



# Particules submicroniques et applications cosmétiques

**Yves CHEVALIER, Hatem FESSI**

Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés

LAGEP, UMR CNRS 5007

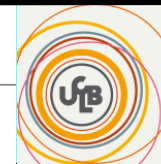
Université Claude Bernard Lyon 1

43 bd 11 Novembre, 69622 Villeurbanne

[chevalier@lagep.univ-lyon1.fr](mailto:chevalier@lagep.univ-lyon1.fr)

*Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 8 av Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08*

**Particules submicroniques  
et applications cosmétiques**



CENTRE NATIONAL  
DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

**CED - SCF  
28 Septembre 2010**



## PLAN

Nano – submicro

Intérêt général

Différents types

Pénétration cutanée et taille des particules

Exemples de microcapsules

Différence organique – minéral

Minéral: Exemple du  $\text{TiO}_2$

Organique: Exemples de particules de polymère

Exemples de SLN

Organique + Minéral: Émulsions de Pickering

Résumé Conclusion



## NANO - SUBMICRO

### AVANT

Microparticules: Taille  $> 1 \mu\text{m}$

Nanoparticules: Taille  $< 1 \mu\text{m}$

### ACTUELLEMENT

Microparticules: Taille  $> 1 \mu\text{m}$

Particules submicroniques:  $100 \text{ nm} < \text{taille} < 1 \mu\text{m}$

Nanoparticules: Taille  $< 100 \text{ nm}$



## INTÉRÊT GÉNÉRAL pour l'APPLICATION CUTANÉE

### Du point de vue du principe actif

- Protection du principe actif vis-à-vis de l'environnement (UV, O<sub>2</sub>...) exemples : protéines, rétinol, vitamine E...
- Stabilisation du principe actif vis à vis de la formulation ex : protéines...
- Protection de la cible biologique par rapport à la substance active ex : rétinoïdes, filtres solaires chimiques...

### Du point de vue de la biodisponibilité cutanée

- Libération contrôlée des substances actives
- Modulation de la pénétration
- Protection vis à vis du métabolisme
- Amélioration de l'étalement



# Définition et classification des particules

Microparticules = particules sphériques de diamètre  $< 1$  mm

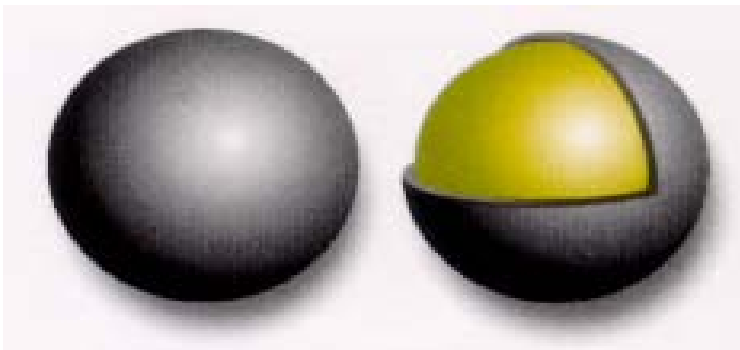
Nanoparticules = particules submicroniques = vecteurs de PA (100 - 1000 nm)

Composition:

Polymère

Substances actives

Excipients de formulation

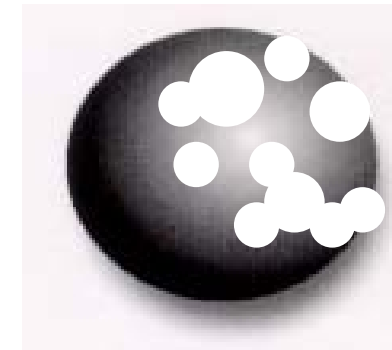


Nanosphère

Nanocapsule



Nanosphère enrobée



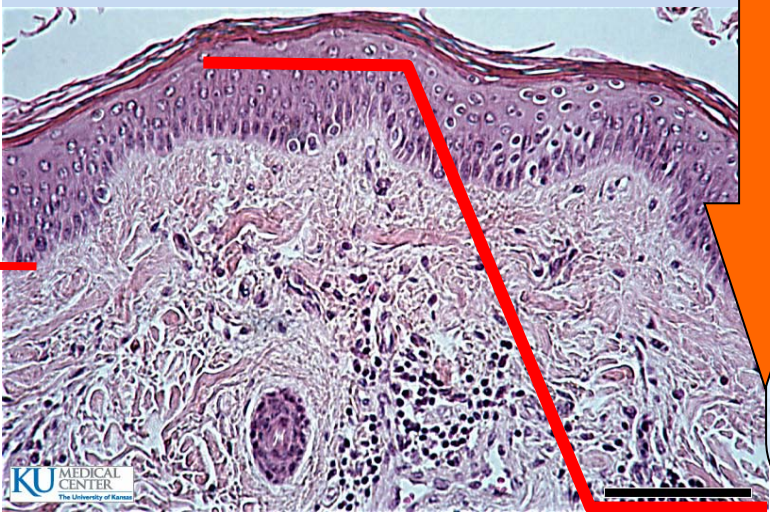
Particule poreuse



# Franchissement de la barrière cutanée

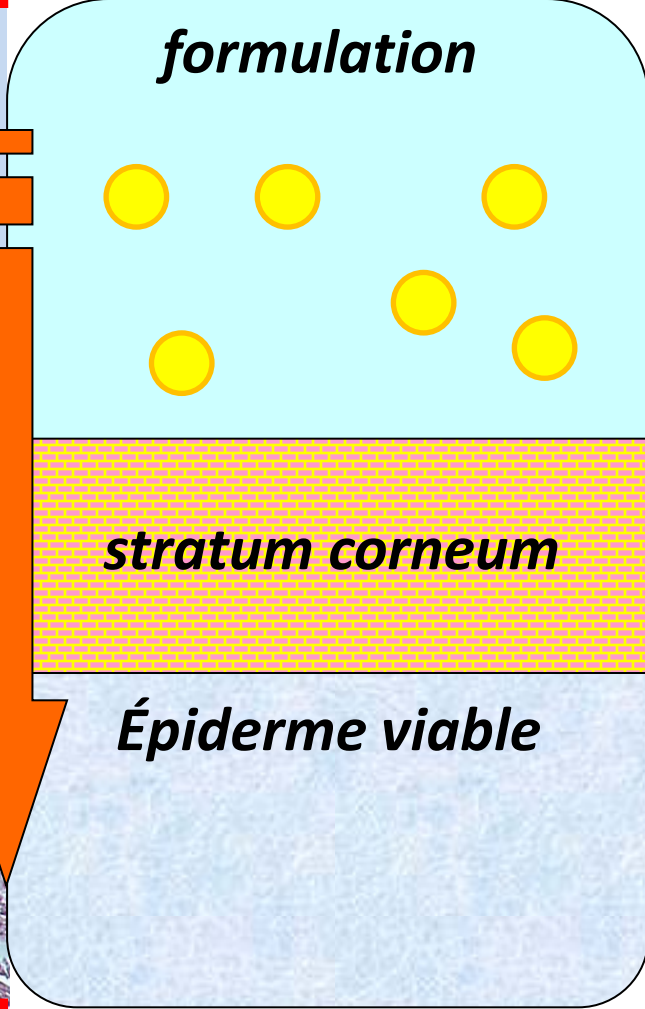
## Coupe transversale de la peau

Température de la peau = 32°C



Stratum corneum  
**Épiderme**  
Épiderme viable

**Derme**





## Pénétration cutanée et taille des particules

La pénétration des microsphères dans la peau dépend de leur taille:

- ✓ Si  $D > 10 \mu\text{m}$  → dépôt sur la **surface** uniquement
- ✓  $3 \mu\text{m} < D < 10 \mu\text{m}$  → pénétration dans les **follicules pileux** → ciblage (Rolland et al, Pharm. Res. 1993)
- ✓ Si  $D < 3 \mu\text{m}$  → pénétration dans le **stratum corneum** et *via* les **follicules pileux**

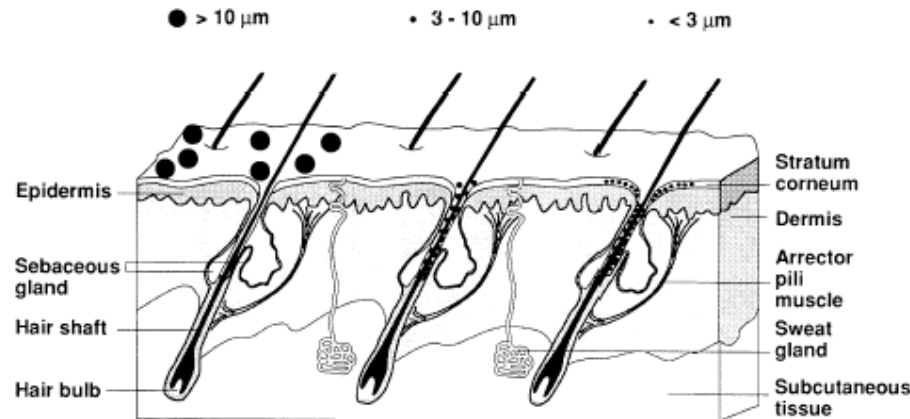


Fig. 4. Schematic representation of the influence of microsphere size on cutaneous penetration pathways.



## Quelques exemples de microcapsules commerciales

### XXXXX (BASF Beauty Solutions)

**Affinisphere™ zinc gluconate marine** Intelligent microspheres that specifically regulate sebum production in oily zones. Either made of collagen and GAGs (marine version), or acacia (vegetal version), they are surrounded by a lipidic layer that allows the targeting of oily zones. Affinisphere™ contain zinc gluconate, a powerful seboregulating agent.

**Cylasphere™ retinol** A soft retinol. Encapsulated in plant microspheres that slowly release it into the skin, retinol has a low irritant potential and maintains all of its efficacy. Anti-wrinkles and whitening .

**Filling Spheres™ hyaluronic** Hyaluronic microspheres that fill in deep wrinkles. Dehydrated for a better penetration, they are « micro-injected » into the skin, and swell up with water. Wrinkles are filled in very quickly thanks to the volume increase. Also provide long lasting hydration thanks to a micro-reservoir effect

**Filling Spheres™ marine** Collagen microspheres that fill in wrinkles and lines. Dehydrated for a better penetration, they are « micro-injected » into the skin, and swell up with water. Wrinkles are filled in very quickly thanks to the volume increase. Also provide long lasting hydration thanks to a micro-reservoir effect .

**Smartvector™ UV CE** A smart protective microsphere. Made of marine DNA and filled with vitamin E and C derivatives. Smartvector™ UV CE is sensitive to UV radiation and slowly releases its active ingredients. Brings intelligent protection to the skin.

### Mechacaps (Givaudan)

### UV Pearl (Merck)

**Microcapsules de silice** transparentes ( $\sim 1 \mu\text{m}$ ) obtenue par polycondensation interfaciale encapsulant l'octyl méthoxycinnamate.

**Reste en surface de la peau** réduit le potentiel allergique

Welcome to the world of  
Eusolex® UV-Pearls™





## DIFFÉRENCE ORGANIQUE - MINÉRAL

### ORGANIQUE

- Polymère organique biodégradable insoluble dans l'eau
- Lipides

Surface hydrophobe

Particules stabilisées

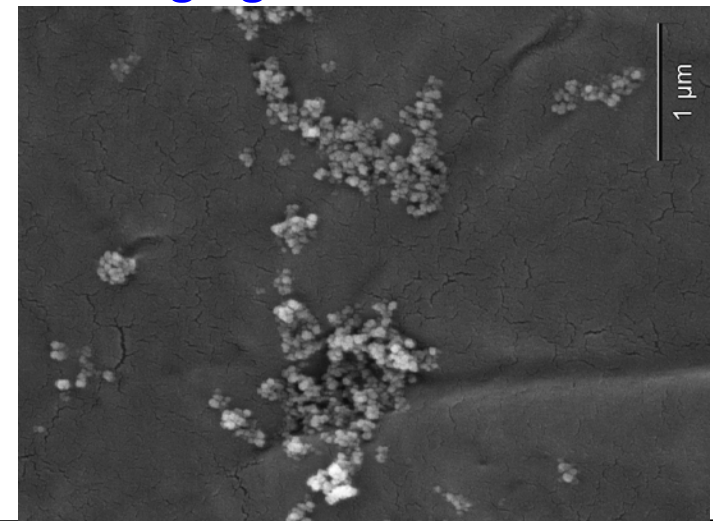
(émulsifiant, polymère dispersant)

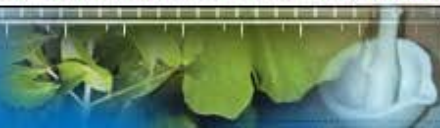
### MINÉRAL

- Oxydes métalliques (TiO<sub>2</sub>, ZnO, SiO<sub>2</sub>, argiles)

Surface hydrophile (Ti-OH, Si-OH, Al-OH)

Particules agrégées





## PARTICULES MINÉRALES Exemple du $\text{TiO}_2$

Problème des « nanoparticules » dénoncé de manière répétitive dans les médias

De nombreuses études ont été faites, principalement par les professionnels:

Pflücker, *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2001 (Merck + Beiersdorf)

Gamer, *Toxicol. In Vitro* 2006 (BASF)

NANODERM European project (public impliquant des professionnels)

Mavon, *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2007 (Pierre Fabre)

### CONCLUSION

**Les nanoparticules de  $\text{TiO}_2$  ne pénètrent pas de manière détectable dans les couches viables de la peau.**

**Les nanoparticules sont pas sous forme de nanoparticules, elles sont agrégées.**

**Les techniques d'évaluation sont lourdes.**



# PARTICULES MINÉRALES Exemple du TiO<sub>2</sub>

Original Paper

Skin  
Pharmacology  
and  
Physiology

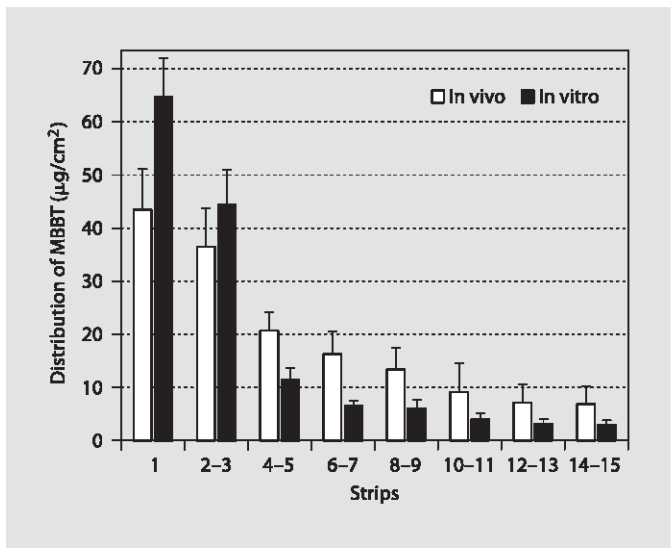
Skin Pharmacol Physiol 2007;20:10-20  
DOI: 10.1155/000096167

Received: August 18, 2005  
Accepted after revision: April 21, 2006  
Published online: October 11, 2006

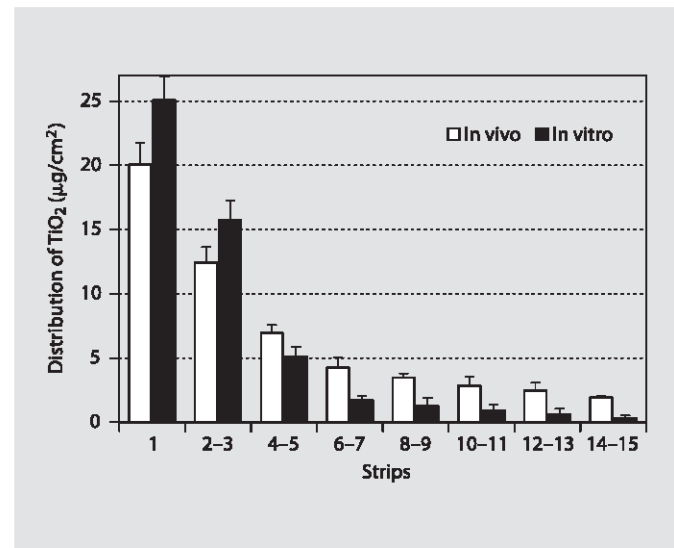
## In vitro Percutaneous Absorption and in vivo Stratum Corneum Distribution of an Organic and a Mineral Sunscreen

A. Mavon<sup>a</sup> C. Miquel<sup>a</sup> O. Lejeune<sup>a</sup> B. Payre<sup>b</sup> P. Moretto<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Pharmacocinétique Cutanée, Institut de Recherche Pierre Fabre, Castanet-Tolosan,  
<sup>b</sup>Centre de Microscopie Electronique Appliquée à la Biologie, Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse, et  
<sup>c</sup>Centre d'Etudes Nucléaires de Bordeaux-Mérignac, Gradignan, France

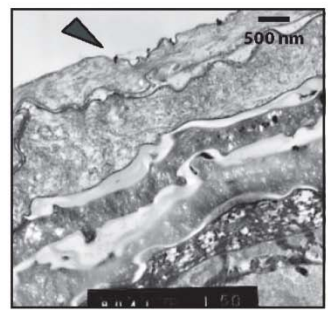
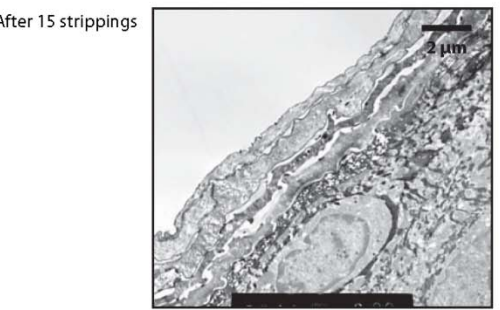
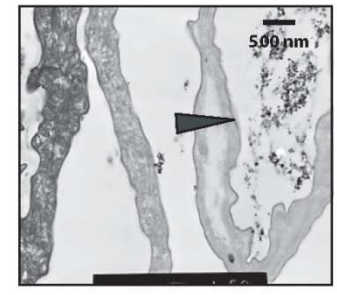
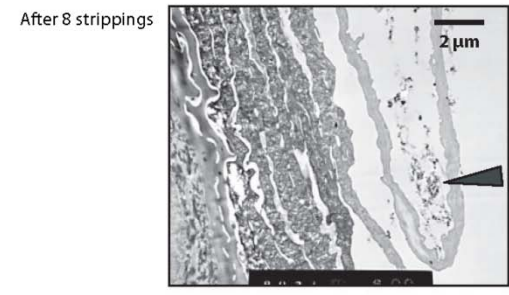
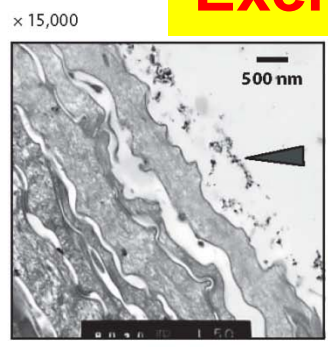
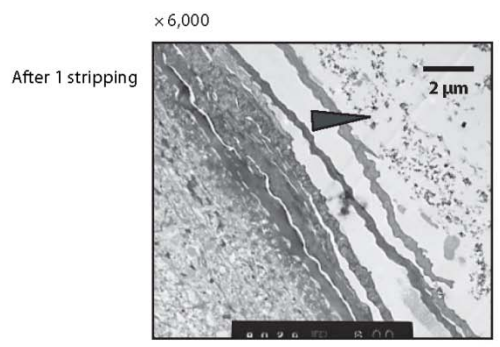


**Fig. 1.** Distribution of MBBT in the SC (in vivo and in vitro, 15 tape strippings), 5 h after topical application. Data gathered in triplicate.

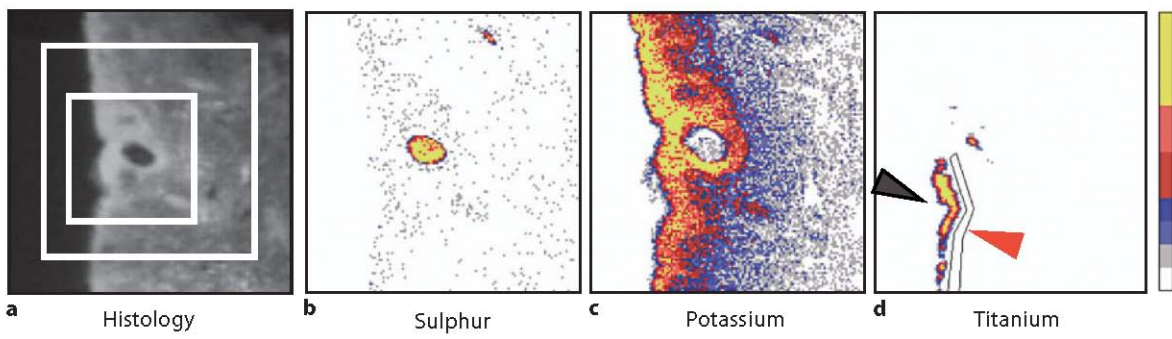


**Fig. 2.** Distribution of TiO<sub>2</sub> in the SC (in vivo and in vitro, 15 tape strippings), 5 h after topical application. Data gathered in triplicate.

# Exemple du $TiO_2$ (Mavon et al 2007)



Recherche des particules de  $TiO_2$  dans le *stratum corneum* après plusieurs tape-strippings



Analyse par Micro-PIXE de la section histologique de la peau



# PARTICULES ORGANIQUES

## Exemple des sphères de polystyrène

Nanoparticules de polystyrène + FITC

- ➔ liaison covalente
- ➔ Suivi des NP

Solution FITC

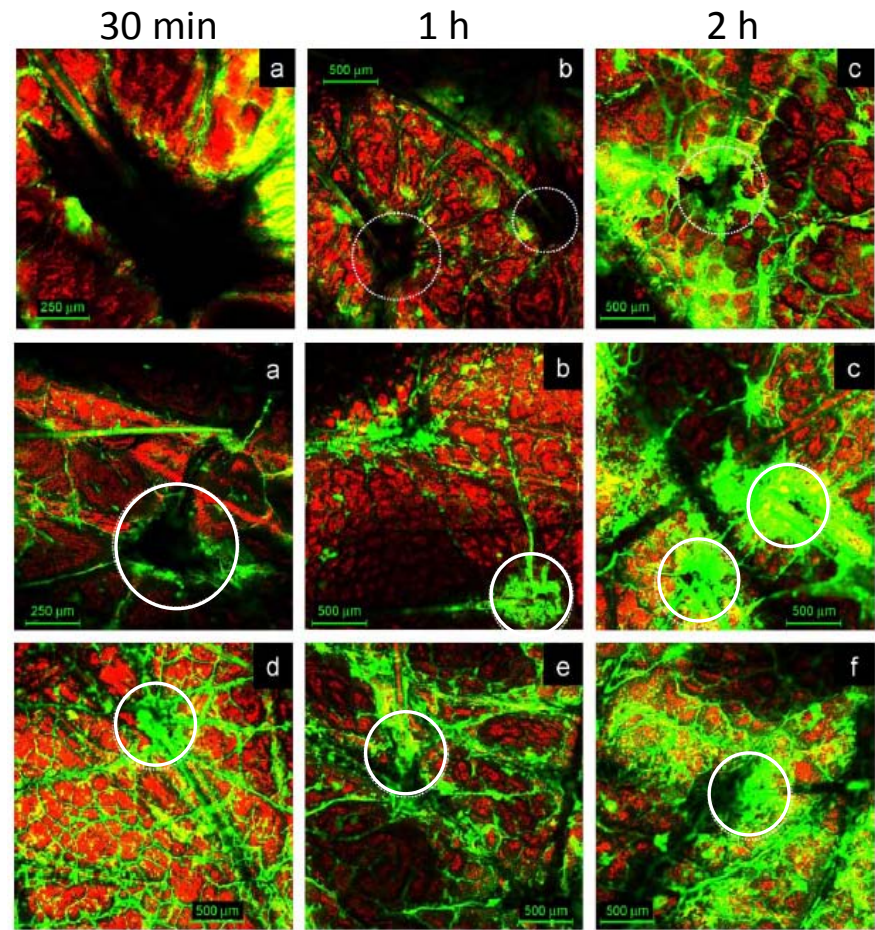
*Alvarez-Roman et al., J. Control. Release 2004*  
 Étude par microscopie confocale de la distribution de NP de 20 nm et 200 nm dans la peau après exposition pendant 30 min, 1 h et 2 h.

↪ Fluorescence concentrée dans les follicules pilosébacés

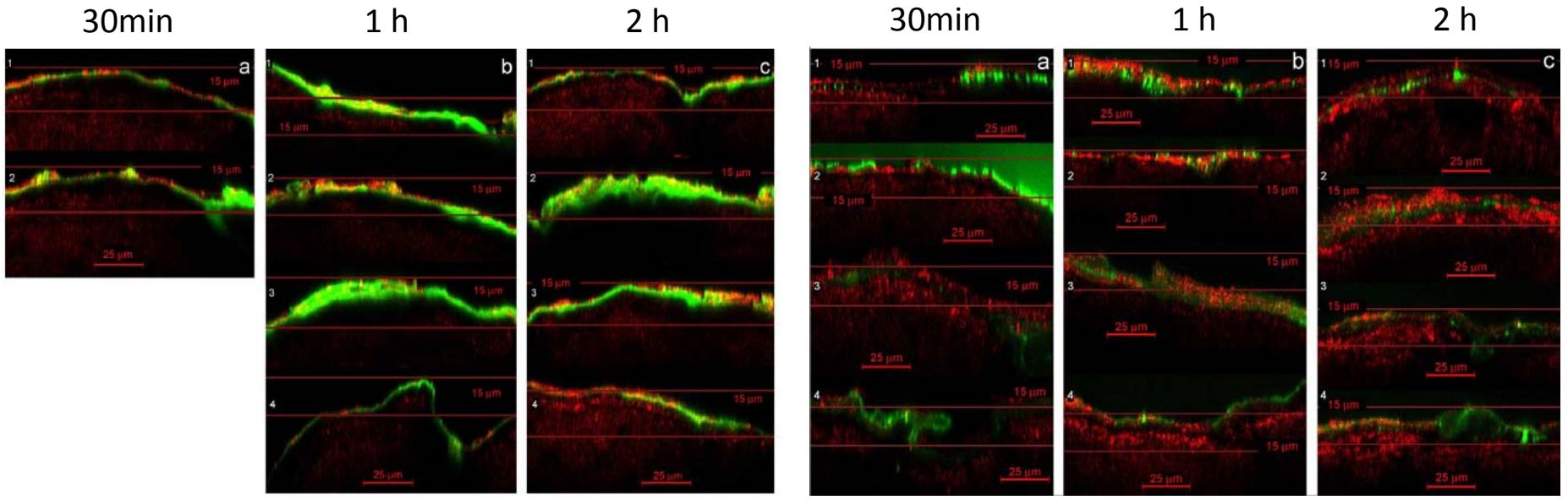
FITC-NP (20 nm)

FITC-NP (200 nm)

↪ Accumulation dépendante du temps



# Transport non-folliculaire des sphères de polystyrène



Solution FITC

FITC -NP (20 nm)

- Solution FITC ➔ fluorescence homogène sur toute la surface
- FITC-NP ➔ fluorescence **punctiforme** ➔ accumulation dans les rides
- Pas de pénétration des NP (20 ou 200 nm) *Alvarez Roman et al., J. Control. Release, 2004*

**Accumulation des NP dans les follicules pilosébacés**  
**Plus importante pour les petites tailles**

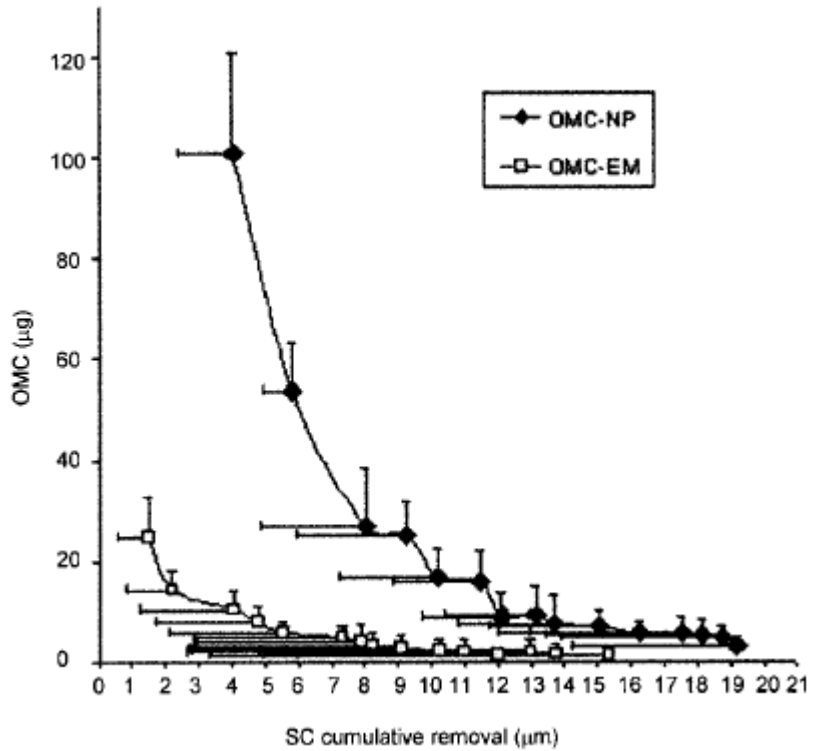


# PARTICULES ORGANIQUES

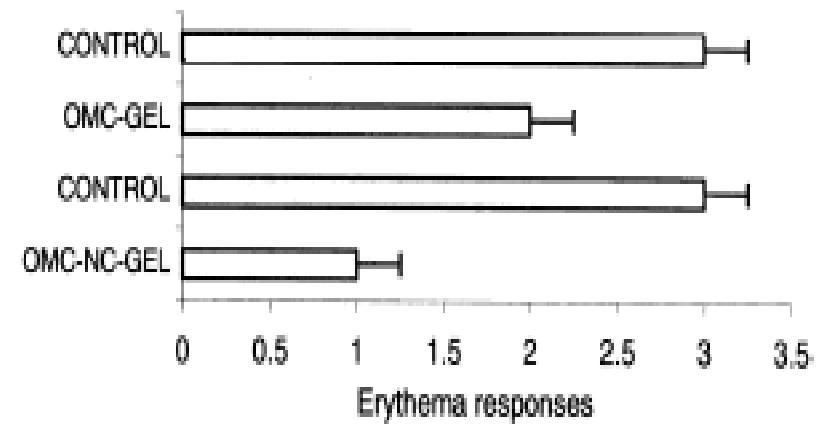
## Exemple des particules submicroniques d'OMC

### ■ Études de pénétration cutanée

*Alvarez-Roman et al., Pharm. Res. 2004*  
*Jimenez et al., Int. J. Pharm. 2004*



### ■ Scorage de l'érythème

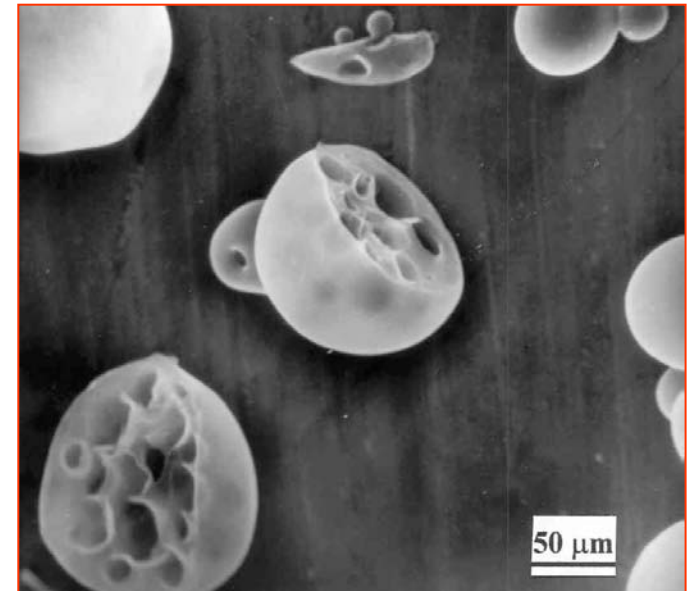
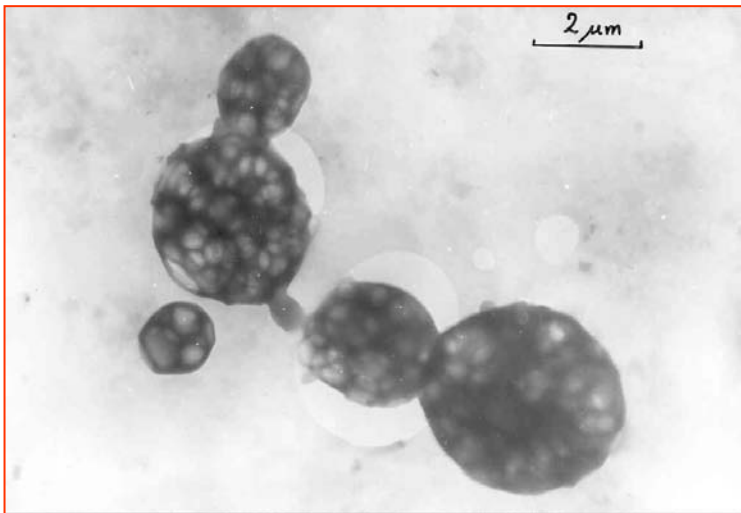




# PARTICULES ORGANIQUES

## Exemple des microsphères de caféine

Microsphères poreuses de PCL ( $\sim 3 \mu\text{m}$ )  
pour l'encapsulation des actifs hydrophiles



Microparticules de PCL contenant de l'albumine



# PARTICULES ORGANIQUES

## Exemple de l'encapsulation de rhEGF

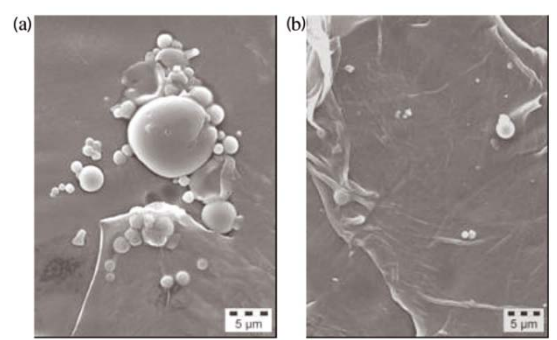
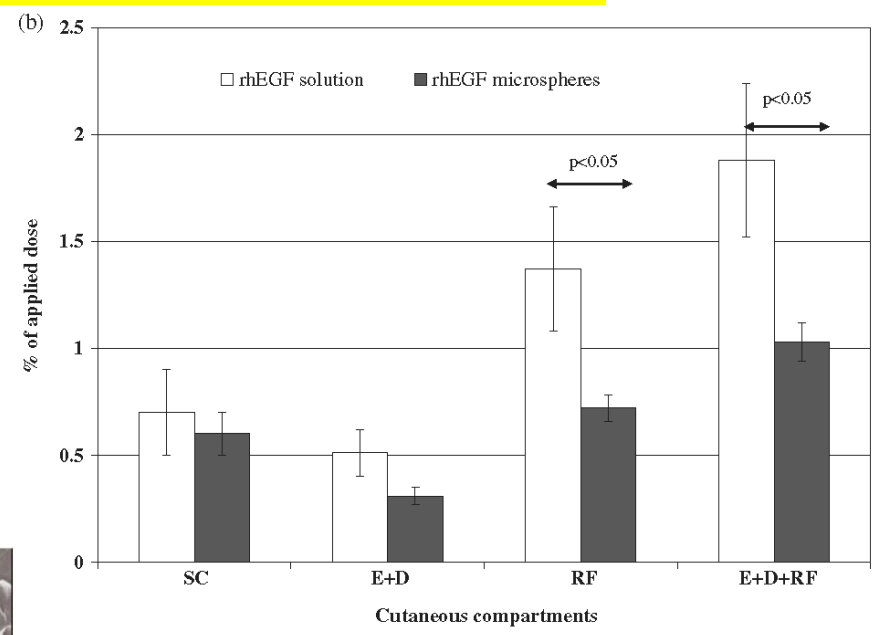
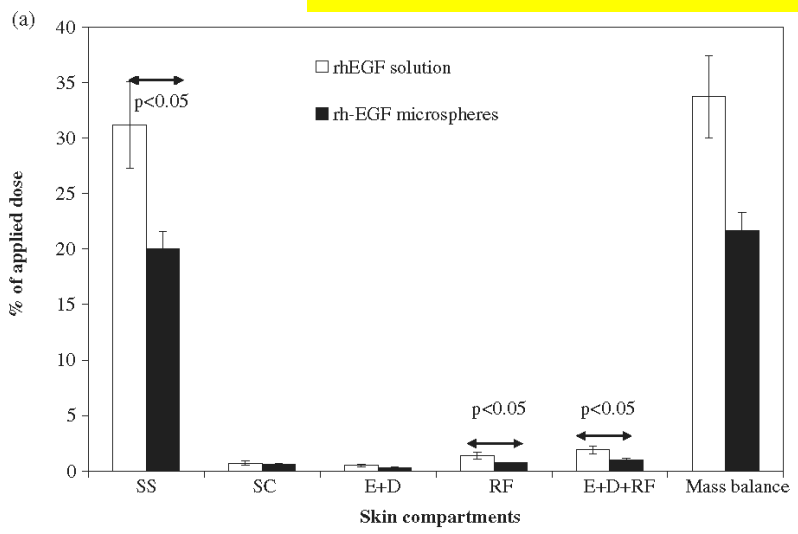


Figure 6. SEM images of stratum corneum strips: (a) skin surface and (b) ~10 μm depth.

*Al Haushey et al., J. Microencapsulation 2010*



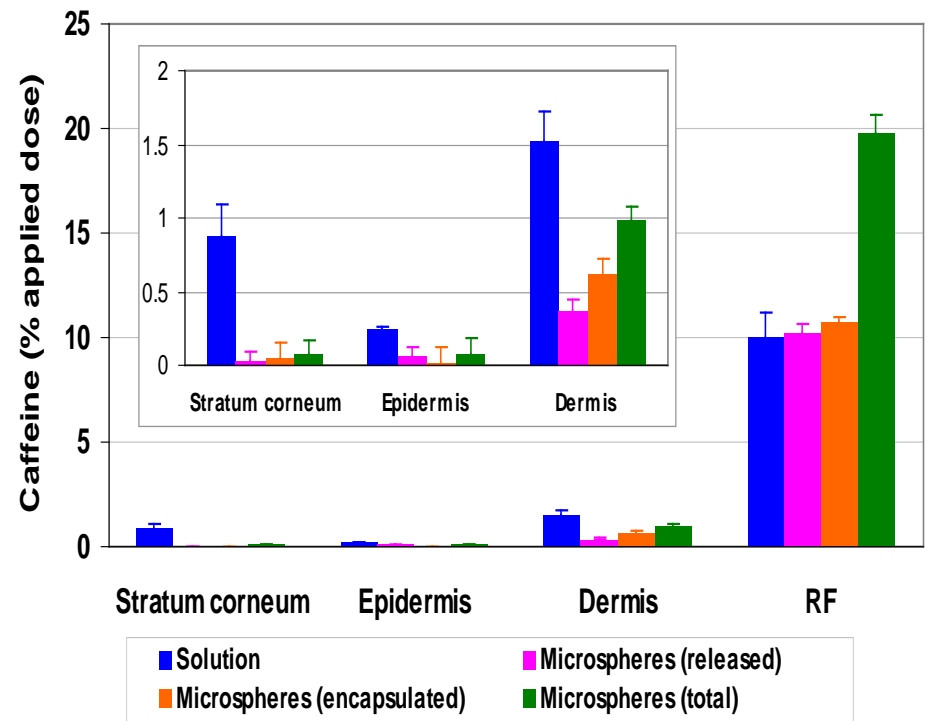
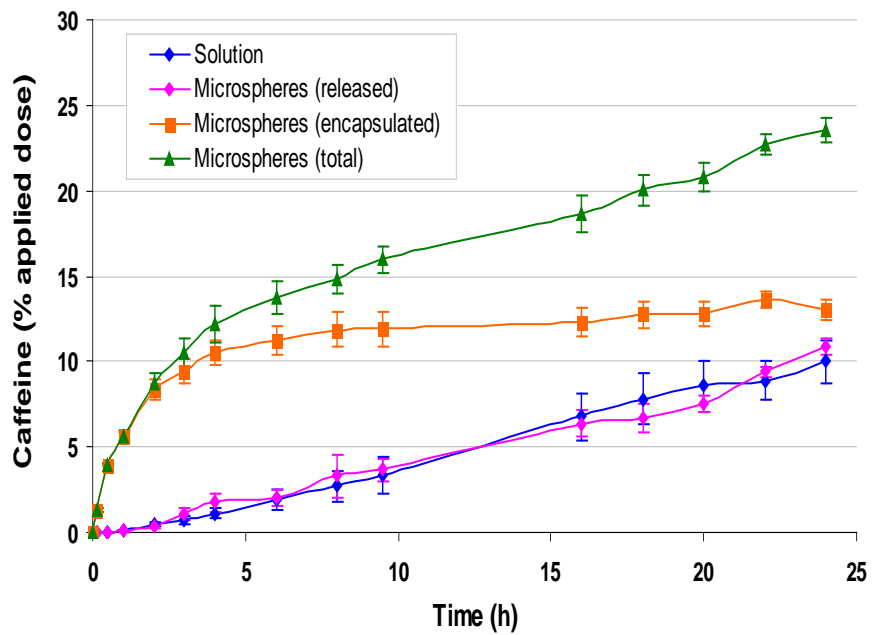
# PARTICULES ORGANIQUES

## Exemple des microsphères de caféine

**Microsphères de PCL (~3 µm)**  
*Bourgeois et al., IFSCC Mag. 2010*

*Répartition de la caféine dans les différentes couches cutanées après 24 h*

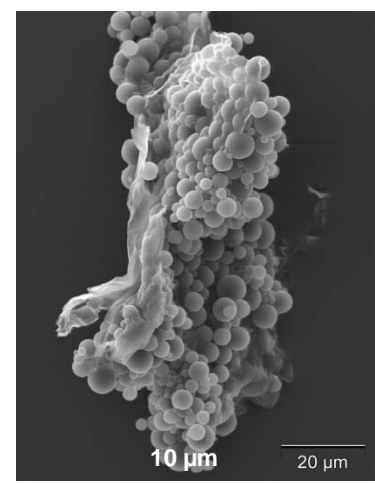
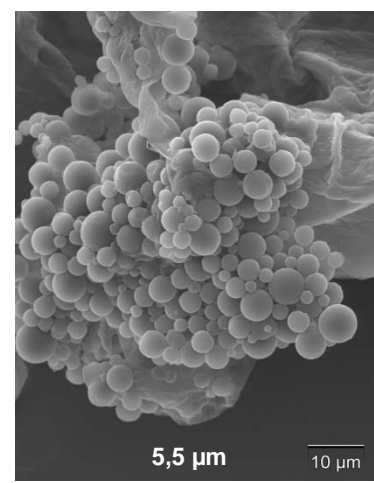
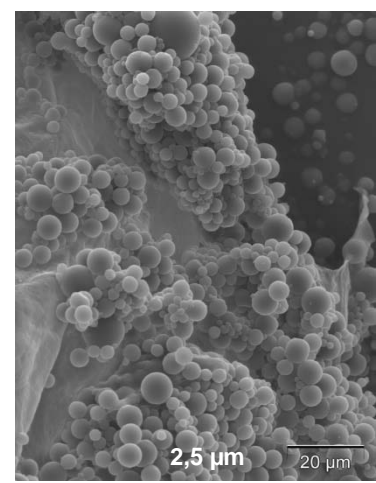
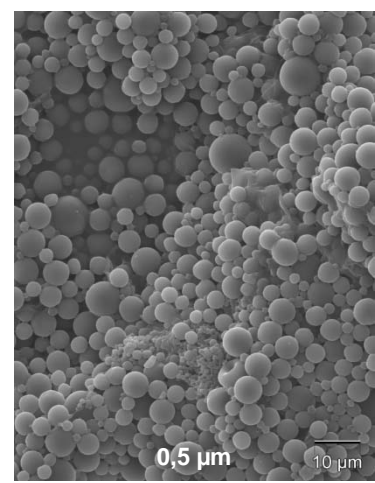
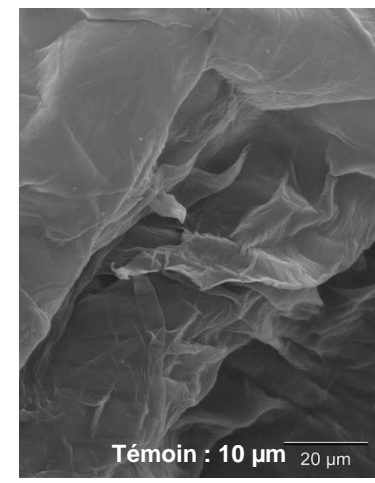
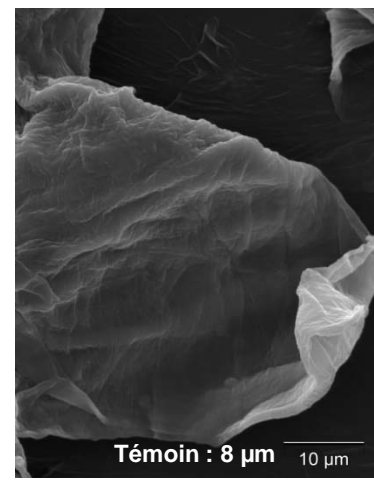
*Perméation de la caféine*





# Exemple des microsphères de caféine

Observation MEB des couches du *stratum corneum* (tape-stripping)

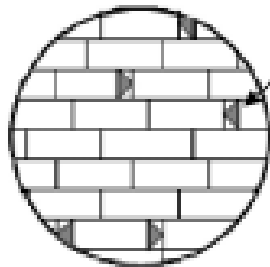




# PARTICULES ORGANIQUES

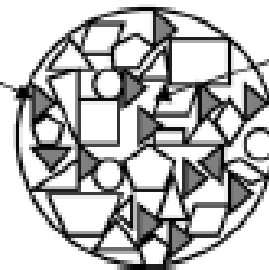
## Exemple des SLN (Solid Lipid Nanoparticles) et NLC (Nanoparticles of Lipid Crystals)

### SLN



active  
molécule

### NLC



imperfection  
("holes" in lattice)

Une SLN est formée d'un cristal parfait qui limite l'inclusion des PA, notamment avec des lipides hautement purifiés.

Une NLC contient des "trous" qui permettent une encapsulation de quantités supérieures de PA (pour le rétinol: 1% dans des SLN de Compritol® et 5% dans des NLC ).

*Müller et al., Int. J. Pharm. 2002*



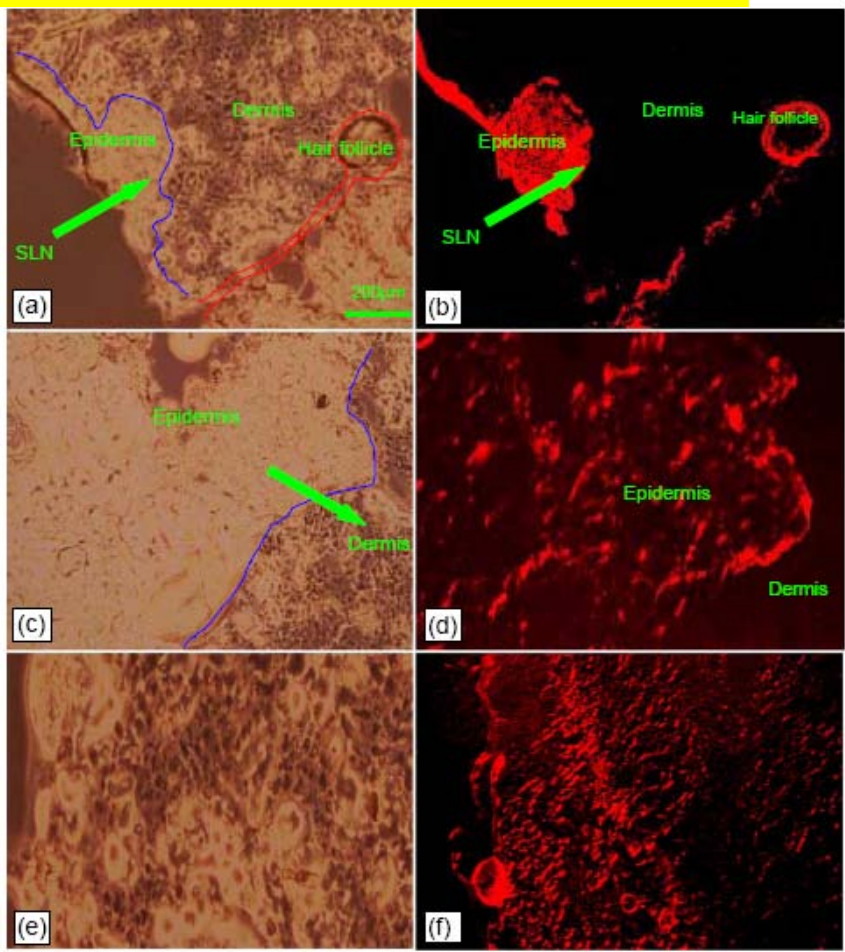
# Exemple des SLN (Solid Lipid Nanoparticles)

## SLN de podophyllotoxine (POD-SLN) $D \sim 80$ nm

Chen et al., J. Control. Release, 2006

Coupes verticales de peau après étude de la pénétration cutanée de POD-SLN (a, b, c et d) et d'une teinture de POD (e et f)

- SLN ➔ accumulation de POD dans SC + épiderme et follicules pilosébacés
- Teinture ➔ POD dans épiderme + derme



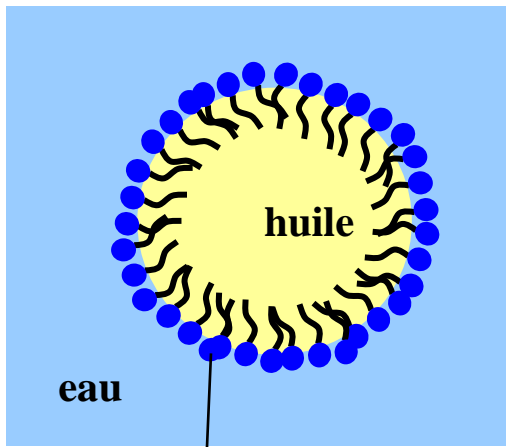
Optique

Fluorescence



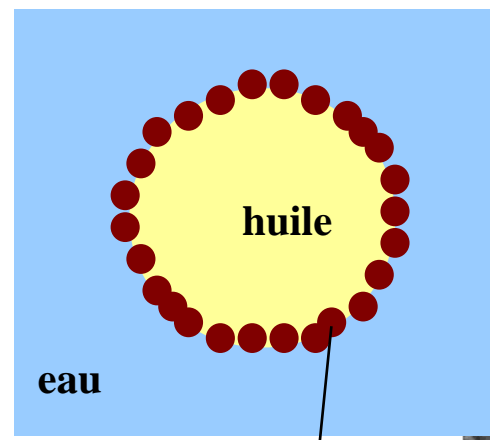
# PARTICULES ORGANIQUES + MINÉRALES Émulsions de Pickering

Émulsion classique (CE)

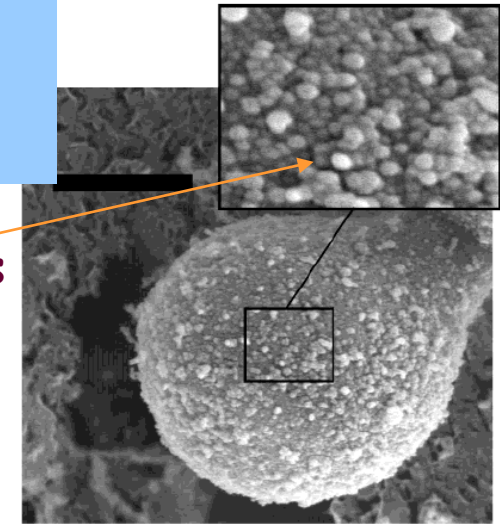


Molécules d'émulsifiant

Émulsion de Pickering (PE)



Particules solides



SEM; *Binks et al., Langmuir 2003*

## Nature des particules:

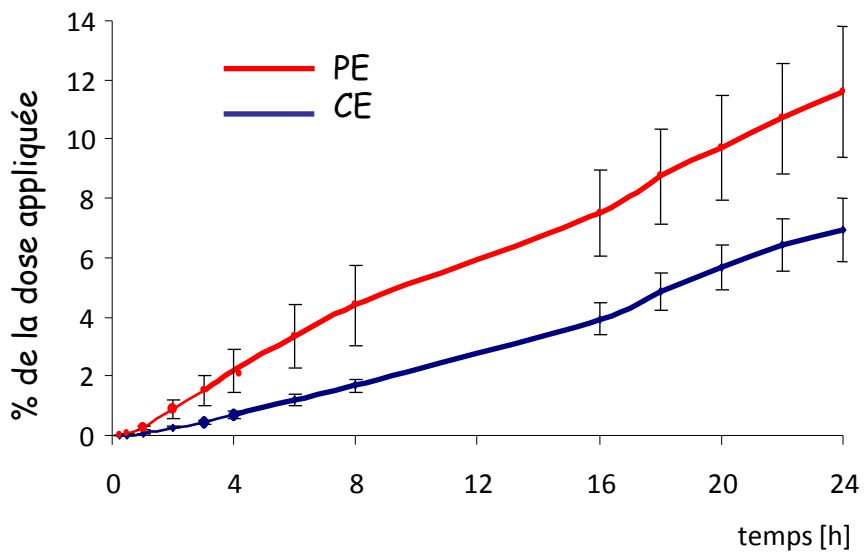
Silice, latex,  $TiO_2$ , carbonate de calcium, argile, sulfate de barium et autres



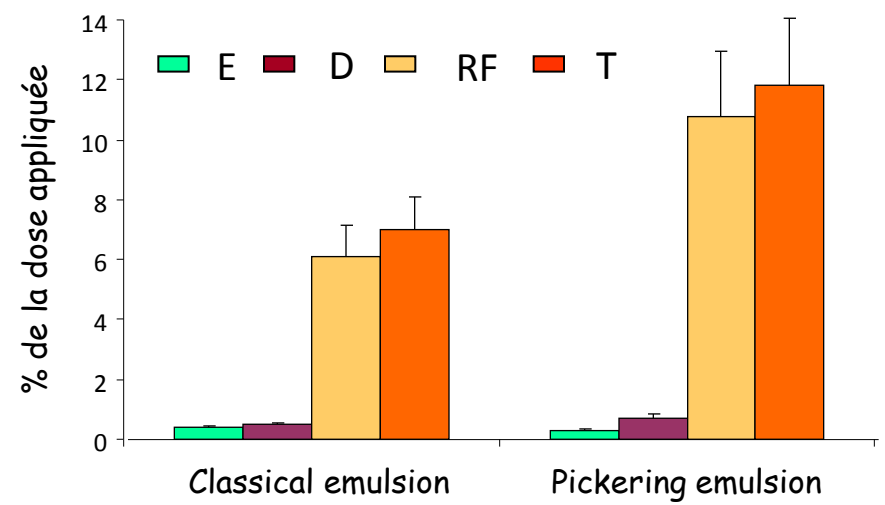
# PARTICULES ORGANIQUES + MINÉRALES

## Émulsions de Pickering W/O chargées de caféine

Profil d'absorption dans la peau



Distribution dans les couches cutanées (24h)



*Frelichowska et al., Int. J. Pharm. 2009*

La caféine pénètre mieux depuis les émulsions de Pickering que les émulsions classiques



# PARTICULES ORGANIQUES + MINÉRALES

## Émulsions de Pickering W/O chargées de caféine

Surface de la peau après application de PE



Technique du skin-stripping  
19 stripes (~10µm), images MEB

Strip No 1  
0.5µm

Strip No 10  
5µm

Strip No 15  
7.5µm

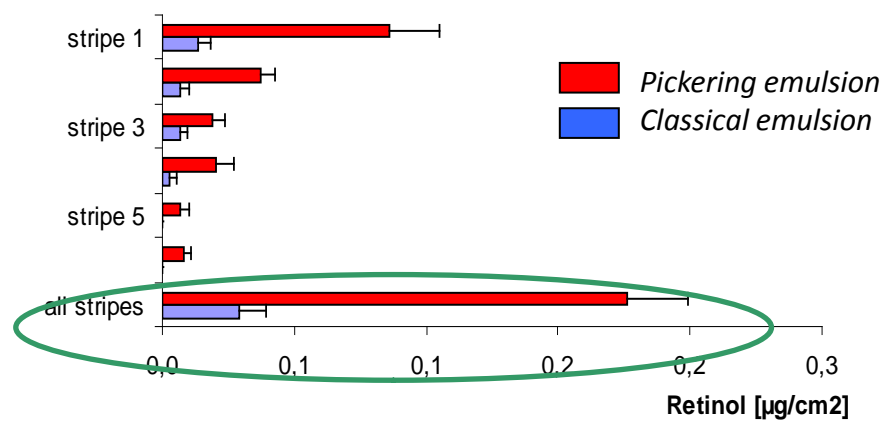
Strip No 19  
10µm



# PARTICULES ORGANIQUES + MINÉRALES

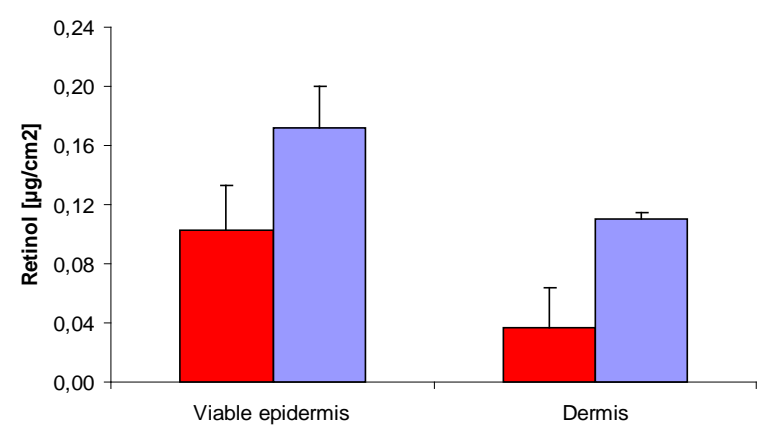
## Émulsions de Pickering O/W chargées de rétinol

Rétinol dans le stratum corneum  
Technique de tape-stripping



*Accumulation du rétinol dans les couches externes du stratum corneum à partir de l'émulsion de Pickering*

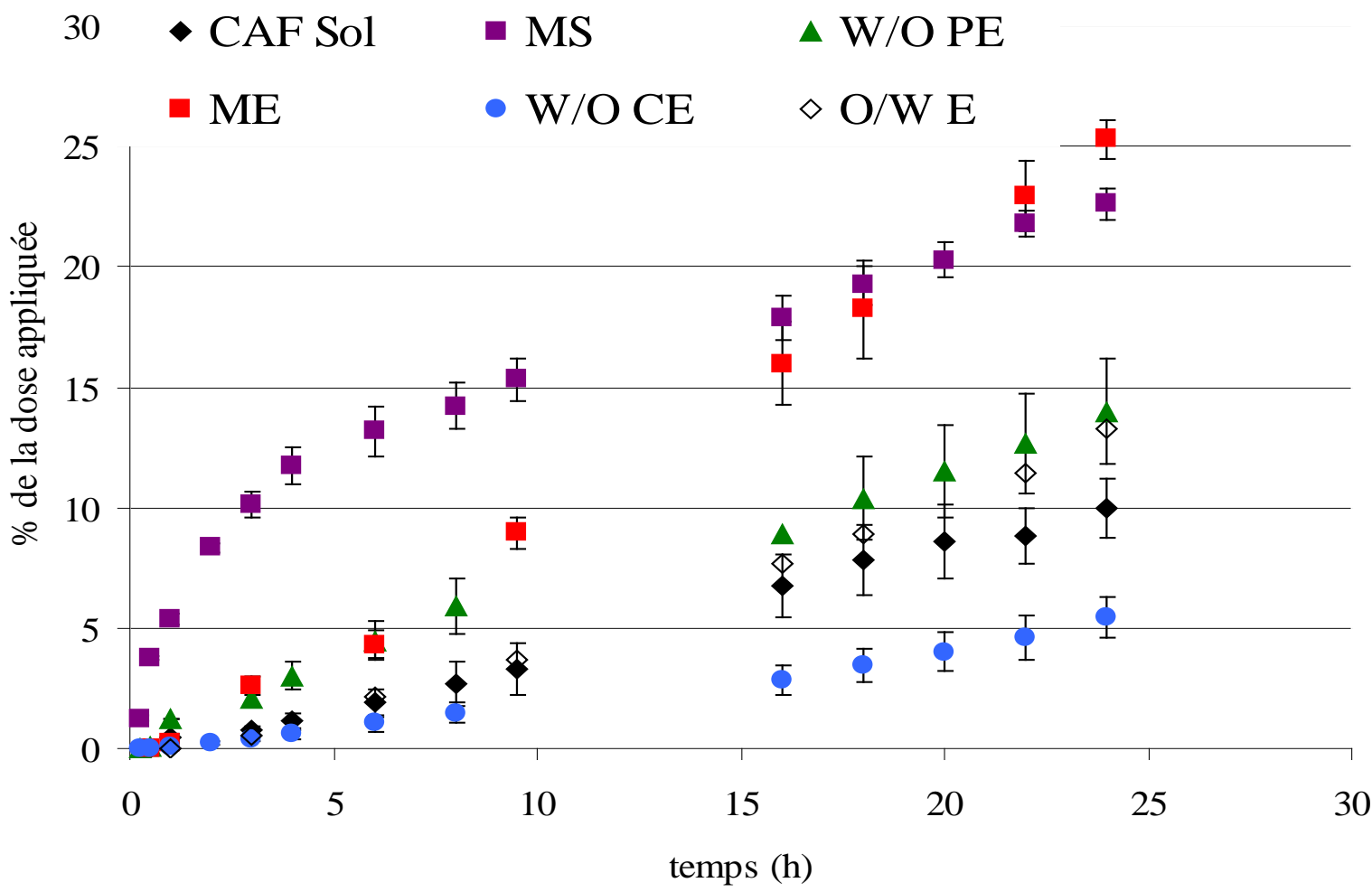
Rétinol dans les couches plus profondes de la peau



*Pénétration plus importante à partir de l'émulsion classique*



# RÉSUMÉ      CONCLUSIONS





*Merci de votre attention*

**Merci à mes collègues du LAGEP:**

Marie-Alexandrine BOLZINGER

Sandrine BOURGEOIS

Stéphanie BRIANÇON

Hatem FESSI