anesthésiques locaux pouvant être utilisé comme groupe « MA » dans le conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus comprennent le chlorhydrate de dibucaine, la dibucaine, le chlorhydrate de lidocaïne, la lidocaïne, la benzocaïne, l'acide p-butylaminobenzoïque 2-(di-éthylamino) ester éthylique chlorhydrate, chlorhydrate de procaine, tétracaïne, chlorhydrate de tétracaïne, chlorhydrate de chloroprocaine, chlorhydrate d'oxyprocaine, mépivacaïne, chlorhydrate de cocaïne, chlorhydrate de pipérocaine, dyclonine et chlorhydrate de dyclonine.

[85] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent antiseptique choisi parmi les principes actifs suivants : les alcools, les composés d'ammonium quaternaire, l'acide borique, les dérivés de chlorhexidine et de chlorhexidine, les phénols, les terpènes, les bactéricides, les désinfectants, y compris le thimérosal, le phénol, le thymol, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, la chlorhexidine, le chlorure de cétylpyridolium, et le bromure de triméthylammonium.

[86] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent anti-inflammatoire choisi parmi les principes actifs suivants : agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); les dérivés d'acide propionique tels que l'ibuprofène et le naproxène; les dérivés d'acide acétique tels que l'indométhacine; les dérivés d'acide énolique tels que le méloxicam, l'acétaminophène; le salicylate de méthyle; salicylate de monoglycol; aspirine; acide méfénamique; acide flufénamique; le diclofénac; alelofénac; le diclofénac sodique; ibuprofène; le kétoprofène; naproxène; pranoprofène; fénoprofène; sulindac; fenclofénac; clidanac; flurbiprofène; fentiazac; bufexamac; piroxicam; oxyphénbutazone; pentazocine; chlorhydrate de tiaramide; stéroïdes tels que le propionate de clobétasol, betaméthasone dipropionate, halbetasol propionate, diacétate diflorasone, fluocinonide, halcinonide, amcinonide, désoximétasone, triamcinolone acétonide, mométasone furoate, fluticasone, bétaméthasone dipropionate, triamcinolone acétonide, le propionate de fluticasone, désosone, acétonide de fluocinolone, hydrocortisone valérate, prednicarbate, triamcinolone acétonide, fluocinolone acétonide, hydrocortisone et autres connus dans la technique, prednisolone, dexaméthasone, fluocinolone acétonide, hydrocortisone acétate, prednisolone acétate, méthylprednisolone, dexaméthasone acétate, bétaméthasone, bétaméthasone fluore, fluoraméthasone et peut être l'un des corticostéroïdes de moindre puissance tels que l'hydrocortisone, l'hydrocortisone-21-monoesters (par exemple, l'hydrocortisone-21-acétate, l'hydrocortisone-21-butyrate, l'hydrocortisone-21-propionate, l'hydrocortisone-21-valérate, etc.), hydrocortisone-17,21 - diesters (par exemple, hydrocortisone-17,21 -diacétate, hydrocortisone-17-acétate-21-butyrate, hydrocortisone-17,21-dibutyrate, etc.), alclométasone, dexaméthasone, fluméthasone, prednisolone ou la méthylprednisolone, ou peut être un corticostéroïde de puissance plus élevée tel que le propionate de clobétasol, le benzoate de bétaméthasone, le dipropionate de bétaméthasone, le diacétate de diflorasone, le fluocinonide, le furoate de mométasone, l'acétonide de triamcinolone.

[87] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent analgésique choisi parmi les principes actifs suivants : l'alfentanil, la benzocaïne, la buprénorphine, le butorphanol, le butamben, la capsaïcine, la clonidine, la codéine, la dibucaïne, l'enképhaline, le fentanyl, l'hydrocodone, l'hydromorphone, l'indométhacine, la lidocaïne, le lévorphanol, la mépéridine, la méthadone, la morphine, l'oxomorphine, la nicomorphine, oxymorphone, pentazocine, pramoxine, proparacaïne, propoxyphène, proxymétacaïne, sufentanil, tétracaïne et tramadol.

[88] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent anesthésique choisi parmi les principes actifs suivants : le phénol; chloroxylénol; la dyclonine; la kétamine; menthol; la pramoxine; résorcinol; des médicaments à base de procaïne tels que la benzocaïne, la bupivacaïne, la chloroprocaïne; cinchocaïne; cocaïne; dexivacaïne; diamocaïne; dibucaïne; l'étidocaïne; hexylecaïne; lévobupivacaïne; lidocaïne; mépivacaïne; oxéthazaine; prilocaïne; procaïne; proparacaïne; propoxycaine; pyrrocaïne; risocaïne; rodocaïne; ropivacaïne; tétracaïne; et dérivés, tels que les sels et esters pharmaceutiquement acceptables, y compris la bupivacaïne HCl, la chloroprocaïne HCl, la diamocaïne cyclamate, la dibucaïne HCl, la dyclonine HCl, l'étidocaïne HCl, la lévobupivacaïne HCl, la lidocaïne HCl, la mépivacaïne HCl, la pramoxine HCl, la prilocaïne HCl, la procaïne HCl, la procaïne HCl propoxycaine HCl, ropivacaïne HCl et tétracaïne HCl.

[89] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent antihémorragique choisi parmi les principes actifs suivants : le sulfate de protamine, l'acide aminocaproïque, l'acide tranexamique, le carbazochrome, le sulfanate de sodium, carbazochrome, la rutine et l'héparidine.

[90] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un conjugué de formule (II) tel que décrit ci-dessus caractérisée en ce que MA est un agent ayant une activité cosmétique, telle qu'un agent antiride, un agent modifiant la coloration de la peau, un agent permettant de contrôler la croissance pileuse de la peau, un agent anti-acnéique de surface, un agent de raffermissement de la peau, un agent anti-acnéique, un agent anti-microbien, un agent anti-oxydant, un agent anti-rides, un agent anti-séborrhéique, un agent apaisant, un agent astringent, un agent activateur de la microcirculation, un agent hydratant, un agent favorisant la cicatrisation, un agent modifiant la coloration de la peau, un agent parfumant, un agent permettant de contrôler la croissance pileuse et capillaire, un agent raffermissant, un agent régénérant, ou encore un agent repulpant.

[91] En particulier, MA peut être un agent avec une activité cosmétique choisi parmi le rétinol, l'acide hyaluronique, un acide aminé, choisi par exemple parmi l'alanine, l'arginine, la cystéine, la glycine, la sérine ou la tyrosine, l'acide caféique, l'acide cinnamique, l'acide ellagique, l'acide gallique, le propyl gallate, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linoléique, l'acide hyaluronique, l'acide nicotinique, l'acide salicylique, l'adénosine, l'allantoïne, le bakuchiol, le bêta-carotène, Caféine, le cannabidiol, les céramides, le cholestérol, la glabridine, le niacinamide, le panthénol, le prasterone, l'acétyl hexapeptide-8, le tripeptide-3, l'heptapeptide-15 palmitate, la proxérutine, le resveratrol, le rétinol, l'ubiquinone, la vanilline, la vitamine A, la vitamine B3, la vitamine C, ou encore la vitamine E

[92] Nanoparticules

[93] Un autre objet de l'invention est une nanoparticule comprenant un composé de l'invention. Plus précisément, un composé de l'invention est présent en tant que constituant, plus préférablement en tant que composant principal de la nanoparticule, ce qui signifie que le composé de l'invention (i.e. un conjugué de formule (I) ou (II)) peut représenter plus de 50% en poids, par ex. plus de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% ou 99,5% en poids du poids total de la nanoparticule. Dans certains modes de réalisation, la nanoparticule est formée par un composé de l'invention. En d'autres termes, la nanoparticule résulte de l'auto-organisation des molécules du composé de l'invention.

[94] Un mode de réalisation de la présente invention concerne un système nanoparticulaire basé sur la formation de paires d'ions entre des molécules de terpènes linéaires chargées (positives ou négatives) selon la formule (I) de la présente invention (tel que le phytol ou dérivés) et des molécules actives MA

chargées (négatives ou positives respectivement) sans besoin de couplage covalent. Il est ainsi possible d'ajuster la quantité de molécules de terpènes linéaires chargées (positives ou négatives) selon la formule (I) selon la présente invention par rapport aux molécules actives selon la présente invention pour obtenir les nanoparticules. Le ratio (c'est-à-dire l'indice « k » dans la formule II) entre molécules de terpènes linéaires chargées (positives ou négatives) selon la formule (I) de la présente invention par rapport aux molécules actives MA peut varier entre 0,1 et 6. De manière préférée, k est compris entre 0,5 et 5,5, entre 0,7 et 5, entre 1 et 4, entre 1,5 et 3, ou encore entre 2 et 3. De manière préférée, k est un nombre sensiblement entier choisis parmi 1, 2, 3, 4, 5 et 6. Par « sensiblement », il est ici compris une variation de plus ou moins 0,1.

[95] En outre, la ou les molécule(s) conjuguée(s) de principe(s) actif(s) peuvent simplement être liées de manière covalente directement ou via un espaceur à un terpène linéaire selon la présente invention (tel que le phytol ou un dérivé de phytol).

[96] Le couplage covalent du principe actif considéré avec un terpène linéaire selon la présente invention (tel que le phytol) ne pose aucune difficulté à l'homme du métier. De cette manière, la présente invention permet, d'exploiter la propriété inattendue du terpène linéaire selon la présente invention pour former des nanoparticules avec le principe actif selon la formule (II) tel que défini ci-dessus.

[97] De manière préférée, le diamètre moyen desdites nanoparticules (qu'elles soient sous formes de sels ou sous forme de molécules comprenant seulement des liaisons covalentes) est compris dans une gamme de 10 nm à 800 nm, plus préférentiellement de 50 nm à 400 nm, et plus préférentiellement de 100 nm à 200 nm. Ainsi le diamètre hydrodynamique moyen de la nanoparticule de l'invention est typiquement de 10 à 800 nm, de préférence de 30 à 500 nm et en particulier de 50 à 400 nm. Par exemple, les nanoparticules peuvent avoir un diamètre hydrodynamique moyen de 70 nm à 200 nm, par exemple de 100 nm à 250 nm. Le diamètre hydrodynamique moyen est de préférence déterminé par diffusion de lumière dynamique à 20°C, plus préférentiellement à 25 ° C. En d'autres termes, il est réalisé dans le cadre de la présente invention des suspensions colloïdales mono-dispersées de particules ayant un diamètre moyen allant de 10 à 800 nm, notamment de 75 à 500 nm, et plus préférentiellement de 100 nm à 200 nm.

[98] La taille des particules est un paramètre important déterminant le devenir *in vivo* des nanoparticules après administration orale et, en règle générale par exemple, les tailles inférieures à 500 nm sont considérées pour faciliter les interactions avec les épithéliums.

[99] De manière préférée, les procédés de préparation d'un composé de formule (I) ou (II) sont bien connus. L'homme du métier peut se référer aux procédures standard. Des protocoles généraux pour la préparation des composés de l'invention sont fournis dans les exemples de la présente demande.

[100] Par exemple, la demande de brevet WO2012 / 076824 divulgue des méthodes de synthèse de ces nanoparticules. Les composés selon l'invention sont capables de s'auto-organiser en nanoparticules. Par exemple, la nano-précipitation est une technique courante qui combine les avantages d'une préparation en une étape, la mise à l'échelle facile et l'utilisation de solvants moins toxiques par rapport à d'autres méthodes de fabrication. Ainsi, la formation de nanoparticules peut augmenter l'activité biologique du composé et améliorer la délivrance de ces molécules actives aux cellules. De plus, le composé de l'invention sous forme de nanoparticules peut avoir une stabilité au stockage améliorée par rapport à sa forme libre. Les composés de l'invention selon les formules (I) et (II) peuvent se présenter sous forme de nanoparticules ou dans des formulations destinées à produire des nanoparticules, c'est-à-dire destinées à être mises en solution aqueuses.

[101] Par exemple, les nanoparticules du composé de formule (I) et/ou (II) peuvent être obtenues en dissolvant le composé dans un solvant organique tel que l'acétone ou l'éthanol, puis en ajoutant ce mélange dans une phase aqueuse sous agitation conduisant à la formation de nanoparticules avec ou sans tensioactif(s). Les tensioactifs comprennent, par exemple, les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène, le laurylsulfate de sodium, les dérivés phospholipidiques et les dérivés lipophiles du polyéthylène glycol. L'invention concerne également un système colloïdal contenant les particules de l'invention, de préférence en milieu aqueux.

[102] Dans un mode de réalisation, il est également possible d'ajouter au composé de formule (I) et/ou (II) des adjuvants, tels que des produits aidant à la solubilisation, appelés solubilisants. Des exemples de tels solubilisants sont les polyglycérols (tel que le polyglycéryl-10 laurate), les dérivés phospholipidiques (tel que la lécithine hydrogénée), les esters de sucre (tel que le sucrose stéarate), les alcools de sucre (tels que ceux de type glucosides, comme le décyl glucoside), les dérivés d'amino-acides (tel que le sodium stéaroyl glutamate), le potassium cétyl phosphate, le sorbitan palmitate, le glycéryl stéarate inulin lauryl carbamate, les benzoate de C₁₂-C₁₅ alkyls, le coco-caprylate, le coco-caprate, le laurate d'isoamyl, le carbonate de dicaprylyl, le maléate de dicaprylyl, ou encore le citrate de triéthyl.

[103] Plus particulièrement, les nanoparticules selon la présente invention peuvent être obtenues par un procédé comprenant au moins les étapes consistant à :

- fournir une solution d'un composé de formule (II) tel que défini ci-dessus dans un solvant organique hydrosoluble,
- verser ladite solution organique dans une phase aqueuse qui, sous agitation, forme instantanément les nanoparticules attendues en suspension dans ladite phase aqueuse, et
- le cas échéant, l'isolement desdites nanoparticules.

[104] Comme vu plus haut, l'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage en nano ou microparticule en milieux aqueux d'un conjugué tel que décrit présentement caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes

- (a2) une étape de préparation d'une émulsion huile dans eau,
- (b2) une étape de réduction de la taille des gouttelettes d'huile à l'aide d'un homogénéisateur haute pression.

[105] L'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage tel que décrit présentement dans laquelle l'étape (a2) de préparation d'une émulsion huile dans l'eau comprend la préparation d'une solution aqueuse avec de l'eau, une lécithine hydrogénée et optionnellement un C₂-C₆ alkyl-diol tel que le propane-diol.

[106] L'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage tel que décrit présentement dans laquelle l'étape (a2) de préparation d'une émulsion huile dans l'eau comprend la préparation d'une phase huileuse composée d'un solubilisant, de rétinyl -phytolate et d'hydroxytoluène butylé (BHT).

[107] L'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage tel que décrit présentement dans laquelle l'étape (a2) de préparation d'une émulsion huile dans l'eau comprend une introduction de phase huileuse dans une phase aqueuse, par exemple sous agitation de type rotor/stator à une température comprise entre 40 et 60°C et/ou à une vitesse comprise entre 1000 et 3000 tpm, par exemple 2000 tpm, pendant 5 à 10 minutes.

[108] L'objet de la présente invention concerne aussi un procédé d'auto-assemblage tel que décrit présentement dans laquelle l'étape (b2) d'introduction de l'émulsion obtenue à l'étape (a2) dans un homogénéisateur haute pression, par exemple dans des conditions de températures comprises entre 20 et 30°C et à des pressions comprises entre 1500 et 2500 bars, tel que 2000 bars.

[109] Application thérapeutique

[110] Le composé de formule (I) ou (II), une nanoparticule selon la présente invention ainsi que tout composé particulier décrit ici peuvent être utilisés comme médicament.

[111] La présente invention concerne de plus un composé selon les formules (I) ou (II) selon la présente invention ou une composition pharmaceutique selon la présente invention pour son utilisation en tant que médicament destiné à traiter le cancer, les allergies notamment cutanées, les réactions inflammatoires, en particulier les réactions inflammatoires de la peau telle qu'une dermatite, l'eczéma, le psoriasis, le vitiligo, l'érythème, les alopecies inflammatoires, les infections virales, les infections

bactériennes, les maladies respiratoires, tel que l'asthme, les affections cutanées tel que l'acné, les maladies auto-immunes, la douleur, les maladies neurodégénératives, les myopathies, les ostéopathies, les hépatites, les insuffisances rénales, les maladies uro-génitales, les maladies oculaires, les maladies du tractus digestif, la COVID 19, et/ou les maladies du sang.

5 [112] La présente invention vise également ladite composition pour son utilisation comme médicament pour le traitement et / ou la prévention des maladies et / ou affections précitées.

10 [113] Dans un autre aspect, l'invention concerne donc une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) ou un sel ou solvate de celui-ci, une nanoparticule de l'invention ainsi que tout composé particulier décrit ici et un excipient pharmaceutiquement acceptable. Le composé ou la nanoparticule de l'invention est présent comme ingrédient actif dans ladite composition pharmaceutique.

[114] La composition pharmaceutique de l'invention peut comprendre :

15 - de 0,01 à 90% en poids d'un composé ou d'une nanoparticule de l'invention, et de 10% à 99,99% en poids d'excipient (s) pharmaceutiquement acceptable (s), le pourcentage étant exprimé par rapport au poids total de la composition. De préférence, la composition pharmaceutique peut comprendre :

- de 0,1% à 50% en poids d'un composé ou d'une nanoparticule de l'invention, et de 50% à 99,9% en poids d'excipients pharmaceutiquement acceptables.

20 [115] L'invention concerne également un procédé de traitement ou de prévention d'une maladie chez un sujet, ledit procédé comprenant l'administration du sujet avec une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une nanoparticule telle que définie ci-dessus.

25 [116] Par « une quantité ou dose thérapeutiquement efficace », il est compris dans le contexte de la présente invention une quantité du composé de l'invention qui prévient, élimine, ralentit la maladie considérée ou réduit ou retarde un ou plusieurs symptômes ou troubles causés par ou associés à ladite maladie dans le sujet, de préférence un humain. La quantité efficace, et plus généralement le schéma posologique, du composé de l'invention et de ses compositions pharmaceutiques peuvent être déterminés et adaptés par l'homme du métier. Une dose efficace peut être déterminée en utilisant des techniques conventionnelles et en observant les résultats obtenus dans des circonstances analogues. La dose thérapeutiquement efficace du composé de l'invention variera en fonction de la maladie à traiter ou à prévenir, sa gravité, la voie d'administration, toute co-thérapie impliquée, l'âge du patient, son poids, son état de santé général, ses antécédents médicaux, etc. Typiquement, la quantité du composé à administrer à un patient peut aller d'environ 0,01 mg/kg à 500 mg/kg de poids corporel, de préférence de 0,1 mg/kg à 300 mg/kg de poids corporel, par exemple de 25 à 300 mg/kg.

35 [117] Le composé ou la nanoparticule de l'invention peut être administré au sujet quotidiennement pendant plusieurs jours consécutifs, par exemple pendant 2 à 10 jours consécutifs, de préférence de 3 à 6 jours consécutifs. Ce traitement peut être répété toutes les deux ou trois semaines ou tous les uns, deux ou trois mois. Alternativement, le composé ou la nanoparticule de l'invention peut être administré en dose unique une fois par semaine, une fois toutes les deux semaines ou une fois par mois. Le traitement peut être répété une ou plusieurs fois par an.

40 [118] De manière avantageuse, l'approche envisagée selon la forme ionique de l'invention, ou par affinité (par lipophilie/hydrophilie), permet d'éviter : i) une synthèse fastidieuse ; ii) le risque de perdre l'activité du médicament par modification chimique; et iii) la nécessité de rompre les liaisons covalentes entre les composés actifs et les agents d'auto-assemblage afin de libérer les composés actifs.

[119] Alternativement, l'approche envisagée selon la forme covalente de l'invention, permet potentiellement l'obtention de molécules moins sensibles à des dégradations/éliminations.

45 [120] La composition pharmaceutique comprenant les composés selon la présente invention peut être administrée par voie systémique (par exemple par voie orale) ou par voie locale (par exemple par voie topique).

[121] Le composé de l'invention (par exemple sous forme d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique) peut être administré par toute voie conventionnelle comprenant, mais

sans s'y limiter, orale, buccale, sublinguale, rectale, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intra-osseuse, dermique, transdermique, muqueuse, transmuqueuse, intra-articulaire, intra-cardiaque, intra-cérébrale, intra-péritonéale, intranasale, pulmonaire, intraoculaire, vaginale ou transdermique. En effet, la voie d'administration du composé de l'invention peut varier en fonction de la maladie à traiter et de l'organe ou du tissu du patient atteint de la maladie. Dans certains modes de réalisation préférés, le composé de l'invention est administré par voie intraveineuse ou voie orale. Comme mentionné ci-dessus, le sujet ou le patient est de préférence un être humain.

[122] Par exemple, un autre objet de la présente invention peut concerner l'utilisation d'un conjugué selon la présente invention en tant qu'agent cosmétique pour lutter contre le vieillissement intrinsèque de la peau.

[123] Un autre objet de la présente invention peut concerner une composition pour une administration par voie topique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un conjugué selon la présente invention.

[124] Un autre objet de la présente invention peut concerner une utilisation cométique d'un conjugué selon la présente invention ou d'une composition contenant ce conjugué pour son action cosmétique, telle qu'une action antiride, par exemple avec le rétinol ou l'un de ses dérivés.

[125] Compte tenu de leur petite taille, les nanoparticules de l'invention peuvent être administrées par voie intraveineuse sous forme de suspension aqueuse et sont donc compatibles avec la microcirculation vasculaire.

[126] De manière préférée, la présente invention vise des nanoparticules telles que définies ci-dessus, éventuellement sous forme d'un lyophilisat, pour la préparation d'une composition pharmaceutique notamment applicable aux muqueuses telles que la muqueuse oropharyngée, la muqueuse buccale, la muqueuse pulmonaire, la muqueuse vaginale, la muqueuse nasale, et la muqueuse gastro-intestinale. Dans certains modes de réalisation particuliers, la composition pharmaceutique peut être un lyophilisat ou une poudre lyophilisée. Ladite poudre peut-être dissoute ou mise en suspension dans un véhicule approprié juste avant d'être administrée au patient, par exemple par voie intraveineuse ou par voie orale.

[127] Ainsi, la présente invention concerne également un lyophilisat comprenant au moins les nanoparticules telles que décrites ci-dessus. Selon un mode de réalisation préféré, ce lyophilisat comprend en outre au moins un cryoprotecteur, notamment le tréhalose, le glycérol et le glucose, et plus préférentiellement le tréhalose.

[128] La présente invention vise ainsi les posologies sous formes solides destinées à une administration orale contenant au moins des nanoparticules selon l'invention, éventuellement sous forme de lyophilisat, ou des préparations destinées à reconstituer les nanoparticules. Ce dosage sous forme solide peut être avantageusement un dosage sous forme solide à libération retardée comme par exemple des comprimés ou des capsules à enrobage entérique et dont l'enrobage de surface assure la libération retardée.

[129] Les nanoparticules revendiquées peuvent également convenir à une administration autre que par voie orale, par exemple par voie topique ou par voie sous-cutanée. Enfin, les nanoparticules selon la présente invention sont particulièrement intéressantes par rapport à une pénétration cutanée hautement améliorée du produit selon la présente invention de formules (I) ou (II) due à la taille et la nature des nanoparticules (chaîne hydrocarbonée).

[130] La composition pharmaceutique peut être de tout type. De manière plus précise, mais à titre d'exemple, les formulations pharmaceutiques compatibles avec les nanoparticules selon l'invention, peuvent être: les injections ou perfusions intraveineuses; solutions salines ou solutions d'eau purifié; compositions pour inhalation; crèmes, onguents, lotions, gels; gélules, comprimés enrobés de sucre, cachets et sirops incorporant notamment comme véhicule, de l'eau, du phosphate de calcium, des sucres tels que le lactose, le dextrose ou le mannitol, le talc, l'acide stéarique, l'amidon, le bicarbonate de sodium et/ou la gélatine.

[131] Dans un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique peut être une forme galénique orale solide, une forme galénique liquide, une suspension, par exemple pour voie intraveineuse, une forme galénique pour une application topique telle qu'une crème, une pommade, un

gel et similaires, un patch transdermique, patch ou comprimé muco-adhésif, notamment pansement ou pansement adhésif, suppositoire, aérosol pour administration intranasale ou pulmonaire.

[132] Comme indiqué ci-dessus, la formulation des composés thérapeutiques actifs considérés selon la présente invention, sous forme de nanoparticules selon la présente invention, constitue une alternative
5 avantageuse par rapport aux formulations qui existent déjà, à plusieurs égards.

[133] La présente invention concerne ainsi une composition pharmaceutique ou dermatologique, notamment un médicament, comprenant au moins une nanoparticule, éventuellement sous forme de lyophilisat, telles que décrites ci-dessus, en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

[134] Les excipients pharmaceutiquement acceptables qui peuvent être utilisés sont notamment décrits dans le Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6e édition révisée, 2009). Typiquement, la composition pharmaceutique de l'invention peut être obtenue en mélangeant un composé de formule (I) tel que décrit ci-dessus ou une nanoparticule de celui-ci avec au moins un excipient pharmaceutique

[135] Lorsque les nanoparticules sont utilisées en dispersion dans une solution aqueuse, elles peuvent être associées à des excipients tels que des agents séquestrant ou chélateurs, des antioxydants, des régulateurs de pH et / ou des agents tampons.

[136] En particulier, des formes posologiques solides résistantes au pH sont particulièrement utiles pour améliorer les biodisponibilités absolues des nanoparticules de l'invention par rapport au pH acide de l'estomac.
20

[137] Les exemples d'excipients appropriés comprennent, mais sans s'y limiter, les solvants tels que l'eau ou les mélanges eau / éthanol, les charges, les supports, les diluants, les liants, les agents antiagglomérants, les plastifiants, les délitants, les lubrifiants, les arômes, les agents tampons, les stabilisants, les colorants, antioxydants, anti-adhérents, adoucissants, conservateurs, tensioactifs, cires, émulsifiants, agents mouillants et agents de glissement. Des exemples de diluants comprennent, sans s'y
25 limiter, la cellulose microcristalline, l'amidon, l'amidon modifié, le phosphate de calcium dibasique dihydraté, le sulfate de calcium trihydraté, le sulfate de calcium dihydraté, le carbonate de calcium, les mono- ou disaccharides tels que le lactose, le dextrose, le saccharose, le mannitol, le galactose et le sorbitol, le xylitol et leurs combinaisons.

[138] Des exemples de liants comprennent, sans s'y limiter, les amidons, par exemple l'amidon de pomme de terre, l'amidon de blé, l'amidon de maïs ; les gommes, telles que la gomme tragacanth, la gomme d'acacia et la gélatine ; l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose ; la polyvinylpyrrolidone, la copovidone, le polyéthylène glycol et leurs combinaisons.

[139] Des exemples de lubrifiants comprennent, sans s'y limiter, les acides gras et leurs dérivés tels que le stéarate de calcium, le monostéarate de glycéryle, les acrylates, le palmitostéarate de glycéryle stéarate de magnésium, le stéarate de zinc ou l'acide stéarique, ou les polyalkylène glycols tels que le PEG. Le glissant peut être choisi parmi la silice colloïdale, le dioxyde de silicium, le talc et similaires. Des exemples de délitants englobent, sans s'y limiter, la croscopovidone, les sels de croscarmellose tels que la croscarmellose sodique, les amidons et leurs dérivés.
40

[140] Des exemples de tensioactifs englobent, sans s'y limiter, la siméthicone, la triéthanolamine, les polysorbates et leurs dérivés tels que tween® 20 ou tween® 40, les poloxamères, les alcools gras tels que l'alcool laurylique, l'alcool cétylique et l'alkylsulfate comme le dodécylsulfate de sodium (SDS). Des exemples d'émulsifiants englobent par exemple l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, le carbonate d'éthyle, l'acétate d'éthyle, l'alcool benzylique, le benzoate de benzyle, le propylène glycol, le 1,3-butylène glycol, le diméthylformamide, les huiles, le polyéthylène glycol et les esters d'acides gras de sorbitan ou leurs mélanges.
45

[141] En plus des composés actifs, les formes galéniques liquides peuvent contenir des diluants inertes couramment utilisés dans la technique, tels que l'eau ou d'autres solvants, des agents solubilisants et des émulsifiants, comme par exemple l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, le carbonate d'éthyle,
50

l'acétate d'éthyle, le benzyle alcool, le benzoate de benzyle, le propylèneglycol, le 1,3-butylèneglycol, le diméthylformamide, les huiles, le polyéthylèneglycol, la gomme xanthane et les esters d'acide gras de sorbitan ou des mélanges de ces substances, et similaires. Si souhaité, la composition peut également comprendre des adjuvants, tels que des agents mouillants, des agents émulsifiants, des agents de suspension, des agents anti-oxydants, des tampons, des agents modifiant le pH et similaires.

[142] Les suspensions, en plus du composé ou de la nanoparticule de l'invention, peuvent contenir des agents de suspension, tels que les alcools isostéariques éthoxylés, le polyoxyéthylène sorbitol et les esters de sorbitan, la cellulose microcristalline, le méthahydroxyde d'aluminium, la bentonite, l'agar-agar et similaires. Des suppositoires vaginaux ou rectaux peuvent être préparés en mélangeant les composés de la présente invention avec des excipients ou supports non irritants appropriés tels que du beurre de cacao, du polyéthylèneglycol ou une cire de suppositoire qui est solide à des températures ordinaires mais liquide à la température corporelle et, par conséquent, fondue dans le rectum ou la cavité vaginale et libérer le composant actif. Les onguents, pâtes, crèmes et gels peuvent contenir, en plus d'un composé actif de cette invention, des excipients tels que des graisses animales et végétales, des huiles, des cires, des paraffines, de l'amidon, du tragacanth, des dérivés de cellulose, des polyéthylèneglycols, des silicones, des bentonites, des acides siliciques, le talc et l'oxyde de zinc, ou leurs mélanges.

[143] Il va de soi que le ou les excipients à combiner avec le composé actif de l'invention peuvent varier selon (i) les propriétés physico-chimiques notamment la stabilité dudit composé actif, (ii) le profil pharmacocinétique souhaité pour ledit actif (iii) la forme posologique et (iv) la voie d'administration.

[144] Les formes posologiques solides orales comprennent, sans s'y limiter, les comprimés, les capsules, les pilules et les granulés. Facultativement, lesdites formes solides orales peuvent être préparées avec des revêtements et des coques, tels que des revêtements entériques ou d'autres revêtements ou coques appropriés. Plusieurs de ces revêtements et / ou coques sont bien connus dans l'art. Des exemples de compositions de revêtement qui peuvent être utilisées sont les substances polymères et les cires. Les formes posologiques liquides comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables.

[145] FIGURES

[146] La figure 1 est un graphique représentant la stabilité des suspensions nanoparticulaires au cours du temps pour les conjugués 3 (ligne en tirets) et conjugués 4 (ligne pleine).

[147] La figure 2 est un graphique représentant la stabilité des suspensions nanoparticulaires au cours du temps pour les conjugués 7 (ligne en grands tirets espacés), conjugués 8 (ligne pleine) et conjugués 9 (ligne en petits tirets rapprochés).

[148] La figure 3 est un histogramme représentant la Variation des aires en fonction du temps pour le conjugué 9 (colonne noire) et du rétinol (colonne grisée), à 0, 1 et 2 jours

[149] La figure 4 est un histogramme représentant l'évolution de la teneur en rétinol et rétinyle phytolate à l'obscurité.

[150] La figure 5 est un histogramme représentant l'évolution de la teneur en rétinol et rétinyle phytolate à la lumière.

[151] La figure 6 est un histogramme représentant l'évolution de la teneur en rétinol et rétinyle phytolate à 4 °C.

[152] La figure 7 est un histogramme représentant l'évolution de la teneur en rétinol et rétinyle phytolate à 45 °C

[153] La figure 8 est un histogramme représentant la quantité cumulée de rétinyle phytolate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dans les couches cutanées avec les PhtoVec

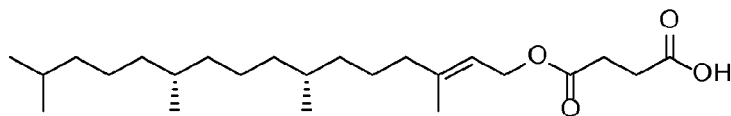
[154] La figure 9 est un histogramme représentant la quantité cumulée de rétinol et rétinyle phytolate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dans les couches cutanées obtenues à partir des gels C, D, E.

[155] EXEMPLES

- [156] Les abréviations ci-dessous sont données pour les exemples qui suivent :
- [157] CAS : référentiel international en anglais « Chemical Abstracts Service ».
- [158] Dm : Derme
- [159] Ø : Diamètre
- 5 [160] Ep : Epiderme
- [161] e : Epaisseur
- [162] FZ : Cellule de diffusion de type Franz
- [163] h: Heure
- [164] INCI : Nomenclature Internationale des Ingrédients Cosmétiques
- 10 [165] LOD : Seuil limite de détection
- [166] LOQ : Seuil limite de quantification
- [167] LR : Liquide Récepteur
- [168] OCDE : Organisation de Coopération et Développement Economiques
- [169] PBS : Solution saline tamponnée au phosphate (pH 7.4)
- 15 [170] PIE : Perte Insensible en Eau
- [171] SC : Stratum Corneum
- [172] sem: Erreur standard de la moyenne
- [173] SD: Écart-type
- [174] V : Volume
- 20 [175] rpm: tour(s) par minute
- [176] Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été mesurés sur un spectromètre Brücker Advance 300 MHz dans le CDCl_3 en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.
- 25 [177] Les tailles moyenne des particules ont été mesurées par la méthode dite « Dynamic Light Scattering » (DLS) sur un Malvern-Panalytical Nano-Sizer ZS® à 25 °C avec un angle de détection de 173° et une longueur d'onde de 633 nm. Les tailles reportées sont déterminées par la moyenne de trois mesures. Les mesures ont été réalisées dans des cuvettes en polystyrène.
- [178] Les analyses HPLC ont été réalisées avec une chaîne « Ultimate 3000 system », Dionex®, France sur une colonne C18 « Vintage series KR C18 - 5 μm - 150 x 4,6 mm (Interchim®). Les échantillons ont été détectés par absorption UV à $\lambda = 325 \text{ nm}$.
- 30

[179] Exemple 1 : Produits synthétisés.

[180] Préparation du mono-succinate de phytyle :



- 35 [181] A une solution de phytol (10.00 g, 33.78 mmol, 1.0 equiv) et d'anydride succinique (3.54 g, 35.47 mmol, 1.05 equiv) dans PhMe (135 mL) sont ajoutés Et_3N (5.40 mL, 38.85 mmol, 1.05 equiv) puis DMAP (204 mg, 1.69 mmol, 0.05 equiv) et la réaction est chauffée à 50 °C sous agitation pendant 7h.

[182] L'analyse par CCM (EtOAc/CyH – 60:40, révélée au CAM) montre une complète conversion du produit de départ. La formation du composé désiré est confirmée par comparaison avec un échantillon authentique.

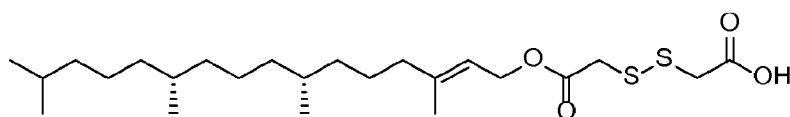
5 [183] Le milieu réactionnel est hydrolysé par NH_4Cl aq. saturée, puis transféré dans une ampoule à décanter et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite par de l'EtOAc (3 x 50 mL). Les extraits organiques sont rassemblés, lavés par HCl aq. (0.1 N), séchés sur MgSO_4 , filtrés et concentrés sous pression réduite.

[184] Le concentrat est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH 30:70 à 50:50) pour fournir le composé attendu (12.84 g, 32.42 mmol, 96%) sous forme d'une huile jaune.

10 [185] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.33 (td, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.91 – 2.47 (m, 4H), 1.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.72 (brs, 3H), 1.55 – 1.00 (m, 19H), 0.92 – 0.73 (m, 12H) ppm.

[186] RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 172.2, 142.8, 117.9, 61.7, 39.8, 39.4, 37.4, 37.4, 37.3, 36.6, 32.8, 32.7, 29.0, 28.9, 27.8, 25.0, 24.8, 24.5, 22.7, 22.6, 19.7, 19.7, 16.3 ppm.

15 [187] Préparation du mono-dithioglycolate de phytyle :



[188] De l'acide dithioglycolique (0.5 g, 2.74 mmol, 2.95 equiv) et de l'anhydride acétique (2 mL) sont agités sous atmosphère inerte pendant 2 h à 21 °C. Ensuite le mélange est distillé azéotropiquement sous pression réduite avec du PhMe (3 x 20 mL) en contrôlant la température du bain (<30 °C). Le résidu obtenu est ensuite engagé dans l'étape suivante sans autre purification. L'anhydride obtenu est dissous dans CH_2Cl_2 (20 mL) puis du phytol (275 mg, 0.928 mmol, 1.0 equiv) et de la DMAP (11 mg, 0.092 mmol, 0.1 equiv) sont ajoutés. La réaction est agitée à 21 °C pendant 1 h et la fin de la réaction est contrôlée par CCM (EtOAc/CyH = 1:1). Le composé brut est ensuite isolé par filtration et séché sous pression réduite ($T < 30$ °C) pour donner un semi solide jaune (0.627 g). Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH = 20:80 + 1% AcOH) pour donner le composé attendu sous forme d'un solide jaune (338 mg, 0.734 mmol, 79 %).

20

25

[189] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84 (s, 1H), 5.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 7.0, 3.7$ Hz, 2H), 3.63 (dd, $J = 11.6, 3.9$ Hz, 5H), 2.18 – 1.90 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 4H), 1.62 – 0.98 (m, 20H), 0.87 (td, $J = 6.3, 4.0$ Hz, 12H) ppm.

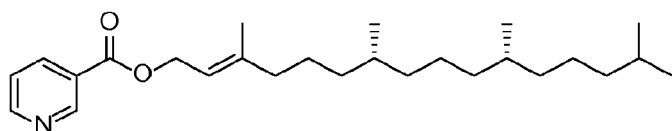
30

[190] Procédure générale A pour les molécules contenant des acides carboxyliques:

[191] A une solution d'acide carboxylique (1.05 equiv) dans CH_2Cl_2 (0.2 M) est ajouté EDC•HCl (1.1 equiv) et le milieu réactionnel est agité pendant 10 min. Le phytol (1.0 equiv) suivi par la DMAP (0.1 equiv) sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité à 21 °C pendant 12h.

35 [192] Le milieu réactionnel est hydrolysé par NH_4Cl aq. saturé puis transféré dans une ampoule à décanter et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite par de l'EtOAc (3 x 30 mL). Les extraits organiques sont rassemblés, lavés par NaCl aq. saturé (2 x 30 mL), séchés sur MgSO_4 , filtrés et concentrés sous pression réduite.

40 [193] Nicotinate de phytyle:



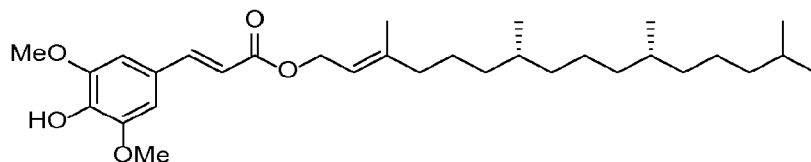
[194] Préparé à partir de l'acide nicotinique (200 mg, 1.625 mmol).

[195] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 0:100 à 20:80) pour fournir le composé attendu (474 mg, 1.182 mmol, 73%) sous forme d'une huile jaune.

[196] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.36 (dt, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 5.46 (tq, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.57 – 1.00 (m, 19H), 0.88 – 0.80 (m, 12H) ppm.

[197] RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 153.1, 150.9, 143.2, 136.8, 126.3, 123.0, 117.7, 62.1, 39.8, 39.3, 37.3, 37.2, 36.5, 32.7, 32.6, 27.9, 24.9, 24.7, 24.4, 22.6, 22.5, 19.7, 19.6, 16.4 ppm.

[198] Sinapinate de phytyle:



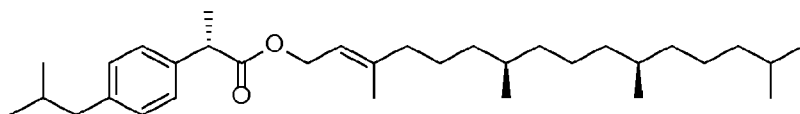
[199] Préparé à partir de l'acide sinapique (113 mg, 0.530 mmol).

[200] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 0:100 à 30:70) pour fournir le composé attendu (205 mg, 0.341 mmol, 67%) sous forme d'un solide blanc cireux.

[201] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.34 (tq, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 2.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.58 – 0.98 (m, 19H), 0.89 – 0.82 (m, 12H) ppm.

[202] RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 172.0, 170.0, 152.5, 146.7, 142.9, 132.4, 130.8, 118.0, 117.7, 105.0, 61.8, 56.2 (2C), 39.9, 39.4, 37.5, 37.4, 37.3, 36.7, 32.8, 32.7, 29.8, 29.4, 28.9, 28.0, 25.1, 24.8, 24.5, 22.8, 22.7, 19.8, 19.8, 16.4 ppm.

[203] Ibuprofénate de phytyle:



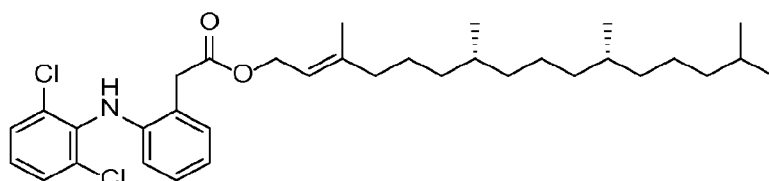
[204] Préparé à partir de l'ibuprofène (206 mg, 1.00 mmol).

[205] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 30:70) pour fournir le composé attendu (426 mg, 0.880 mmol, 88%) sous forme d'une huile jaune pâle.

[206] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 – 7.35 (d, 2H), 7.28 – 7.13 (d, 2H), 5.49 (t, 1H), 4.79 – 4.66 (d, 2H), 3.46 (q, 1H), 2.62 – 2.45 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.04 – 2.00 (s, 3H), 1.77 – 1.73 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.57 – 1.22 (m, 14H), 1.07 – 1.06 (2d, 6H), 1.11 (s, 25H), 1.02 – 0.93 (m, 12H) ppm.

[207] RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 177.1, 142.0, 140.1, 140.0, 131.1, 131.0, 126.5, 126.5, 121.2, 61.5, 45.7, 45.3, 39.4, 39.3, 36.81 (3C), 35.8, 34.82 (2C), 28.3, 27.6, 25.1, 23.9, 23.7, 22.73 (2C), 22.2 (2C), 20.40 (2C), 20.3, 16.5 ppm.

[208] Diclofénate de phytyle:



[209] Préparé à partir de diclofenac (296 mg, 1.00 mmol).

[210] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 15:85) pour fournir le composé attendu (473 mg, 0.83 mmol, 83%) sous forme d'une huile jaune pâle.

[211] RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.08 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 2.9 Hz, 4H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.54 (dq, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.43 – 1.15 (m, 16H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H) ppm.

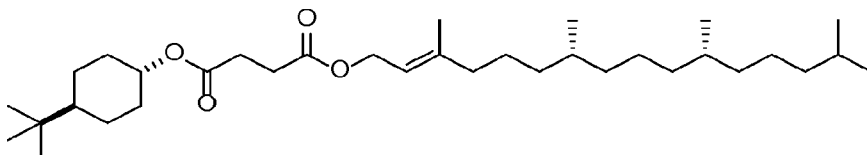
[212] RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 145.7, 140.1, 137.9, 132.4, 130.62, 130.6, 130.3, 129.8 (2C), 123.5, 122.2, 121.2, 120.5, 118.7, 60.8, 39.3, 39.3, 36.8 (3C), 36.3, 35.8, 34.8 (2C), 28.3, 25.1, 23.9, 23.7, 22.7 (2C), 20.4, 20.4, 16.5 ppm.

[213] Procédure générale B pour les molécules contenant des alcools:

[214] A une solution de mono-succinate de phytyle (1.05 equiv) dans CH₂Cl₂ (0.2 M) est ajouté EDC•HCl (1.1 equiv) et le milieu réactionnel est agité pendant 10 min. L'alcool correspondant (1.0 equiv) suivi par la DMAP (0.1 equiv) sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité à 21 °C pendant 12h.

[215] Le milieu réactionnel est hydrolysé par NH₄Cl aq. puis transféré dans une ampoule à décanter et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite par de l'EtOAc (3 x 30 mL). Les extraits organiques sont rassemblés, lavés par NaCl aq. saturée (2 x 30 mL), séchés sur MgSO₄, filtrés et concentrés sous pression réduite.

[216] (4-*tert*-butyl cyclohexyl)succinate de phytyle:



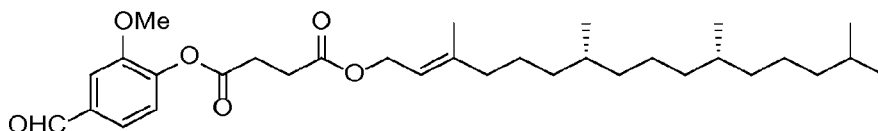
[217] Préparé à partir de 4-*tert*-butyl cyclohexanol (79 mg, 0.530 mmol, en mélange 80:20 d'isomères *cis* et *trans*)

[218] Le résidu obtenu est purifié par filtration sur gel de silice (10 cm) et élué avec EtOAc/CyH (10:90) pour fournir le composé attendu (260 mg, 0.488 mmol, 97%, isolé en mélange 80:20 d'isomères *cis* et *trans*) sous forme d'une huile incolore.

[219] RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (m, 1H), 4.66 (m, 3H), 2.60 (m, 4H), 1.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (brs, 3H), 1.59 – 0.98 (m, 28H), 0.93 – 0.75 (m, 21H) ppm.

[220] RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 171.8, 142.7, 118.1, 47.2, 39.9, 39.5, 37.5, 37.5, 37.4, 36.7, 32.88, 32.8, 32.3, 32.1, 29.8, 29.6, 29.4, 28.1, 27.7, 27.5, 25.5, 25.1, 24.9, 24.6, 22.8, 22.7, 19.8, 19.8, 16.4 ppm.

[221] (Vanillyl) succinate de phytyle:



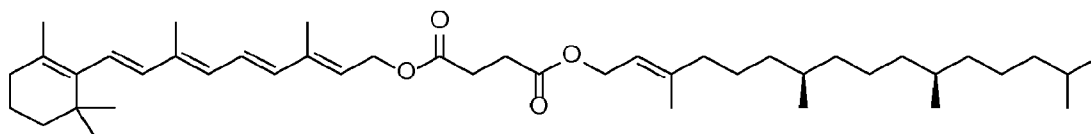
[222] Préparé à partir de la vanilline (200 mg, 1.316 mmol).

[223] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 5:95 à 15:85) pour fournir le composé attendu (521 mg, 0.489 mmol, 57%) sous forme d'une huile jaune pâle.

[224] RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.34 (td, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.56 – 1.01 (m, 19H), 0.84 (dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 12H) ppm.

[225] RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 171.9, 169.9, 151.9, 144.9, 142.9, 135.3, 124.6, 123.4, 117.9, 110.9, 61.8, 56.0, 39.9, 39.4, 37.4, 37.4, 37.3, 36.6, 32.8, 32.7, 29.2, 29.0, 28.0, 25.0, 24.8, 24.5, 22.7, 22.6, 19.8, 19.7, 16.4 ppm.

[226] Rétinyl phytyl succinate:



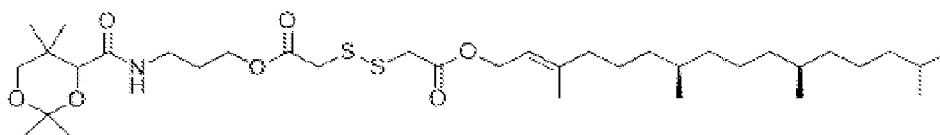
[227] Préparé à partir de rétinol (200 mg, 0.699 mmol)

[228] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (MTBE/CyH – 10:90) pour fournir le composé attendu (115 mg, 0.173 mmol, 25%) sous forme d'une huile jaune.

[229] RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (dd, *J* = 15.0, 11.3 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.05 – 1.98 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.63 – 1.05 (m, 23H), 1.02 (s, 6H), 0.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 12H).

[230] RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 172.3, 143.0, 139.3, 137.9, 137.7, 136.7, 135.9, 130.1, 129.4, 127.1, 125.9, 124.4, 118.0, 61.8, 61.6, 40.0, 39.7, 39.5, 37.5, 37.5, 37.4, 36.8, 34.4, 33.2, 32.9, 32.8, 29.3 (2C), 29.1 (2C), 28.1, 27.1, 25.2, 24.9, 24.6, 22.8, 22.7, 21.8, 19.9, 19.8, 19.4, 16.5, 12.9 ppm.

[231] (1,3-diméthyl acétonidyl)panthénol-(phytyl)-dithiodiglycolate :



[232] Préparé à partir de l'acétonide de panthénol (338 mg, 0.734 mmol)

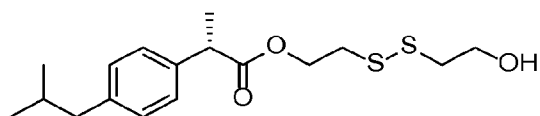
[233] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 20:80) pour fournir le composé attendu (369 mg, 0.536 mmol, 73%) sous forme d'une huile incolore.

[234] RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (s, 1H), 5.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.51 – 3.16 (m, 3H), 3.32 – 3.17 (m, 1H), 1.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.58 – 0.92 (m, 29H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 8H) ppm.

[235] Procédure générale C:

[236] A une solution d'acide carboxylique (1.0 equiv) et de 2-hydroxyéthyl disulfide (5.0 equiv) dans THF (0.2 M) sont ajoutés successivement le DCC (1.3 equiv), la DMAP (0.1 equiv) puis Et₃N (2 equiv) et le milieu réactionnel est ensuite agité à 21 °C pendant 12 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice.

[237] **Composé « 11 » :**



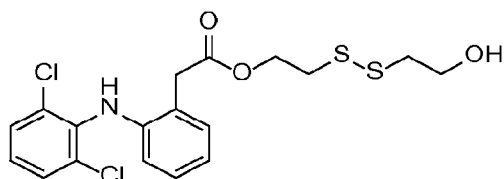
[238] Préparé à partir de l'ibuprofène (206 mg, 1 mmol)

5 [239] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 30:70 à 50:50) pour fournir le composé attendu (250 mg, 0.762 mmol, 76%) sous forme d'une huile incolore.

[240] RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.44 – 4.22 (m, 2H), 3.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.73 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 – 1.75 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

10 [241] RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172.05, 143.14, 133.71, 130.29, 130.29, 130.06, 130.06, 62.69, 61.13, 45.74, 40.95, 40.81, 38.51, 27.63, 22.18, 22.18 ppm.

[242] **Composé « 12 » :**



15 [243] Préparé à partir de diclofénac (296 mg, 1 mmol)

[244] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 40:60) pour fournir le composé attendu (203 mg, 0.469 mmol, 47%) sous forme d'un solide jaune.

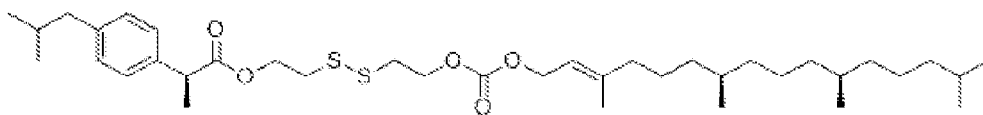
20 [245] RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.81 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H) ppm.

[246] RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172.13, 145.82, 143.69, 132.41, 130.31, 130.18, 130.18, 129.80, 129.80, 123.51, 122.23, 120.13, 118.69, 62.69, 61.13, 40.81, 38.51, 37.01 ppm.

25 [247] **Procédure générale D:**

[248] A une solution refroidie (0 °C) de diphosgène (2.5 equiv) dans CH₂Cl₂ (5 mL) est ajoutée une solution de l'alcool correspondant (1.0 equiv) et DIPEA (5.0 equiv) dans CH₂Cl₂ (5 mL). Après 45 min sous agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est ensuite re-dissous dans CH₂Cl₂ (5 mL), et une solution composée de phytol (1.2 equiv), Et₃N (1.2 equiv) et DMAP (0.1 equiv) dans CH₂Cl₂ (5 mL) est ensuite ajoutée à 0 °C. Après 1.5 h sous agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par HCl aq. (1 N, 10 mL), puis extrait par CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par NaCl aq. saturé (2 x 20 mL) puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

35 [249] **Composé « 13 » :**



[250] Préparé à partir du dérivé d'ibuprofène 11 (420 mg, 1.28 mmol)

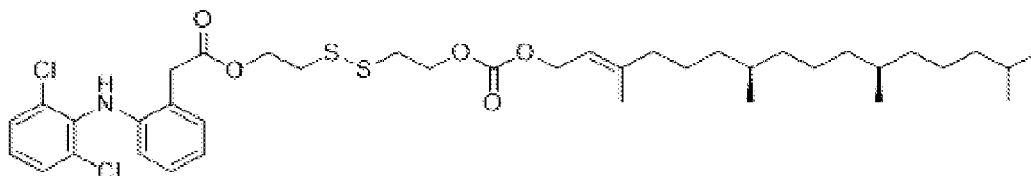
[251] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 3:97) pour fournir le composé attendu (570 mg, 0.857 mmol, 67%) sous forme d'une huile incolore.

[252] M = 665,05 g/mole

[253] SM : 665,6 [M+H]

5

[254] Composé « 14 » :



[255] Préparé à partir du dérivé de diclofénac 12 (127 mg, 0.295 mmol)

10 [256] Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/CyH – 3:97) pour fournir le composé attendu (138 mg, 0.182 mmol, 62%) sous forme d'une huile jaune.

[257] M = 754,91 g/mole

[258] SM : 754,5 [M+H]

[259] Tableau 1 : Exemples de produits synthétisés

15 [260] [Tableau 1]

Produits	Structures
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

[261] A l'exception des composés 11 et 12, ces structures comprennent toutes un fragment phytol.

[262] Exemple 2 : exemples d'auto-assemblage

5 [263] Les propriétés d'auto-assemblage ont été confirmées pour tous ces bio-conjugués. En effet, des nano-objets ont pu être formés en utilisant la méthode de Nano précipitation / Évaporation de solvant.

[264] Les étapes de formation sont :

- (1) Dissolution du conjugué phytolisé dans un solvant organique miscible à l'eau
- (2) Nano-précipitation dans l'eau
- (3) Évaporation du solvant sous pression réduite.

10 [265] Pour l'ensemble des conjugués les nanoobjets préparés ont été caractérisés et possèdent généralement les caractéristiques suivantes :

[266] Taille comprise constatée entre 150 et 170 nm

[267] Indice de polydispersité (PDI) compris entre 0.070 et 0.270

[268] Potentiel Zêta compris entre -19.0 et -35 mV

[269] La stabilité de ces suspensions a été étudiée au cours du temps et montre que les suspensions sont stables. Dans certains cas limites, les nano-objets tendent à s'agréger et conduisent à une précipitation des conjugués dans le milieu. Néanmoins il a été montré que la stabilité de ces suspensions de conjugués peut être améliorée par l'ajout de surfactants comme par exemple le Pluronic F68. Ainsi certains conjugués ayant tendance à s'agréger ont pu conduire à des suspensions stables jusqu'à 10 jours par l'addition de 0.5 à 5% (m/m) de Pluronic F68. D'autres surfactants comme le coco amidopropyl bêtaine, le sodium lauréth sulfate, le palmitate de sorbitan, le lauryl glucoside, les alcools gras, les acides et leur mélange, les phospholipides, les phosphatidyles choline, les polyglycérys, les sucroesters ont également été utilisés et sont actuellement à l'étude pour leur effet de stabilisation sur les suspensions de conjugués

[270] Exemple 3 : Etude physico-chimique

[271] Nano précipitation :

[272] Une solution de conjugué dans EtOH (2 mg pour 0,5 mL) est ajoutée goutte à goutte à de l'eau MiliQ (1 mL) vivement agitée. La formation des nanoparticules est observée en ce que la solution se trouble partiellement. La suspension ainsi obtenue est transférée dans un ballon et l'EtOH est évaporé à l'évaporateur rotatif (200 mbar pendant 5 min puis 130 mbar pendant 1 min à 40 °C et à 50 tours par minute).

[273] La suspension résiduelle est transférée dans un vial et conservée à 23 °C.

[274] Les échantillons sont préparés de la manière suivante : 40 µL de la suspension résiduelle sont dissous dans 500 µL d'H₂O MiliQ.

[275] 1. Stabilité des suspensions nanoparticulaires

[276] La stabilité des suspensions a été mesurée au court du temps et les résultats sont résumés dans les tableaux 2 et 3 et dans le graphique de la figure 1 et dans le graphique de la figure 2.

[277] Tableau 2 : Stabilité des suspensions nanoparticulaires au cours du temps (Conjugué 3 et 4)

[278] [Tableau 2]

Temps (h)	d (nm)	
	Conjugué 3	Conjugué 4
1	132,9	270,0
24	154,5	369,7
168	156,6	502,4
196	164,1	436,8

[279] Tableau 3 : Stabilité des suspensions nanoparticulaires au cours du temps (Conjugué 7, 8 et 9 et 4).

[280] [Tableau 3]

Temps (h)	d (nm)		
	Conjugué 7	Conjugué 8	Conjugué 9
1	256,2	208,9	167,4
24	269,7	227,8	165,2
168	271,2	214,0	151,8
196	269,6	233,3	131,3

[281] 2. Influence du procédé de phytolisation sur la stabilité du rétinol :

[282] La vitamine A (rétinol) est connue pour être sensible à l'oxygène et aux rayonnements UV. Le procédé de phytolisation permet une stabilisation du rétinol. Cette protection a été démontrée par suivi HPLC d'une suspension nano particulaire du conjugué 9 à 20 °C en comparaison avec une solution de rétinol dans les mêmes conditions.

- 5 [283] Les solutions de rétinol et de conjugué 9 sous forme nanoparticulaire (6 mg/L dans un mélange H₂O/iPrOH 1 : 1) ont été stockées à 21 °C à la lumière ambiante et analysées par HPLC au cours du temps (24 et 48h).

[284] Tableau 4 : Condition HPLC.

- 10 [285] [Tableau 4]

Colonne	Interchim Vintage series KR C18-5micromètres - 150 x 4,6 mm
T Colonne	25°C
Elution	iPrOH/H ₂ O 85:15 isocratique
Débit	1mL/min
Volume injection	20 microlitres
Tr Rétinol =	3,41 min
Tr conjugué 9=	11,4 min

[286] La variation de l'aire des composés au cours du temps est représentée au cours du temps (moyenne de deux mesures) – cf. Tableau 5 et graphique de la figure 3.

[287] Tableau 5 : Variation des aires en fonction du temps.

[288] [Tableau 5]

	t0		t24h		t48h	
	Conjugué9	Rétinol	Conjugué9	Rétinol	Conjugué9	Rétinol
	A(mU)	A(mU)	A(mU)	A(mU)	A(mU)	A(mU)
	4,1604	0,0502	3,4609	0,0354	2,9536	0,0218
	4,0495	0,0694	3,3380	0,0360	2,9385	0,0273
Moyenne	4,1050	0,0598	3,3995	0,0357	2,9461	0,0246
Variation	0,0000	0,0000	0,1719	0,4030	0,2823	0,5895

- 15 [289] CCL : le rétinol se dégrade deux fois plus rapidement lorsqu'il est sous forme libre.

[290] 3. Inclusion des conjugués dans des formulations cosmétiques :

[291] Préparation d'une solution de conjugué 9 à 1%

- 20 [292] 800 mg de conjugué 9 sont dissous dans EtOH (40 mL) puis versé goutte à goutte dans H₂O (80 mL) sous vive agitation (Addition 1 mL/min). La suspension est alors concentrée au rotavapor (T = 40 °C, 50 rpm sous 200 puis 130 mbar). Le volume est ensuite ajusté à 80 mL par addition d'H₂O.

[293] Crème visage :

[294] La crème visage a été préparée comme suit :

- 25 [295] Mode opératoire : Homogénéiser une phase A (cf tableau 6) puis introduire une phase B (cf tableau 6) et homogénéiser 10 minutes sous vive agitation (1500 tours/min). Réaliser l'émulsion en versant une phase C (cf tableau 6) dans le mélange puis homogénéiser sous vive agitation pendant 10 min. Enfin, introduire une phase D (cf tableau 6).

[296] Tableau 7 : Composition d'une crème visage.

[297] [Tableau 7]

Phase	Ingrédients (INCI)	%
A	Solution de Conjugué 9 à 1%	75,22
	Glycerin	3
B	Sodium Polyacrylate	0,8
C	Coco-Caprylate/Caprates	6,66
	Caprylic/Capric Triglyceride	6,66
	Olus Oil	6,66
D	Phenoxyethanol (and) Ethylhexylglycerin	1

[298] Une crème lisse et jaune pâle est ainsi obtenue.

[299] Gel aqueux :

[300] L'inclusion du conjugué 9 dans un gel cosmétique a été réalisée comme suit :

- 5 [301] Mode opératoire : Homogénéiser une phase A (cf tableau 7) sous vive agitation (1500 tours/min) durant 20 minutes. Ensuite, introduire une phase B (cf tableau 7) et homogénéiser jusqu'à parfaite dissolution des poudres. Réaliser le premix de la phase C (cf tableau 7) puis l'introduire dans le mélange et homogénéiser sous vive agitation pendant 15 minutes. Introduire une phase D (cf tableau 7) puis homogénéiser jusqu'à parfaite dissolution des poudres. Enfin, ajuster à pH à 5,0-5,5 avec la phase E.
- 10 [302] Tableau 6 : Composition d'un gel aqueux.
- [303] [Tableau 6]

Phase	Ingrédients (INCI)	%
A	Solution de Conjugué 9 à 1%	80,2
	Triethyl Citrate	5
B	Erythritol	5
C	Xanthan Gum	1
	Propylene Glycol	3
D	Potassium Lactate	5
E	Aqua (and) Citric Acid	QSP

[304] Une gel jaune brillant est ainsi obtenu.

[305] Exemple 4 : Application Biologique

- 15 [306] 1. Objectif

[307] L'objectif de cette étude est d'évaluer ex vivo, sur des explants de peau d'origine humaine, l'effet promoteur du passage transdermique d'un système innovant de vectorisation cutanée selon la présente invention. Le traceur utilisé pour comparer les 2 formulations est le rétinol.

- 20 [308] Chaque formulation est appliquée sur 3 explants provenant d'un unique donneur. A la fin de la période de contact (24h), la concentration totale de rétinol est mesurée dans différentes couches cutanées (Couche Cornée, Epiderme et Derme) et une cinétique de diffusion sur 4 points est réalisée.

[309] Dans l'optique d'étudier l'effet promoteur du concept de phytolisation, deux formules ont été comparées :

- F1 : Rétinol ((0,9% équivalent rétinol) vectorisé avec le phytol sous forme nanoparticulaire
- 25 • F2 : Rétinol (0,9% équivalent rétinol) sous forme libre avec un agent propénétrant (transcutol à 5%) inclus dans la forme galénique

[310] NB : L'utilisation du transcutol est réglementée et limitée à 2,6% pour des applications corporelles non rincées.

[311] 2. Matériels et méthodes

[312] 2.1 Produits testés et molécule dosée

[313] 2.1.1. Inclusion du rétinol dans des formulations cosmétiques :

- 5 [314] Préparation d'une solution de conjugué 9 à 1%
- [315] 800 mg de conjugué 9 sont dissous dans EtOH (40 mL) puis versé goutte à goutte dans H₂O (80 mL) sous vive agitation (Addition 1 mL/min). La suspension est alors concentrée au rotavapor (T = 40 °C, 50 rpm sous 200 puis 130 mbar). Le volume est ensuite ajusté à 80 mL par addition d'H₂O.
- [316] Formule F1 :
- 10 [317] Préparation d'une solution de conjugué 9 à 3%
- [318] 2,1 g de conjugué 9 sont dissous dans EtOH (35 mL) puis versé goutte à goutte dans H₂O (70 mL) sous vive agitation (Addition 1 mL/min). La suspension est alors concentrée au rotavapor (T = 40 °C, 50 rpm sous 200 puis 130 mbar). Le volume est ensuite ajusté à 70 mL par addition d'H₂O.
- [319] La formule F1 a été préparée comme ci-dessous.
- 15 [320] Tableau 8 : formule F1.
- [321] [Tableau 7]

Phase	Ingrédients (INCI)	%
A	Solution de Conjugué 9 à 3%	70
	Eau	7,22
	Glycerin	3
B	Sodium Polyacrylate	0,8
C	Coco-Caprylate/Caprates	6,66
	Caprylic/Capric Triglyceride	6,66
	Olus Oil	4,66
D	Phenoxyethanol (et) Ethylhexylglycerin	1

[322] Mode opératoire : Homogénéiser la phase A puis introduire la phase B et homogénéiser 10 minutes sous vive agitation (1500 tours/min). Réaliser l'émulsion en versant la phase C dans le mélange puis homogénéiser sous vive agitation pendant 10 min. Enfin, introduire la phase D.

- 20 [323] Une crème lisse et jaune pâle est ainsi obtenue.
- [324] Formule F2 :
- [325] Préparation d'une solution de rétinol à 1,29 % contenant 7,14% de 2-(2-éthoxyéthoxy) éthanol (Transcutol)
- 25 [326] 0,9 g rétinol sont dissous dans EtOH (35 mL) puis versé goutte à goutte dans une solution aqueuse de 2-(2-éthoxyéthoxy) éthanol (Transcutol) (5 g dans 70 mL) sous vive agitation (Addition 1 mL/min). La suspension est alors concentrée au rotavapor (T = 40 °C, 50 rpm sous 200 puis 130 mbar). Le volume est ensuite ajusté à 70 mL par addition d'H₂O.
- [327] La formule F2 a été préparée comme ci-dessous.
- [328] Tableau 9 : formule F2.
- 30 [329] [Tableau 8]

Phase	Ingrédients (INCI)	%
A	Solution H ₂ O/Transcutol de rétinol à 1,28%	70
	Eau	7,22
	Glycerin	3

B	Sodium Polyacrylate	0,8
C	Coco-Caprylate/Caprato	6,66
	Caprylic/Capric Triglyceride	6,66
	Olus Oil	4,66
D	Phenoxyethanol (et) Ethylhexylglycerin	1

[330] Mode opératoire : Homogénéiser la phase A puis introduire la phase B et homogénéiser 10 minutes sous vive agitation (1500 tours/min). Réaliser l'émulsion en versant la phase C dans le mélange puis homogénéiser sous vive agitation pendant 10 min. Enfin, introduire la phase D.

[331] Une crème lisse et jaune pâle est ainsi obtenue.

5

[332] 2.2. Matériels et équipement

[333] 2.2.1. Matériel biologique

[334] Les échantillons de peau humaine sont obtenus auprès d'un service de chirurgie plastique d'une clinique de Tours (France), après une opération d'abdominoplastie. Consécutivement à l'opération, la peau est placée dans une enceinte dont la température est de 4°C puis transférée dans notre établissement.

10

[335] Dès réception, l'hypoderme est retiré délicatement et l'échantillon de peau est enregistré avec un numéro d'identification crypté puis stocké à -20°C. Selon les lignes directrices de l'OCDE (Essai N°428), la peau peut être conservée à cette température pendant une période maximale d'un an sans modification de sa perméabilité.

15

[336] Pour cette étude, 10 explants cutanés provenant d'un unique donneur sont utilisés.

[337] 2.3. Déroulement de l'étude

[338] 2.3.1. Caractérisation des explants

20

[339] Un échantillon de peau humaine est divisé en 10 explants cutanés de dimension 3×3 cm. Les explants sont décongelés à température ambiante pendant 10 minutes puis nettoyés avec du PBS.

[340] L'intégrité de la barrière cutanée de chaque explant est contrôlée en mesurant la perte insensible en eau (PIE). Les valeurs de PIE mesurées pour les 10 explants cutanés étant comprises entre 5.2 et 7.6 g.m⁻².h⁻¹, les explants cutanés sont considérés appropriés pour l'expérimentation. L'épaisseur de chaque explant est mesurée à cinq endroits différents.

25

[341] Les valeurs moyennes obtenues par formule pour ces deux paramètres (PIE et épaisseur) sont présentées dans le Tableau 10.

[342] Tableau 10 : Epaisseur et PIE moyennes des explants de peau par condition (n=3 ; *n=1 ; **moyenne** ± sem).

30

[343] [Tableau 9]

Condition	Epaisseur (micromètres)	PIE (g.m ⁻² .h ⁻¹)
F1	964 ± 67	6.6 ± 1.1
F2	856 ± 62	6.3 ± 1.1
Blanc*	881 ± 29	5.6 ± 1.

[344] 2.3.2. Test de passage transdermique

[345] Tous les explants de peau sont placés dans des cellules de diffusion de type Franz avec la couche cornée placée face au compartiment donneur. Des pinces sont utilisées pour maintenir ensemble les deux compartiments et ainsi assurer l'étanchéité.

5 [346] Les compartiments récepteurs sont remplis avec du liquide récepteur. Un soin particulier est pris afin d'éviter la formation de bulles d'air sous les explants cutanés.

[347] Pendant 1 heure, les cellules de diffusion sont posées sur un plateau magnétique pour maintenir le liquide récepteur en agitation, et l'ensemble est placé dans une étuve permettant d'obtenir une température à la surface de la peau de 32°C et un taux d'humidité de 50%. La vitesse d'agitation du liquide récepteur pendant la durée de l'expérience est fixée à 400 tr/min.

10 [348] Au bout d'une heure, l'équilibre thermique de chaque cellule de diffusion étant atteint, les formulations sont appliquées délicatement à la surface des explants de peau en suivant la répartition décrite dans le Tableau 11.

[349] Les formulations se présentent sous forme d'émulsion, les applications sont donc réalisées avec une pipette à déplacement positif.

15 [350] **La quantité déposée sur la surface de la peau est de 500 mg.**

[351] Les cellules de diffusion sont replacées en étuve pendant 24 heures.

[352] Tableau 11 : Répartition des explants par condition.

[353] [Tableau 10]

Condition	Explants
Blanc	# T
Formule 1	# 1 ; # 2 ; # 3
Formule 2	# 7 ; # 8 ; # 9

20 [354] Au cours des 24 heures de diffusion, 3 points de cinétique sont réalisés au temps suivants: 1h, 4h et 8 heures. Pour cela, un volume de 300 µL de liquide récepteur est prélevé dans chaque cellule puis remplacé par du liquide récepteur « neuf ». Chaque prélèvement est conservé congelé.

[355] A l'issue du temps de diffusion (24h), la procédure suivante est réalisée pour toutes les cellules de diffusion :

[356] Nettoyage de la surface de la peau :

- 25
- Absorption de la fraction non absorbée
 - Nettoyage de la surface de la peau avec 2 cotons tiges imprégnés d'eau micellaire
 - Rinçage de la surface de la peau avec 2 cotons tiges imprégnés d'eau déminéralisée
 - Séchage de la surface de la peau avec 1 coton tige
 - Application d'un adhésif D-Squam pour retirer le résidu de produit restant sur la peau

30 [357] Récupération du liquide récepteur :

- La totalité du liquide récepteur est placé dans un tube Falcon de 15 mL puis congelé.

[358] Récupération de la couche cornée :

- Application successive de 2 adhésifs D-Squam sur la zone traitée. Les deux adhésifs sont placés ensemble dans un tube Falcon de 15 mL puis congelés, chaque adhésif étant replié sur lui-même.

35 [359] Récupération de l'épiderme et du derme :

- L'épiderme et le derme sont séparés par un léger grattage de la surface ou si nécessaire par chauffage à 65°C pendant 15 secondes.
- L'épiderme et le derme sont placés individuellement dans un tube Falcon de 15 mL, pesés et enfin congelés.

[360] 2.4. Analyse et Dosage des prélèvements

[361] L'ensemble des prélèvements a été récupéré.

5 [362] L'extraction et le dosage analytique du rétinol dans les échantillons a été réalisé selon la procédure suivante :

[363] 2.4.1. Méthode de dosage du rétinol : HPLC.

[364] Procédure d'analyse HPLC:

- Pour les liquides récepteurs : injection directe
- 10 • Pour les SC, Ep, Dm : extraction par éthanol (sous agitation) avant injection.
 - Temps d'extraction testés = 12h et 24h
 - Volume d'éthanol = 10 mL pour SC, 1 mL pour Ep et 2 mL pour Dm
 - Les triplicatas de SC, Ep et Dm sont « poolés » avant extraction
 - Après extraction les tubes sont centrifugés à 3000g pendant 5 minutes
 - 15 ○ 300 μ L sont prélevés pour analyses HPLC

[365] Conditions d'analyse HPCL :

- Colonne : (C18 Vintage series KR C18 - 5 μ m - 150 x 4,6 mm)
- Phase mobile : Isopropanol - eau (85/15)
- Température de la colonne : 25°C
- 20 • Volume d'injection : 20 μ L
- Débit de la pompe : 1 mL/min
- Détection : UV - 325 nm
- Temps de rétention du rétinol : 11,8 min
- Temps total par injection : 15 min

25 [366] 3. Passage transdermique du Rétinol à partir des 2 formulations

[367] Les résultats de dosage du rétinol dans les différentes couches cutanées et dans les liquides récepteurs sont présentés dans les chapitres suivants.

[368] 3.1. Distribution du rétinol dans les couches cutanées

30 [369] Les quantités moyennes de rétinol obtenues dans les couches cutanées sont présentées dans le Tableau 12 et le Tableau 13.

[370] Tableau 12 : Quantité moyenne de rétinol (μ g/cm²) dans les couches cutanées (12h d'extraction)

[371] [Tableau 11]

	F1	F3	Témoin
Stratum Corneum	10.76 $\pm$ 0.25	9.34 $\pm$ 0.08	0.22
Epiderme	12.13 $\pm$ 0.58	6.28 $\pm$ 0.10	0.22 $\pm$ 0.01
Derme	0.24 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.04	0.20 0.04

35 [372] Tableau 13 : Quantité moyenne de rétinol (μ g/cm²) dans les couches cutanées (24h d'extraction).

[373] [Tableau 12]

	F1	F3	Témoin
Stratum Corneum	10.67 $\pm$ 0.27	9.27 $\pm$ 0.08	0.24 $\pm$ 0.03

Epiderme	12.46 ± 0.29	7.26 ± 0.22	0.21 ± 0.03
Derme	0.21 ± 0.05	0.19 ± 0.02	0.17 ± 0.05

[374] Deux durées d'extraction du rétinol à partir des couches cutanées ont été appliquées : 12h et 24h. Les résultats du test de passage transdermique du rétinol dans les couches cutanées ne montrent pas de différence entre les valeurs obtenues après 12h d'extraction (Tableau 12) et celles obtenues après 24h d'extraction (Tableau 13). Ce résultat valide la méthode d'extraction.

5 [375] Dans la suite du document, seuls les résultats obtenus avec 12h d'extraction sont retenus et commentés.

[376] Les résultats de dosage du rétinol pour la condition témoin montrent des valeurs très faibles (inférieure à $0.30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) dans les 3 couches. Ce résultat confirme que l'explant de peau humaine utilisé dans cette étude ne contient pas de rétinol endogène.

10 [377] Pour les trois formulations, la quantité de rétinol mesurée dans le derme est du même ordre que celle du témoin ($\sim 0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Les trois formules ne semblent pas permettre la diffusion du rétinol jusque dans le derme.

15 [378] Les résultats de diffusion transdermique du rétinol les plus faibles sont obtenus avec la formulation F2. En effet, avec cette formulation, les valeurs obtenues dans la couche cornée et dans l'épiderme sont inférieures à $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

20 [379] Les résultats de diffusion transdermique du rétinol obtenus avec F1 sont globalement supérieurs à ceux obtenus avec la formulation F2. La quantité de rétinol dans la couche cornée est très légèrement supérieure avec $10.76 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pour F1 contre $9.34 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pour F2. Celle-ci est 2 fois supérieure dans l'épiderme avec $12.13 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pour F1 contre $6.28 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pour F2 montrant l'efficacité de cette formulation pour transporter le rétinol dans cette couche cutanée.

[380] 3.2. Résultat de diffusion du rétinol dans les liquides récepteurs

25 [381] Aucune détection de la molécule d'intérêt n'a été observée dans les liquides récepteurs. Ce résultat est cohérent avec le précédent résultat pour lequel le rétinol était en très faible quantité dans le derme quelle que soit la condition.

[382] 4. Conclusions

[383] En conclusion, cette étude met en évidence les éléments suivants :

- 30
- L'absorption transdermique du rétinol varie en fonction de la formulation appliquée sur la peau.
 - Quelle que soit la formulation utilisée, le rétinol n'a pas été retrouvé dans le liquide récepteur et dans le derme.
 - Parmi les 2 formulations étudiées, la formulation F2 est celle qui est la moins efficace pour permettre une diffusion transdermique du rétinol.

35 [384] La formulation F1 présente les résultats les plus intéressants en termes de quantité de rétinol transporté dans la couche cornée et l'épiderme quelle que soit la condition.

[385] Exemple 5 : Exemples complémentaires

40 [386] Les PhytoVec sont des émulsions préparées à partir de composés ayant des propriétés d'auto-assemblage. Dans le cas du rétinol ces émulsions, nommées PhytoVec-rétinol, sont réalisées à partir du phytolate de rétinyle de la manière suivante :

[387] 5.1. Mode opératoire :

[388] (A) Préparation d'une émulsion huile dans eau à l'aide des étapes suivantes :

- Préparation de la phase aqueuse composée d'eau déminéralisée et pouvant inclure un tensio-actif et du propane-diol

- Préparation de la phase huileuse composée d'un solubilisant, phytolate de rétinyle et BHT (butyle hydroxytoluène)
- Introduction de la phase huileuse dans la phase aqueuse sous agitation de type rotor/stator à une température comprise entre 40 et 60°C et une vitesse comprise entre 1000 et 3000 tpm pendant 5 à 10 minutes

[389] (B) Réduction de la taille des gouttelettes d'huile à l'aide des étapes suivantes :

- Introduction de l'émulsion obtenue en (A) dans un homogénéisateur haute pression
- Passage de l'émulsion au moins 2 fois dans l'homogénéisateur haute pression dans des conditions de températures comprises entre 20 et 30°C et à des pressions comprises entre 1500 et 2500 bars.

[390] 5.2. Comparaison aux liposomes

[391] L'apport de la technologie PhytoVec sur la stabilisation des actifs par rapport aux liposomes a ensuite été étudiée. Le rétinol étant un composé sensible (UV, chaleur, oxygène, etc..) il a donc été choisi comme base de comparaison pour cette étude. Ainsi l'évolution de la teneur en rétinol entre des émulsions de type PhytoVec rétinol et des solutions liposomales de rétinol a été mesurée au cours du temps afin de quantifier l'effet de notre technologie PhytoVec par rapport aux liposomes.

[392] 5.2.1. Préparation d'un PhytoVec rétinol équivalent à 10% de rétinol

[393] Deux émulsions de type PhytoVec rétinol ont été préparées selon le mode opératoire décrit précédemment et selon la composition suivante :

[394] [Tableau 13]

Composés	VR_20ER_014_B	VR_20ER_026_A
Aqua	69,60%	34,35%
Lécithine hydrogénée	-	0,25%
Propanediol	-	35,00%
Laurate de Polyglycérile-10	6,65%	6,65%
Phytolate de rétinyl	23,25%	23,25%
BHT	0,50%	0,50%
TOTAL	100%	100%

% en masse

[395] (A) Préparation d'une émulsion huile dans eau à l'aide des étapes suivantes :

- Préparation de la phase aqueuse composée d'eau déminéralisée, lécithine hydrogénée et pouvant inclure du propane-diol
- Préparation de la phase huileuse composée de laurate de polyglyceryl-10, phytolate de rétinyle et BHT
- Introduction de la phase huileuse dans la phase aqueuse sous agitation de type rotor/stator à une température comprise entre 40 et 60°C et une vitesse comprise entre 1000 et 3000 tpm pendant 5 à 10 minutes

[396] (B) Réduction de la taille des gouttelettes d'huile à l'aide des étapes suivantes :

- Introduction de l'émulsion obtenue en (A) dans un homogénéisateur haute pression
- Passage de l'émulsion au moins 2 fois dans l'homogénéisateur haute pression dans des conditions de températures comprises entre 20 et 30°C et à des pressions comprises entre 1500 et 2500 bars.

[397] Les PhytoVec-Rétinol® équivalents à 10% de rétinol ont ainsi été obtenu sous différents modes de réalisation (Formules VR_20ER_014_B et VR_20ER_026_A).

[398] Ces formules ont ensuite été comparées lors d'une étude de stabilité à une solution de liposomes contenant du rétinol préparé par la méthode d'hydratation de film.

5 [399] 5.2.2. Préparation de liposomes de rétinol

10 [400] 1 g de phospholipides (Lipoïd P75-3) est dessous dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2:1 (50 mL), cette solution est homogénéisée par agitation magnétique à température ambiante pendant 15 min. Cette solution est alors versée dans un ballon de 250 mL contenant une solution de rétinol (15 mg) et de BHT (0.5% poids) dans CHCl_3 (50 mL). Le ballon est ensuite placé au rotavapor et les solvants sont éliminés sous pression réduite (150 tpm, 500 mbar) pendant 10 min puis (150 tpm, 5 mbar) pendant 1h. Durant cette opération le ballon est maintenu à une température de 4 °C et à l'obscurité.

[401] Au résidu ainsi obtenu est ajouté du PBS (100 mL, 10 mM) et le mélange est agité au rotavapor (150 tpm) pendant 3h. Durant cette opération le ballon est maintenu à une température de 4 °C et à l'obscurité.

15 [402] L'analyse HPLC de la solution de liposome indique une teneur en rétinol de 132mg/L.

[403] Des échantillons, les formules VR_20ER_014_B, VR_20ER_026_A et de solution de liposomes sont ensuite divisée en quatre échantillons distincts (≈ 20 mL) et stockés respectivement à :

- A l'obscurité et température ambiante (20 °C – OBS)
- A l'obscurité et température ambiante (20 °C – LUM)
- 20 • A l'obscurité au réfrigérateur (4 °C)
- A l'obscurité à l'étuve (45 °C)

[404] La teneur en rétinol de ces trois formules dans les différentes conditions de température est ensuite analysée par HPLC au cours du temps.

[405] 5.2.3. Dosage du rétinyl phytyl succinate et du rétinol par HPLC

25 [406] 5.2.3.1 *Méthode HPLC*

[407] Les teneurs en rétinyl phytyl succinate et rétinol ont été mesurées par analyse HPLC (colonne RESTEK Ultra AQ C18 3 μm , 150 x 4.6 mm ; température de colonne = 40 °C; éluant : $i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$ 85:15 isocratique; débit : 1 mL/min; injection : 20 μL , détection UV à 325 nm) par rapport à une courbe de calibration. (Moyenne des valeurs sur trois échantillons indépendants).

30 [408] 5.2.3.2 *Préparation des échantillon HPLC de PhytoVec rétinol*

[409] Prélever 100 μL d'échantillon de PhytoVec rétinol à l'aide d'une micropipette et verser les 100 μL dans un eppendorf. Ajouter 900 μL d'isopropanol qualité HPLC à l'aide d'une micropipette. Bien agiter avec le Vortex.

35 [410] Prélever 100 μL de la solution fille 1 préparée à l'aide d'une micropipette et verser les 100 μL dans un eppendorf. Ajouter 900 μL d'isopropanol qualité HPLC à l'aide d'une micropipette. Bien agiter avec le Vortex. Répéter cette opération encore deux fois consécutives de manière à appliquer une dilution de 10^4 .

[411] Prélever la solution à l'aide d'une seringue de 1 mL la solution fille 4 de PhytoVec rétinol. A l'aide d'un filtre de 0.22 μm en PTFE, filtrer la solution directement dans une fiole en verre brun.

40 [412] 5.2.3.3 *Préparation des échantillons HPLC de liposome de rétinol*

[413] Prélever 100 μL d'échantillon de liposomes-rétinol à l'aide d'une micropipette et verser les 100 μL dans un eppendorf. Ajouter 900 μL d'isopropanol qualité HPLC à l'aide d'une micropipette. Bien agiter avec le Vortex.

45 [414] Prélever 100 μL de la solution fille ainsi préparée à l'aide d'une micropipette et verser les 100 μL dans un eppendorf. Ajouter 900 μL d'isopropanol qualité HPLC à l'aide d'une micropipette. Bien agiter avec le Vortex. Prélever la solution à l'aide d'une seringue de 1 mL la solution de liposomes-

rétinol à 1 mg/L. A l'aide d'un filtre de 0.22 µm en PTFE, filtrer la solution directement dans une fiole en verre brun.

[415] 5.2.4. Résultats obtenus

[416] L'évolution de la teneur en actif (phytolate de rétinyle et rétinol) a été mesurée par HPLC au cours du temps pour les deux formules de PhytoVec rétinol (VR_20ER_014_B, VR_20ER_026_A) et de la solution de liposomes de rétinol dans les différentes conditions de température et luminosité :

- A l'obscurité et température ambiante (20 °C – OBS)
- A l'obscurité et température ambiante (20 °C – LUM)
- A l'obscurité au réfrigérateur (4 °C)
- A l'obscurité à l'étuve (45 °C)

[417] Les résultats sont rassemblés dans les graphiques des figures 4 à 7. La teneur moyenne en rétinol et phytolate de rétinyl a été calculée sur la base de trois échantillons indépendants et valeurs normalisées à 100%.

[418] Le graphique de la figure 4 représente les résultats des essais à l'obscurité (20 °C).

[419] De manière générale, les teneurs en actif diminuent avec le temps. Toutefois les valeurs en actif de VR_20ER_014_B et VR_20ER_026_A diminuent moins vite qu'avec les liposomes de rétinol.

[420] Le graphique de la figure 5 représente les résultats des essais à la lumière (20°C).

[421] Ici, les teneurs en actif pour les liposomes de rétinol diminuent très vite en comparaison avec celles de VR_20ER_014_B et VR_20ER_026_A.

[422] Le graphique de la figure 6 représente les résultats des essais à 4°C.

[423] Dans cette expérience, les teneurs en actif pour les liposomes de rétinol diminuent lentement jusqu'à 7 jours voire 30 jours puis fléchissent très significativement ensuite. En comparaison, les valeurs en actif pour VR_20ER_014_B et VR_20ER_026_A restent élevées sur l'ensemble de l'expérience.

[424] Le graphique de la figure 7 représente les résultats des essais à 45°C

[425] Ici, la teneur en actif pour les liposomes diminue assez rapidement, alors que celle pour VR_20ER_014_B et VR_20ER_026_A restent élevée les 7 premiers jours. Ensuite (7 à 30 jours), les taux en actif pour VR_20ER_014_B et VR_20ER_026_A diminuent, tout en restant supérieurs à celui des liposomes pour enfin rejoindre sensiblement le taux des liposomes de rétinol à 90 jours.

[426] 5.2.5. Conclusion

[427] L'étude montre clairement l'intérêt de la technologie PhytoVec sur la préservation du rétinol par rapport aux liposomes. En effet on remarque une baisse de la teneur en rétinol > 90% en 7 jours à la lumière alors que la teneur en phytolate de rétinyle est autour de 100% pour la technologie PhytoVec. De plus la même tendance est également confirmée dans les conditions de stockage optimale (4 °C en l'absence de lumière) puisque la teneur en rétinol chute de 70% en trois mois contre seulement 5% dans le cas de nos PhytoVec.

[428] 5.3. Étude ex vivo

[429] L'objectif de cette étude est d'évaluer *ex vivo*, sur des explants de peau d'origine humaine, l'effet promoteur du passage transdermique du système PhytoVec selon la présente invention.

[430] Chaque formulation est appliquée sur un explant de peau. A la fin de la période de contact (24h), la concentration totale de phytolate de rétinyle est mesurée dans les différentes couches cutanées (Couche Cornée, Épiderme et Derme) et une cinétique de diffusion sur 4 points est réalisée.

[431] Les différentes formules testées lors de cette étude sont deux PhytoVec équivalent à 10% de rétinol (VR_20ER_014_B, VR_20ER_026_A) mais aussi deux gels cosmétiques équivalent à 5% de rétinol incluant la technologie PhytoVec et un gel contenant 5% de rétinol.

[432] 5.3.1. Préparation d'un PhytoVec rétinol équivalent à 10% de rétinol.

[433] Deux émulsions de type Phytovec Retinol ont été préparées selon le mode opératoire décrit précédemment et selon la composition suivante :

[434] [Tableau 14]

Composés	VR_20ER_014_B	VR_20ER_026_A
Aqua	69,60%	34,35%
Lécithine hydrogénée	-	0,25%
Propanediol	-	35,00%
Laurate de Polyglycérile-10	6,65%	6,65%
Phytolate de rétinyl	23,25%	23,25%
BHT	0,50%	0,50%
TOTAL	100%	100%

% en masse

5 [435] 5.3.2. Préparation des gels incluant du rétinol et les PhytoVec rétinol

[436] Les trois gels de cette étude ont été préparés selon le mode opératoire et les compositions suivantes.

[437] 5.3.2.1 Mode opératoire

10 [438] Préparation de la phase aqueuse à température ambiante composée d'eau déminéralisée et d'un poly-acrylate (Carbopol ULTREZ 10) neutralisé avec de l'hydroxyde de sodium

[439] Préparation de la phase huileuse :

- à une température comprise entre 35 et 40°C pour le gel C
- à température ambiante pour les gels D et E

15 [440] Incorporation de la phase huileuse dans la phase aqueuse sous agitation de type défloculeuse et à une vitesse comprise entre 800 et 1500 tpm pendant 5 à 10 minutes.

[441] Ajustement du pH entre 6,5 et 7,0 à température ambiante avec de l'hydroxyde de sodium.

[442] Composition selon le tableau suivant :

[443] [Tableau 15]

Composés	Gel C	Gel D	Gel E
Aqua	89,49%	49,74%	49,74%
Carbomère	0,20%	0,20%	0,20%
PhytoVec-Rétinol® (VR_20ER_014_B)	-	50,00%	-
PhytoVec-Rétinol® (VR_20ER_026_A)	-	-	50,00%
Rétinol	5,00%	-	-
Isononanoate d'isononyl	5,00%	-	-
BHT	0,25%	-	-
Hydroxyde de sodium	0,06%	0,06%	0,06%
TOTAL	100%	100%	100%

% en masse

[444] 5.3.3. Matériel Biologique

[445] Les échantillons de peau humaine sont obtenus auprès d'un service de chirurgie plastique d'une clinique de Tours (France), après une opération d'abdominoplastie.

[446] Pour cette étude, 15 explants cutanés provenant d'un unique donneur sont utilisés :

5 [447] [Tableau 16]

Donneur	Origine	Genre	Age (ans)	Région	Date du Stockage
#275	Humaine	Femme	66	Abdomen	10 novembre 2020

[448] 5.3.4. Déroulement de l'étude[449] 5.3.4.1. *Caractéristique des explants*

10 [450] Un échantillon de peau humaine est divisé en 15 explants cutanés de dimension 3×3 cm. Les explants sont décongelés à température ambiante pendant 10 minutes puis nettoyés avec du PBS.

[451] L'intégrité de la barrière cutanée de chaque explant est contrôlée en mesurant la perte insensible en eau (PIE). Les valeurs de PIE mesurées pour les 15 explants cutanés étant comprises entre 6.0 et 7.5 g.m⁻².h⁻¹, les explants cutanés sont considérés appropriés pour l'expérimentation.

[452] L'épaisseur de chaque explant est mesurée à cinq endroits différents.

15 [453] Les valeurs moyennes obtenues par formule pour ces deux paramètres (PIE et épaisseur) sont présentées ci-dessous.

[454] [Tableau 17]

Expérience	Épaisseur (μm)	PIE (g.m ⁻² .h ⁻¹)
VR_20ER_014_B	1226 ± 51	6.7 ± 0.5
VR_20ER_026_A	1208 ± 28	6.9 ± 0.4
Gel C	1168 ± 53	6.8 ± 0.3
Gel D	1213 ± 59	7.0 ± 0.5
Gel E	1185 ± 72	7.2 ± 0.5

[455] 5.3.4.2. *Test de passage transdermique*

20 [456] Tous les explants de peau sont placés dans des cellules de diffusion de type Franz avec la couche cornée placée face au compartiment donneur (les cellules de diffusion de type Franz utilisées ont une surface de diffusion de 2 cm² et un compartiment récepteur d'un volume d'en moyenne 14.5 mL). Des pinces sont utilisées pour maintenir ensemble les deux compartiments et ainsi assurer l'étanchéité.

25 [457] Les compartiments récepteurs sont remplis avec du liquide récepteur (absence de bulles d'air sous les explants cutanés).

[458] Pendant 1 heure, les cellules de diffusion sont posées sur un plateau magnétique pour maintenir le liquide récepteur en agitation, et l'ensemble est placé dans une étuve permettant d'obtenir une température à la surface de la peau de 32°C et un taux d'humidité de 50 %. La vitesse d'agitation du liquide récepteur pendant la durée de l'expérience est fixée à 400 tr.min⁻¹.

30 [459] Au bout d'une heure, l'équilibre thermique de chaque cellule de diffusion étant atteint, les formulations sont appliquées avec une pipette à déplacement positif à la surface des explants de peau en suivant la répartition décrite dans le Tableau 7.

[460] La quantité déposée sur la surface de la peau est de 500 mg.

[461] Les cellules de diffusion sont replacées en étuve pendant 24 heures.

35 [462] Le tableau suivant montre la répartition des explants par condition.

[463] [Tableau 18]

Conditions	Explants
VR_20ER_014_B	# 1 ; # 2 ; # 3
VR_20ER_026_A	# 4 ; # 5 ; # 6
Gel C	# 7 ; # 8 ; # 9
Gel D	# 10 ; # 11 ; # 12
Gel E	# 13 ; # 14 ; # 15

[464] Au cours des 24 heures de diffusion, 3 points de cinétique sont réalisés aux temps suivants : 2h, 4h et 8 heures. Pour cela, un volume de 300 μ L de liquide récepteur est prélevé dans chaque cellule puis remplacé par du liquide récepteur « neuf ». Chaque prélèvement est conservé congelé.

5 [465] A l'issue du temps de diffusion (24h), la procédure suivante est réalisée pour toutes les cellules de diffusion :

[466] Nettoyage de la surface de la peau :

- Absorption de la fraction non absorbée
- Nettoyage de la surface de la peau avec 2 cotons tiges imprégnés d'eau micellaire
- 10 - Rinçage de la surface de la peau avec 2 cotons tiges imprégnés d'eau déminéralisée
- Séchage de la surface de la peau avec 1 coton tige
- Application d'un adhésif D-Squam pour retirer le résidu de produit restant sur la peau

[467] Récupération du liquide récepteur :

- La totalité du liquide récepteur est placé dans un tube dit « Falcon® » de 15 mL puis congelé.

15 [468] Récupération de la couche cornée :

- Application successive de 2 adhésifs dit « D-Squam® » sur la zone traitée. Les deux adhésifs sont placés ensemble dans un tube « Falcon® » de 15 mL puis congelés, chaque adhésif étant replié sur lui-même.

[469] Récupération de l'épiderme et du derme :

- 20
- L'épiderme et le derme sont séparés par un léger grattage de la surface ou si nécessaire par chauffage à 65°C pendant 15 secondes.
 - L'épiderme et le derme sont placés individuellement dans un tube « Falcon® » de 15 mL, pesés et enfin congelés.

[470] Analyse et Dosage des prélèvements

25 [471] L'ensemble des prélèvements a été récupéré.

[472] L'extraction et le dosage analytique du rétinol dans les échantillons a été réalisé selon la procédure décrite ci-dessous.

[473] 5.3.5. Passage transdermique du Rétinol à partir des différentes formules

[474] 5.3.5.1. *Distribution cutanée du phytolate de rétinyle à partir des PhytoVec*

30 [475] Les quantités moyennes de rétinol obtenues dans les couches cutanées sont présentées dans le Tableau ci-dessous et la Figure 8.

[476] [Tableau 19]

	VR_20ER_014_B	VR_20ER_026_A
Stratum Corneum	7.85 $\pm$ 5.15	8.62 $\pm$ 3.94
Epiderme	1.90 $\pm$ 1.30	2.40 $\pm$ 1.05

Derme	0.19 ± 0.13	0.16 0.09
--------------	-----------------	-----------

[477] A partir des formules de PhytoVec (VR_20ER_014_B et VR_20ER_014_B), un profil similaire de distribution cutanée est observé :

- La plus grande proportion de phytolate de rétinyle (environ 75%) se retrouve dans la couche cornée avec en moyenne une quantité cumulée de $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.
- L'épiderme représente la couche cutanée où se retrouve 20% du phytolate de rétinyle total mesuré dans la peau. Dans cette couche, la quantité cumulée moyenne de phytolate de rétinyle est de $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, la formulation VR_20ER_026_A permet d'obtenir le meilleur résultat.
- Dans le derme, le phytolate de rétinyle se retrouve à une proportion de 2% comparé aux couches précédentes, ce qui représente en moyenne $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

[478] Ainsi, ces résultats prouvent que les formulations VR_20ER_014_B et VR_20ER_026_A permettent une pénétration transdermique efficace du rétinyle phytolate, qui est quantifiable jusqu'au derme.

[479] 5.3.5.2. *Distribution cutanée du phytolate de rétinyle à partir de gels à base de rétinol et de rétinyle phytolate*

[480] Les quantités moyennes de rétinol et phytolate de rétinyle obtenues dans les couches cutanées sont présentées dans le Tableau suivant et la Figure 9.

[481] [Tableau 20]

	Gel C	Gel D	Gel E
Stratum Corneum	0.01 ± 0.02	1.91 ± 0.95	2.40 ± 1.19
Epiderme	0.16 ± 0.01	0.39 ± 0.28	0.32 ± 0.12
Derme	0.07 ± 0.02	0.02 ± 0.02	0.05 ± 0.01

[482] Les résultats de diffusion transdermique du rétinol les plus faibles sont obtenus avec le gel C qui contient du rétinol sous forme libre. En effet, avec cette formulation, les quantités cumulées moyennes de rétinol retrouvées dans les couches cutanées sont inférieures à $0.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

[483] Les résultats de diffusion transdermique du phytolate de rétinyle obtenus avec les formulations incluant du phytolate de rétinyle *via* la technologie PhytoVec (gel D et E), montrent que celles-ci sont beaucoup plus efficaces que la formulation à base de rétinol seul (gel C) pour obtenir une pénétration significative de l'actif dans la peau. L'analyse de la distribution du phytolate de rétinyle obtenue avec ces deux formulations (gel D et E) dans chaque couche cutanée montre que :

- Dans la couche cornée, la quantité cumulée moyenne de phytolate de rétinyle mesurée est 200 fois supérieure à celle trouvée en rétinol dans le cas du gel C. Ce résultat indique que ces formulations permettent à la couche cornée de se charger en rétinol.
- Dans l'épiderme, le phytolate de rétinyle se retrouve dans des proportions 2 fois supérieures à celle mesurée en rétinol dans le cas du gel C
- En revanche, dans le derme, la quantité cumulée de phytolate de rétinyle obtenue avec les gels D et E est comparable à celle obtenue pour le rétinol dans le gel C.

[484] On notera également que, parmi les deux gels D et E, le gel E incluant VR_20ER_026_A permet une administration totale moyenne de phytolate de rétinyle plus importante que celle obtenue avec le gel D incluant VR_20ER_014_B.

[485] 5.3.6. Conclusion de l'étude ex vivo

[486] En conclusion, il a été mis en évidence l'importance de la formulation selon la présente invention pour obtenir une pénétration transdermique optimale du rétinol.

[487] Les résultats ont mis en évidence les éléments suivants :

- Les formulations PhytoVec VR_20ER_014_B et VR_20ER_026_A permettent de faire passer une quantité cumulée moyenne totale de l'ordre de $11\mu\text{g}/\text{cm}^2$
- Les formulations de PhytoVec Rétinol incluent dans les gels D et E permettent de faire passer une quantité cumulée moyenne totale de l'ordre de $2.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Cette quantité est significativement supérieure à celle obtenue avec le gel C contenant du rétinol libre.
- Avec les formulations PhytoVec pures, la distribution transdermique du phytolate de rétinyle est plus importante comparée aux formulations sous forme gel.

[488] En termes de mode d'action, les formulations PhytoVec permettent principalement de charger la couche cornée en phytolate de rétinyle formant ainsi un réservoir offrant une libération de la molécule dans les couches sous-jacentes.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un terpène linéaire éventuellement ramifié présentant au plus une insaturation C=C pour la production de conjugués dotés de propriétés d'auto-assemblage.

2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le terpène comprend entre 15 et 25 atomes de carbones.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que le terpène est bio-sourçable.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que le terpène est le phytol ou un dérivé du phytol tel que l'isophytol.

5. Agent d'auto-assemblage de formule (I) :

X(-Espaceur-Y-Terpène)_p

(I)

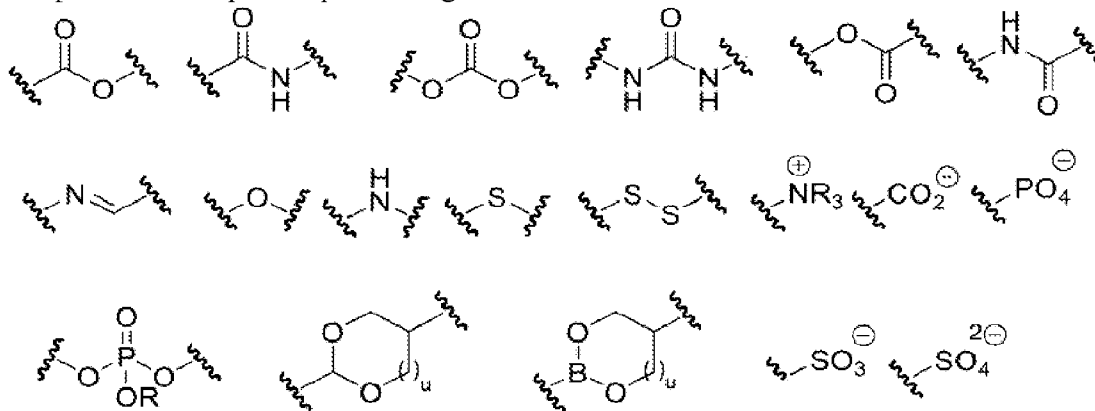
dans laquelle

- « Terpène » est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 ;
- « Y » est une liaison ou un fragment moléculaire avec une liaison biodégradable ;
- « Espaceur » est une liaison ou un fragment comprenant au moins un atome de carbone ;
- « X » est un fragment moléculaire comprenant au moins une liaison biodégradable ;
- « p » est compris entre 0,1 et 4 ; et
- le groupe « -Espaceur-Y- » peut optionnellement être une liaison.

6. Agent d'auto-assemblage selon la revendication 5 caractérisée en ce que l'espaceur comprend l'un quelconque des fragments suivants :

dans lesquels « n » sont indépendamment des nombres entiers compris entre 0 et 6, préférentiellement compris entre 1 et 4.

7. Agent d'auto-assemblage selon la revendication 5 ou 6 caractérisée en ce que « Y » et/ou « X » comprennent l'un quelconque des fragments suivants :



dans lesquels :

- « u » sont indépendamment des nombres entiers compris entre 0 et 6, préférentiellement compris entre 0 et 1.
- « R » est un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C1-C6, un groupement aromatique en C4-C8 ou un groupe alkyle(C1-C6)-aryl (C4-C8) monocyclique ou polycyclique, par exemple R peut représenter un atome d'hydrogène, un méthyle, éthyle, propyle, butyle, phényle, ou encore un groupe benzyle.

8. Agent d'auto-assemblage selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 caractérisée en ce que ladite au moins une liaison biodégradable de « X » comprend une liaison ionique et/ou la liaison biodégradable de « Y » est une liaison covalente.

5 9. Conjugué doté de propriétés d'auto-assemblage de formule (II) :

MA (– AA)_k

(II)

dans laquelle

« AA » est un agent d'auto-assemblage tel que défini dans l'une quelconque des revendications 5 à 8 ;

10 « MA » est une molécule biologiquement active ; et

« k » est compris entre 0,1 et 6,

ainsi qu'à ces sels et/ou solvates pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

15 10. Conjugué selon la revendication 9, caractérisée en ce que MA est choisi parmi l'ibuprofène, le paracétamol, le 4-nBu-résorcinol, le 6-nHex-résorcinol, l'acide azélaïque, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide glycyrrhizique, l'acide hyaluronique, l'acide kojique, l'acide linoléique, l'acide lipoïque, l'adénosine di-phosphate, l'adénosine mono-phosphate, l'adénosine tri-phosphate, l'aéscin, l'arbutine, le bakuchiol, le bis-(Et)-Hexyl-dihydroxyméthoxybenzyl-malonate, le bisabolol, la boldine, la caféine, le canabidiol, les caroténoïdes, le Coenzyme A, le Coenzyme Q10, la dihydroxy acétone, la
20 dihydroxyméthylchromonyl-palmitate, le D-panthénol, l'ectoïne, la glabridine, l'idébénone, la L-carnitine, la licochalcone A, le mentol, le N-acétyl-tétrapeptide-2, le N-acétyl-tétrapeptide-9 ; le niaccinamide, l'oleuropéine, la phycocyanine, la pro-xylane, le résorcinol, le resvératrol, le super oxyde dismutase, le tripeptide-29, la tyamine pyrrophosphate, la vanilline, la vitamine A, la vitamine B3, la vitamine B8, la vitamine C et la vitamine E.

25 11. Conjugué selon la revendication 9, caractérisée en ce que MA est un agent ayant une activité cosmétique, telle qu'un agent antiride, un agent modifiant la coloration de la peau, un agent permettant de contrôler la croissance pileuse de la peau, un agent anti-acnéique de surface, un agent de raffermissment de la peau, un agent anti-acnéique, un agent anti-microbien, un agent anti-oxydant, un
30 agent anti-rides, un agent anti-séborrhéique, un agent apaisant, un agent astringent, un agent activateur de la microcirculation, un agent hydratant, un agent favorisant la cicatrisation, un agent modifiant la coloration de la peau, un agent parfumant, un agent permettant de contrôler la croissance pileuse et capillaire, un agent raffermissant, un agent régénérant, ou encore un agent repulpant.

35 12. Procédé d'auto-assemblage en nano ou microparticule en milieux aqueux d'un conjugué selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
(a1) une étape dans laquelle le conjugué selon la revendication 9 est mis en solution dans un solvant S1 miscible à l'eau,
(b1) une étape de nano-précipitation dans l'eau, puis
40 (c1) une étape dans laquelle le solvant S1 au moins est évaporé sous pression réduite.

13. Procédé d'auto-assemblage en nano ou microparticule en milieux aqueux d'un conjugué selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
(a2) une étape de préparation d'une émulsion huile dans eau
45 (b2) une étape de réduction de la taille des gouttelettes d'huile à l'aide d'un homogénéisateur haute pression.

14. Procédé d'auto-assemblage selon la revendication 13 dans laquelle l'étape (a2) de préparation d'une émulsion huile dans l'eau comprend la préparation d'une solution aqueuse avec de l'eau, une lécithine hydrogénée et optionnellement un C₂-C₆ alkyl-diol tel que le propane-diol.

15. Procédé d'auto-assemblage selon la revendication 13 ou 14 dans laquelle l'étape (a2) de préparation d'une émulsion huile dans l'eau comprend la préparation d'une phase huileuse composée d'un solubilisant, de rétinyl -phytolate et du butyle hydroxytoluène (BHT).

55

- 5 16. Procédé d'auto-assemblage selon l'une quelconque des revendications 13 à 15 dans laquelle l'étape (a2) de préparation d'une émulsion huile dans l'eau comprend une introduction de phase huileuse dans une phase aqueuse, par exemple sous agitation de type rotor/stator à une température comprise entre 40 et 60°C et/ou à une vitesse comprise entre 1000 et 3000 tpm, par exemple 2000 tpm, pendant 5 à 10 minutes.
- 10 17. Procédé d'auto-assemblage selon l'une quelconque des revendications 13 à 16 dans laquelle l'étape (b2) d'introduction de l'émulsion obtenue à l'étape (a2) dans un homogénéisateur haute pression, par exemple dans des conditions de températures comprises entre 20 et 30°C et à des pressions comprises entre 1500 et 2500 bars, tel que 2000 bars.
- 15 18. Procédé d'auto-assemblage selon l'une quelconque des revendications 13 à 17 dans laquelle l'étape (b2) est répétée au moins une fois.
19. Nano ou microparticule susceptible d'être obtenue selon un procédé de l'une quelconque des revendications 12 à 18.
20. Nano ou microparticule comprenant un conjugué selon l'une quelconque des revendications 9 à 11.

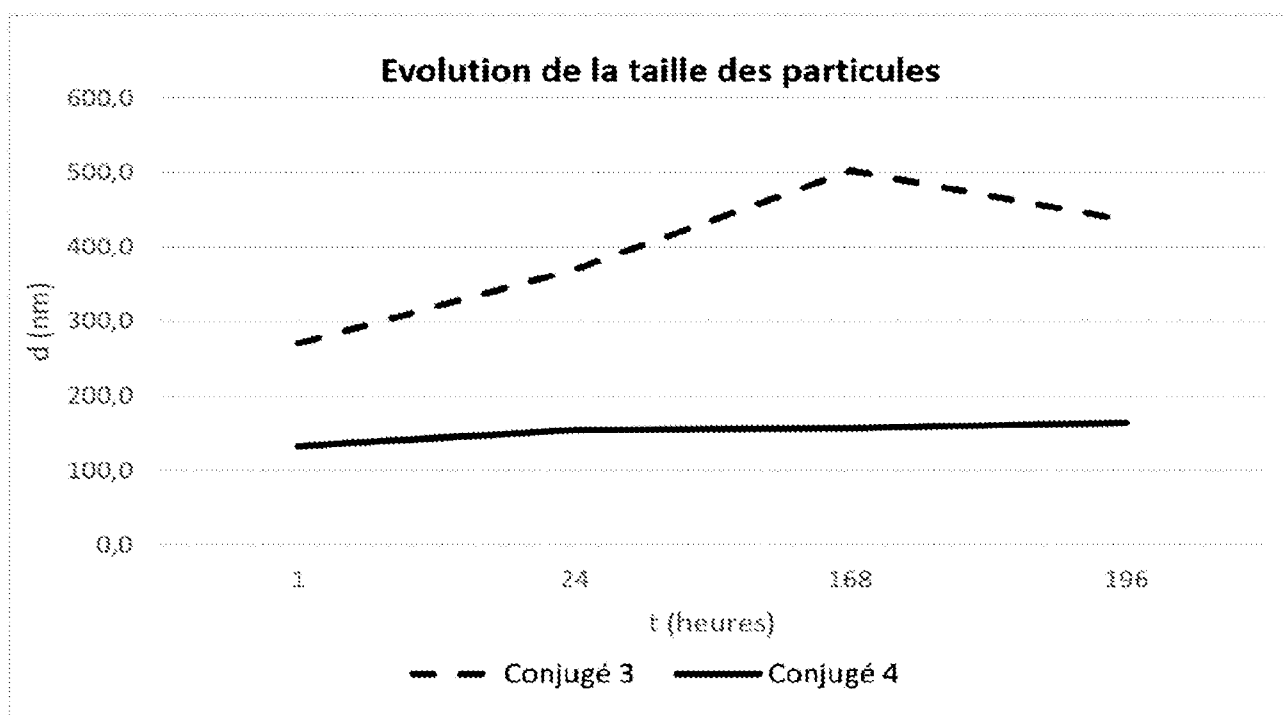


Fig. 1

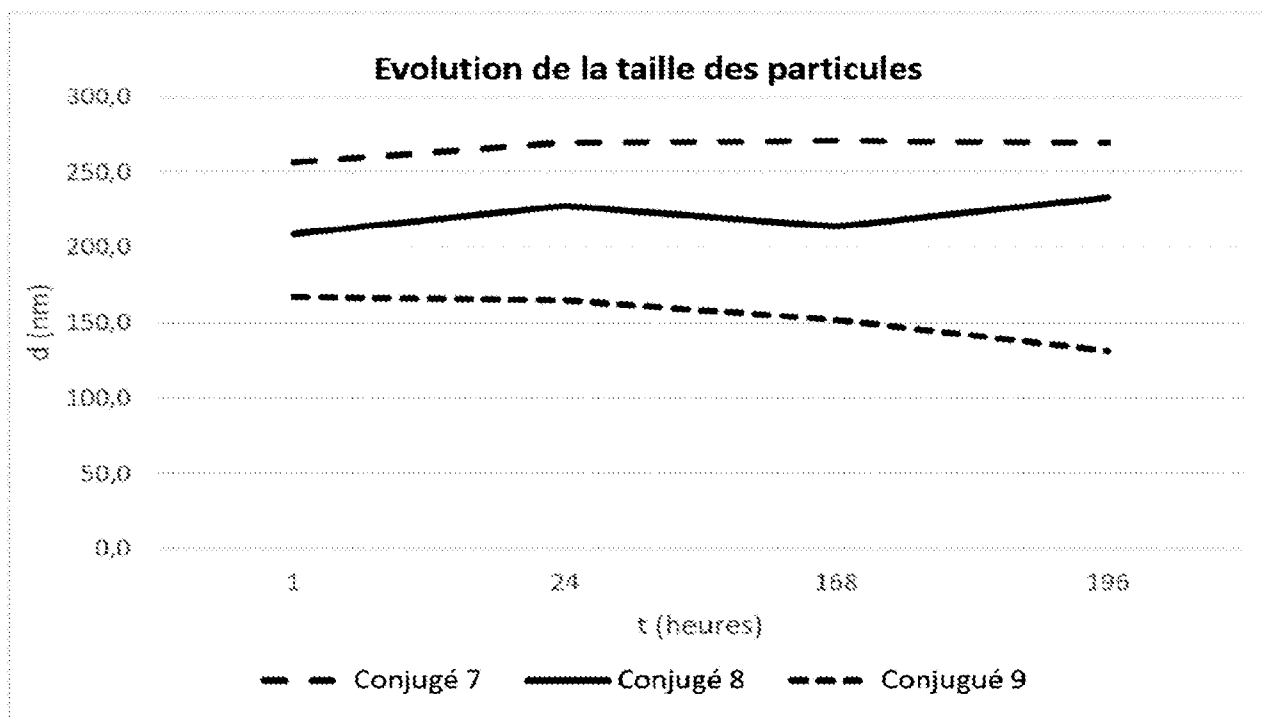


Fig. 2

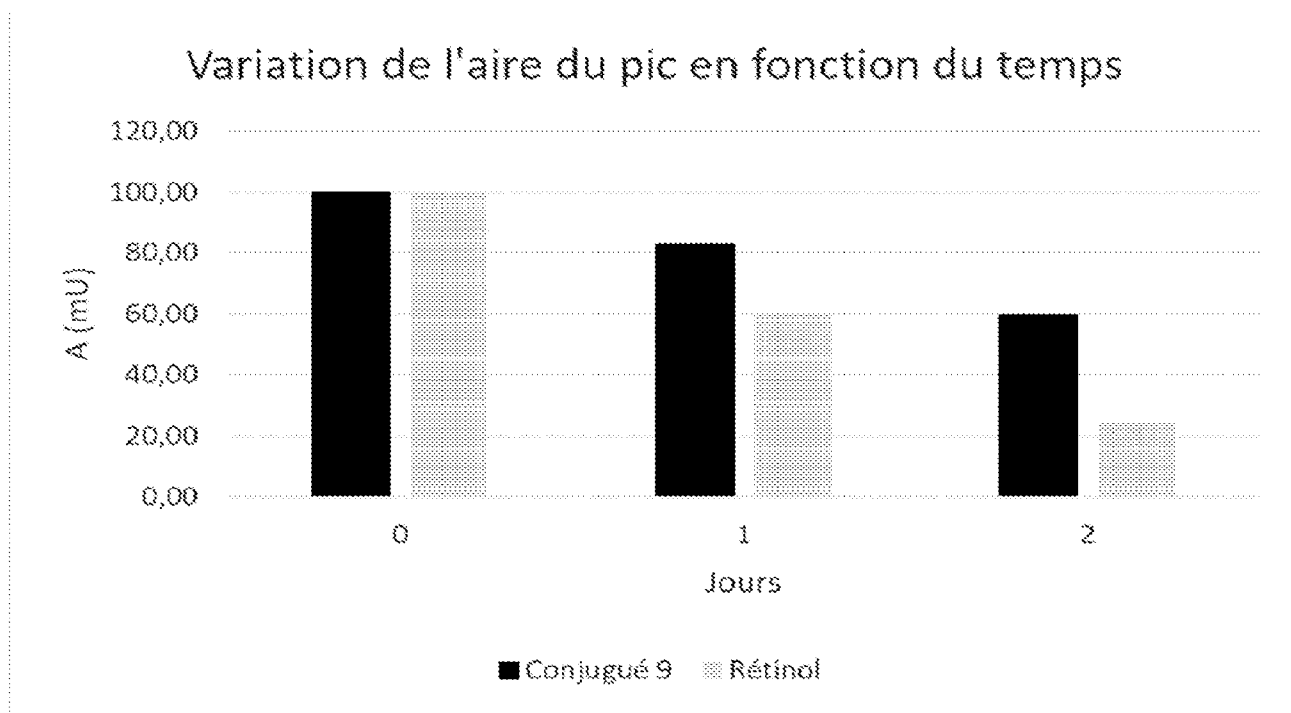


Fig. 3

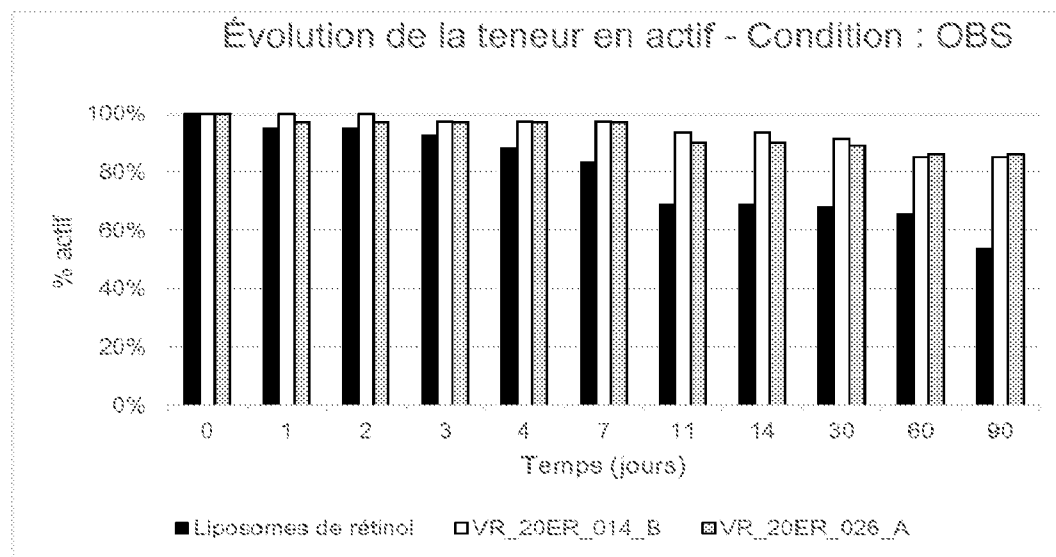


Fig. 4

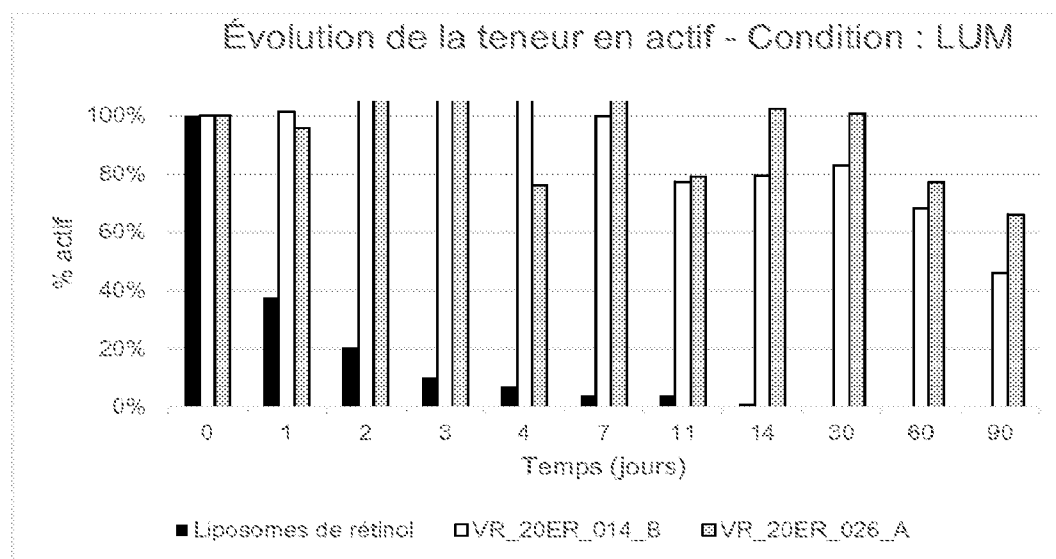


Fig. 5

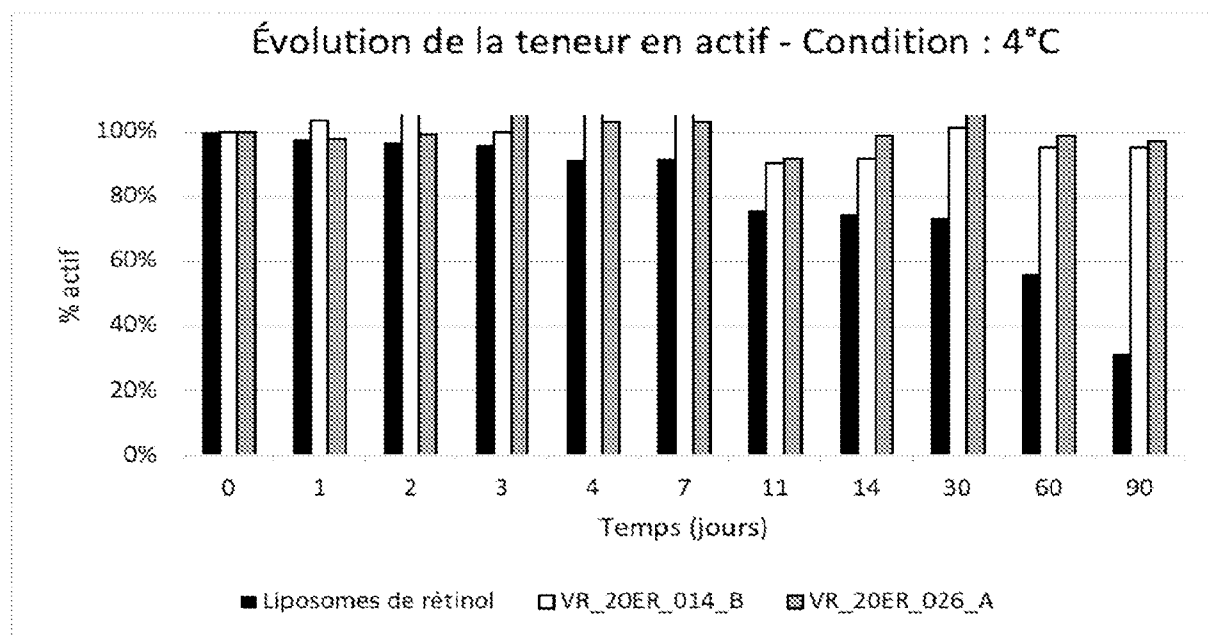


Fig. 6

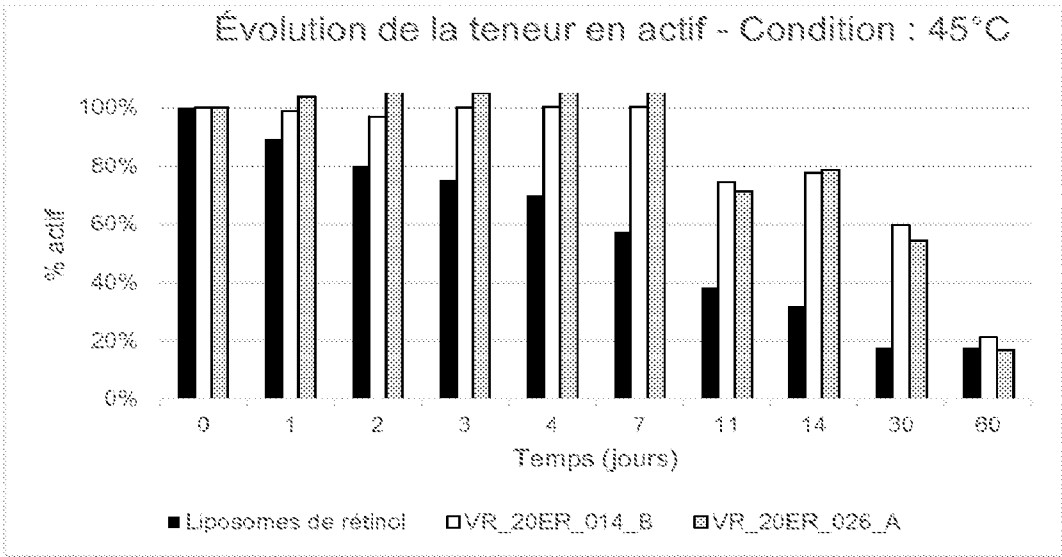


Fig. 7

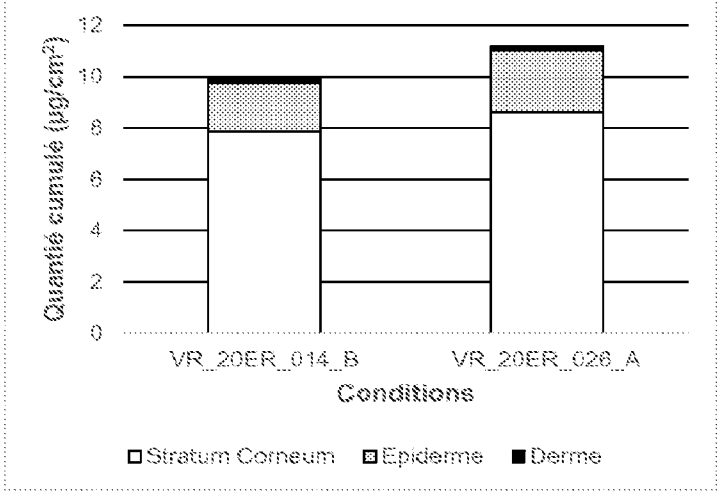


Fig. 8

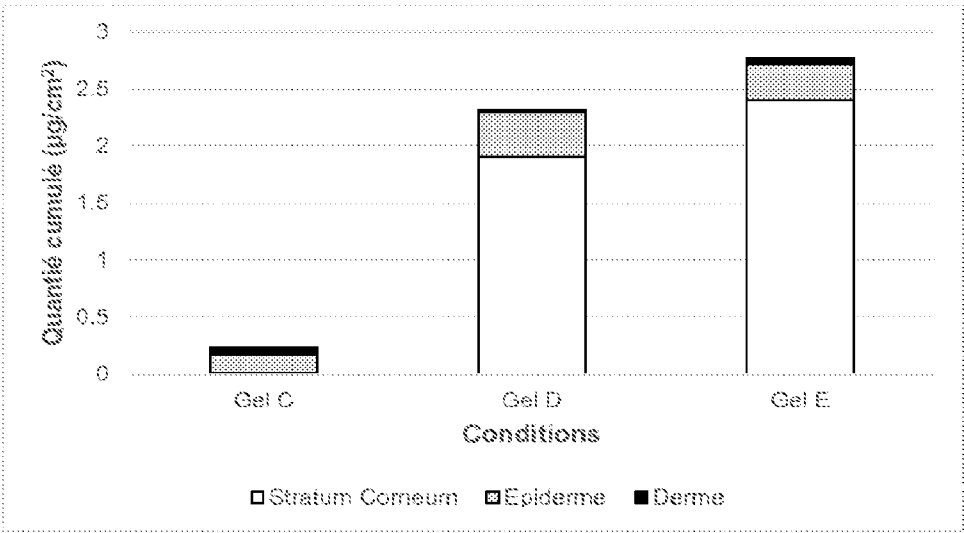


Fig. 9

Evolution de la taille des particules

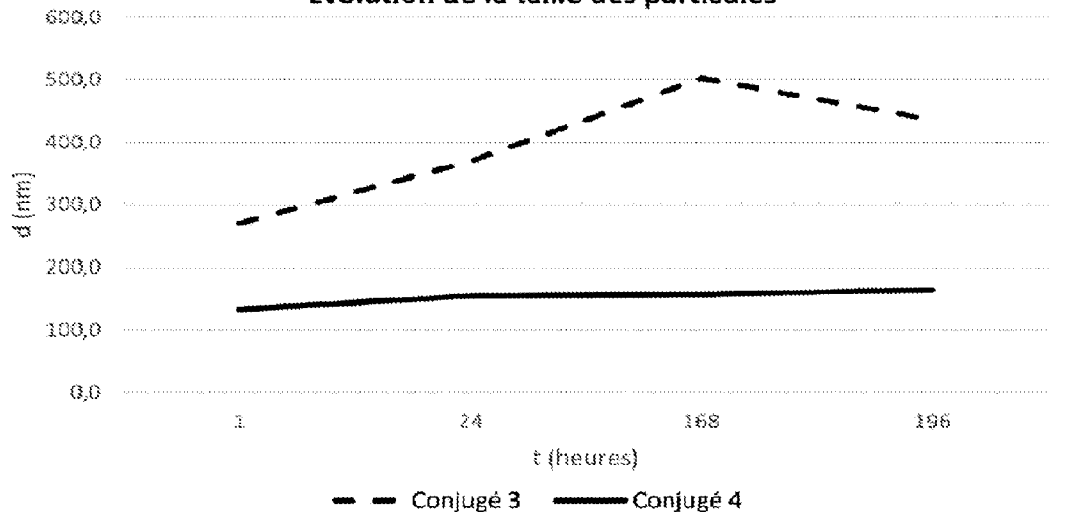


Fig. 1