



(43) Date de la publication internationale
5 juillet 2012 (05.07.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/089820 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A23P 1/04 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A23L 1/00 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2011/074254

(22) Date de dépôt international :

29 décembre 2011 (29.12.2011)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

10 61404 31 décembre 2010 (31.12.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **CAP-SUM** [FR/FR]; Héliopolis - Bâtiment C 3 allée des Maraîchers, F-13013 Marseille (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **SANTA-NACH CARRERAS, Enric** [ES/FR]; 17 promenade Georges Pompidou, F-13008 Marseille (FR). **PAFUMI,**

Yan [FR/FR]; Bâtiment B4 Résidence Beausoleil Av. des Ecoles, F-13120 Gardann (FR).

(74) Mandataires : **BLOT, Philippe** et al.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75009 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : SERIES OF CAPSULES COMPRISING AT LEAST ONE DROP OF INTERNAL PHASE IN A DROP OF INTERMEDIATE PHASE AND ASSOCIATED PRODUCTION PROCESS

(54) Titre : SERIE DE CAPSULES COMPRENANT AU MOINS UNE GOUTTE DE PHASE INTERNE DANS UNE GOUTTE DE PHASE INTERMEDIAIRE ET PROCEDE DE FABRICATION ASSOCIE

(57) Abstract : Series of capsules comprising at least one drop of internal phase in a drop of intermediate phase and associated production process. Each capsule comprises a liquid core (14) and a gelled shell (16) comprising a gelled polyelectrolyte completely encapsulating the liquid core (14) at the periphery thereof. The gelled shell (16) is suitable for retaining the liquid core (14) when the capsule (12) is immersed in a gas. The liquid core (14) comprises an intermediate drop (18) of an intermediate phase, the intermediate phase being placed in contact with the gelled shell (16), and at least one internal drop (20) of an internal phase placed in the intermediate drop (18). The ratio of the volume of the core (14) to the volume of the gelled shell (16) is greater than 2, advantageously is greater than 50.

(57) Abrégé : Série de capsules comprenant au moins une goutte de phase interne dans une goutte de phase intermédiaire et procédé de fabrication associé. Chaque capsule comporte un cœur (14) liquide et une enveloppe gélifiée (16) comprenant un polyelectrolyte gélifié encapsulant totalement le cœur liquide (14) à sa périphérie. L'enveloppe gélifiée (16) est propre à retenir le cœur liquide (14) lorsque la capsule (12) est plongée dans un gaz. Le cœur liquide (14) comporte une goutte intermédiaire (18) d'une

[Suite sur la page suivante]

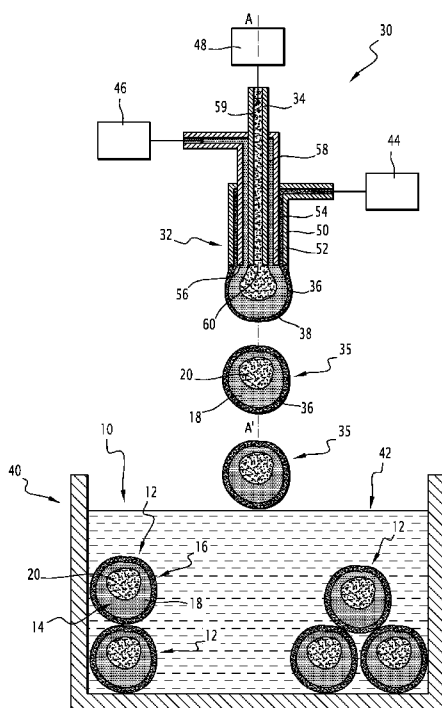


FIG.1



LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, **Publiée :**

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,

GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). — avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

phase intermédiaire, la phase intermédiaire étant placée au contact de l'enveloppe gélifiée (16), et au moins une goutte interne (20) d'une phase interne disposée dans la goutte intermédiaire (18). Le rapport du volume du cœur (14) au volume de l'enveloppe gélifiée (16) est supérieur à 2, avantageusement est inférieur à 50.

Série de capsules comprenant au moins une goutte de phase interne dans une goutte de phase intermédiaire et procédé de fabrication associé

La présente invention concerne une série de capsules, chaque capsule étant du type comprenant :

- 5 - un cœur liquide,
 - une enveloppe gélifiée comprenant un polyélectrolyte gélifié encapsulant totalement le cœur liquide à sa périphérie, l'enveloppe gélifiée étant propre à retenir le cœur liquide lorsque la capsule est plongée dans un gaz.

De telles capsules, qui comportent un cœur liquide encapsulé par une enveloppe gélifiée sensiblement solide, présentent des applications dans de nombreux domaines techniques.

Ainsi, dans l'industrie alimentaire, ces capsules sont utilisées pour contenir des additifs variés qui permettent d'améliorer les propriétés d'un produit alimentaire, tels que son goût, ou sa durée de conservation.

15 Dans l'industrie pharmaceutique ou dans l'industrie cosmétique, les capsules précitées sont notamment remplies de produits biologiquement ou cosmétiquement actifs. Elles sont utilisées notamment pour protéger leur contenu et contrôler le relargage du produit qu'elles contiennent.

De telles capsules sont aussi utilisées dans des applications en biochimie pour immobiliser des cellules dans des bioréacteurs, ou comme cellules artificielles dans des implants.

25 Dans toutes ces applications, les enveloppes des capsules sont généralement formées d'un matériau biocompatible avec le corps humain. A cet effet, il est connu de former l'enveloppe avec des polymères tels que des polysaccharides, qui sont biocompatibles, biodégradables et dans la plupart des cas non toxiques. Ces polymères peuvent avantageusement passer d'un état liquide en solution à un état notablement plus visqueux pour former un gel assurant une rétention mécanique du liquide contenu dans la capsule.

30 Pour former de telles capsules, la demande WO 2010/063937 décrit un procédé dans lequel des capsules présentant une enveloppe extérieure formée d'alginate sont formées par co-extrusion de gouttes à la sortie d'une double enveloppe. Les gouttes chutent dans un volume d'air, puis sont immergées dans une solution gélifiante pour procéder à la gélification de l'enveloppe. Ainsi, les enveloppes obtenues présentent ainsi une faible épaisseur.

35 Un tel procédé permet d'encapsuler d'une manière simple et efficace une grande variété de produits liquides.

Un tel procédé présente quelques limitations en fonction de la nature du liquide à encapsuler. En particulier, il est fastidieux d'encapsuler des préparations qui interagissent avec le liquide contenant le polyélectrolyte liquide propre à gélifier. Ainsi, les solutions contenant des ions tels que du calcium ou d'autres ions bivalents, des solutions contenant une concentration élevée d'alcool, par exemple supérieure à 30% en volume, ou encore des solutions avec un pH inférieur à 4,5 sont plus difficiles à encapsuler à l'aide du procédé décrit dans WO 2010/063937.

Un but de l'invention est donc d'obtenir des capsules contenant une grande variété de liquides et qui restent néanmoins faciles à former, tout en présentant une enveloppe de faible épaisseur pour assurer la désagrégation efficace de la capsule lorsque le liquide contenu dans la capsule doit être libéré.

A cet effet, l'invention a pour objet une série de capsules du type précité caractérisé en ce que :

- le cœur liquide comporte une goutte intermédiaire d'une phase intermédiaire, la phase intermédiaire étant placée au contact de l'enveloppe gélifiée, et au moins une goutte interne d'une phase interne disposée dans la goutte intermédiaire, le rapport du volume du cœur au volume de l'enveloppe gélifiée étant supérieur à 2, avantageusement étant inférieur à 50.

La série de capsules selon l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes, prise(s) isolément ou suivant toute(s) combinaison(s) techniquement possible(s) :

- le rapport du volume du cœur au volume de l'enveloppe gélifiée est compris entre 5 et 10 ;

- l'épaisseur de l'enveloppe gélifiée est inférieure à 500 microns, et est avantageusement supérieure à 10 microns ;

- chaque goutte interne est disposée totalement à l'écart de l'enveloppe gélifiée, la phase intermédiaire étant interposée entre la ou chaque goutte interne et l'enveloppe gélifiée ;

- la ou chaque goutte interne présente un volume supérieur à 0,5% et avantageusement inférieur à 60% du volume du cœur ;

- la dimension transversale maximale de la ou de chaque goutte interne est supérieure à 150 micromètres avantageusement supérieure à 300 micromètres ;

- chaque capsule comprend au moins deux gouttes internes macroscopiques disposées dans la goutte intermédiaire, chaque goutte interne macroscopique comprenant une phase interne, chaque capsule comprenant avantageusement moins de vingt gouttes internes macroscopiques disposées dans la phase intermédiaire,

avantageusement moins de cinq gouttes internes macroscopiques disposées dans la phase intermédiaire, avantageusement deux gouttes internes macroscopiques disposées dans la phase intermédiaire ; et

- chaque capsule comporte au moins deux gouttes internes macroscopiques présentant des phases internes de compositions distinctes ;

- chaque goutte intermédiaire est formée d'une phase intermédiaire huileuse, la phase interne formant chaque goutte interne étant aqueuse ;

- la goutte intermédiaire est visqueuse ou gélifiée ;

- la goutte intermédiaire contient un polymère et/ou un copolymère à base de silicone ;

- la goutte intermédiaire contient entre 60% et 90% d'une solution crosspolymère à base de silicone et entre 10% en masse et 40% en masse de polydiméthylsiloxane ;

- la goutte intermédiaire contient des particules solides, avantageusement des particules de nacre.

L'invention a également pour objet un procédé de fabrication d'une série de capsules, chaque capsule comprenant un cœur liquide et une enveloppe gélifiée encapsulant totalement le cœur liquide, le procédé comprenant les étapes suivantes :

- convoyage séparé dans une double enveloppe d'une phase interne destinée à former le cœur liquide et d'une première solution contenant un polyélectrolyte liquide propre à gélifier destiné à former l'enveloppe gélifiée ;

- formation à la sortie de la double enveloppe d'une série de corps liquides comportant une goutte de phase intermédiaire revêtue d'une pellicule périphérique formée de première solution ;

- détachement de chaque corps liquide à l'écart de la double enveloppe et chute de chaque corps liquide dans un volume d'air ;

- immersion de chaque corps liquide dans une solution gélifiante contenant un réactif propre à réagir avec le polyélectrolyte de la pellicule pour le faire passer d'un état liquide à un état gélifié et former l'enveloppe gélifiée ;

- récupération des capsules formées avec un rapport du volume du cœur au volume de l'enveloppe supérieur à 2, avantageusement inférieur à 50 ;

le procédé comprenant une étape de formation d'au moins une goutte interne macroscopique d'une phase interne dans la phase intermédiaire, chaque corps liquide formé à la sortie de la double enveloppe comportant une goutte interne macroscopique de phase interne disposée dans la phase intermédiaire.

Le procédé de fabrication selon l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes, prise(s) isolément suivant toute(s) combinaison(s) techniquement possible(s) :

5 - chaque goutte intermédiaire de phase intermédiaire formée à la sortie de la double enveloppe comporte au moins deux gouttes internes disposées dans la phase intermédiaire ;

- l'étape de formation comporte l'injection de phase interne dans un courant de phase intermédiaire circulant dans la double enveloppe pour former les gouttes internes macroscopiques ;

10 - l'injection de la phase interne est réalisée à travers un conduit interne disposé dans la double enveloppe, le conduit interne débouchant avantageusement en retrait de la sortie de la double enveloppe ;

- la première solution contient au moins un agent tensio-actif avant son contact avec la phase intermédiaire ;

15 - le procédé comporte le réglage du débit d'injection de phase interne dans la phase intermédiaire par rapport au débit d'injection de phase intermédiaire pour régler le nombre de gouttes internes macroscopiques présentes dans chaque goutte intermédiaire formée à la sortie de la double enveloppe.

20 - chaque goutte intermédiaire est formée d'une phase intermédiaire huileuse, la phase interne formant chaque goutte interne étant aqueuse ;

- la goutte intermédiaire est visqueuse ou gélifiée ;

- la goutte intermédiaire contient un polymère et/ou un copolymère à base de silicone ;

25 - la goutte intermédiaire contient entre 60% et 90% d'une solution crosspolymère à base de silicone et entre 10% en masse et 40% en masse de polydimethylsiloxane ;

- la goutte intermédiaire contient des particules solides, avantageusement des particules de nacre.

30 L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre, donnée uniquement à titre d'exemple, et faite en se référant aux dessins annexés, sur lesquels :

- la Figure 1 est une vue schématique, prise en coupe partielle d'un premier appareil de formation d'une série de capsules selon l'invention, lors d'un procédé de fabrication de cette série de capsules ;

35 - la Figure 2 est une vue analogue à la Figure 1 d'un deuxième appareil destiné à former une deuxième série de capsules selon l'invention ;

- la Figure 3 est une vue analogue à la Figure 1 d'un troisième appareil destiné à former une troisième série de capsules selon l'invention ;

- la Figure 4 est une vue analogue à la Figure 1 d'un quatrième appareil destiné à former une quatrième série de capsules selon l'invention ;

5 - la Figure 5 est une vue analogue à la Figure 1 d'un cinquième appareil destiné à former une cinquième série de capsules selon l'invention ;

- la Figure 6 est une vue analogue à la Figure 1 d'un sixième appareil destiné à former une sixième série de capsules selon l'invention ;

10 - la Figure 7 est un graphe illustrant les possibilités de réglage de débit dans la mise en œuvre des procédés de fabrication de séries de capsules selon l'invention.

Une première série 10 de capsules 12 selon l'invention est illustrée sur la Figure 1.

Chaque capsule 12 comprend un cœur 14 liquide et une enveloppe extérieure 16 gélifiée entourant la totalité de la surface extérieure du cœur liquide 14 pour retenir le cœur liquide 14, notamment lorsque la capsule est plongée dans un volume de gaz.

15 Dans cet exemple, chaque capsule 12 présente une forme sensiblement sphérique et un diamètre extérieur supérieur à 0,5 mm, avantageusement inférieur à 10 mm. Le diamètre de chaque capsule 12 est notamment compris entre 1 mm et 5 mm. Ce diamètre est mesuré avantageusement sur au moins sept capsules à l'aide du logiciel de traitement d'image « Image J », sur la base d'un cliché des capsules 12 pris en vue de
20 dessus avec un appareil photo numérique.

Les capsules 12 présentent en particulier une distribution monodisperse. A cet égard, la polydispersité en taille des capsules 12, mesurée par le coefficient de variation C_v constitué du rapport de l'écart type sur la moyenne est inférieur à 3%, et notamment compris entre 1% et 2%.

25 Ce rapport peut être mesuré par exemple sur la base des diamètres mesurés sur au moins sept capsules à l'aide du logiciel de traitement d'image « Image J », sur la base d'un cliché des capsules 12 pris en vue de dessus avec un appareil photo numérique.

Alternativement, la polydispersité en masse des capsules peut être calculée, sur la base d'au moins cinquante mesures de la masse de cinquante capsules 12 réalisée à
30 l'aide d'une balance de type Mettler-Toledo avec une précision de 0,1 mg.

Comme illustré par la Figure 1, le cœur 14 comporte une goutte intermédiaire 18 formée à base d'une phase intermédiaire et au moins une goutte interne 20 macroscopique disposée dans la goutte intermédiaire 18 et formée d'une phase interne substantiellement non miscible avec la phase intermédiaire.

35 Chaque capsule 20 présente une goutte intermédiaire 18 unique.

La phase intermédiaire est par exemple réalisée à base d'une solution aqueuse ou huileuse.

La viscosité en écoulement de la phase intermédiaire, mesurée dans les conditions mises en jeu lors de la formation des capsules 12, est sensiblement inférieure, par exemple au moins 5% inférieure à la viscosité de la première solution destinée à former l'enveloppe 16, comme on le verra plus bas.

Cette viscosité aux gradients de cisaillements caractéristiques des écoulements mises en jeu lors de la fabrication des capsules est par exemple mesurée à l'aide d'un rhéomètre à contrainte, ou déformation, imposée à la température de fabrication, 25 °C par exemple. Pour les mesures on utilisera une géométrie cône-plan de diamètre compris entre 10 et 50 mm, et un angle du cône de 2° maximum.

La goutte intermédiaire 18 est avantageusement liquide. Dans une variante, la goutte intermédiaire 18 est réalisée à base d'une phase intermédiaire thixotrope, qui est à l'état liquide et déstructuré lorsqu'elle s'écoule, mais qui est sensiblement solide ou gélifiée au repos.

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

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

Alternativement, la goutte intermédiaire 18 est gélifiée. Dans ce cas, la goutte intermédiaire 18 est par exemple formée par la gélification d'un produit gélifiant obtenu

par un changement de température, notamment par une diminution de température d'au moins 10°C. En variante, la gélification est obtenue en présence d'ions, d'autres molécules ou de certaines conditions de pH ou de force ionique.

La goutte intermédiaire 18 peut comprendre un ou plusieurs principes actifs cosmétiques, pharmaceutiques, ou comestibles. Dans une variante, la goutte intermédiaire 18 comprend un principe actif cosmétique tel que le hyaluronate de sodium ou d'autres molécules hydratantes/réparatrices, de vitamines, des enzymes, des actifs anti-rides, anti-âge, protecteurs/anti radicalaires, antioxydants, apaisants, adoucissants, anti irritants, tenseurs/lissants, émollients, amincissants, anti capitons, raffermissant, gainants, drainants, anti inflammatoires, dépigmentants, blanchissants, autobronzants, exfoliants, stimulant le renouvellement cellulaire ou stimulant la microcirculation cutanée, absorbants ou filtrants les UV, antipelliculaires.

Dans une autre variante, la goutte intermédiaire comprend un produit biologiquement actif choisi avantageusement parmi les anticoagulants, les anti-thrombogéniques, les agents anti-mitotiques, les agents anti-prolifération, antiadhésion, anti-migration, les promoteurs d'adhésion cellulaire, les facteurs de croissance, les molécules antiparasitaires, les anti-inflammatoires, les angiogéniques, les inhibiteurs de l'angiogenèse, les vitamines, les hormones, les protéines, les antifongiques, les molécules antimicrobiennes, les antiseptiques ou les antibiotiques.

La goutte intermédiaire 18 peut comprendre également des excipients, tels que des épaississants, ou des modificateurs de rhéologie. Ces épaississants sont par exemple des polymères, des cross-polymères, des microgels, des gommes ou des protéines, dont des polysaccharides, des celluloses, des polyosides, des polymères et co-polymères à base de silicone, des particules colloïdales (silice, argiles, latex...).

Des exemples de phase intermédiaire sont notamment des solutions contenant :

Exemple 1 de phase intermédiaire : 1% hyaluronate de sodium haut-poids moléculaire, 99% eau ultra pure.
Exemple 2 de phase intermédiaire : 2% lambda carraghénane, 98% eau ultra pure.
Exemple 3 de phase intermédiaire : 0,5% hyaluronate de sodium, 0,3% gellane, 2,2% principes actifs, 97% eau ultra pure.
Exemple 4 de phase intermédiaire : 100% d'une solution de crosspolymère à base de silicone dans du polydimethylsiloxane de faible viscosité (6 cst).

Le volume de la goutte intermédiaire 18 représente en particulier plus de 40% du volume total du cœur 14.

Ce volume est par exemple compris entre 2,5% et 80% du volume total du cœur.

Avantageusement, la goutte intermédiaire 18 est totalement interposée entre la ou chaque goutte interne 20 et l'enveloppe 16. Ainsi, la totalité de la surface interne de l'enveloppe 16 est au contact de la goutte intermédiaire 18, de sorte que la goutte intermédiaire 18 maintient la ou chaque goutte interne 20 totalement à l'écart de l'enveloppe 16.

Comme précisé plus haut, le cœur 14 contient au moins une goutte interne 20 dans la goutte intermédiaire 18, et avantageusement moins de vingt gouttes internes 20 disposées dans la goutte 18.

Ainsi, le nombre de gouttes internes 20 dans chaque goutte intermédiaire 18 est par exemple compris entre 2 et 20, et est notamment inférieur à 5, par exemple compris entre 1 et 4, et est notamment égal à 1, 2, 3 ou 4.

Les gouttes internes 20 sont macroscopiques. Ainsi, la dimension transversale maximale de chaque goutte 20, donnée par son diamètre lorsqu'elle est sphérique, est supérieur à 150 micromètres, et est notamment supérieur à 300 micromètres. Ces dimensions sont mesurées par la méthode décrite plus haut.

Le volume minimal d'au moins une goutte interne 20 est ainsi supérieur à 0,5% du volume du cœur 14.

La somme des volumes de la ou de chaque goutte interne 20 est ainsi compris entre 0,5% et 60% du volume total du cœur, notamment entre 1% et 30% du volume du cœur.

Dans l'exemple représenté sur la Figure 1, chaque capsule 12 comporte une seule goutte interne 20 de volume supérieur à 10% du volume du cœur et notamment compris entre 20% du volume du cœur et 80% du volume du cœur.

Chaque goutte interne 20 présente avantageusement une forme sphérique. En variante, la forme de la goutte interne 20 est différente d'une forme sphérique, par exemple elliptique ou lenticulaire.

La phase interne constituant les gouttes internes 20 est substantiellement immiscible avec la phase intermédiaire constituant les gouttes intermédiaires 18.

Lorsque la phase intermédiaire est aqueuse, la phase interne est huileuse, et à l'inverse lorsque la phase intermédiaire est huileuse, la phase interne est aqueuse.

La phase interne contient par exemple un premier produit choisi avantageusement parmi un produit biologiquement actif, un produit cosmétique ou un produit comestible propre à être consommé.

La phase interne est ainsi constituée de premier produit liquide pur, ou d'une solution du ou de chaque premier produit dans un solvant liquide, ou d'une dispersion telle qu'une émulsion ou une suspension de chaque premier produit dans un liquide.

Lorsque le premier produit est un produit biologiquement actif, il est choisi avantageusement parmi les anticoagulants, les anti-thrombogéniques, les agents anti-mitotiques, les agents anti-prolifération, antiadhésion, anti-migration, les promoteurs d'adhésion cellulaire, les facteurs de croissance, les molécules antiparasitaires, les anti-inflammatoires, les angiogéniques, les inhibiteurs de l'angiogenèse, les vitamines, les hormones, les protéines, les antifongiques, les molécules antimicrobiennes, les antiseptiques ou les antibiotiques. Il peut également s'agir d'un principe actif cosmétique tel que le hyaluronate de sodium ou d'autres molécules hydratantes/réparatrices, de vitamines, des enzymes, des actifs anti-rides, anti-âge, protecteurs/antiradicalaires, antioxydants, apaisants, adoucissants, anti irritants, tenseurs/lissants, émollients, amincissants, anti capitons, raffermissant, gainants, drainants, anti-inflammatoires, dépigmentants, blanchissants, autobronzants, exfoliants, stimulant le renouvellement cellulaire ou stimulant la microcirculation cutanée, absorbants ou filtrants les UV, antipelliculaires.

En variante, le cœur liquide 12 contient des agents réactifs tels que des protéines ou des réactifs destinés à former un bioréacteur, ou à former des cellules artificielles pour des implants.

Un produit cosmétique pouvant être contenu dans le cœur est par exemple cité dans la Directive 93/35/CEE du Conseil datée du 14 juin 1993. Ce produit est par exemple une crème, une émulsion, une lotion, un gel et une huile pour la peau (mains, visage, pieds, etc.), un fond de teint (liquide, pâte) une préparation pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels, etc.), un produit de soins capillaires (teintures capillaires et décolorants), un produit de nettoyage (lotions, poudres, shampoings), un produit d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles), un produit de coiffage (lotions, laques, brillantines), un produit pour le rasage (savons, mousses, lotions, etc.), un produit destiné à être appliqué sur les lèvres, un produit solaire, un produit de bronzage sans soleil, un produit permettant de blanchir la peau, un produit antirides.

Les produits comestibles propres à être consommés par un être humain ou par un animal sont avantageusement des purées de légumes ou de fruits telles que la purée de mangue, de la purée de poire, de la purée de coco, de la crème d'oignons, de poireaux, de carottes, ou d'autres préparations pouvant mélanger plusieurs fruits ou légumes. En variante, il s'agit d'huiles telles qu'une huile alimentaire, du type huile d'olive, huile de soja, huile de grains de raisin, huile de tournesol, ou toute autre huile extraite des végétaux.

La viscosité de la phase interne formant la goutte interne 20 est par exemple inférieure de 10% de la viscosité de la phase intermédiaire aux gradients de cisaillement

caractéristiques mis en jeu lors de le procédé de formation des gouttes, soit une viscosité d'environ 1000 mPa.s. Cette viscosité aux gradients de cisaillements caractéristiques des écoulements mises en jeu lors de la fabrication des capsules est par exemple mesurée à l'aide d'un rhéomètre à contrainte, ou déformation, imposée à la

5 température de fabrication, 25°C par exemple. Pour les mesures on utilisera une géométrie cône-plan de diamètre compris entre 10 et 50 mm, et un angle du cône de 2° maximum.

L'enveloppe gélifiée 16 est formée par une monocouche d'un matériau homogène.

L'enveloppe gélifiée 16 des capsules 12 selon l'invention comprend un gel

10 contenant de l'eau et au moins un polyélectrolyte réactif aux ions multivalents. Selon l'invention, l'enveloppe 16 peut contenir en outre un agent tensioactif.

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

15 contenant des ions multivalents tels que des ions d'un métal alcalino-terreux choisis par exemple parmi les ions calcium, les ions baryum, les ions magnésium.

Dans l'état liquide, les chaînes individuelles de polyélectrolyte sont sensiblement libres de s'écouler les unes par rapport aux autres. Une solution aqueuse de 2% en masse de polyélectrolyte présente alors un comportement purement visqueux aux

20 gradients de cisaillement caractéristiques du procédé de mise en forme. La viscosité de cette solution à cisaillement nul est entre 50 mPa.s et 10000 mPa.s avantageusement entre 3000 mPa.s et 7000 mPa.s, Cette viscosité aux gradients de cisaillements caractéristiques des écoulements mises en jeu lors de la fabrication des capsules est par exemple mesurée à l'aide d'un rhéomètre à contrainte, ou déformation, imposée à la

25 température de fabrication, 25°C par exemple. Pour les mesures on utilisera une géométrie cône-plan de diamètre compris entre 10 et 50 mm, et un angle du cône de 2° maximum.

Les chaînes individuelles de polyélectrolyte dans l'état liquide présentent avantageusement une masse molaire supérieure à 65000 g/moles.

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

30 l'écoulement. Ce seuil de contrainte est supérieur à 0,05 Pa. Le gel possède également un module d'élasticité non-nul et supérieur à 35 kPa.

Le gel tridimensionnel de polyélectrolyte contenu dans l'enveloppe 14 emprisonne de l'eau et l'agent tensioactif lorsqu'il est présent. La teneur massique du polyélectrolyte dans l'enveloppe 12 est par exemple comprise entre 0,5 % et 5 %.

Le polyélectrolyte est de préférence un polymère biocompatible inoffensif pour le corps humain. Il est par exemple produit biologiquement.

Avantageusement, il est choisi parmi les polysaccharides, polyélectrolytes de synthèse à base d'acrylates (polyacrylate de sodium, de lithium, de potassium ou d'ammonium, ou polyacrylamide), de polyélectrolytes de synthèse à base de sulfonates (poly(styrène sulfonate) de sodium, par exemple). Plus particulièrement, le polyélectrolyte est choisi parmi un alginat d'alcalino-terreux, tel qu'un alginat de sodium ou un alginat de potassium, une gellane ou une pectine.

Les alginates sont produits à partir d'algues brunes appelées « laminaires », désignées par le terme anglais « sea weed ».

De tels alginates présentent avantageusement une teneur en α -L-gulonate supérieure à environ 50%, de préférence supérieure à 55%, voire supérieure à 60%.

L'agent tensioactif est avantageusement un tensioactif anionique, un tensioactif nonionique, un tensioactif cationique ou un mélange de ceux-ci. La masse moléculaire de l'agent tensioactif est comprise entre 150 g/mol et 10000 g/mol, avantageusement entre 250 g/mol et 1500 g/mol.

Dans le cas où le tensioactif est un tensioactif anionique, il est par exemple choisi parmi un alkylsulfate, un alkyle sulfonate, un alkylarylsulfonate, un alkylphosphate alcalin, un dialkylsulfosuccinate, un sel d'alcalino-terreux d'acides gras saturés ou non. Ces tensioactifs présentent avantageusement au moins une chaîne hydrocarbonée hydrophobe présentant un nombre de carbones supérieur à 5, voire 10 et au moins un groupement anionique hydrophile, tel qu'un sulfate, un sulfonate ou un carboxylate lié à une extrémité de la chaîne hydrophobe.

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

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

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

Dans cet exemple, l'enveloppe 14 est constituée exclusivement de polyélectrolyte, d'agent tensioactif lorsqu'il est présent, et d'eau. La somme des teneurs massiques en polyélectrolyte, en agent tensioactif, et en eau est alors égale à 100%.

L'enveloppe 16 est fine. A cet effet, le rapport volumique R_v du volume du cœur 14 au volume de l'enveloppe 16 est supérieur à 2, et est notamment supérieur à 5. Ce rapport R_v est avantageusement inférieur à 50.

Le rapport R_v est par exemple compris entre 5 et 10.

Ainsi, l'épaisseur de l'enveloppe 16 est notamment inférieure à 0,3 mm, et est par exemple comprise entre 0,025 mm et 0,1 mm.

Comme illustré par la Figure 1, l'enveloppe 16 présente une tenue mécanique propre, notamment lorsqu'elle est disposée dans un liquide tel que de l'eau ou dans un gaz.

Ainsi, l'enveloppe 16 permet à la capsule 10 de résister à des contraintes en cisaillement et en compression. En particulier, la force maximale de résistance à la compression des capsules est avantageusement supérieure à 40 mN, notamment supérieure à 90 mN et peut dans certains cas être supérieure à 200 mN, par exemple comprise entre 400 mN et 600 mN.

Ainsi, pour une phase intermédiaire à base de carraghénanes, la force est de l'ordre de 50 mN, pour une phase intermédiaire à base de hyaluronate de sodium, la force peut être comprise entre 100 et 150 mN, pour une huile végétale, la force peut être par exemple comprise entre 150 et 200 mN et pour un crosspolymère, la force est comprise entre 400 et 600 mN.

Cette force maximale de résistance à la compression est mesurée par la méthode suivante.

On dépose la capsule sur une balance de précision à l'aide d'un piston qui avance à une vitesse contrôlée (de l'ordre de 2 millimètres/mn). La balance est reliée à un ordinateur avec un logiciel qui enregistre la masse en fonction du temps. La masse enregistrée augmente au fur et à mesure que le piston comprime la capsule jusqu'à ce que la capsule éclate.

La masse mesurée au maximum est multipliée par l'accélération de la pesanteur, pour obtenir la force correspondante.

Comme on l'a vu plus haut, l'enveloppe 16 recouvre totalement le cœur 14, de sorte que la goutte intermédiaire 18 et la ou chaque goutte interne 20 sont totalement confinées au sein de l'enveloppe 16.

La série 10 de capsules 12 est avantageusement fabriquée par un procédé mis en œuvre dans un appareil 30 représenté sur la Figure 1.

Comme illustré sur cette Figure, l'appareil 30 comprend une double enveloppe extérieure 32 et un conduit interne 34 disposé dans la double enveloppe 32 afin de co-extruder une série de corps 35 liquides. Chaque corps liquide 35 comporte une goutte intermédiaire 18 contenant au moins une goutte interne 20, la goutte intermédiaire 18 étant revêtue d'une pellicule 36 d'une première solution 38 de polyélectrolyte non gélifié destiné à former l'enveloppe 16 après gélification.

L'appareil 30 comporte en outre un ensemble de gélification de la pellicule 36, formé dans cet exemple par un bain de gélification 42, disposé sous la double enveloppe 32, à l'écart de celle-ci, et un bain de rinçage et de stockage (non représenté).

L'appareil 30 comprend en outre des moyens 44 d'amenée de première solution 36 dans la double enveloppe 32, des moyens 46 d'amenée de phase intermédiaire dans la double enveloppe 32 et des moyens 48 d'amenée de phase interne dans le conduit interne 34.

Dans cet exemple, la double enveloppe 32 comprend un tube extérieur 50 et un tube intermédiaire 52 disposés co-axialement dans le tube extérieur 50. Le tube extérieur 50 et le tube intérieur 52 délimitent entre eux une chambre annulaire 54 extérieure de circulation de la première solution 38. La chambre annulaire extérieure 54 est raccordée en amont aux moyens 44 d'amenée de première solution.

Le tube extérieur 50 et le tube intérieur 52 s'étendent suivant un axe vertical A-A'. Ils débouchent vers le bas par une ouverture 56 de formation de chaque corps liquide 35.

Le conduit interne 34 est disposé dans le tube intermédiaire 52. Dans cet exemple, le conduit interne 34 est monté co-axialement dans le tube 52 le long de l'axe A-A'. Il définit, avec le tube intermédiaire 52, une chambre annulaire intermédiaire 58 raccordée en amont aux moyens d'amenée 46 de phase intermédiaire.

Le conduit interne 34 délimite en outre intérieurement une lumière 59 de circulation de phase interne raccordée en amont aux moyens d'amenée 48 de phase interne.

Dans cet exemple, la lumière 59 du conduit 34 débouche par une ouverture aval 60 de distribution de phase interne qui est située sensiblement au même niveau que l'ouverture 56 de formation de gouttes.

L'angle formé par l'axe local du conduit interne 34, pris au niveau de l'ouverture aval 60 et du tube interne 52, pris au niveau de la même ouverture peut être compris entre 0° et 90°.

De même, la chambre annulaire intermédiaire 58 débouche au même niveau que l'ouverture 56.

Les moyens d'amenée 44, 46, 48 comportent chacun par exemple un pousse seringue, une pompe péristaltique ou un autre système générateur de pression contrôlant le débit comme par exemple un pot à pression couplé d'un débitmètre et d'un système de régulation du débit.

Un premier procédé de fabrication d'une série de capsules 12 selon l'invention, mis en œuvre dans l'appareil 30, va maintenant être décrit.

Le procédé comprend une étape de formation d'au moins une goutte 20 de phase interne dans la phase intermédiaire, puis une étape de formation d'un corps liquide 35 constitué d'une goutte intermédiaire 18 de phase intermédiaire enrobée d'une pellicule 36 de première solution 38 par coextrusion dans l'appareil 30.

Le procédé comprend ensuite une étape de chute du corps 35 à travers un volume d'air, et une étape de trempage du corps 35 dans le bain de gélification 42, suivie par une étape de rinçage/stockage dans un bain de rinçage.

Initialement, la première solution 38 contenant du polyélectrolyte à gélifier, la solution de phase intermédiaire, et la solution de phase interne sont préparées et sont introduites respectivement dans les moyens 44 d'amenée de première solution 38, dans les moyens 46 d'amenée de phase intermédiaire et dans les moyens 48 d'amenée de phase interne.

Puis, les moyens 44, 46, 48 sont activés pour convoyer en continu de la phase interne dans la lumière 59 du conduit 34, de la phase intermédiaire dans la chambre annulaire intermédiaire 58 et de la solution 38 de polyélectrolyte à gélifier dans la chambre annulaire extérieure 54.

Dans le premier procédé selon l'invention, tel qu'illustré par la Figure 1, la goutte 20 de phase interne présente dans la phase intermédiaire se forme en même temps que la goutte de phase intermédiaire 18 couverte par la pellicule 36 de solution 38. Cette formation simultanée se déroule directement à la sortie de la double enveloppe 32, au niveau de l'ouverture 56.

Les débits respectifs de phase interne, de phase intermédiaire, et de solution de polyélectrolyte à gélifier sont choisis en fonction des dimensions respectives de la goutte interne 20, de la goutte externe 18 et de l'enveloppe 16 souhaitée et du nombre de gouttes internes 20 dans chaque goutte externe 18.

Ainsi, le réglage relatif et indépendant des débits amenés permet de régler l'épaisseur de l'enveloppe 16, et la taille relative de la première goutte 18 et de la ou de chaque deuxième goutte 20.

Au niveau de l'ouverture 56, un corps liquide 35 sensiblement sphérique constitué d'une goutte intermédiaire 18 contenant une goutte interne 20, couverte d'une pellicule de solution 38 se forme progressivement.

La pellicule 36 de solution 38 entoure totalement la goutte intermédiaire 20. En outre, le polyélectrolyte contenu dans la solution 38 est maintenu dans son état liquide non gélifié.

Lorsque le poids du corps 35 est supérieur à sa force de retenue par capillarité sur la double enveloppe 32, le corps 35 se détache de la double enveloppe 32 et tombe dans le bain de gélification 42 par gravité, à travers un volume d'air. La pellicule 36 de solution à gélifier 38 entre alors au contact de la solution gélifiante contenue dans le bain 42.

Au contact des ions multivalents provenant du réactif gélifiant, les chaînes individuelles de polyélectrolyte présentes dans la solution 38 se raccordent les unes aux autres pour former un réseau réticulé qui emprisonne de l'eau et éventuellement l'agent tensio-actif contenu dans la solution 38.

Une enveloppe gélifiée 16 telle que définie plus haut et propre à retenir le cœur liquide 14 est ainsi réalisée. L'enveloppe 16 présente une tenue mécanique propre, c'est-à-dire qu'elle est capable d'entourer totalement le cœur liquide 14 et de retenir le liquide présent dans ce cœur 14 pour l'empêcher de diffuser à travers l'enveloppe 16, même lorsque la capsule est disposée dans un gaz tel que l'air ambiant.

Ensuite, un autre corps 35 se forme à l'extrémité inférieure de la double enveloppe 32 et les étapes décrites précédemment sont reproduites pour ce corps 35.

Une fois la série 10 de capsules 12 formées, elles sont transférées dans le bain de rinçage en vue de leur stockage. Les capsules 12 ainsi formées stockent donc de manière étanche des composés divers comme des produits biologiquement actifs, des protéines, des produits cosmétiques ou des produits comestibles destinés à être consommés par un être humain ou un animal.

Lors de l'utilisation des capsules 12, l'enveloppe 16 est rompue par cisaillement, par écrasement mécanique, ou éventuellement par chélation des ions multivalents à l'aide d'un sel adapté tel que l'EDTA, dans le cas où on utilise des ions calcium pour former le gel de l'enveloppe. Cette rupture permet de récupérer à la fois la phase intermédiaire présente dans la goutte intermédiaire 18 et la phase interne présente dans la goutte interne 20.

Une variante d'appareil 30 est décrite sur la Figure 2. A la différence de l'appareil 30 décrit sur la Figure 1, l'extrémité inférieure du conduit interne 34 est disposée à l'écart axialement de l'extrémité inférieure du tube interne 52 et de l'ouverture 56, à l'intérieur du tube interne 52.

Ainsi, l'ouverture aval 60 est décalée axialement par rapport à l'ouverture de formation 56 des corps liquides 35.

En référence à la Figure 2, le retrait R du conduit interne 34 convoyant la phase intermédiaire dans le tube interne 52, c'est-à-dire la distance, prise le long de l'axe A-A', entre l'ouverture aval 60 et l'ouverture 56 de formation de gouttes est compris entre 10 fois et 1000 fois, par exemple entre 50 fois et 500 fois, le diamètre du conduit interne 34, pris au niveau de l'ouverture aval 60.

En outre, le tube interne 52 comporte un tronçon amont 70 muni d'une entrée amont 72 d'injection de phase intermédiaire et un tronçon aval 74 muni d'une entrée aval 76 d'injection de phase intermédiaire.

Le tronçon amont 70 présente une section inférieure à celle du tronçon aval 74. Il débouche dans le tronçon aval 74 le long de l'axe A-A'.

Le conduit interne 34 débouche dans le tronçon amont 70, en aval de l'entrée 72.

Un deuxième procédé de fabrication de capsules 12 à l'aide de l'appareil 30 illustré par la Figure 2 va maintenant être décrit.

Dans ce procédé, un jet axial continu 77 de phase interne est projeté dans la phase intermédiaire à partir du conduit interne 34 à travers la partie amont 70 et la partie aval 74 du tube intermédiaire 52 jusqu'à l'ouverture de formation de gouttes 56.

Comme dans le premier procédé décrit précédemment, les gouttes internes 20 sont formées simultanément avec les gouttes externes 18 destinées à les recevoir, à l'extrémité inférieure de la double enveloppe 32.

Dans le troisième procédé illustré sur la Figure 3, l'étape de formation des gouttes internes 20 se déroule au sein du tube interne 52, avant l'étape de formation des gouttes intermédiaires 18 et de chaque corps 35.

Dans ce procédé, un train de gouttes internes 20 est formé dans la phase intermédiaire à la sortie de l'ouverture aval 60. Les gouttes internes 20 s'écoulent au sein de la phase intermédiaire circulant dans le tube 52. Puis, au moins une goutte interne 20 est introduite dans chaque goutte intermédiaire 18 lors de la formation de la goutte intermédiaire 18 à la sortie de la chambre annulaire 54.

Dans l'exemple représenté sur la Figure 3, la série 10 de capsules 12 comporte une pluralité de gouttes internes 20 disposées dans chaque goutte intermédiaire 18.

Le nombre de gouttes internes 20 dans chaque goutte intermédiaire 18 est par exemple compris entre 2 et 20, et est notamment inférieur à 5 et par exemple égal à 2, 3 ou 4.

Dans cet exemple, toutes les gouttes internes 20 sont identiques en composition, comme en taille. En outre, le nombre de gouttes internes 20 par capsule 12 est identique pour toutes les capsules 12.

Dans la variante d'appareil 30 représentée sur la Figure 4, et contrairement aux appareils 30 représentés sur les Figures 2 et 3, le tube interne 52 comporte une entrée unique 72 d'amenée de la phase intermédiaire. L'ouverture aval 60 débouche en aval de l'entrée d'injection 72 de phase intermédiaire et en amont et à l'écart axialement de l'ouverture de formation 56.

L'appareil 30 représenté sur la Figure 5, diffère de celui représenté sur la Figure 3 en ce qu'il comporte deux conduits internes 34A, 34B distincts, raccordés respectivement en amont à un premier moyen 48A d'amenée d'une première phase interne et à un deuxième moyen d'amenée 48B d'une deuxième phase interne.

La première phase interne et la deuxième phase interne présentent avantageusement des compositions différentes.

Dans l'exemple représenté sur la Figure 5, les conduits 34A, 34B débouchent respectivement par des ouvertures aval 60A, 60B transversales par rapport à l'axe vertical A-A' du tube interne 52. Les ouvertures 60A, 60B sont avantageusement situées en regard l'une de l'autre.

En particulier, dans l'exemple représenté sur la Figure 5, les conduits 34A, 34B débouchent dans le tronçon amont 70 perpendiculairement à l'axe de circulation de la phase intermédiaire dans le tronçon amont 70.

Ainsi, dans le procédé mis en œuvre à l'aide de l'installation décrite sur la Figure 5, l'étape de formation des gouttes internes comporte la formation de deux trains de gouttes internes 20A, 20B respectives contenant respectivement de la première phase interne et de la deuxième phase interne.

Les trains de gouttes 20A, 20B circulent alors dans la phase intermédiaire à travers le tube interne 52 jusqu'à l'ouverture de formation de gouttes 56.

Puis, au moins une première goutte interne 20A formée de première phase interne et au moins une goutte intermédiaire 20B formée de deuxième phase interne sont introduites dans une goutte intermédiaire 18 en formation, pour former un corps liquide 35 tel qu'illustré sur la Figure 5.

Le corps liquide 35 forme, après son contact avec le bain de gélification 42, une capsule 12.

La capsule 12 comporte une enveloppe 16 comme décrite précédemment, une goutte intermédiaire 18, au moins une goutte interne 20A contenant la première phase interne et au moins une goutte interne 20B contenant la deuxième phase interne, les

gouttes 20A, 20B étant disposées dans la goutte intermédiaire 18. Dans l'exemple particulier représenté sur la Figure 5, chaque capsule 12 comporte deux gouttes 20A et deux gouttes 20B.

On notera que le nombre de gouttes internes 20A, 20B dans chaque capsule est identique.

Un autre appareil 30 est illustré par la Figure 6. A la différence de l'appareil 30 illustré par la Figure 5, le tube 52 interne dans lequel circule la phase intermédiaire comporte deux tronçons amont 70A, 70B qui convergent dans le tronçon aval 72. Chaque tronçon amont 70A, 70B comporte un conduit d'injection respectif 34A, 34B pour la formation de gouttes internes 20A, 20B.

Chacun des tronçons amont 70A, 70B comporte une entrée amont 72A, 72B d'injection de phase intermédiaire.

Dans cet exemple, les conduits internes 34A, 34B présentent chacun une ouverture aval 60A, 60B qui débouche en aval de l'entrée amont 72A, 72B.

Par ailleurs, dans l'exemple représenté sur la Figure 6, le conduit interne 34B est muni d'un tubage intérieur 80 d'injection d'une troisième phase intérieure, qui est disposé dans le conduit interne 34B.

Le tubage intérieur 80 débouche en amont de l'ouverture 60A. Il permet ainsi la formation de gouttelettes de troisième phase intérieure au sein de la deuxième phase interne. Ainsi, les gouttes internes 20B formées à la sortie 60B comportent un noyau 82 de troisième phase intérieure et une écorce 83 de deuxième phase interne.

Les tronçons amont 70A, 70B convergent dans le tronçon aval 74 au sein d'un module de mélange 84 formant un raccord.

Dans l'exemple représenté sur la Figure 6, l'appareil 30 est par ailleurs modulaire. Il comporte ainsi avantageusement, d'amont en aval dans le premier tronçon 70A, un module 86A de formation des gouttes internes 20A et un module 88A de connexion raccordé au module 84 de mélange.

L'appareil 30 comporte en outre dans le deuxième tronçon 70B un module 90 d'injection d'un réactif, disposé en aval d'un module de formation de gouttes 86B, et un module de réacteur 92, disposé en aval du module d'injection 90 et connecté au module de mélange 84.

Le module d'injection 90 comporte une conduite 93 d'injection du produit réactif, la conduite 93 débouchant dans un passage de circulation de la phase intermédiaire en amont du module de réacteur 92.

Le module de réacteur 92 est propre à déclencher une réaction chimique dans la phase intermédiaire, ou dans les gouttes 20B. Il comporte par exemple des moyens de

chauffage ou des moyens de refroidissement de la phase intermédiaire, des moyens d'exposition de la phase intermédiaire à une lumière de longueur d'onde particulière, telle qu'une lumière UV ou infra rouge ou d'autres moyens de réaction.

Le tronçon aval 74 comporte, d'amont en aval, un module de connexion 88B, un module 96 de concentration ou de dilution et un autre module de connexion 88C. Il comporte en outre un module de dépôt de la pellicule 36 de solution 38 sur les gouttes intermédiaires 38 comportant la double enveloppe 32.

Le module de connexion 88B est placé à la sortie du module de mélange 84.

Le module de concentration/dilution 90 comporte des piquages 98 pour injecter ou retirer de la phase intermédiaire hors du passage de circulation de phase intermédiaire afin d'adapter la dilution des gouttes internes 20A, 20B dans la phase intermédiaire.

Il est à noter que la structure particulière des modules de la Figure 6 peut être modifiée. Ainsi, le module de réaction 92 et le module d'injection 90 peuvent être disposés dans le tronçon aval 70 et le module de concentration/dilution 92 peut être disposé dans l'un des tronçons amont 70A, 70B.

Par ailleurs, lorsqu'un seul type de gouttes internes 20 est disposé dans chaque goutte externe 18, le dispositif 30 peut comprendre un tronçon amont 70 unique, le module de réacteur 92 et le module d'injection 90 étant alors disposés soit dans le tronçon amont 70, soit dans le tronçon aval 72.

Le procédé de formation de capsules 12 à l'aide de l'appareil 30 représenté sur la Figure 6 va maintenant être décrit.

Comme décrit précédemment, des premières gouttes 20A et des deuxièmes gouttes 20B sont formées respectivement à la sortie des conduits internes 34A, 34B. Ainsi, un train de premières gouttes 20A et un train de deuxièmes gouttes 20B circulent respectivement dans le premier tronçon amont 70A et dans le deuxième tronçon amont 70B, au sein de la phase intermédiaire.

Puis, les premières gouttes 20A et les deuxièmes gouttes 20B se mélangent dans le module 84 pour former un train de gouttes internes 20A, 20B comportant une alternance de gouttes 20A et de gouttes 20B.

Les gouttes 20A, 20B circulent alors dans le tronçon aval 74 jusqu'à l'ouverture 56 où elles sont introduites dans une goutte externe 18.

Comme décrit précédemment, la goutte externe 18 contenant au moins une goutte interne 20A et au moins une goutte interne 20B est recouverte d'une pellicule 36 de solution 38 pour former un corps liquide 35. Le corps 35 se détache de l'ouverture 56 et tombe par gravité à travers un volume d'air dans le bain de gélification 42.

Les capsules 12 ainsi obtenues comportent donc une enveloppe 14, une goutte interne 20A et une goutte interne 20B dans une goutte externe 18.

Par ailleurs, dans le procédé particulier décrit sur la Figure 6, la troisième phase intérieure 80 est injectée dans la deuxième phase interne par l'intermédiaire du tubage interne 80, pour former des gouttelettes de phase interne 82 entourées d'une écorce 83 de deuxième phase interne.

Par ailleurs, le réactif injecté par le conduit 94 est amené dans le module de réacteur 92 autour des gouttes 20B. Une réaction chimique est alors conduite au sein du module de réacteur 92, soit dans la phase intermédiaire, soit dans l'écorce 83 de deuxième phase interne sur les gouttelettes 82.

En outre, un débit calibré de phase intermédiaire peut être ajouté par l'intermédiaire d'au moins un piquage 98 dans le module 96 de concentration/dilution pour diminuer la concentration en gouttes internes 20A, 20B dans la phase intermédiaire. Alternativement, de la phase intermédiaire peut être retirée à travers au moins un piquage 98 pour augmenter la concentration en gouttes internes 20A, 20B dans la phase intermédiaire.

Dans une variante de capsules 12, chaque première goutte 20A contient un premier produit susceptible de réagir avec un deuxième produit contenu dans la deuxième goutte 20B. Ainsi, tant que la capsule 12 est intacte, le premier produit reste confiné à l'écart du deuxième produit dans la phase intermédiaire. Une fois l'enveloppe 16 rompue, le premier produit peut entrer en contact avec le deuxième produit.

Comme on l'a vu plus haut, le réglage des différents débits de fluides injectés par les moyens d'amenée 44 à 48 permet de régler à la fois, la taille des capsules 10, l'épaisseur relative de l'enveloppe 16 par rapport au cœur 14, et le nombre de gouttes internes 20 dans la goutte externe 18.

Dans ce dernier cas, et comme illustré par la Figure 7, il est possible d'établir une courbe 100 illustrant la fréquence F de formation de gouttes externes 18 contenant des gouttes internes 20 en fonction du débit total Q_{TOT} injecté par les moyens 44, 46, 48.

En référence à l'appareil représenté sur la Figure 2 ou 3, les courbes 102A, 102B, 102C représentent quant à elles la fréquence de formation de gouttes internes 20 en fonction du débit de phase intermédiaire injecté par l'entrée d'injection amont 72. Ainsi, pour former des capsules 12 comprenant chacune une goutte externe 18 munie d'une seule goutte interne 20, il est possible de se placer aux intersections 106 entre les courbes 102A, 102B, 102C et la courbe 100.

Par ailleurs, une courbe 104 représentant un nombre entier N fois la fréquence de formation de gouttes intermédiaires 18 représentée sur la courbe 100 peut être calculée.

Pour obtenir un nombre N de gouttes internes 20 dans chaque goutte externe 18, il suffit de se placer à l'intersection entre la courbe 104 et chacune des courbes 102A, 102B, 102C.

Alternativement, à partir d'un point 108 sur l'une des courbes 102A, 102B, 102C, il est possible dans le dispositif de la Figure 3 d'injecter de la phase intermédiaire par l'entrée aval 74 pour diluer les gouttes internes et atteindre le point B correspondant à la formation de N gouttes internes par gouttes intermédiaires 18.

Les courbes 100 et 102A à 102C peuvent être établies pour chaque appareil 30, en fonction de chaque phase interne, phase intermédiaire et phase externe afin de contrôler la structure de chaque capsule 12.

Dans une autre variante, chaque goutte interne 20 peut comprendre une pluralité de niveaux de gouttelettes internes, comme cela est décrit partiellement sur la Figure 6.

Dans une autre variante, il est possible de contrôler de manière active la fréquence de formation des gouttes internes 20A, 20B, en fonction de la fréquence de formation des gouttes externes 18. Ce contrôle peut être effectué notamment par l'utilisation d'électrovannes, pour contrôler le ou chaque débit d'injection de la phase interne, et pour éventuellement stopper l'injection de phase interne. Il est par ailleurs possible d'utiliser des impulsions de pression pour contrôler la formation des gouttes internes 20 ou de perturbations contrôlées pour déclencher la formation des différentes gouttes.

Des exemples de compositions de phase interne, de phase intermédiaire, de solution de polyélectrolyte en vue de la mise en œuvre de formation de séries 10 de capsules 12 selon l'invention sont décrits dans les tableaux ci-dessous.

EXEMPLE 1

Phase interne					
Débit (ml/hr/buse)	0,25			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Huile de jojoba		99%	solvant	1,17%	1,06%
Colorant rouge		1%	colorant	0,01%	0,01%

Phase intermédiaire					
Débit				%massique	

22

(ml/hr/buse)					
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		98,0%	solvant	96,85%	87,57%
Carraghénane		2%	épaississant	1,98%	1,79%

Solution de polyélectrolyte					
Débit (ml/hr/buse)	2,25			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		97,9%	solvant	-	9,37%
Alginate de sodium		1%	Agent de gélification	-	0,19%
Dodecyl sulfate de sodium			Tensio-actif	-	0,01%

EXEMPLE 2

Phase interne					
Débit (ml/hr/buse)	0,25			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Huile de jojoba		99%	solvant	5,75%	5,15%
Colorant rouge		1%	colorant	0,05%	0,04%

5

Phase intermédiaire					
Débit (ml/hr/buse)		32,5		%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		98,0%	solvant	93,26%	83,57%
Hyaluronate de sodium		2%	épaississant	0,94%	0,84%

Solution de polyélectrolyte					
Débit (ml/hr/buse)	4			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12

23

Eau		97,9%	solvant	-	10,17%
Alginate de sodium		2,0%	Agent de gélification	-	0,21%
Dodecyl sulfate de sodium		0,1%	Tensio-actif	-	0,01%

EXEMPLE 3

Phase interne					
Débit (ml/hr/buse)	2			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Huile de jojoba		99%	solvant	5,75%	5,15%
Colorant rouge		1%	colorant	0,05%	0,04%

Phase intermédiaire					
Débit (ml/hr/buse)	32,5			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		99,0%	solvant	3,26%	83,57%
Hyaluronate de sodium		1,0%	épaississant	0,94%	0,84%

Solution de polyélectrolyte					
Débit (ml/hr/buse)	4			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		97,9%	solvant	-	10,17%
Alginate de sodium		2,0%	Agent de gélification	-	0,21%
Dodecyl sulfate de sodium		0,1%	Tensio-actif	-	0,01%

5

EXEMPLE 4

Phase interne					
Débit	2			%massique	

24

(ml/hr/buse)					
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Huile de jojoba		99%	solvant	10,84%	9,75%
Colorant rouge		1%	colorant	0,09%	0,08%
Phase intermédiaire					
Débit (ml/hr/buse)	16,3			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		99,0%	solvant	88,18%	79,34%
Hyaluronate de sodium		1,0%	épaississant	0,89%	0,80%

Solution de polyélectrolyte					
Débit (ml/hr/buse)	2,04			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		97,9%	solvant	-	9,81%
Alginate de sodium		2,0%	Agent de gélification	-	0,20%
Dodecyl sulfate de sodium		0,1%	Tensio-actif	-	0,01%

5

EXEMPLE 5

Phase interne					
Débit (ml/hr/buse)	1			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Huile de jojoba		99%	solvant	4,51%	4,09%
Colorant rouge		1%	colorant	0,04%	0,03%

Phase interne 2					
-----------------	--	--	--	--	--

25

Débit (ml/hr/buse)	1			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Huile de jojoba		99%	solvant	4,51%	4,09%
Colorant rouge		1%	colorant	0,04%	1,73%

Phase intermédiaire					
Débit (ml/hr/buse)	21			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		98,0%	solvant	93,55%	84,87%
Carraghénane		2,0%	épaississant	1,91%	1,73%

Solution de polyélectrolyte					
Débit (ml/hr/buse)	2,25			%massique	
Ingrédient		% massique	fonction	Cœur 14	Capsule 12
Eau		97,9%	solvant	-	9,08%
Alginate de sodium		2,0%	Agent de gélification	-	0,19%
Dodecyl sulfate de sodium		0,1%	Tensio-actif	-	0,01%

5 Dans un mode de réalisation particulier, chaque capsule 12 de la série 10
comporte une goutte interne 20 liquide réalisée à base d'une phase interne aqueuse. La
phase interne comporte avantageusement un actif cosmétique hydrophile tel qu'un actif
antioxydant. La goutte intermédiaire 18 est réalisée à base d'une phase intermédiaire
10 huileuse, notamment contenant un polymère de silicone, tel qu'un copolymère à base de
silicone dans du polydiméthylsiloxane.

La teneur massique en solution de crosspolymère est par exemple comprise entre
60% et 90%, et la teneur massique en polydiméthylsiloxane est par exemple comprise
entre 40% et 10%.

15 La goutte intermédiaire 18 est avantageusement visqueuse ou gélifiée. Ainsi, la
goutte interne 20 est centrée par rapport à la goutte intermédiaire 18.

Chaque capsule 12 comporte avantageusement une seule goutte interne 20, la goutte interne 20 présentant un volume supérieur à 0,5% et avantageusement inférieur à 60% du volume du cœur.

Avantageusement, la goutte interne 20 comporte plus de 90% en masse d'actif cosmétique.

La goutte intermédiaire 18, en combinaison avec l'enveloppe gélifiée 16 s'oppose à la diffusion de l'actif cosmétique hors de la goutte interne 20 à travers la goutte intermédiaire 18 et l'enveloppe gélifiée 16.

Dans un autre mode de réalisation, la goutte intermédiaire 18 contient des particules solides telles que des particules de nacre.

On notera plus généralement que la goutte interne 20, comme la goutte intermédiaire 18 sont dépourvues de tensio-actif ou d'un solvant contenant de l'alcool.

Comme on peut le voir notamment sur la Figure 1, la procédé de fabrication des capsules 12 de la série 10 comporte la formation d'un corps liquide sensiblement sphérique 35, puis le détachement du corps 35 pour tomber dans un bain de gélification 42 par gravité, à travers un volume d'air, avant de former un autre corps 35. Le procédé de formation de capsules 12 est donc effectué goutte à goutte, et non de manière continue par séparation d'un jet.

REVENDEICATIONS

1.- Série (10) de capsules (12), chaque capsule (12) étant du type comprenant :

- un cœur (14) liquide,

- une enveloppe gélifiée (16) comprenant un polyélectrolyte gélifié encapsulant
5 totalement le cœur liquide (14) à sa périphérie, l'enveloppe gélifiée (16) étant propre à
retenir le cœur liquide (14) lorsque la capsule (12) est plongée dans un gaz ;

caractérisée en ce que le cœur liquide (14) comporte une goutte intermédiaire (18)
d'une phase intermédiaire, la phase intermédiaire étant placée au contact de l'enveloppe
gélifiée (16), et au moins une goutte interne (20) d'une phase interne disposée dans la
10 goutte intermédiaire (18), le rapport du volume du cœur (14) au volume de l'enveloppe
gélifiée (16) étant supérieur à 2, avantageusement étant inférieur à 50.

2. – Série de capsules (12) selon la revendication 1, caractérisée en ce que le
rapport du volume du cœur (14) au volume de l'enveloppe gélifiée (16) est compris entre
5 et 10.

15 3. - Série de capsules (12) selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en
ce que l'épaisseur de l'enveloppe gélifiée (16) est inférieure à 500 microns, et est
avantageusement supérieure à 10 microns.

4.- Série de capsules (12) selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisée en ce que chaque goutte interne (20) est disposée totalement à l'écart de
20 l'enveloppe gélifiée (16), la phase intermédiaire étant interposée entre la ou chaque
goutte interne (20) et l'enveloppe gélifiée (16).

5.- Série de capsules (12) selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisée en ce que la ou chaque goutte interne (20) présente un volume supérieur à
0,5% et avantageusement inférieur à 60% du volume du cœur (14).

25 6.- Série de capsules (12) selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisée en ce que la dimension transversale maximale de la ou de chaque goutte
interne (20) est supérieure à 150 micromètres avantageusement supérieure à 300
micromètres.

7.- Série de capsules (12) selon l'une quelconque des revendications précédentes,
30 caractérisée en ce que chaque capsule (12) comprend au moins deux gouttes internes
macroscopiques (20 ; 20A, 20B) disposées dans la goutte intermédiaire (18), chaque
goutte interne macroscopique (20 ; 20A, 20B) comprenant une phase interne, chaque
capsule (12) comprenant avantageusement moins de vingt gouttes internes
macroscopiques (20) disposées dans la phase intermédiaire, avantageusement moins de
35 cinq gouttes internes macroscopiques (20) disposées dans la phase intermédiaire,

avantageusement deux gouttes internes macroscopiques (20 ; 20A, 20B) disposées dans la phase intermédiaire.

8.- Série de capsules (12) selon la revendication 7, caractérisée en ce que chaque capsule (12) comporte au moins deux gouttes internes macroscopiques (20A, 20B) présentant des phases internes de compositions distinctes.

9.- Série de capsules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la phase intermédiaire est huileuse, la phase interne étant aqueuse, la goutte intermédiaire (18) étant avantageusement visqueuse ou gélifiée et comprenant notamment un polymère et/ou un copolymère à base de silicone.

10.- Procédé de fabrication d'une série de capsules (20), chaque capsule (12) comprenant un cœur liquide (14) et une enveloppe gélifiée (16) encapsulant totalement le cœur liquide (14), le procédé comprenant les étapes suivantes :

- convoyage séparé dans une double enveloppe (32) d'une phase interne destinée à former le cœur liquide (14) et d'une première solution (38) contenant un polyélectrolyte liquide propre à gélifier destiné à former l'enveloppe gélifiée (16) ;

- formation à la sortie de la double enveloppe (32) d'une série de corps liquides (35) comportant une goutte de phase intermédiaire (18) revêtue d'une pellicule périphérique (36) formée de première solution (38) ;

- détachement de chaque corps liquide (35) à l'écart de la double enveloppe (32) et chute de chaque corps liquide (35) dans un volume d'air ;

- immersion de chaque corps liquide (35) dans une solution gélifiante (42) contenant un réactif propre à réagir avec le polyélectrolyte de la pellicule (36) pour le faire passer d'un état liquide à un état gélifié et former l'enveloppe gélifiée (16) ;

- récupération des capsules (12) formées avec un rapport du volume du cœur (14) au volume de l'enveloppe (16) supérieur à 2, avantageusement inférieur à 50 ;

le procédé comprenant une étape de formation d'au moins une goutte interne macroscopique (20) d'une phase interne dans la phase intermédiaire, chaque corps liquide (35) formé à la sortie de la double enveloppe (32) comportant une goutte interne macroscopique (20) de phase interne disposée dans la phase intermédiaire.

11.- Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que chaque goutte intermédiaire (18) de phase intermédiaire formée à la sortie de la double enveloppe (32) comporte au moins deux gouttes internes (20 ; 20A, 20B) disposées dans la phase intermédiaire.

12.- Procédé selon l'une des revendications 10 ou 11, caractérisé en ce que l'étape de formation comporte l'injection de phase interne dans un courant de phase

intermédiaire circulant dans la double enveloppe (32) pour former les gouttes internes macroscopiques (20).

5 13.- Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'injection de la phase interne est réalisée à travers un conduit interne (34) disposé dans la double enveloppe, le conduit interne (34) débouchant avantageusement en retrait de la sortie de la double enveloppe (32).

14.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que la première solution (38) contient au moins un agent tensio-actif avant son contact avec la phase intermédiaire.

10 15.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisé en ce qu'il comporte le réglage du débit d'injection de phase interne dans la phase intermédiaire par rapport au débit d'injection de phase intermédiaire pour régler le nombre de gouttes internes macroscopiques (20) présentes dans chaque goutte intermédiaire (18) formée à la sortie de la double enveloppe (32).

15

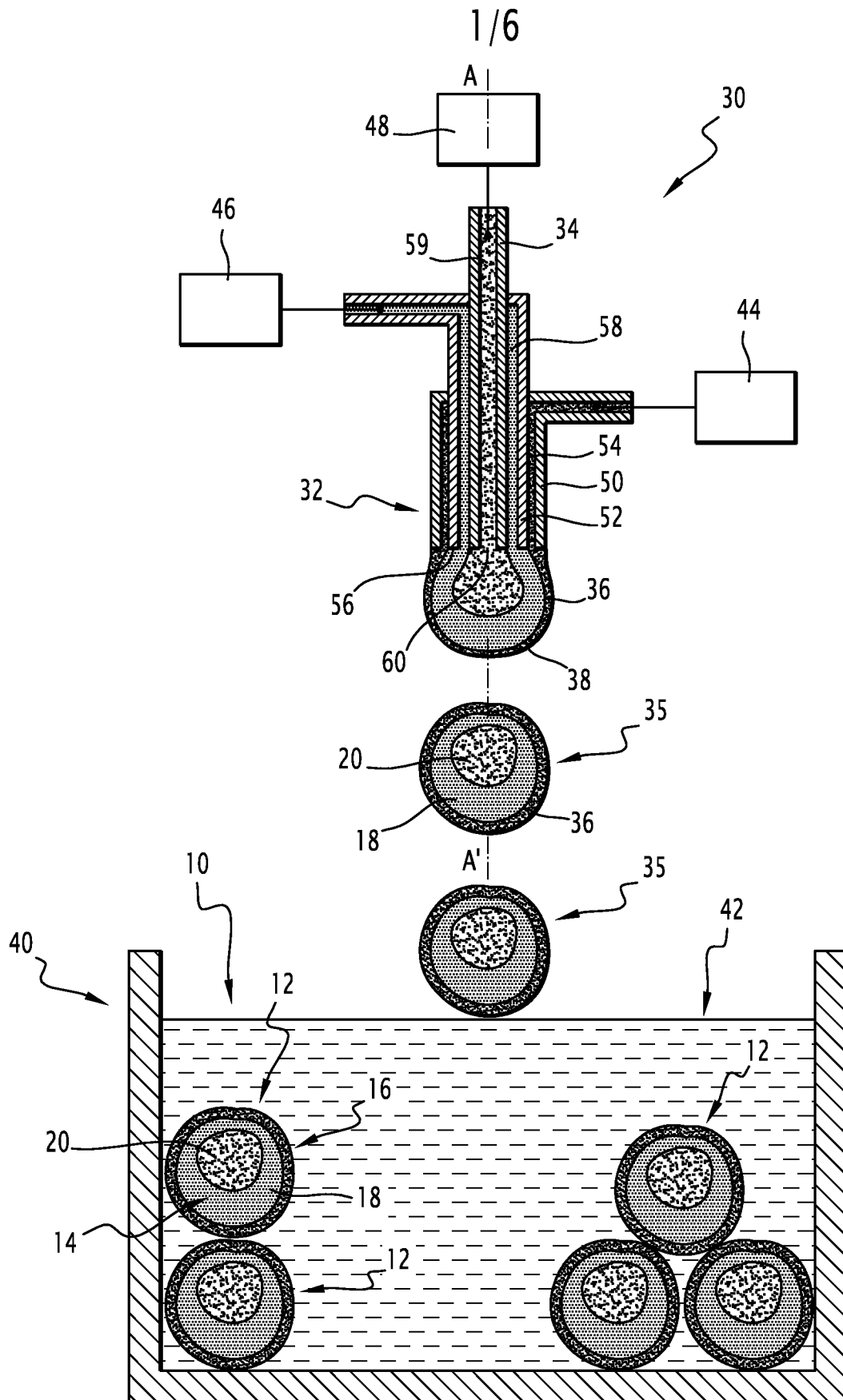
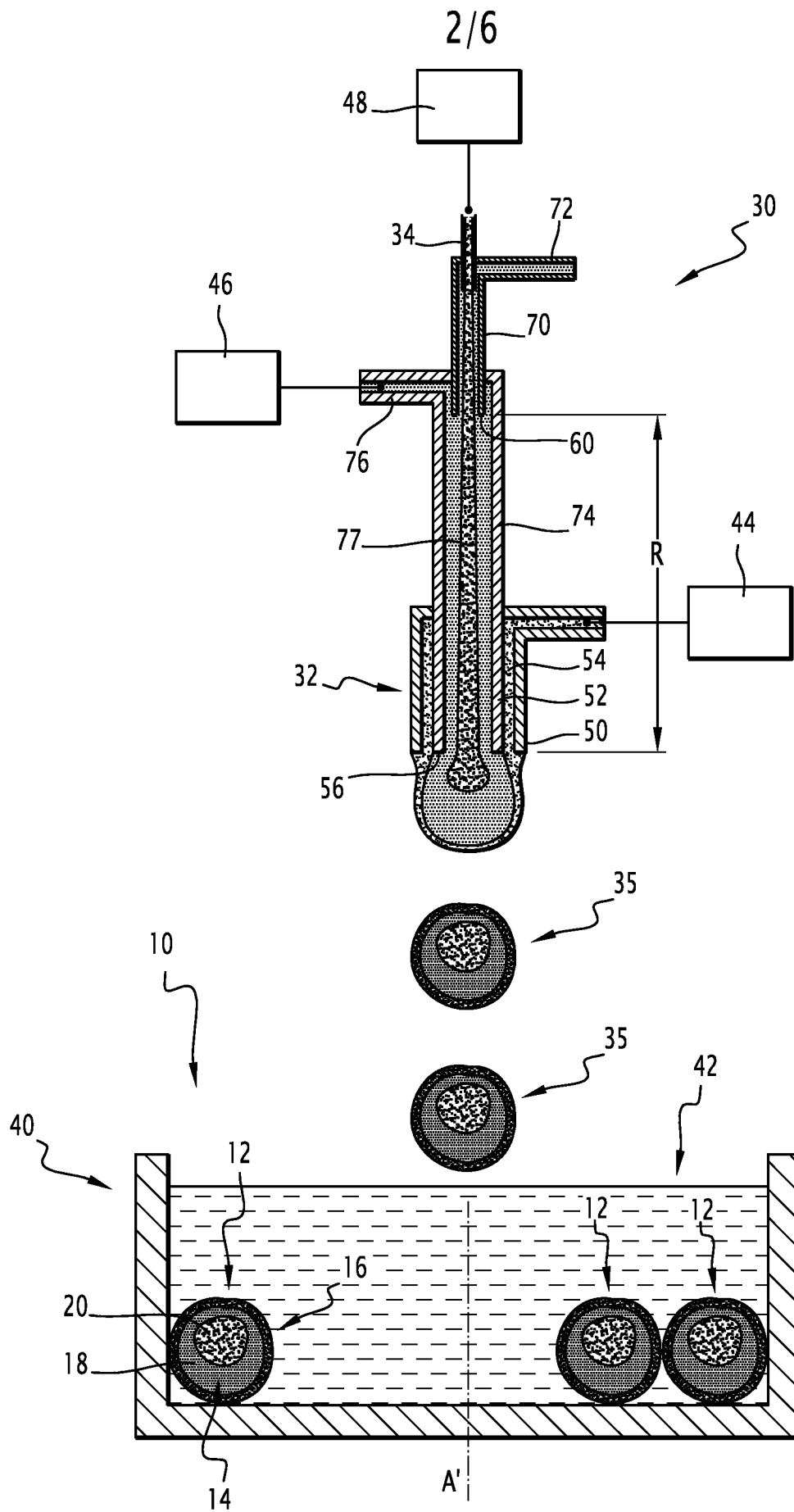
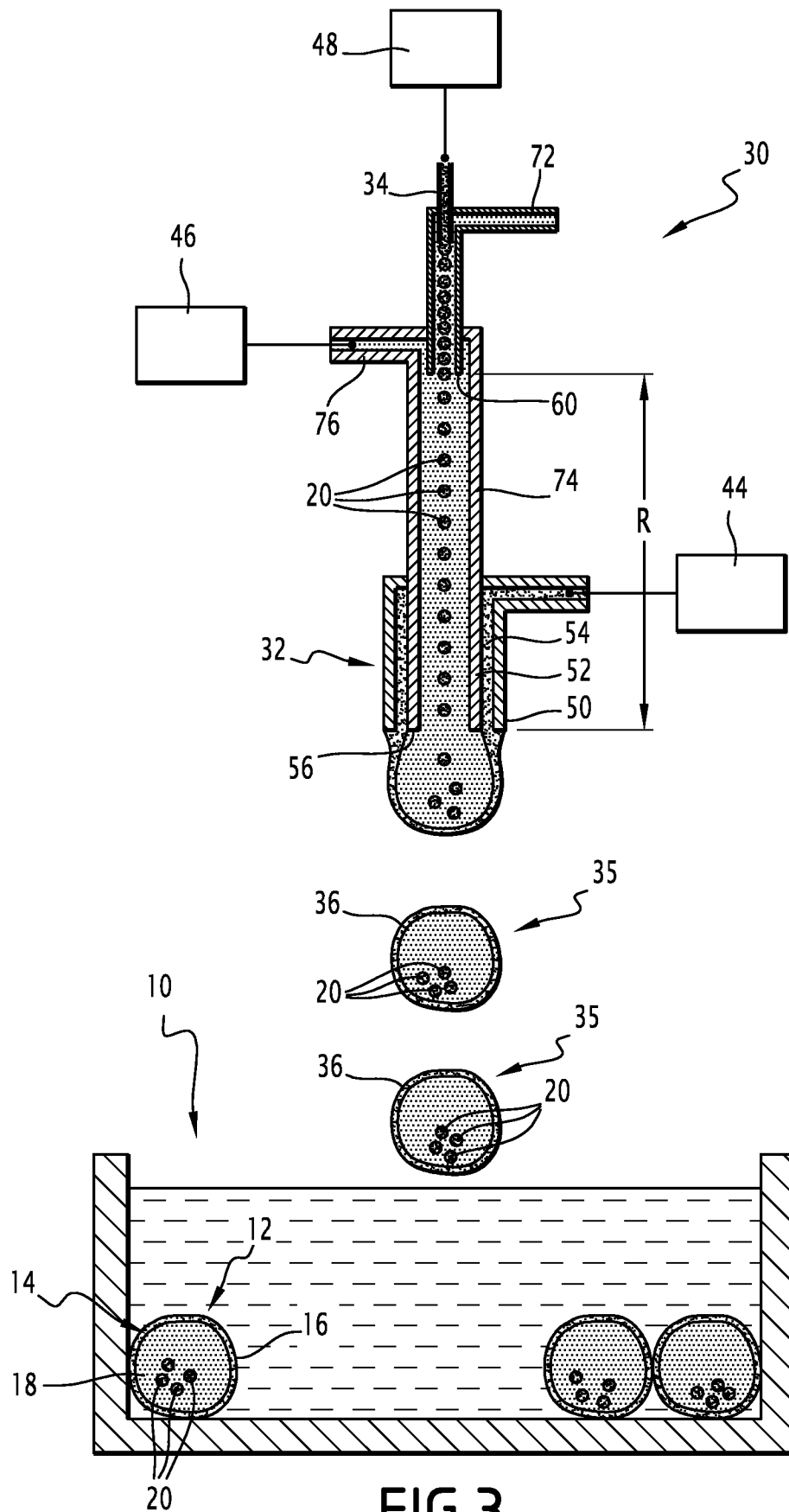


FIG.1



3/6



4/6

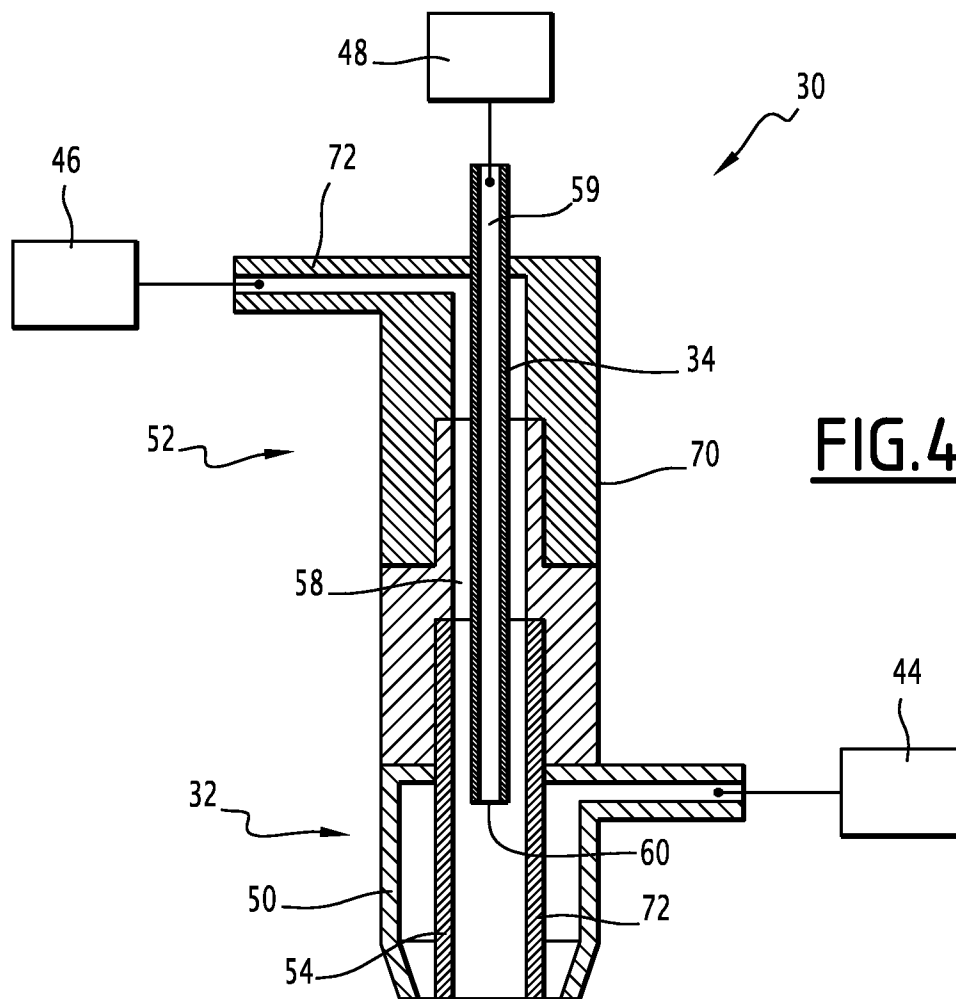


FIG. 4

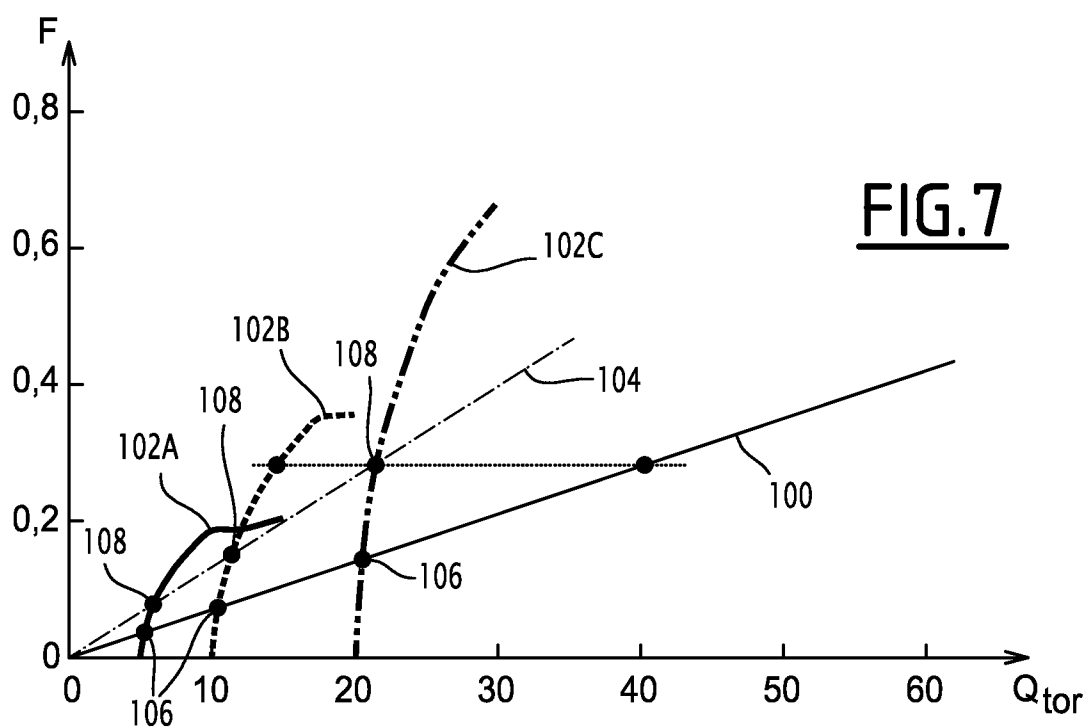


FIG. 7

5/6

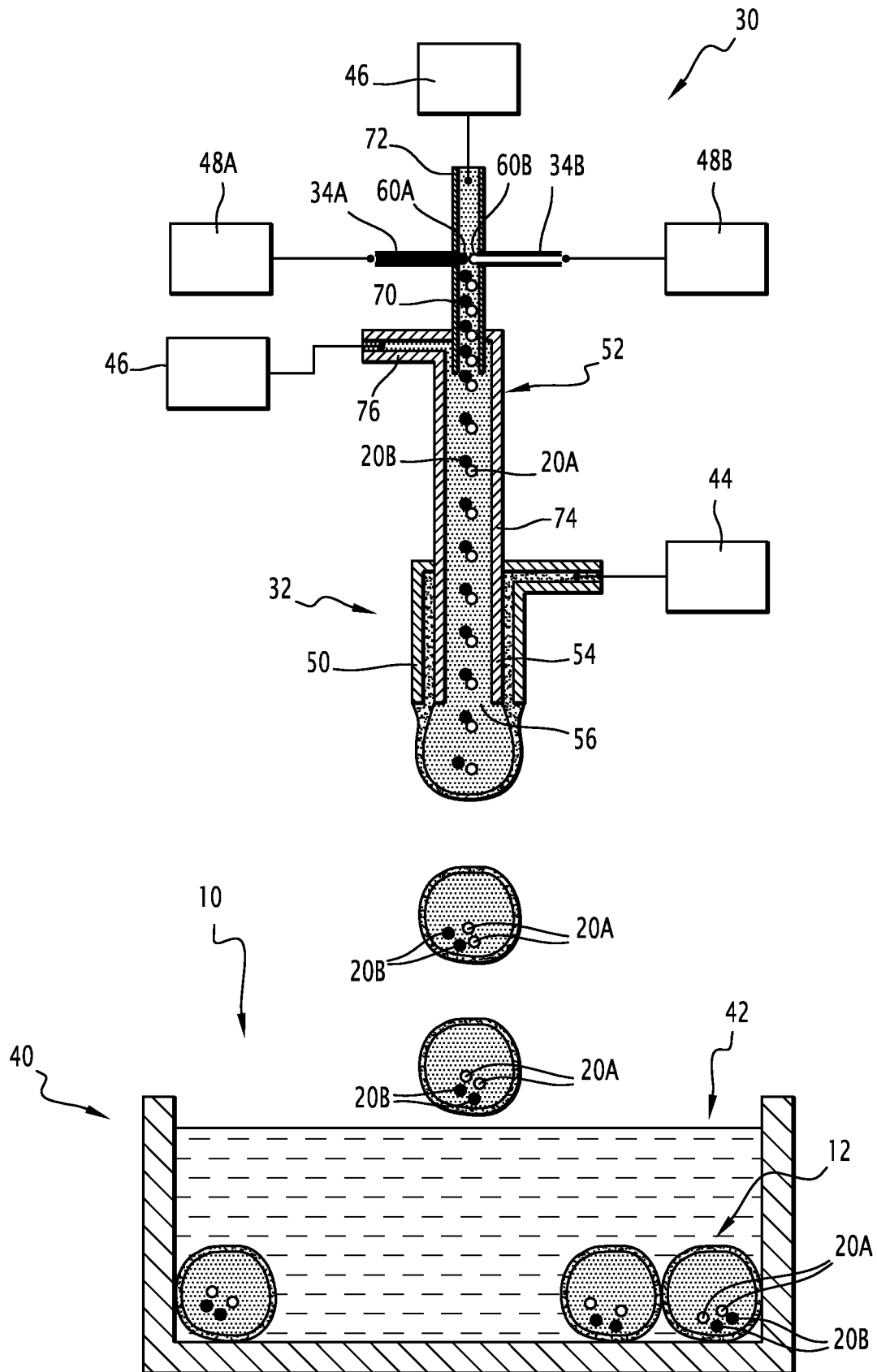
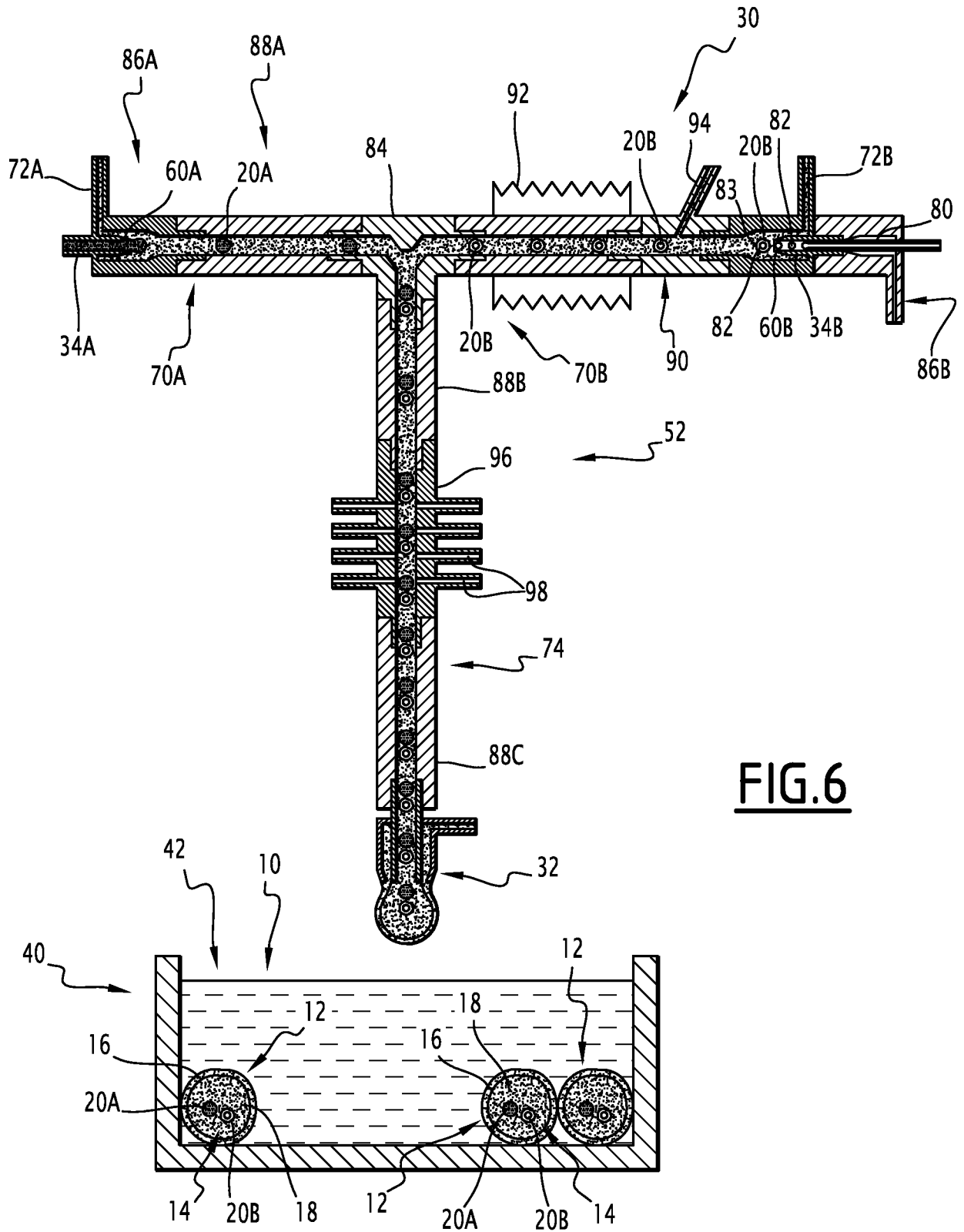


FIG.5

6/6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/074254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A23P1/04 A23L1/00 A61K9/16 A61K9/48
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A23P A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 525 731 A2 (MORISHITA JINTAN CO [JP]) 3 February 1993 (1993-02-03) page 2, line 47 - page 3, line 53; figure 1	1-15
X	----- WO 2009/089115 A1 (HORMEL FOOD CORP [US]; HENDRICKSON WILLIAM A [US]; FINNEY JOHN M [US];) 16 July 2009 (2009-07-16) paragraph [0047]; claims 1,3,21,33,42,43,58,; figures 3-6; table 1	1-9
X	----- WO 2004/041251 A1 (OCEAN NUTRITION CANADA LTD [CA]; YAN NIANXI [US]; JIN YULAI [CA]; MOUL) 21 May 2004 (2004-05-21)	1-8
Y	abstract; claims 1,2,5,7,14,16,24,25,31; figures 2-4; example 4 ----- -/--	10-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2012

Date of mailing of the international search report

10/04/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gaiser, Markus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/074254

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 599 639 A1 (UNIV RAMOT [IL]) 11 December 1987 (1987-12-11) page 5, line 8 - page 6, line 10; claims; figure 1 -----	10-15
X	WO 2008/060154 A1 (FRIESLAND BRANDS BV [NL]; POORTINGA ALBERT THIJIS [NL]; PRICKAERTS RAMO) 22 May 2008 (2008-05-22)	1-8
Y	claims 1,3,19-21, 25, 26; figures 3,4,8; example 3 -----	9-15
Y	WO 2010/063937 A1 (CAPSUM [FR]; BIBETTE JEROME [FR]; CHU LIANG-YIN [CN]; SANTANACH CARRER) 10 June 2010 (2010-06-10) cited in the application abstract; claims 1,8; figures -----	9-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/074254

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0525731	A2	03-02-1993	CA 2074873 A1	01-02-1993
			DE 69222591 D1	13-11-1997
			DE 69222591 T2	12-02-1998
			EP 0525731 A2	03-02-1993
			JP 3313124 B2	12-08-2002
			JP 5031352 A	09-02-1993
			US 5330835 A	19-07-1994

WO 2009089115	A1	16-07-2009	US 2011052680 A1	03-03-2011
			US 2011059164 A1	10-03-2011
			WO 2009089115 A1	16-07-2009
			WO 2009089117 A1	16-07-2009

WO 2004041251	A1	21-05-2004	AT 470436 T	15-06-2010
			AU 2003283101 A1	07-06-2004
			BR 0315977 A	20-09-2005
			CA 2471821 A1	21-05-2004
			CN 1731983 A	08-02-2006
			DK 1575561 T3	20-09-2010
			EP 1575561 A1	21-09-2005
			ES 2347045 T3	25-10-2010
			HK 1084054 A1	20-05-2010
			JP 4833553 B2	07-12-2011
			JP 2006506410 A	23-02-2006
			KR 20050084683 A	26-08-2005
			KR 20110112481 A	12-10-2011
			MX PA05004859 A	05-12-2005
			NZ 539777 A	29-02-2008
			US 2005067726 A1	31-03-2005
			US 2010092571 A1	15-04-2010
			US 2011111020 A1	12-05-2011
			WO 2004041251 A1	21-05-2004

FR 2599639	A1	11-12-1987	DE 3718934 A1	17-12-1987
			FR 2599639 A1	11-12-1987
			GB 2192171 A	06-01-1988
			JP 63146792 A	18-06-1988

WO 2008060154	A1	22-05-2008	EP 2094106 A1	02-09-2009
			NL 1032873 C2	19-05-2008
			US 2010086664 A1	08-04-2010
			WO 2008060154 A1	22-05-2008

WO 2010063937	A1	10-06-2010	CN 102300564 A	28-12-2011
			EP 2370066 A1	05-10-2011
			FR 2939012 A1	04-06-2010
			US 2012003285 A1	05-01-2012
			WO 2010063937 A1	10-06-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2011/074254

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A23P1/04 A23L1/00 A61K9/16 A61K9/48
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A23P A23L A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 525 731 A2 (MORISHITA JINTAN CO [JP]) 3 février 1993 (1993-02-03) page 2, ligne 47 - page 3, ligne 53; figure 1	1-15
X	----- WO 2009/089115 A1 (HORMEL FOOD CORP [US]; HENDRICKSON WILLIAM A [US]; FINNEY JOHN M [US];) 16 juillet 2009 (2009-07-16) alinéa [0047]; revendications 1,3,21,33,42,43,58,; figures 3-6; tableau 1	1-9
X	----- WO 2004/041251 A1 (OCEAN NUTRITION CANADA LTD [CA]; YAN NIANXI [US]; JIN YULAI [CA]; MOUL) 21 mai 2004 (2004-05-21)	1-8
Y	abrégé; revendications 1,2,5,7,14,16,24,25,31; figures 2-4; exemple 4	10-15
	----- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 mars 2012

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/04/2012

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gaiser, Markus

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2011/074254

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 599 639 A1 (UNIV RAMOT [IL]) 11 décembre 1987 (1987-12-11) page 5, ligne 8 - page 6, ligne 10; revendications; figure 1 -----	10-15
X	WO 2008/060154 A1 (FRIESLAND BRANDS BV [NL]; POORTINGA ALBERT THIJIS [NL]; PRICKAERTS RAMO) 22 mai 2008 (2008-05-22)	1-8
Y	revendications 1,3,19-21, 25, 26; figures 3,4,8; exemple 3 -----	9-15
Y	WO 2010/063937 A1 (CAPSUM [FR]; BIBETTE JEROME [FR]; CHU LIANG-YIN [CN]; SANTANACH CARRER) 10 juin 2010 (2010-06-10) cité dans la demande abrégé; revendications 1,8; figures -----	9-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2011/074254

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0525731	A2	03-02-1993	CA 2074873 A1	01-02-1993
			DE 69222591 D1	13-11-1997
			DE 69222591 T2	12-02-1998
			EP 0525731 A2	03-02-1993
			JP 3313124 B2	12-08-2002
			JP 5031352 A	09-02-1993
			US 5330835 A	19-07-1994

WO 2009089115	A1	16-07-2009	US 2011052680 A1	03-03-2011
			US 2011059164 A1	10-03-2011
			WO 2009089115 A1	16-07-2009
			WO 2009089117 A1	16-07-2009

WO 2004041251	A1	21-05-2004	AT 470436 T	15-06-2010
			AU 2003283101 A1	07-06-2004
			BR 0315977 A	20-09-2005
			CA 2471821 A1	21-05-2004
			CN 1731983 A	08-02-2006
			DK 1575561 T3	20-09-2010
			EP 1575561 A1	21-09-2005
			ES 2347045 T3	25-10-2010
			HK 1084054 A1	20-05-2010
			JP 4833553 B2	07-12-2011
			JP 2006506410 A	23-02-2006
			KR 20050084683 A	26-08-2005
			KR 20110112481 A	12-10-2011
			MX PA05004859 A	05-12-2005
			NZ 539777 A	29-02-2008
			US 2005067726 A1	31-03-2005
			US 2010092571 A1	15-04-2010
			US 2011111020 A1	12-05-2011
			WO 2004041251 A1	21-05-2004

FR 2599639	A1	11-12-1987	DE 3718934 A1	17-12-1987
			FR 2599639 A1	11-12-1987
			GB 2192171 A	06-01-1988
			JP 63146792 A	18-06-1988

WO 2008060154	A1	22-05-2008	EP 2094106 A1	02-09-2009
			NL 1032873 C2	19-05-2008
			US 2010086664 A1	08-04-2010
			WO 2008060154 A1	22-05-2008

WO 2010063937	A1	10-06-2010	CN 102300564 A	28-12-2011
			EP 2370066 A1	05-10-2011
			FR 2939012 A1	04-06-2010
			US 2012003285 A1	05-01-2012
			WO 2010063937 A1	10-06-2010
