

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : 2 992 232

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : 12 55846

⑤1 Int Cl⁸ : B 01 J 13/02 (2013.01), A 61 K 8/11, 9/50, A 23 L 1/29

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.06.12.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 27.12.13 Bulletin 13/52.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE Etablissement public —
FR.

⑦2 Inventeur(s) : SCHMITT VERONIQUE, DEPARDIEU
MARTIN, NOLLET MAXIME et BACKOV RENAL.

⑦3 Titulaire(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE Etablissement public.

⑦4 Mandataire(s) : IPSILON - BREMA-LOYER Société
par actions simplifiée.

⑤4 MATERIAU MULTICOMPARTEMENTE POUR LA DELIVRANCE THERMOSTIMULEE DE SUBSTANCES
D'INTERET, PROCEDE DE PREPARATION, APPLICATIONS.

⑤7 La présente invention a pour objet un matériau sous
forme de particules solides de diamètre variant de 1 µm à 1
cm constituées d'une enveloppe continue comprenant au
moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe emprisonnant
une phase aqueuse, ledit matériau étant caractérisé en ce
que ladite phase aqueuse renferme au moins substance
d'intérêt hydrophile S_H et au moins une gouttelette d'une
phase grasse comprenant majoritairement une huile cristal-
lisable à l'état solide à la température de stockage dudit ma-
térial, ladite huile cristallisable ayant une température de
fusion (T_F) inférieure à 100°C, et renfermant au moins une
substance d'intérêt lipophile S_L.

L'invention est également relative à un procédé de pré-
paration dudit matériau, à son utilisation pour la délivrance
thermostimulée de substances actives, ainsi qu'aux compo-
sitions le renfermant.

FR 2 992 232 - A1



La présente invention est relative à un matériau constitué d'une enveloppe de silice renfermant une phase aqueuse comprenant au moins une gouttelette d'huile cristallisable à l'état solide, à son procédé de préparation, à son utilisation pour la délivrance thermostimulée de substances actives, ainsi qu'aux
5 compositions renfermant un tel matériau.

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

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

L'inconvénient des techniques déjà connues est que la libération des
35 molécules d'intérêt à partir des capsules et microcapsules proposées dans l'art antérieur est le plus souvent lente et progressive, c'est-à-dire prolongée dans le temps.

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

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

Le but de la présente invention est donc de proposer un matériau
35 permettant d'encapsuler plusieurs molécules d'intérêt de façon compartimentée et qui permettent également leur libération rapide et totale sous l'influence d'un stimulus extérieur, et en particulier d'une augmentation de la température.

La présente invention a pour objet un matériau sous forme de particules solides de diamètre variant de 1 μm à 1 cm constituées d'une enveloppe continue comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe emprisonnant une phase aqueuse, ledit matériau étant caractérisé en ce que ladite phase aqueuse renferme au moins substance d'intérêt hydrophile S_H et au moins une gouttelette d'une phase grasse comprenant majoritairement une huile cristallisable à l'état solide à la température de stockage dudit matériau, ladite huile cristallisable ayant une température de fusion (T_F) inférieure à 100°C, et renfermant au moins une substance d'intérêt lipophile S_L .

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

Le matériau conforme à la présente invention présente la particularité suivante : lorsque l'on soumet le matériau à une température supérieure à la température de fusion de l'huile cristallisable, on observe une expansion thermique de la phase grasse entraînant la rupture de l'enveloppe de silice emprisonnant la phase aqueuse et la libération rapide et totale de la phase aqueuse comprenant la ou les substances d'intérêt hydrophiles S_H ainsi que de la phase grasse en fusion (c'est-à-dire à l'état liquide) comprenant la ou les substances d'intérêt lipophiles S_L . Ce résultat est tout à fait surprenant dans la mesure où l'oxyde de silicium entrant dans la constitution de l'enveloppe est connu pour être un isolant thermique. De plus, il n'était pas du tout évident que l'expansion thermique de la phase grasse contenue dans la phase aqueuse permette d'entraîner la rupture de l'enveloppe de silice encapsulant la phase aqueuse.

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

35 L'huile cristallisable forme une partie majoritaire de la phase grasse et peut même, outre la ou les substances d'intérêt S_L qu'elle renferme, être l'unique constituant de celle-ci. Généralement, l'huile cristallisable représente 50 à 99,9 %

en masse environ, de préférence de 75 à 99,9 % en masse environ par rapport à la masse de la phase grasse.

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

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

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

Le diamètre de la ou des gouttelettes de phase grasse présente(s) dans chaque particule du matériau conforme à l'invention varie généralement de 8 à 80 µm et de préférence de 30 µm à 70µm.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, chaque particule de matériau conforme à l'invention ne comprend qu'une seule gouttelette de phase grasse dans la phase aqueuse contenue dans l'enveloppe de silice et le volume de ladite gouttelette de phase grasse représente de 30 à 70 % du volume interne des particules.

L'enveloppe de silice doit avoir une épaisseur suffisante pour avoir une résistance mécanique permettant l'encapsulation de la phase aqueuse. Cependant, elle doit également présenter une épaisseur lui permettant de se rompre lors d'une élévation de la température à une température supérieure à la température de fusion de la phase grasse présente dans la phase aqueuse. L'épaisseur de l'enveloppe de silice varie généralement de 0,1 à 2 µm environ, et préférentiellement de 0,2 à 2 µm environ.

En plus de l'oxyde de silicium, l'enveloppe de silice peuvent en outre comprendre un ou plusieurs oxydes métalliques de formule MeO_2 dans laquelle Me est un métal choisi parmi Zr, Ti, Th, Nb, Ta, V, W et Al. Dans ce cas, l'enveloppe de silice est constituée d'une matrice mixte de type SiO_2 - MeO_2 dans laquelle la teneur en MeO_2 reste minoritaire par rapport à la teneur en oxyde de

silicium, préférentiellement la teneur en MeO₂ représente de 1% à 40% massique, plus particulièrement de 5% à 30% massique par rapport à la masse totale de l'enveloppe.

Parmi les substances d'intérêt pouvant être incorporées dans la phase aqueuse et dans la phase grasse contenue dans la phase aqueuse du matériau
5 conforme à la présente invention, on peut notamment citer les médicaments (principes actifs), les principes actifs utilisables en cosmétique, les réactifs chimiques, les colorants, les pigments, les encres, etc ... Bien entendu, ces substances sont incorporées dans la phase grasse présente dans la phase aqueuse
10 lorsqu'elles sont lipophiles et dans la phase aqueuse lorsqu'elles sont hydrophiles, l'homme du métier sachant discriminer le caractère lipophile ou hydrophile d'une substance donnée en fonction de sa valeur HLB (« *Hydrophilic-Lipophilic Balance* » : balance hydrophile/hydrophobe).

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

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

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

La ou les substances d'intérêt S_L représentent généralement de 0,001 à 50 % en masse environ, et préférentiellement de 0,01 à 25% en masse environ de la masse de la phase grasse contenue dans la phase aqueuse.

La ou les substances d'intérêt S_H représentent généralement de 0,1 à 50 %
30 en masse environ, et préférentiellement de 0,1 à 25% en masse environ de la masse de la phase aqueuse.

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

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

1) dans une première étape, à porter une première phase grasse PG1
5 comprenant majoritairement une huile cristallisable (HC) solide ayant une température de fusion T_F inférieure à 100°C à une température T_{HC} telle que T_{HC} est supérieure à T_F , pour obtenir une phase grasse PG1 à l'état liquide ;

2) dans une deuxième étape, à incorporer à la phase grasse PG1 à l'état liquide au moins une substance d'intérêt lipophile (S_L) ;

10 3) dans une troisième étape, à mettre en contact ladite phase grasse PG1 à l'état liquide avec une phase aqueuse (PA) préalablement portée à une température T_{PA} telle que T_{PA} est supérieure à T_F , ladite phase aqueuse renfermant en outre au moins une substance d'intérêt hydrophile (S_H) et des particules solides colloïdales ;

15 4) dans une quatrième étape, et toujours à une température supérieure à T_F , à soumettre le mélange liquide résultant de la troisième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion huile-dans-eau (H/E) formée de gouttelettes de phase grasse PG1 à l'état liquide dispersées dans la phase aqueuse continue et dans laquelle les particules solides colloïdales sont présentes à
20 l'interface formée entre la phase aqueuse continue et les gouttelettes de phase grasse PG1 dispersées ;

5) dans une cinquième étape, et toujours à une température supérieure à T_F , à ajuster le pH de l'émulsion H/E obtenue ci-dessus à l'étape précédente à une valeur inférieure ou égale à 1 à l'aide d'un agent acidifiant ;

25 6) dans une sixième étape, et toujours à une température supérieure à T_F , à ajouter l'émulsion H/E obtenue ci-dessus à l'étape précédente, à une phase grasse PG2 comprenant une huile liquide à la température $T_{H/E}$ et renfermant en outre au moins un agent tensioactif non ionique et au moins un précurseur d'oxyde de silicium ;

30 7) dans une septième étape, et toujours à une température supérieure à T_F , à soumettre le mélange résultant de la sixième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion double huile-dans-eau-dans-huile (H/E/H) formée d'une phase huileuse continue (PG2) renfermant des gouttelettes de phase aqueuse PA, chacune desdites gouttelettes de phase aqueuse renfermant au moins
35 une gouttelette de phase grasse PG1 à l'état solide ;

8) dans une huitième étape, à laisser revenir l'émulsion double H/E/H obtenue ci-dessus à l'étape précédente jusqu'à une température $T_{H/E/H}$ inférieure à T_F , sans agitation, afin de provoquer d'une part la solidification de la phase grasse PG1, et la formation d'une enveloppe d'oxyde de silicium autour desdites
5 gouttelettes de phase aqueuse PA (minéralisation de l'émulsion) et ainsi obtenir le matériau attendu ;

9) dans une neuvième étape, à séparer ledit matériau de la phase grasse PG2.

L'huile cristallisable utilisée lors de la première étape, ainsi que les
10 substances d'intérêt lipophile et hydrophile mentionnées respectivement aux étapes 2) et 3) sont telles que définies précédemment en référence au matériau conforme à l'invention.

Les particules solides colloïdales présentes dans la phase aqueuse utilisée
15 lors de la troisième étape peuvent être minérales ou organiques. De préférence, il s'agit de particules minérales choisies dans le groupe des oxydes, hydroxydes et sulfates de métaux. Parmi de tels oxydes, on peut tout particulièrement citer les oxydes de silicium, de titane, de zirconium et, de fer, ainsi que leurs sels tels que les silicates (par exemple les argiles). Enfin, on peut citer les particules
20 colloïdales de carbone. Parmi les particules solides colloïdales organiques, on peut citer notamment les particules polymériques, par exemple des particules de latex.

Afin d'être colloïdales, les particules solides présentent généralement une
taille inférieure à quelques micromètres. Ainsi ces particules présentent
généralement une taille moyenne comprise entre 5 et 5000 nm, et de préférence
25 entre 5 et 500 nm.

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

30 La quantité de particules solides colloïdales varie généralement de 0,01 % à 10%, en particulier de 0,1% à 7%, et de préférence de 1 à 5 % en masse environ par rapport à la masse totale de la phase aqueuse PA.

Avantageusement, la quantité de particules solides colloïdales présentes
dans la phase aqueuse varie en fonction de la taille moyenne en volume des
35 gouttelettes de phase grasse PG1 souhaitées dans l'émulsion et dont le diamètre

moyen varie de 10 à 100 μm , de préférence de 10 à 30 μm , et encore plus préférentiellement de 15 à 25 μm environ.

Par ailleurs, les particules solides colloïdales présentent généralement une surface hydrophile et chargée, ce qui ne favorise pas leur adsorption à la surface des gouttelettes de la phase grasse PG1.

Ainsi, et selon une forme de réalisation préférée de l'invention, les particules solides colloïdales sont fonctionnalisées en surface pour favoriser leur adsorption à l'interface formée entre la phase grasse PG1 et la phase aqueuse PA continue lors de l'étape 4).

Les particules solides colloïdales peuvent ainsi être fonctionnalisées par des composés liés à leur surface par des liaisons covalentes. Cela peut être réalisé par traitement préalable des particules, en particulier par greffage chimique d'un composé comportant des groupements hydrophobes tel qu'un trialkoxysilane de formule R-Si-(OR')_3 , dans laquelle R est un alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_{12} , en particulier de C_2 à C_{10} , tout particulièrement n-octyle, portant éventuellement un groupe amino et R', identique ou différent de R, est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_{12} , en particulier de C_1 à C_6 , et tout particulièrement éthyle.

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

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

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

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

La fonctionnalisation des particules solides colloïdales par un tensioactif peut également être réalisée *in situ*, c'est-à-dire lors de leur introduction dans la phase aqueuse PA de l'émulsion. Dans ce cas, la phase aqueuse PA de l'émulsion renferme en outre ledit tensioactif en une quantité préférentiellement inférieure à
5 la concentration micellaire critique (CMC), celui-ci venant alors s'adsorber à la surface des particules lorsque celles-ci sont dans la phase aqueuse de l'émulsion. De préférence, la quantité de tensioactif varie de $1/200^{\text{ème}}$ à $1/2$ de la CMC.

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

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, la quantité de phase grasse PG1 utilisée lors de la troisième représente au plus 40 % en masse environ, et encore plus préférentiellement de 30 à 40 % en masse environ par rapport à la masse de la phase aqueuse.

15 Les agitations mécaniques réalisées lors des quatrième et septième étapes peuvent notamment être réalisée dans un dispositif destiné à émulsionner tel que par exemple dans des dispositifs vendus sous les dénominations commerciales Ultra-Turrax® ou Rayneri®.

La distribution de taille des gouttelettes de phase grasse PG1 dans
20 l'émulsion H/E est généralement étroite ($U < 40\%$).

Le pH de la phase aqueuse lors de la cinquième étape est de préférence ajusté à une valeur variant de -0,5 à 0,5, et encore plus préférentiellement de -0,25 à 0.

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

L'huile liquide à la température $T_{H/E}$ utilisée à titre de phase grasse PG2
30 lors de la sixième étape peut par exemple être choisie parmi le polydiméthylsiloxane, l'huile d'arachide, l'huile de tournesol, les triesters, etc et leurs mélanges.

L'homme du métier veillera à choisir de préférence une huile liquide à la température $T_{H/E}$ dont l'utilisation soit compatible avec le procédé conforme à l'invention, c'est-à-dire une huile liquide dans laquelle l'huile cristallisable
35 utilisée à titre de phase grasse PG1 ne soit pas soluble.

Le tensioactif nonionique également utilisé lors de la sixième étape permet de stabiliser l'émulsion double, c'est-à-dire la dispersion des gouttelettes de phase aqueuse au sein de la phase grasse PG2. La nature du tensioactif nonionique n'est pas critique à partir du moment où il est soluble dans la phase grasse PG2. Selon
5 une forme de réalisation préférée de l'invention, le tensioactif nonionique est choisi parmi les polydiméthylsiloxanes cycliques, les copolymères blocs éthoxylés, les nonylphénols, et leurs mélanges.

Egalement selon une forme de réalisation préférée de l'invention, le tensioactif nonionique représente de 1 à 5% en masse environ, et encore plus
10 préférentiellement de 2% à 4% en masse environ, par rapport à la masse totale de la phase grasse PG2.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, lors de la sixième étape, l'émulsion H/E représente au maximum 20 % en masse, et encore plus préférentiellement au maximum 10 % en masse environ de la masse de la phase
15 grasse PG2.

Les précurseurs d'oxyde de silicium utilisés lors de la sixième étape peuvent être choisis parmi les alcoxydes de silicium et en particulier parmi le tetraméthoxyorthosilane (TMOS), le tetraéthoxyorthosilane (TEOS), le diméthyl-diéthoxysilane (DMDES), le (3-mercaptopropyl)triméthoxysilane, le
20 (3-aminopropyl)triéthoxysilane, le N-(3-triméthoxysilylpropyl)pyrrole, le 3-(2,4-dinitrophénylamino)-propyltriéthoxysilane, le N-(2-aminoéthyl)-3-aminopropyl-triméthoxysilane, le phényltriéthoxysilane, le méthyltriéthoxysilane et leurs mélanges. Parmi ces précurseurs, le TEOS est particulièrement préféré. Ces précurseurs peuvent être substitués, de manière totale ou partielle, par des sols de
25 silicate.

L'épaisseur de l'enveloppe formée autour de chaque gouttelette de phase aqueuse dépend de la quantité de précurseurs d'oxyde de silicium utilisée lors de la sixième étape et du diamètre des gouttelettes de la phase aqueuse dispersée dans la phase grasse PG2.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, la quantité de précurseur d'oxyde de silicium varie de 1 à 7% en masse environ, plus particulièrement de 3 à 5% en masse environ par rapport à la masse totale de l'émulsion double.

Pour atteindre les plus grandes épaisseurs d'enveloppes, il est possible
35 d'ajouter des quantités supplémentaires de précurseur d'oxyde de silicium pendant le déroulement de l'étape 8).

Lorsque les enveloppes de silice du matériau conforme à l'invention comprennent, outre l'oxyde de silicium, un oxyde métallique, on ajoute alors également à la phase aqueuse de l'émulsion double au moins un précurseur d'un oxyde métallique de formule MeO_2 , ledit précurseur étant choisi parmi les
5 alcoxydes, les chlorures ou les nitrates des métaux choisis parmi Zr, Ti, Th, Nb, Ta, V, W et Al.

Lorsqu'ils sont utilisés, la quantité de ces précurseurs d'oxyde métallique de formule MeO_2 varie de 1% à 7% environ, plus particulièrement de 3% à 5% en masse environ par rapport à la masse totale de l'émulsion double.

10 Lors de la huitième étape (minéralisation de l'émulsion), les conditions de pH acide provoquent l'hydrolyse et la condensation du ou des précurseurs d'oxyde de silicium à l'interface des gouttelettes de phase aqueuse dispersées dans la phase grasse PG2. Il y a donc formation d'une enveloppe de silice autour de chacune des gouttelettes de phase aqueuse PA contenue dans la phase grasse
15 PG2.

Lors de la neuvième étape, le matériau conforme à l'invention peut être séparé de la phase grasse PG2 et récupéré par toute technique classique de séparation connue de l'homme du métier, telle que la filtration, la centrifugation et l'utilisation de tamis. Il est ensuite de préférence lavé, par exemple à l'eau ou à
20 l'aide de l'huile utilisée dans la phase grasse PG2 lors de sa préparation, puis séché par exemple par lyophilisation pour donner une poudre.

Le matériau ainsi obtenu est stable au stockage pendant plusieurs mois à condition que la température de stockage soit inférieure à la température T_F de la phase grasse PG1 contenue dans la phase aqueuse emprisonnée dans l'enveloppe
25 de silice.

Le matériau conforme à l'invention peut être utilisé sous forme de poudre ou de dispersion dans un solvant pour délivrer la ou les substances d'intérêt lipophile(s) présente(s) dans la phase grasse solide PG1 contenue dans la phase aqueuse emprisonnée dans l'enveloppe à base de silice, ainsi que la ou les
30 substances d'intérêt hydrophile(s) présente(s) dans la phase aqueuse.

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

35 La délivrance des substances d'intérêt lipophile et hydrophile est obtenue par expansion thermique de la phase grasse PG1 contenue dans la phase aqueuse

induisant la rupture de l'enveloppe de silice entourant la phase aqueuse, sous l'effet d'une élévation de la température du matériau à une température de délivrance T_D telle que $T_D > T_F$.

5 A titre d'exemple, et lorsque les substances d'intérêt sont des principes actifs lipophile et hydrophile à action médicamenteuse ou des ingrédients actifs de compléments alimentaires tels que par exemples des vitamines lipophile et hydrophile, l'huile cristallisable présente dans la phase grasse est de préférence choisie parmi les huiles cristallisables ayant un point de fusion inférieur à 37°C . Ainsi, lorsque ledit matériau est incorporé dans une composition pharmaceutique
10 et que cette composition est administrée à un patient, par exemple par voie orale, la composition ingérée va se trouver à la température du corps, en général 37°C ou plus, ce qui va entraîner la fusion de la phase grasse et son expansion volumique et ainsi la rupture de l'enveloppe de silice entourant la phase aqueuse et la délivrance des principes actifs ou des ingrédients actifs.

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

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

- l'utilisation pour la délivrance simultanée d'amorceurs lipophile et hydrophile d'une réaction de polymérisation induite par élévation de la
30 température ; dans ce cas, le matériau conforme à l'invention peut par exemple être utilisé pour la fabrication de mousses solides dans le domaine des matériaux isolants.

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

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

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

EXEMPLES

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

- Paraffine 42-44 en bloc ayant une plage de fusion de 42 à 44°C (CAS n°8002-74-2), vendue par la société Merck ; l'expansion volumique de cette phase grasse en faisant passer sa température de la température ambiante à 55°C est d'environ 13 % ;
- 15 - Tetraéthoxyorthosilane pur à plus de 99 % (TEOS), Rhodamine B : société Sigma-Aldrich ;
 - Bromure de cétyle-triméthylammonium (CTAB) : société ChemPur ;
 - Polydiméthylsiloxanes cycliques vendus sous la dénomination commerciale DC3225C par la société Dow Corning (tensioactif nonionique) ;
- 20 - Nanoparticules de silice de 7 nm de diamètre, vendues sous la dénomination Aerosil® A380 : société Evonik Degussa ;
 - Acide chlorhydrique à 37 % en volume (Carlo Erba Reagents) ;
 - PDMS DC200, viscosité 200 cSt : Aldrich.

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

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

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

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

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

dans lesquelles :

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

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

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

Dans cet exemple on illustre la préparation, la caractérisation et l'étude d'un matériau conforme à l'invention, constitué d'une enveloppe de silice renfermant une phase aqueuse comprenant une phase grasse sous la forme d'une gouttelette d'huile cristallisable.

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

Il est facile d'extrapoler le procédé ci-après à des phases grasse et aqueuse renfermant respectivement au moins une substance d'intérêt lipophile et au moins une substance d'intérêt hydrophile, leur utilisation ne modifiant en aucune manière le procédé conforme à l'invention ni la structure du matériau obtenu.

1) Préparation du matériau

i) : Fonctionnalisation des particules de silice

72 mg de nanoparticules de silice Aerosil ® A380 ont été dispersés dans 7 ml d'eau distillée, à l'aide d'une cuve à ultra sons. On a ensuite ajouté à cette dispersion, 0,66 mg de CTAB/g de particules, cette quantité représentant environ 1/5 de la concentration micellaire critique (CMC = 0,92 mM). La surface des nanoparticules de silice étant chargée négativement, le CTAB (tensioactif cationique) vient s'adsorber à la surface des particules de silice et permet ainsi de leur conférer un caractère amphiphile. On a obtenu une phase aqueuse renfermant une dispersion de nanoparticules de silice fonctionnalisées en surface.

La quantité de CTAB a été adaptée à la masse des particules de silice afin d'obtenir une couverture spécifique de 25 nm²/molécule de CTAB à l'interface silice/eau en considérant que tout le CTAB utilisé est adsorbé à la surface des particules de silice.

ii) Préparation de l'émulsion H/E

3 g de paraffine ont été ajoutés dans un récipient contenant 7 g d'eau renfermant 72 mg de particules de silice telles que fonctionnalisées ci-dessus en i).

Le récipient a été porté à une température de 60°C afin de provoquer la fusion de la paraffine (phase grasse).

L'émulsification de la phase grasse et de la phase aqueuse a été réalisée à l'aide d'un agitateur vendu sous la dénomination Ultra-Turrax ® T25 par la société Janke & Kunkel, équipé d'un outil de dispersion S25 KV-25F, à 9000 tours/min. pendant 30 secondes. L'émulsion résultante H/E monodisperse ainsi obtenue (taille moyenne des gouttelettes de phase grasse centrée à 20 µm de diamètre a été maintenue à 60°C dans un bain thermostaté sans agitation afin de laisser le phénomène de coalescence limité se produire (adsorption des particules de silice à la surface des gouttelettes de phase grasse dispersée, ce qui permet d'améliorer l'homogénéité de la distribution de la taille des gouttelettes d'eau dispersée dans l'huile).

iii) Préparation de l'émulsion H/E/H

Le pH de la phase aqueuse continue de l'émulsion H/E obtenue ci-dessus à l'étape précédente a ensuite été ajusté à une valeur proche de 0 par ajout d'acide chlorhydrique. Cette très basse valeur de pH permet ensuite de catalyser

l'hydrolyse du TEOS et sa condensation sous forme d'oxyde de silicium à l'interface PG2/PA.

0,8 g de l'émulsion H/E ainsi acidifiée ont ensuite été ajoutés à une phase grasse PG2 contenant de 8,2 g de PDMS, 0,3 g de tensioactif DC3225C et 0,5 g de TEOS.

L'émulsification de l'émulsion H/E dans la phase grasse PG2 a été réalisée à l'aide du même agitateur que ci-dessus à l'étape ii) en finissant par une agitation à 3500 tours/min. pendant 10 secondes. L'émulsion double H/E/H ainsi obtenue a ensuite été conservée à température ambiante sans agitation pendant 24 heures afin de provoquer la solidification de la phase grasse et laisser l'hydrolyse TEOS et sa condensation sous forme d'une enveloppe de silice se produire autour des gouttelettes de phase aqueuse.

Au bout de 24 heures, le matériau obtenu et sédimenté au fond du récipient a été récupéré, dispersé à nouveau dans du PDMS afin d'éliminer tout résidu d'huile cristallisable non encapsulée et toute gouttelette de phase aqueuse également non encapsulée ou ne contenant pas de phase grasse encapsulée.

2) Résultats et caractérisations

La figure 1 annexée représente une photographie en microscopie optique des particules du matériau final ainsi obtenu : la figure 1a est une vue de plusieurs particules après sédimentation, la figure 1b est centrée sur une seule particule et les figures 1c et 1d montrent les particules du matériau après application d'une pression mécanique à l'aide d'une spatule à température ambiante sur la lame recouvrant la goutte observée au microscope cette pression mécanique ayant entraîné la rupture des enveloppes de silice. Sur ces figures, les flèches blanches pointent les enveloppes de silice, les flèches noires pointent les gouttelettes de phase grasse solide après rupture de l'enveloppe et les cercles blancs en traits pointillés montrent que le volume réservé à la phase grasse est rempli d'une phase grasse sur la figure 1b alors qu'il est vide de phase grasse après rupture de l'enveloppe de silice sur la figure 1d.

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

Le matériau a été incorporée à une phase huileuse constitué de PDMS et renfermant 20 % en masse de DC3225C. La composition obtenue a été portée à une température de 44°C en élevant progressivement la température à raison de 5°C par minute sur la platine chauffante du microscope. La composition a été

observée en microscopie confocale avant et après élévation de la température. Les photos correspondantes sont données sur la figure 2 annexée. Sur cette figure, la figure 2a correspond à l'image prise avant élévation de la température, alors que les figures 2b et 2c correspondent à des images prises après élévation
5 de la température. On constate que l'élévation de la température provoque la fusion de la phase grasse contenue dans la phase aqueuse, la rupture de l'enveloppe de silice (flèche blanche sur la figure 2c) et l'expulsion de la phase grasse en fusion dans la phase huileuse (PDMS) de la composition où elle se dissous, ainsi que l'expulsion de la phase aqueuse sous la forme de quelques
10 gouttelettes (flèches noires).

Il est ainsi possible de libérer simultanément des substances lipophiles et hydrophiles qui seraient respectivement contenues dans la phase grasse et dans la phase aqueuse PA par simple élévation de la température des matériaux conformes à l'invention.

REVENDICATIONS

1. Matériau sous forme de particules solides de diamètre variant de 1 μm à 1 cm constituées d'une enveloppe continue comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe emprisonnant une phase aqueuse, ledit matériau
5 étant caractérisé en ce que ladite phase aqueuse renferme au moins substance d'intérêt hydrophile S_H et au moins une gouttelette d'une phase grasse comprenant majoritairement une huile cristallisable à l'état solide à la température de stockage dudit matériau, ladite huile cristallisable ayant une
10 température de fusion (T_F) inférieure à 100°C , et renfermant au moins une substance d'intérêt lipophile S_L .

2. Matériau selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'huile cristallisable est choisie parmi les matières grasses et les mélanges de matières grasses, d'origine naturelle ou synthétique, dont le point de fusion est supérieur à
15 15°C .

3. Matériau selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit point de fusion varie de 20 à 50°C .

4. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'huile cristallisable représente 50 à $99,9\%$ en masse par rapport à la masse de la phase grasse.
20

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

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

7. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le diamètre de la ou des gouttelettes de phase grasse présente(s) dans chaque particule du matériau varie de 8 à $80\ \mu\text{m}$.
30

8. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que chaque particule de matériau ne comprend qu'une seule gouttelette de phase grasse dans la phase aqueuse contenue dans l'enveloppe de

silice et le volume de ladite gouttelette de phase grasse représente de 30 à 70 % du volume interne des particules.

9. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'enveloppe de silice E_{Ext} a une épaisseur de 0,1 à 2 μm .

5 10. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'enveloppe de silice comprend en outre un ou plusieurs oxydes métalliques de formule MeO_2 dans laquelle Me est un métal choisi parmi Zr, Ti, Th, Nb, Ta, V, W et Al.

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

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

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

14. Matériau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la ou les substances d'intérêt S_H représentent de 0,001 à 50 % en masse de la masse de la phase aqueuse.

30 15. Procédé de préparation d'un matériau tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes consistant :

35 1) dans une première étape, à porter une première phase grasse PG1 comprenant majoritairement une huile cristallisable (HC) solide ayant une température de fusion T_F inférieure à 100°C à une température T_{HC} telle que T_{HC} est supérieure à T_F , pour obtenir une phase grasse PG1 à l'état liquide ;

2) dans une deuxième étape, à incorporer à la phase grasse PG1 à l'état liquide au moins une substance d'intérêt lipophile (S_L) ;

3) dans une troisième étape, à mettre en contact ladite phase grasse PG1 à l'état liquide avec une phase aqueuse (PA) préalablement portée à une température T_{PA} telle que T_{PA} est supérieure à T_F , ladite phase aqueuse renfermant en outre au moins une substance d'intérêt hydrophile (S_H) et des particules solides colloïdales ;

4) dans une quatrième étape, et toujours à une température supérieure à T_F , à soumettre le mélange liquide résultant de la troisième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion huile-dans-eau (H/E) formée de gouttelettes de phase grasse PG1 à l'état liquide dispersées dans la phase aqueuse continue et dans laquelle les particules solides colloïdales sont présentes à l'interface formée entre la phase aqueuse continue et les gouttelettes de phase grasse PG1 dispersées ;

5) dans une cinquième étape, et toujours à une température supérieure à T_F , à ajuster le pH de l'émulsion H/E obtenue ci-dessus à l'étape précédente à une valeur inférieure ou égale à 1 à l'aide d'un agent acidifiant ;

6) dans une sixième étape, et toujours à une température supérieure à T_F , à ajouter l'émulsion H/E obtenue ci-dessus à l'étape précédente, à une phase grasse PG2 comprenant une huile liquide à la température $T_{H/E}$ et renfermant en outre au moins un agent tensioactif non ionique et au moins un précurseur d'oxyde de silicium ;

7) dans une septième étape, et toujours à une température supérieure à T_F , à soumettre le mélange résultant de la sixième étape à une agitation mécanique pour obtenir une émulsion double huile-dans-eau-dans-huile (H/E/H) formée d'une phase huileuse continue (PG2) renfermant des gouttelettes de phase aqueuse PA, chacune desdites gouttelettes de phase aqueuse renfermant au moins une gouttelette de phase grasse PG1 à l'état solide ;

8) dans une huitième étape, à laisser revenir l'émulsion double H/E/H obtenue ci-dessus à l'étape précédente jusqu'à une température $T_{H/E/H}$ inférieure à T_F , sans agitation, afin de provoquer d'une part la solidification de la phase grasse PG1, et la formation d'une enveloppe d'oxyde de silicium autour desdites gouttelettes de phase aqueuse PA (minéralisation de l'émulsion) et ainsi obtenir le matériau attendu ;

9) dans une neuvième étape, à séparer ledit matériau de la phase grasse PG2.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que les particules solides colloïdales sont des particules minérales choisies dans le groupe des oxydes, hydroxydes et sulfates de métaux.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que les oxyde
5 de métaux sont choisis parmi les oxydes de silicium, de titane, de zirconium et de fer ; et leur sels.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que les particules solides colloïdales sont choisies parmi les nanoparticules d'oxyde de silicium.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 18,
10 caractérisé en ce que la quantité de particules solides colloïdales varie de 0,01 % à 10% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse PA.

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 19,
15 caractérisé en ce que les particules solides colloïdales sont fonctionnalisées par adsorption de molécules de tensioactif à leur surface.

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 20, caractérisé en ce que la quantité de phase grasse PG1 utilisée lors de la troisième représente au plus 40 % en masse par rapport à la masse de la phase aqueuse.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 21,
20 caractérisé en ce que pH de la phase aqueuse lors de la cinquième étape est ajusté à une valeur variant de -0,5 à 0,5.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 22, caractérisé en ce que l'huile liquide à la température $T_{H/E}$ utilisée à titre de phase grasse PG2 lors de la sixième étape est être choisie parmi le
25 polydiméthylsiloxane, l'huile d'arachide, l'huile de tournesol, les triesters, et leurs mélanges.

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 23, caractérisé en ce que le tensioactif nonionique est choisi parmi les polydiméthylsiloxanes cycliques, les copolymères blocs éthoxylés, les
30 nonylphénols, et leurs mélanges.

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 24, caractérisé en ce que le tensioactif nonionique représente de 1 à 5% en masse par rapport à la masse totale de la phase grasse PG2.

26. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 25, caractérisé en ce que lors de la sixième étape, l'émulsion H/E représente au maximum 20 % en masse de la masse de la phase grasse PG2.

27. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 26,
5 caractérisé en ce que les précurseurs d'oxyde de silicium sont choisis parmi les alcoxydes de silicium.

28. Procédé selon la revendication 27, caractérisé en ce que les
alcoxydes de silicium sont choisis parmi le tetraméthoxyorthosilane, le
tetraéthoxyorthosilane, le diméthyl-diéthoxysilane, le
10 (3-mercaptopropyl)triméthoxysilane, le (3-aminopropyl)triéthoxysilane, le
N-(3-triméthoxysilylpropyl)pyrrole, le 3-(2,4-dinitrophénylamino)-
propyltriéthoxysilane, le N-(2-aminoéthyl)-3-aminopropyltriméthoxysilane, le
phényltriéthoxysilane, le méthyltriéthoxysilane et leurs mélanges.

29. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 28,
15 caractérisé en ce que la quantité de précurseur d'oxyde de silicium varie de 1 à
7% en masse par rapport à la masse totale de l'émulsion double.

30. Utilisation d'un matériau tel que défini à l'une quelconque des
revendications 1 à 14, sous forme de poudre ou de dispersion dans un solvant,
pour la délivrance thermostimulée et simultanée d'au moins une substance
20 d'intérêt lipophile et d'au moins une substance d'intérêt hydrophile.

31. Utilisation selon la revendication 30, caractérisée en ce que la
délivrance des substances d'intérêt lipophile et hydrophile est obtenue par
expansion thermique de la phase grasse contenue dans la phase aqueuse induisant
la rupture de l'enveloppe de silice entourant la phase aqueuse, sous l'effet d'une
25 élévation de la température du matériau à une température de délivrance T_D telle
que $T_D > T_F$.

32. Utilisation d'un matériau tel que défini à l'une quelconque des
revendications 1 à 14, à titre d'ingrédient, pour la préparation de produits
pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires.

30 33. Produits pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires,
caractérisés en ce qu'ils renferment, à titre d'ingrédient, au moins un matériau tel
que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14.

Figure 1

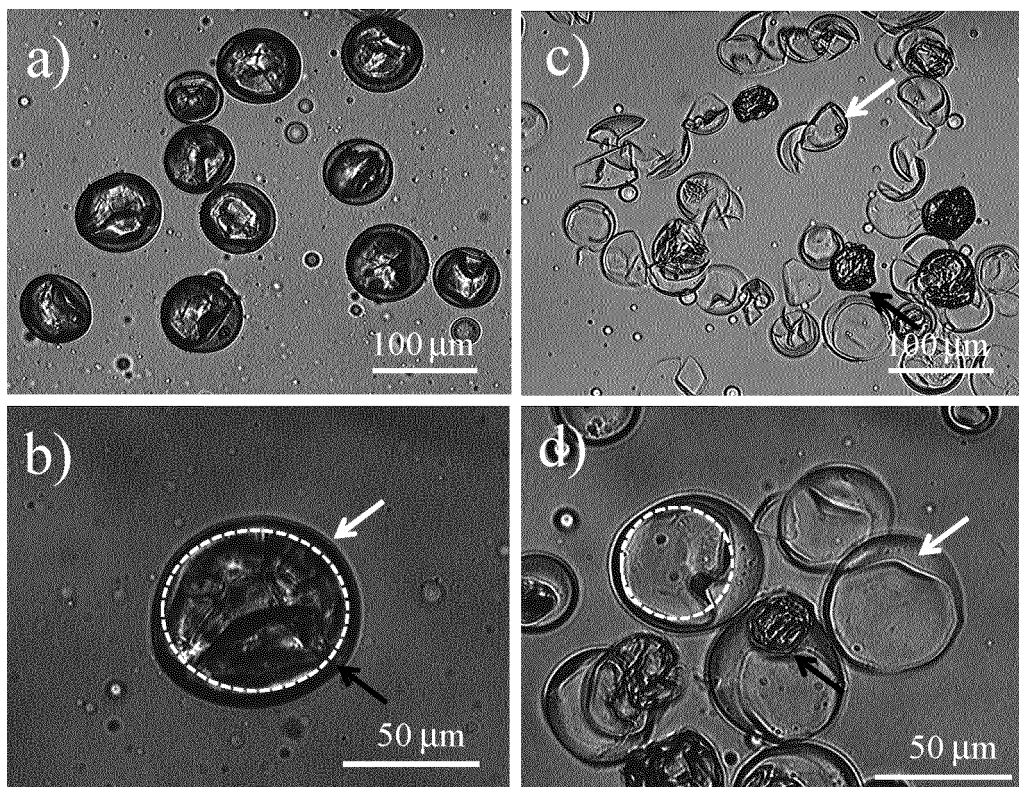
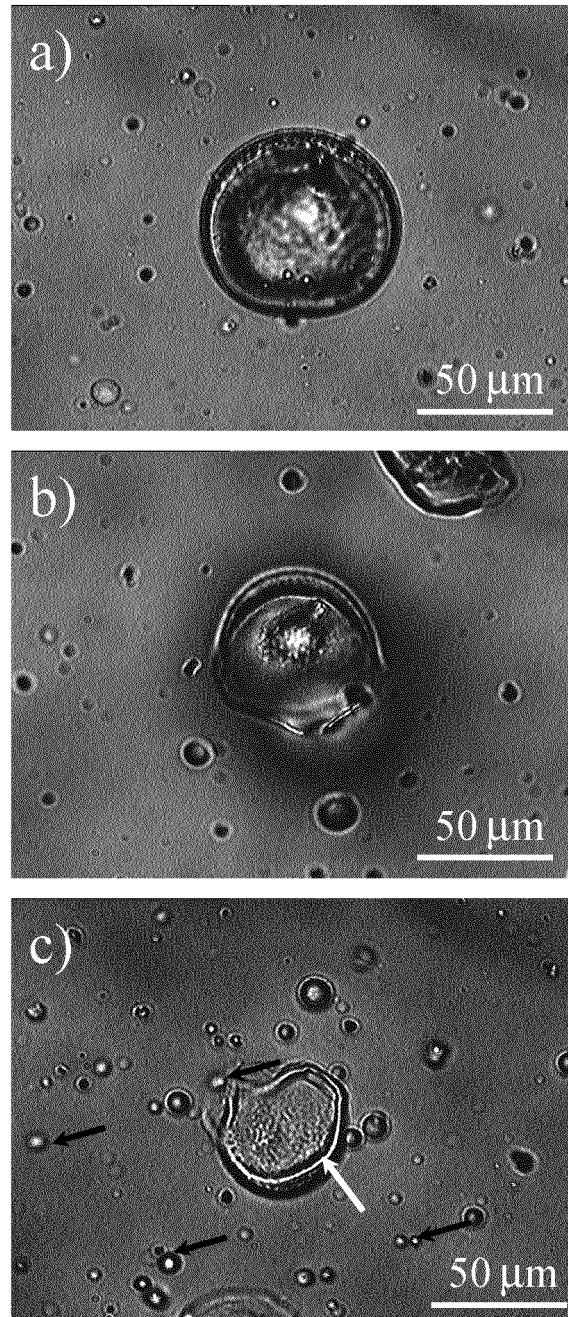


Figure 2


**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

 N° d'enregistrement
national

 FA 767734
FR 1255846

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X,D	WO 2011/012813 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 3 février 2011 (2011-02-03) * revendications 1, 23, 25 * * page 3, ligne 32 - page 4, ligne 3 * -----	1-14, 30-33	B01J13/02 A61K8/11 A61K9/50 A23L1/29
A	MATHIEU DESTRIEBS ET AL: "Thermostimulable Wax@SiO ₂ Core-Shell Particles", LANGMUIR, vol. 26, no. 3, 2 février 2010 (2010-02-02), pages 1734-1742, XP055053549, ISSN: 0743-7463, DOI: 10.1021/la902828q * le document en entier * -----	1-14, 30-33	
A	DE 10 2008 021005 A1 (BYK CHEMIE GMBH [DE]) 29 octobre 2009 (2009-10-29) * le document en entier * -----	1-14,32, 33	
A	DATABASE WPI Week 201066 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-M39814 XP002692823, & CN 101 824 307 A (UNIV BEIJING CHEM TECHNOLOGY) 8 septembre 2010 (2010-09-08) * le document en entier * -----	1-14,33	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) B01J A61K C09B C11D
A	DATABASE WPI Week 199514 Thomson Scientific, London, GB; AN 1995-102158 XP002692824, & JP 7 026251 A (MITSUBISHI JUKOGYO KK) 27 janvier 1995 (1995-01-27) * le document en entier * -----	1-14,33	
----- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
26 février 2013		Tarallo, Anthony	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 767734
FR 1255846

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	DATABASE WPI Week 198417 Thomson Scientific, London, GB; AN 1984-103940 XP002692825, & JP 59 046124 A (NIPPON SANZO KK) 15 mars 1984 (1984-03-15) * le document en entier * -----	1-14,32, 33	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
26 février 2013		Tarallo, Anthony	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 767734
FR 1255846

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-14, 30-33

1. Matériau sous forme de particules solides.
30. Utilisation d'un matériau tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14, sous forme de poudre ou de dispersion dans un solvant, pour la délivrance thermostimulée et simultanée d'au moins une substance d'intérêt lipophile et d'au moins une substance d'intérêt hydrophile.
32. Utilisation d'un matériau tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14, à titre d'ingrédient, pour la préparation de produits pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires.

2. revendications: 15-29

15. Procédé de préparation d'un matériau.

La première invention a été recherchée.

Il est fait référence au document suivant:

D1 WO 2011/012813 A1

La présente demande ne répond pas à l'exigence d'unité d'invention. Les raisons pour lesquelles la présente demande porte sur deux inventions non liées entre elles de telle sorte qu'elles formeraient qu'un seul concept inventif général, sont les suivantes:

Les revendications indépendantes de la présente demande sont les revendications actuelles 1, 15, 30, 32.

Les caractéristiques techniques en commune entre les revendications actuelles 1, 30, 32 et la revendication actuelle 15 sont le matériau de la revendication actuelle 1.

Le document D1 décrit (les références entre parenthèses s'appliquent à ce document):

un matériau sous forme de particules solides de diamètre variant de 1 µm à 1 cm constituées d'une enveloppe continue comprenant au moins un oxyde de silicium, ladite enveloppe emprisonnant une phase grasse comprenant une huile cristallisable à l'état solide à la température de stockage dudit matériau, ladite huile cristallisable ayant une température de fusion inférieure à 100°C et comprenant au moins une substance d'intérêt (revendication 1).

La substance d'intérêt de D1 peut-être lipophile sous forme solubilisée ou hydrophile dans une fraction d'eau dispersée au sein de la phase grasse (page 3, ligne 32 - page 4, ligne 3).

L'objet de la revendication actuelle 1 diffère de ce connu de D1 en ce que l'enveloppe de la revendication actuelle 1 emprisonne la phase aqueuse de la revendication actuelle 1 renfermant au moins une gouttelette de la phase grasse de la revendication actuelle 1.

Il n'y a aucun effet technique, exemplifié dans la présente demande, provoqué par la différence entre la revendication actuelle 1 et D1.

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 767734
FR 1255846

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

Le problème technique objectif que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme trouver un alternatif pour le matériau de D1.

La solution proposée dans la revendication 1 de la présente demande n'est pas considérée comme inventive parce que l'invention ne consiste que choisir une phase aqueuse renfermant au moins une gouttelette d'une phase grasse au lieu de la phase aqueuse de D1 dispersée au sein de la phase grasse de D1 sans aucun effet inattendu. La solution est donc évidente et par conséquent pas inventive.

Donc, les caractéristiques techniques en commune ne sont pas considérées comme inventives.

Donc, les caractéristiques techniques en commune ne peuvent pas être considérés comme des caractéristiques particuliers identiques ou correspondants des revendications actuelles 1, 30, 32 et de la revendication actuelle 15.

Donc, il n'y a pas de caractéristiques techniques particuliers qui lient l'objet des revendications actuelles 1, 30, 32 avec l'objet de la revendication actuelle 15.

Donc, la présente demande ne répond pas à l'exigence d'unité d'invention.

Donc, la présente demande est coupée en deux inventions alléguées:

- groupe I: revendications actuelles 1-14, 30-33
- groupe II: revendications actuelles 15-29

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1255846 FA 767734**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **26-02-2013**

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2011012813 A1	03-02-2011	CA 2769566 A1	03-02-2011
		EP 2459306 A1	06-06-2012
		FR 2948581 A1	04-02-2011
		JP 2013500844 A	10-01-2013
		US 2012128747 A1	24-05-2012
		WO 2011012813 A1	03-02-2011

DE 102008021005 A1	29-10-2009	AT 517148 T	15-08-2011
		CN 102076755 A	25-05-2011
		DE 102008021005 A1	29-10-2009
		EP 2268729 A1	05-01-2011
		ES 2367956 T3	11-11-2011
		JP 2011518900 A	30-06-2011
		KR 20110003544 A	12-01-2011
		US 2011195099 A1	11-08-2011
		WO 2009129907 A1	29-10-2009

CN 101824307 A	08-09-2010	AUCUN	

JP 7026251 A	27-01-1995	JP 2739026 B2	08-04-1998
		JP 7026251 A	27-01-1995

JP 59046124 A	15-03-1984	JP 3067736 B	24-10-1991
		JP 59046124 A	15-03-1984
