

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/178752 A1

(43) Date de la publication internationale
5 décembre 2013 (05.12.2013)

WIPO | PCT

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/127 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2013/061192
- (22) Date de dépôt international :
30 mai 2013 (30.05.2013)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1255107 1 juin 2012 (01.06.2012) FR
61/654680 1 juin 2012 (01.06.2012) US
- (71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 route des Colles les Templiers, F-06410 Biot (FR).
- (72) Inventeur : DJEDOUR, Amel Safia; Résidence Le Clos des Orangers, 238 chemin des Âmes du Purgatoire, F-06600 Antibes (FR).
- (74) Mandataire : MARTIN-CHARBONNEAU, Virginie; Casalonga & Associates, 8 Avenue Percier, F-75008 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PA, 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, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : METHOD FOR PREPARING A DERMATOLOGICAL COMPOSITION INCLUDING OLEOSOMES

(54) Titre : PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION DERMATOLOGIQUE COMPRENANT DES OLÉOSOMES

(57) Abstract : The present invention relates to a method for producing an oil-in-water emulsion consisting of oil globules, the mean diameter of which is less than 500 nm and each of which is provided with a lamellar liquid crystal coating, and which are dispersed in an aqueous phase. Each oil globule is individually coated with a unilamellar or oligolamellar layer obtained from at least one lipophilic surfactant, at least one hydrophilic surfactant, and at least one separate anionic surfactant, characterized in that the number of steps in said method is no greater than 5, in that the temperatures used during the different steps are no higher than 75°C, and in that the method requires neither the use of a high-pressure homogenizer nor any pre-emulsification step.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à un procédé de fabrication d'une émulsion de type huile-dans-eau formée de globules huileux de diamètre moyen inférieur à 500nm, pourvus chacun d'un enrobage cristal liquide lamellaire et dispersés dans une phase aqueuse, chaque globule huileux étant unitairement enrobé d'une couche monolamellaire ou oligolamellaire obtenue à partir d'au moins un agent tensioactif lipophile, d'au moins un agent tensioactif hydrophile et d'au moins un tensioactif anionique distinct caractérisé en ce que le nombre d'étapes de ce procédé est inférieur ou égal à 5, que les températures mises en œuvre au cours des différentes étapes est au plus de 75°C et que ce procédé ne nécessite pas l'utilisation d'homogénéisateur haute pression et aucune étape de pré-émulsification.



WO 2013/178752 A1

Procédé de préparation d'une composition dermatologique comprenant des oléosomes

5

La présente invention se rapporte à un procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, comprenant des oléosomes dispersés dans une phase aqueuse.

10 Les compositions de type émulsion huile-dans-eau comprenant des globules liquides enrobés, également appelés oléosomes, sont connues notamment du brevet EP 0 641 557. Il s'agit d'émulsions de type huile-dans-eau, formées de globules liquides enrobés (oléosomes), pourvus chacun d'un enrobage cristal liquide lamellaire et dispersés dans une phase aqueuse.

15 Ces oléosomes permettent aussi bien l'encapsulation d'un principe actif lipophile dans les globules liquides, que la solubilisation ou la dispersion du principe actif dans la phase aqueuse externe.

Le procédé d'obtention de ces systèmes décrit dans l'art antérieur est particulier et
20 comprend :

- le chauffage des deux phases (grasse et aqueuse) à une température de 80 à 95°C ;
- la pré-émulsification des deux phases chauffées à l'aide d'un homogénéisateur pendant 30 minutes ;
- 25 • plusieurs passages successifs dans un Homogénéisateur Haute Pression (HHP) à 500 Bars ;
- le refroidissement de l'émulsion pendant environ 60 minutes ; et enfin
- l'addition de la phase aqueuse finale (par exemple un gel) et l'agitation à l'aide d'une turbine équipée d'une pale défloculeuse.

30

Or, un tel procédé particulier d'obtention de ces systèmes présente de nombreux inconvénients :

- il est complexe, long, met en œuvre de nombreuses étapes (chauffage, pré-émulsification, plusieurs passages successifs au HHP, refroidissement,
35 gélification, ce qui fait une moyenne de 7 étapes) et utilise des équipements différents pour chacune ;

- il nécessite un équipement particulier, i.e. l'Homogénéisateur Haute Pression (HHP), pour la formation des oléosomes au moment de l'émulsification ;
- les températures de chauffage sont élevées (80 à 95°C) avant le mélange des deux phases, ce qui exclut l'incorporation d'excipients et d'actifs sensibles à la chaleur.

5

De plus, les passages successifs du mélange au HHP sous pression entraînent une augmentation supplémentaire de la température du mélange, qu'il n'est pas possible de contrôler ; le procédé peut donc entraîner la dégradation du ou des principes actifs sensibles à la chaleur pouvant être introduits dans la composition. Cela constitue donc un facteur

10 limitant vis-à-vis des principes actifs et excipients utilisables.

Il existe donc un besoin pour un procédé de fabrication d'oléosomes simple à mettre en œuvre, facilement industrialisable et qui utilise les équipements de production conventionnels.

15

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est donc de concevoir un procédé de fabrication d'une composition stable comprenant des oléosomes, qui soit simple, facilement industrialisable, qui utilise des équipements conventionnels, qui mette en œuvre des températures inférieures à 75°C et qui soit ainsi adapté à l'incorporation d'excipients et /

20 ou de principes actifs sensibles à la chaleur.

La Demanderesse a donc, de façon surprenante, découvert qu'un procédé spécifique, n'utilisant pas d'HHP, permet l'obtention d'oléosomes stables.

25

La présente invention a donc pour objet un procédé de fabrication d'une émulsion de type huile-dans-eau formée de globules liquides et pourvus chacun d'un enrobage cristallin lamellaire et dispersés dans une phase aqueuse, chaque globule huileux étant unitairement enrobé d'une couche monolamellaire ou oligolamellaire obtenue à partir d'au moins un agent tensioactif lipophile, d'au moins un agent tensioactif hydrophile et d'au moins un tensioactif anionique distinct, comprenant les étapes suivantes :

30

a) mélanger, à une température d'au plus 75°C, de préférence comprise entre 65°C et 75°C, l'agent tensioactif lipophile, l'agent tensioactif hydrophile, le tensioactif anionique distinct et tous les ingrédients des globules liquides, afin d'obtenir un mélange homogène de phase grasse (A),

35

b) mélanger, à une température d'au plus 75°C, de préférence comprise entre 65°C et 75°C, tous les ingrédients de la phase aqueuse, afin d'obtenir un mélange homogène de phase aqueuse (B),

- c) verser la phase aqueuse (B) obtenue en b) sur la phase grasse (A) obtenue en a) sous agitation forte, afin d'obtenir une émulsion homogène,
d) refroidir l'émulsion homogène obtenue en c), sous agitation lente, jusqu'à ce que la température de l'émulsion soit inférieure ou égale à 50°C,

5 ledit procédé comportant un nombre d'étapes inférieur ou égal à 5.

Le procédé ne nécessite pas l'utilisation d'un homogénéisateur haute pression, ne présente pas d'étape de pré-émulsification et toute étape dudit procédé est effectuée à une température inférieure ou égale à 75°C.

10 Comme détaillé dans les exemples, le procédé selon l'invention est facilement industrialisable. En effet, différentes tailles de lot ont été réalisées (laboratoire, pilote et industriel), ce qui démontre que le procédé selon l'invention est à la fois robuste, reproductible et transposable aux différents équipements conventionnels utilisés habituellement, tels qu'un agitateur rotor-stator, une turbine d'agitation, une pale
15 défloculeuse, et un agitateur planétaire (râcleurs).

De préférence, l'étape de mélange a) se déroule à une température comprise entre 65°C et 75°C et l'étape de mélange b) se déroule à une température comprises entre 65°C et 75°C.

20 Le procédé selon l'invention présente ainsi les avantages suivants :

- il nécessite peu d'étapes de fabrication, environ 4 étapes. Il est donc plus rapide et plus facile à mettre en œuvre que les procédés de l'art antérieur, spécialement lors de la production industrielle ;
- il ne nécessite pas d'étape de pré-émulsification,
- 25 • il ne nécessite pas d'équipements particuliers, difficiles à transposer à l'échelle industrielle. La fabrication de lots de tailles différentes se fait grâce à l'utilisation d'équipements conventionnels classiquement utilisés dans l'industrie pharmaceutique ou cosmétique ;
- les températures de chauffage avant émulsification des deux phases sont d'au
30 maximum 70°C à 75°C. Cette température permet ainsi l'incorporation dans la composition d'excipients et/ou de principes actifs sensibles à la chaleur ;
- il n'entraîne pas d'augmentation sensible de la température lors de l'émulsification. Il permet donc un meilleur contrôle de la température et limite donc le risque d'échauffement non maîtrisé de la composition lors de la
35 fabrication, améliorant ainsi la stabilité de la composition,
- Enfin, il permet l'obtention d'oléosomes présentant un diamètre moyen inférieur à 800 nm, sans nécessiter l'utilisation d'un équipement particulier comme le HHP,

ni la mise en œuvre de forts cisaillements sous pression, ce qui limite donc les risques de déstabilisation ou de dégradation de la composition.

Typiquement, le procédé selon l'invention présente donc les caractéristiques suivantes :

- 5 - Il présente un nombre d'étape(s) inférieur ou égal à 5,
- Il utilise des températures de mélange d'au plus 75°C,
- Il ne nécessite pas d'étape de pré-émulsification,
- Il ne nécessite pas l'utilisation d'homogénéisateur haute pression. De préférence donc, il ne comprend aucune étape d'homogénéisation haute
- 10 pression.

Ainsi, le procédé selon l'invention limite les risques de déstabilisation ou de dégradation de la composition, i.e. il permet l'obtention d'une composition stable physiquement et chimiquement à 3 mois à température ambiante. Selon un mode de réalisation particulier,

15 l'invention vise l'utilisation du procédé pour la fabrication d'une composition comprenant au moins un excipient et/ou un principe actif thermosensible, c'est-à-dire se dégradant à des températures supérieures à 75°C.

En outre, le procédé selon l'invention permet d'obtenir des compositions pour lesquelles le rapport entre la phase aqueuse et la phase grasse (globules liquides enrobés) est le suivant:

20 % Phase grasse / (% phase grasse + % phase aqueuse) compris entre 0.40 et 0.55, de préférence comprise entre 0.45 et 0.50, de préférence égal à 0.48.

Composition obtenue par le procédé selon l'invention

25 La composition obtenue par le procédé selon l'invention peut être une composition pharmaceutique, notamment dermatologique ou une composition cosmétique C'est une émulsion huile-dans-eau, formée d'oléosomes dispersés dans une phase aqueuse.

Par oléosomes, on entend les globules liquides unitairement enrobés d'une couche cristal

30 liquide monolamellaire ou oligolamellaire obtenue à partir d'au moins un agent tensioactif lipophile, d'au moins un agent tensioactif hydrophile et d'au moins un tensioactif anionique distinct. Ces oléosomes sont dispersés dans la phase aqueuse (phase continue).

Les oléosomes sont à distinguer des nanosphères lipidiques. En effet, les oléosomes sont

35 des globules liquides enrobés par une enveloppe non polymérique solide à température ambiante (i.e. formée à partir d'au moins un agent tensioactif lipophile, d'au moins un agent tensioactif hydrophile et d'au moins un tensioactif anionique distinct), par opposition à des

nanosphères lipidiques qui sont des particules matricielles, i.e. dont la totalité de la masse est solide à température ambiante.

Les oléosomes (globules liquides enrobés) présentent un diamètre moyen inférieur à 800nm, de préférence inférieur à 600nm et plus particulièrement inférieur à 500nm. Le diamètre moyen des oléosomes et la distribution granulométrique peuvent être déterminés par DLS (Dynamic Light Scattering) au moyen d'un granulomètre de type Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments), comme cela est expliqué dans les exemples.

La composition peut en outre comprendre au moins un principe actif, qui peut être soit solubilisé dans les globules liquides, soit solubilisé dans la phase aqueuse continue, soit dispersé au sein de la composition. Par couche oligolamellaire, on entend une couche comprenant de 2 à 5 lamelles lipidiques.

La composition obtenue par le procédé selon l'invention est stable physiquement et chimiquement.

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

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

Par stabilité chimique selon l'invention, on entend une composition dans laquelle l'actif pharmaceutique ou cosmétique est stable chimiquement au cours du temps et ce quelle que soit la condition de température : 4°C, température ambiante, 40°C.

De préférence, l'agent tensioactif lipophile utilisé pour la formation des oléosomes présente une HLB comprise entre 2 et 5.

A titre d'agent tensioactif lipophile présentant une HLB comprise entre 2 et 5 utilisable selon l'invention, on citera les esters de sorbitane, tels que le monostéarate de sorbitane (HLB = 4.7) vendu sous le nom de Span® 60 par la société Croda, les esters de glycérol tel que le monostéarate de glycerol vendu sous le nom de Kolliwax® GMS II (HLB=3.8) par la société BASF, les sucroesters de basse HLB tel que le sucrose dilaurate vendu sous le nom de Surfhope® C-1205 (HLB=5) ou le sucrose tristéarate vendu sous le nom de Surfhope® C-1803 (HLB=3) par la société Gattefossé, ou encore le stéaryl éther polyoxyéthyléné comportant 2 motifs oxyéthylène (2 OE).

De préférence, l'agent tensioactif lipophile présentant une HLB comprise entre 2 et 5 est choisi parmi le distéarate de sucrose, le tristéarate de sucrose, le distéarate de diglycérile,

le tristéarate de tétraglycéryle, le décastéarate de décaglycéryle, le monostéarate de diglycérol, le monostéarate de sorbitane, le tristéarate de sorbitane, le monostéarate de 15 diéthylène glycol, l'ester de glycérol et d'acides palmitique et stéarique, le monostéarate polyoxyéthyléné comportant 2 motifs oxyéthylène (2 OE), le stéaryl éther polyoxyéthyléné comportant 2 motifs oxyéthylène (2 OE), le mono- et dibéhénate de glycéryle et le 5 tétrastéarate de pentaérythritol.

De préférence, l'agent tensioactif hydrophile utilisé pour la formation des oléosomes présente une HLB comprise entre 8 et 12.

10 On peut citer, à titre d'exemple non limitatif d'agent tensioactif hydrophile présentant une HLB entre 8 et 12, les esters de polyoxyéthylène glycol tel que le glycéryl stéarate and PEG 100 stéarate vendu sous le nom de Arlacel® 165 FL (HLB=11) par la société Croda , le PEG 6 Stéarate et PEG 32 stéarate vendu sous le nom de Tefose® 1500 (HLB= 10) par la société Gatefossé, les esters de sorbitane polyoxyéthyléné et les sucroesters de haut HLB 15 tel que le sucrose stéarate vendu sous le nom de Surfhope® C-1811 (HLB=11) par la société Gattefossé, ou encore le stéaryl éther polyoxyéthyléné comportant 10 motifs oxyéthylène.

De préférence, l'agent tensioactif hydrophile présentant une HLB comprise entre 8 et 12 est choisi parmi le monostéarate de sorbitane polyoxyéthyléné 4 OE (POE-4 sorbitan monostéarate ou polysorbate-61), le tristéarate de sorbitane polyoxyéthyléné 20 OE, le 20 monostéarate polyoxyéthyléné 8 OE, le monostéarate d'hexaglycéryle, le monostéarate polyoxyéthyléné 10 OE, le stéaryl éther polyoxyéthyléné 10 OE, le distéarate polyoxyéthyléné 12 OE et le distéarate de méthylglucose polyoxyéthyléné 20 OE.

Par tensioactif anionique distinct, on entend un tensioactif anionique différent de l'agent 25 tensioactif lipophile et de l'agent tensioactif hydrophile formant l'enrobage des oléosomes.

De préférence, le tensioactif anionique distinct est un acide gras ou un ester d'acide gras, ledit acide gras comprenant au moins une chaîne grasse saturée ayant plus de 12 atomes de carbone, de préférence entre 16 et 22.

30 Le tensioactif anionique distinct peut également être un lipide amphiphile ionique. Le lipide amphiphile ionique est de préférence choisi parmi le groupe comprenant les lipides anioniques neutralisés, les lipides amphotères et les dérivés alkylsulfoniques.

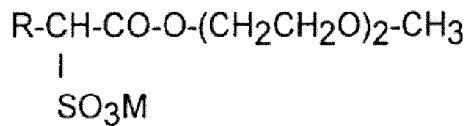
Les lipides anioniques neutralisés sont choisis en particulier parmi :

- 35 - les sels alcalins du dicétylphosphate, et en particulier les sels de sodium et de potassium ;
- les sels alcalins du dimyristylphosphate, et en particulier les sels de sodium et de potassium ;

- les sels alcalins du cholestérol sulfate, et en particulier le sel de sodium ;
 - les sels alcalins du cholestérol phosphate, et en particulier le sel de sodium ;
 - les sels monosodique et disodique des acides acylglutamiques, et en particulier les sels monosodique et disodique de l'acide N-stéaroylglutamique,
- 5 le sel de sodium de l'acide phosphatidique.

Les lipides amphotères sont choisis en particulier parmi les phospholipides et notamment la phosphatidyléthanolamine de soja pure.

- 10 Les dérivés alkylsulfoniques sont avantageusement les composés de formule :



dans laquelle R représente les radicaux C₁₆H₃₃ et C₁₈H₃₇ pris en mélange ou séparément et M est un métal alcalin, de préférence le sodium.

- 15 Plus préférentiellement, le tensioactif anionique distinct est choisi parmi l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'acide arachidique et l'acide béhénique. Il peut également être le stéaroyl glutamate de sodium, commercialisé sous la dénomination Eumulgin® SG par BASF ou Amisoft® HS 11 par Ajinomoto.
- 20 De préférence, les tensioactifs sont mélangés dans les proportions suivantes pour former les oléosomes :
- Tensioactif lipophile (HLB comprise entre 2 et 5) : 45-50% en poids du mélange ;
 - Tensioactif hydrophile (HLB comprise entre 8 et 12) : 30-35% en poids du mélange ; et
- 25 ○ Tensioactif anionique distinct : 20-25% en poids du mélange.

De préférence, la quantité totale de tensioactifs présents dans une composition obtenue par le procédé selon l'invention est comprise entre 3 et 4% en poids total de la composition.

- 30 Les globules liquides sont typiquement composés d'au moins un excipient huileux choisi parmi les esters de tocophérols, les acides gras polyéthoxylés, les triglycérides et huiles en contenant et les esters d'acides gras. Ils peuvent également comprendre un ou plusieurs corps gras liquides ou semi-liquides à température ambiante. Ces composés sont

notamment des huiles minérales, des huiles végétales, des huiles animales ou des huiles de silicone.

5 Par phase huileuse ou excipient huileux, on entend toute matière non miscible à l'eau d'origine, naturelle, animale ou synthétique.

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

Parmi les esters d'acide gras on peut citer à titre non limitatif le diisopropyl adipate, le cétostéaryl isononanoate.

Comme exemple d'huile minérale, on peut citer par exemple des huiles de paraffine de
15 différentes viscosités telles que le Primol® 352, le Marcol® 52, Marcol® 152 vendus par la société Esso.

Comme huile végétale, on peut citer l'huile d'amande douce, l'huile de coprah, l'huile de palme, l'huile de soja, l'huile de sésame, l'huile de tournesol.
20

Comme huile animale, on peut citer la lanoline, le squalène, l'huile de poisson, l'huile de vison avec comme dérivé le squalane vendu sous le nom Cosbiol® par la société Laserson.

Comme huile de silicone volatile ou non volatile, on peut citer des diméthicones comme les
25 produits vendus sous le nom de Q7-9120® Silicone Fluid de viscosité 20 cSt à 12500 cSt ou le produit vendu sous le nom ST-Cyclomethicone-5 NF® par la société Dow Corning.

De préférence, la composition selon l'invention présente un rapport entre la quantité totale de tensioactifs et la quantité totale de phase huileuse constituant les globules liquides
30 compris entre 10% et 25%. Avec un tel rapport, les oléosomes présentent une taille acceptable, avec un enrobage cristal liquide lamellaire autour des gouttelettes d'huile mono- ou oligo-lamellaire.

Les oléosomes sont dispersés dans une phase aqueuse, qui est la phase continue.
35

La phase aqueuse continue comprend de l'eau. Cette eau peut être de l'eau déminéralisée, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par

exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Nérès-les-Bains, l'eau d'Alleverd-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

L'eau peut être présente à une teneur comprise entre 25 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 50 et 90 % en poids.

10 La phase aqueuse peut comprendre également des agents humectants, préférentiellement des polyols sélectionnés parmi la glycérine, le propylène glycol, le dipropylène glycol, le pentylène glycol, la diglycérine ou le sorbitol.

15 La phase aqueuse peut comprendre également à l'état dissous un agent basique. Cet agent basique permet la neutralisation de l'acide gras présent dans les oléosomes en tant que tensioactif anionique distinct. Cet agent basique peut être la triéthanolamine, la soude, la lysine ou bien encore l'arginine.

20 La phase aqueuse peut également comprendre de manière optionnelle des conservateurs, utilisés seul en association afin de protéger efficacement les formules contre toute contamination bactérienne. Ces conservateurs utilisés préférentiellement dans l'invention sont l'acide benzoïque et le sorbate de potassium. Ils peuvent être utilisés à un taux de 0.01 à 5% et préférentiellement de 0.01 à 2%.

25 La phase aqueuse peut également comprendre de manière optionnelle des additifs parmi lesquels on peut citer les catégories suivantes seules ou en combinaison : des agents chélatants, des anti-oxydants, des agents apaisants et/ou anti-irritants, ou tout autre additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique et cosmétique permettant de conférer à la dite préparation des propriétés spécifiques.

30 La composition obtenue par le procédé selon l'invention peut comprendre au moins un actif pharmaceutique ou cosmétique. Ce principe actif peut être choisi parmi les rétinoïdes, l'acide glycyrrhétinique et le gluconate de zinc, seul ou en mélange.

35 Encore plus préférentiellement, le principe actif est choisi parmi les rétinoïdes.

Les rétinoïdes pouvant être utilisés dans le cadre de l'invention comprennent notamment l'acide tout-trans rétinoïque ou trétinoïne, l'acide 13-cis-rétinoïque ou isotrétinoïne, l'acitrétine, l'acide arotinoïque, le rétinol, l'adapalène, le tazarotène, le rétinaldéhyde, l'étrétinate et, les composés protégés dans la demande de brevet WO2006/066978 tel que

5 l'acide 3"-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4"-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'"]-terphenyl-4-carboxylique, les composés de la demande de brevet FR0512367 dont l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque ou l'un de ses énantiomères, les composés de la demande de brevet WO 05/56516 dont l'acide 4'-(4-isopropylamino-butoxy)-3'-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-

10 biphenyl-4-carboxylique, les composés de la demande de brevet PCT/EP04/014809 dont l'acide 4-{3-hydroxy-3-[4-(2-éthoxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl]-prop-1-ynyl}-benzoïque, les composés de la demande de brevet FR 2 861 069 dont l'acide 4-[2-(3-tert-butyl-4-diethylamino-phenyl)-2-hydroxyimino-ethoxy]-2-hydroxy-benzoïque. L'acide 3"-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4"-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'"]-terphenyl-

15 4-carboxylique tel que protégé dans la demande WO2006/066978 est particulièrement préféré.

Dans le cas où le principe actif est de type rétinoïde, le principe actif peut être présent en quantité comprise entre 0.00001 et 0.3% en poids par rapport au poids total de la

20 composition, de préférence de 0.0001 à 0.1% et de manière préférentielle, de 0.001% à 0.05% en poids par rapport au poids total de la composition. Dans un mode préféré, la composition obtenue selon le procédé de l'invention, comprend entre 0.001 et 0.05% d'acide 3"-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4"-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'"]-terphenyl-4-carboxylique, plus particulièrement entre 0.003 et 0.03 % en poids par rapport au poids total de la composition.

25

Dans un autre mode selon l'invention, l'homme de l'art définira les gammes de concentration en fonction de la nature des actifs et l'adaptera selon ses connaissances à l'utilisation préférée de la composition selon l'invention.

30 La composition obtenue par le procédé selon l'invention selon l'invention peut être incorporée dans un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, tel un gel, une solution ou une émulsion comme une crème ou une lotion, pouvant être pulvérisable ou non.

35 Lorsque le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est un gel, la composition selon l'invention est dispersée dans une phase hydrophile qui comprend au moins un agent gélifiant. Cet agent gélifiant peut être un dérivé cellulosique choisi parmi les

gélifiants cellulosiques semi-synthétiques, tels que la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose commercialisés par la société Colorcon sous le nom de Methocel® (par exemple : Methocel® E4M), l'hydroxyéthylcellulose commercialisés par la société Ashland sous le nom de Natrosol® (par exemple : Natrosol® 250 HHX), la carboxyméthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, et l'hydroxypropylcellulose, pris seuls ou en mélange. . L'agent gélifiant peut également être choisi parmi les gommes naturelles comme la gomme de tragacathe, la gomme de guar, la gomme d'acacia, la gomme arabique, la gomme xanthane, l'amidon et ses dérivés, les copolymères d'acide polyacrylique comme par exemple les carbomers commercialisés par la société Lubrizol (i.e. Carbomer® 980) et de méthylmethacrylate, les carboxyvinyl polymères, les polyvinyl pyrrolidones et leurs dérivés, les polyvinyl alcools, les biopolymères tels que l'alginate de sodium, la pectine, la dextrine, le chitosan, le hyaluronate de sodium et leurs dérivés pris seuls ou en mélange, L'agent gélifiant peut également être choisi parmi le composé Sepigel® 305 constitué d'un mélange polyacrylamide / isoparaffine en C13-C14/ laureth-7, ou le Simulgel® 600PHA ou Sepineo® P600, à savoir le sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère/ isohexadecane/polysorbate 80, ces deux produits étant commercialisés par la société Seppic.

L'agent gélifiant est utilisé notamment à une concentration comprise entre 0,1 et 10% en poids, de préférence entre 0,1 et 4% en poids par rapport au poids total de la composition.

Lorsque le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est une solution, la composition selon l'invention est dispersée au sein d'un véhicule composé d'une phase aqueuse (telle que définie précédemment dans la présente invention).

Lorsque le véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est une crème ou une lotion, la composition selon l'invention est dispersée au sein d'un véhicule composé d'une phase aqueuse et d'une phase grasse comprenant ou non au moins un surfactant ou émulsionnant.

La composition selon l'invention pourra en outre contenir des additifs ou combinaisons d'additifs, tels que :

- des agents co-tensioactifs comme les alcools gras ;
- des agents conservateurs;
- des agents propénétrants ;
- des agents stabilisants ;
- des agents humectants ;

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

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées
10 intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée. Ces additifs peuvent être présents dans la composition de 0 à 40% en poids par rapport au poids total de la composition.

Lorsque la composition obtenue selon le procédé de l'invention comprend un actif
15 pharmaceutique, la composition est utilisable comme médicament.

En particulier, lorsque la composition obtenue selon le procédé de l'invention contient un rétinol, elle peut être utilisée pour traiter les affections dermatologiques, notamment
20 humaines, en particulier l'acné, le psoriasis, la dermatite atopique ou encore la kératose palmo-plantaire.

Lorsque la composition obtenue selon le procédé de l'invention ne comprend pas de principe actif pharmaceutique, ou comprend un actif cosmétique, la composition est utilisable en cosmétique dans le domaine des soins de la peau, des phanères, du corps ou des cheveux.
25 La composition présente notamment un avantage dans le domaine de la protection solaire. En effet, il a été noté que les compositions contenant des oléosomes présentent des indices de protection solaire améliorés par rapport à des compositions ne contenant pas ces oléosomes. Les compositions obtenues selon le procédé de l'invention présentent également cet avantage.

30

Procédé selon l'invention

Comme indiqué ci-avant, la présente invention a pour objet un procédé de fabrication d'une émulsion de type huile-dans-eau formée de globules liquides pourvus chacun d'un enrobage cristal liquide lamellaire et dispersés dans une phase aqueuse, chaque globule huileux étant
35 unitairement enrobé d'une couche monolamellaire ou oligolamellaire obtenue à partir d'au moins un agent tensioactif lipophile, d'au moins un agent tensioactif hydrophile et d'au moins un tensioactif anionique distinct, comprenant les étapes suivantes :

- a) mélanger, à une température d'au plus 75°C, de préférence comprise entre 65°C et 75°C, l'agent tensioactif lipophile, l'agent tensioactif hydrophile, le tensioactif anionique distinct et tous les ingrédients des globules liquides, afin d'obtenir un mélange homogène de phase grasse (A),
- 5 b) mélanger, à une température d'au plus 75°C, de préférence comprise entre 65°C et 75°C, tous les ingrédients de la phase aqueuse, afin d'obtenir un mélange homogène de phase aqueuse (B),
- c) verser la phase aqueuse (B) obtenue en b) sur la phase grasse (A) obtenue en a) sous agitation forte, afin d'obtenir une émulsion homogène,
- 10 d) refroidir l'émulsion homogène obtenue en c), sous agitation lente, jusqu'à ce que la température de l'émulsion soit inférieure ou égale à 50°C.

Ce procédé est simple et n'utilise pas d'homogénéisateur haute pression (HHP).

- 15 Par ailleurs, le procédé selon l'invention ne nécessite pas d'étape de pré-émulsification et toute étape dudit procédé est effectuée à une température inférieure ou égale à 75°C.

Par agitation forte, on entend une agitation réalisée :

- au moyen d'un homogénéisateur de type rotor/stator dont la vitesse de rotation est supérieure à 5000 rpm, préférentiellement supérieure à 10 000 rpm.
- au moyen d'une turbine, dont la vitesse de rotation est supérieure à 700 rpm et préférentiellement supérieur à 1000 rpm. plus préférentiellement supérieure à 2000 rpm

Les mélanges des étapes a) et b) peuvent être concomitants ou successifs.

- 25 De préférence, le mélange de l'étape a) se fait à l'aide d'une turbine d'agitation, de préférence à une vitesse comprise entre 700 rpm et 1500 rpm, et éventuellement avec une vitesse coaxiale comprise entre 20 rpm et 40 rpm. De préférence, ce mélange se fait à une température de 70°C environ. A l'issue de cette étape a), on obtient la phase grasse (A).

- 30 De préférence, le mélange de l'étape b) se fait à l'aide d'une turbine d'agitation, de préférence à une vitesse comprise entre 150 rpm et 1500 rpm. De préférence, ce mélange se fait à une température de 70°C environ. A l'issue de cette étape b), on obtient la phase aqueuse (B). Cette phase aqueuse comprend de l'eau, et éventuellement des composés hydrophiles, notamment un agent basique.

- 35 Dans les étapes a) et b), le mélange est effectué sous agitation jusqu'à ce que les phases grasse (A) et aqueuse (B) soient homogènes.

Ensuite, la phase aqueuse (B) est versée sur la phase grasse (A) sous agitation forte (étape c)): c'est l'étape d'émulsification.

Lorsque le lot est fabriqué à l'échelle laboratoire, la phase aqueuse (B) est versée sur la phase grasse (A) à l'aide d'un agitateur rotor-stator à une vitesse comprise entre 10000 rpm et 13000 rpm, et pendant un temps compris entre 25 minutes et 1 heure. De préférence, l'émulsification selon l'étape c) se fait pendant un temps compris entre 30 et 40 minutes.

Lorsque le lot est fabriqué à l'échelle pilote ou industrielle, l'émulsification se fait par aspiration de la phase aqueuse (B) dans la phase grasse (A), à une vitesse coaxiale comprise entre 45 rpm et 100 rpm, et sous agitation à une vitesse comprise entre 1000 rpm et 3000 rpm. Par exemple, l'émulsification peut être réalisée par aspiration de la phase aqueuse (B) dans la phase grasse (A) avec un tuyau, à une vitesse coaxiale comprise entre 45 rpm et 100 rpm, et sous agitation à une vitesse comprise entre 1000 rpm et 3000 rpm, et éventuellement avec une vitesse de raclage de 25 rpm environ.

Dans l'étape c), typiquement, l'agitation est maintenue jusqu'à l'obtention d'un liquide présentant un tapis d'émulsion très fin au microscope optique.

Puis, le mélange obtenu à l'étape c) est refroidi : c'est l'étape de refroidissement d). Typiquement, le refroidissement de l'étape d) se fait par l'introduction d'eau dans le mélange obtenu en c), sous agitation à une vitesse comprise entre 1000 rpm et 3000 rpm, et à une vitesse coaxiale comprise entre 40 rpm et 50 rpm, jusqu'à ce que la température de l'émulsion soit inférieure ou égale à 50°C.

De préférence, le refroidissement de l'étape d) se fait par l'introduction d'eau dans le mélange obtenu en c), sous agitation à une vitesse comprise entre 1000 rpm et 3000 rpm, et à une vitesse coaxiale comprise entre 40 rpm et 50 rpm, jusqu'à ce que la température de l'émulsion soit inférieure ou égale à 40°C.

En fin d'étape d), une émulsion comprenant les oléosomes est obtenue.

Cette émulsion peut être utilisée telle quelle, ou bien gélifiée. Dans ce dernier cas, un agent gélifiant peut être introduit dans le mélange refroidi obtenu en d), sous agitation à une vitesse comprise entre 1000 rpm et 2000 rpm, jusqu'à obtention d'une crème.

Lorsque l'émulsion comprend un principe actif, ce dernier peut être introduit dans la phase grasse lors de l'étape a), ou dans la phase aqueuse (B) lors de l'étape b), ou bien après l'étape c) d'émulsification, ou encore après l'étape d) de refroidissement.

Il va être maintenant donné, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, divers procédés de fabrication de formulations selon l'invention.

Exemple 1: Procédé de fabrication à l'échelle laboratoire (100 g – 2 kg)

5

La composition qui suit est préparée selon le protocole indiqué ci-après.

Ses aspects macroscopique et microscopique à T0 sont étudiés, et le pH est mesuré.

La viscosité est également mesurée à l'aide d'un appareil de type Brookfield.

10

Les stabilités physique et chimique sont évaluées à 1, 2 et 3 mois, à température ambiante (TA) et à 40°C.

La taille des olésosomes a été vérifiée juste après la fabrication par DLS (Dynamic Light Scattering) au moyen d'un granulomètre de type Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments),

15

après dilution des échantillons dans de l'eau distillée.

Les résultats obtenus figurent à la suite de chaque composition.

EXEMPLE 1 – Composition			
	Nom Commercial	Nom INCI	%
	-	Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique (ci-après "actif")	0.01
A	BRIJ S10-SO	STEARETH-10	1.25
A	SPEZIOL L2SM GS PHARMA	STEARIC-/ PALMITIC ACID	0.85
A	BRIJ S2-SO	STEARETH-2	1.80
A	SPEZIOL C18 PHARMA	STEARYL ALCOHOL	0.25
A	MIGLYOL 812 N	CAPRYLIC/ CAPRIC TRIGLYCÉRIDES	15.50
A	PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1.00
A	DL-ALPHA-TOCOPHÉROL	ALPHA TOCOPHEROL	0.20
A	ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	CYCLOPENTASILOXANE	4.00
B	EAU PURIFIÉE	AQUA (WATER)	21.80
B	TRIÉTHANOLAMINE	TRIETHANOLAMINE	0.20
B	TITRIplex III	DISODIUM EDETATE	0.10
B	GLYCÉRINE	GLYCEROL	5.00
B	NIPAGIN M	METHYL PARABEN	0.20
C	EAU PURIFIÉE	AQUA (WATER)	43.84
D	SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE / SODIUM ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE COPOLYMER & ISOHEXADECANE & POLYSORBATE 80	4.00

	CARACTERISATION À T0	ASPECT MACROSCOPIQUE		Crème épaisse blanche brillante		
		ASPECT MICROSCOPIQUE		Tapis d'émulsion fin et homogène		
		pH		7.53		
		VISCOSITE		830000cp 92.8%		
		DIAMETRE MOYEN		377 nm		
	Suivi des stabilités	1MOIS		2MOIS	3MOIS	
	Stabilité physique	pH TA/ 40°C	7.45/7.37		7.38/7.29	7.42/7.27
		Viscosité	TA	827000cP 91.4%	831000 cP 89.8%	826500 cP 83.2%
			40°C	826000 cP 88.9%	821000 cP 78.6%	823000 cP 77.2%
	Stabilité chimique	Dosage (% actif relatif/ T0)	TA	101.4%	100.5%	100.0%
		40°C	101.2%	97.1%	99.1%	

Équipements utilisés:

- 5 Bêchers formulaires de taille adaptée
 Agitateur de type rotor-stator : Polytron®
 Agitateur muni d'une pâle défloculeuse : Turbotest VMI-Rayneri

Préparation des deux phases

10 Dans le bécher formulaire, peser tous les éléments de la phase grasse (A) et les chauffer à 70°C, sous agitation magnétique jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

Dans un bécher annexe, peser tous les éléments de la phase aqueuse (B) et les chauffer à 70°C, sous agitation magnétique jusqu'à obtention d'un mélange limpide.

Emulsification

15 Verser rapidement la phase aqueuse (B) sur la phase grasse (A) sous agitation forte : Rotor-stator : 10000 – 13000 rpm.

Maintenir l'agitation pendant 30 – 40 minutes, jusqu'à obtention d'une émulsion fluide fine.

Refroidissement

Arrêter l'agitation au Polytron® et mettre le b cher contenant l'émulsion dans un bain-marie froid, pour favoriser un refroidissement rapide.

Mettre alors l'émulsion sous agitation lente (P le défloculeuse – 200 rpm).

5 Ajouter progressivement l'eau de refroidissement (phase C).

Maintenir l'agitation lente jusqu'à ce que la température de l'émulsion soit inférieure à 25 C.

Gélification

10 Ajouter progressivement l'agent gélifiant (phase D) dans l'émulsion sous agitation modérée à forte :

Agitateur Rayneri avec p le défloculeuse : 500 – 800 rpm.

Maintenir l'agitation jusqu'à obtention d'une crème lisse, brillante.

15 **Exemple 2: procédé de fabrication à l'échelle pilote (10 kg)**

La composition qui suit est préparée selon le protocole indiqué ci-après. Les aspects macroscopique et microscopique à T0 sont étudiés.

20 Les résultats obtenus figurent à la suite de chaque composition.

EXEMPLE 2 – Composition			
Phase	Nom Commercial	Nom INCI	% (w/w)
A1	BRIJ S10-SO	STEARETH-10	1.25
A1	KOLLIWAX S	STEARIC-/ PALMITIC ACID	0.85
A1	BRIJ S2-SO	STEARETH-2	1.80
A1	KOLLIWAX SA	STEARYL ALCOHOL	0.25
A1	MIGLYOL 812 N	CAPRYLIC/ CAPRIC TRIGLYCÉRIDES	11.50
A1	ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	CYCLOPENTASILOXANE	4.00
A2	PHENOXYETOL	PHENOXYETHANOL	1.00
A2	MIGLYOL 812 N	CAPRYLIC/ CAPRIC TRIGLYCÉRIDES	4.00
A2	DL-ALPHA-TOCOPHÉROL	ALPHA TOCOPHEROL	0.20
B1	EAU PURIFIÉE	AQUA (WATER)	21.41
B1	GLYCÉRINE	GLYCEROL	5.00
B1	CHLORURE DE BENZALKONIUM	BENZALKONIUM CHLORIDE	0.08
B1	TRIÉTHANOLAMINE	TRIETHANOLAMINE	0.20
B2	EAU PURIFIÉE	AQUA (WATER)	41.06
B3	ALCOOL BENZYLIQUE	BENZYL ALCOHOL	0.40
B3	EAU PURIFIÉE	AQUA (WATER)	3.00
C	SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE / SODIUM ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE COPOLYMER & ISOHEXADECANE & POLYSORBATE 80	4.00
CARACTERISATION À T0			
		ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème épaisse blanche brillante
		ASPECT MICROSCOPIQUE	Tapis d'émulsion fin et homogène
		DIAMETRE MOYEN	440 nm

Équipements utilisés:

Phase aqueuse : Fondeur OLSA

5 Phase grasse : Cuve OLSA (cuve de préparation)

Préparation de la phase grasse (phases A1 + A2)

Dans une cuve OLSA, introduire sous agitation les différents éléments de la phase grasse A1. Agiter à l'aide de la turbine d'agitation à 1500 rpm.

10 Stopper la turbine d'agitation et chauffer le mélange à 70°C sous agitation coaxiale (30 rpm).

Ajouter le reste de la phase grasse (A2) sous agitation coaxiale jusqu'à obtention d'un mélange limpide.

Préparation de la phase aqueuse (phase B1)

5 Dans un fondoir OLSA, introduire les différents éléments de la phase aqueuse (phase B1).

Sous agitation (150rpm), chauffer le mélange à 70°C en couvrant le fondoir pour limiter l'évaporation, jusqu'à ce que tous les excipients soient parfaitement solubilisés et que le mélange devienne limpide.

10

Emulsification

Sous agitation turbine, transférer par aspiration fond de cuve très lentement la phase aqueuse (fondeur OLSA) dans la phase grasse (cuve OLSA) à l'aide d'un tuyau :

Vitesse coaxiale : 45 rpm

15

Vitesse turbine : 3000 rpm

Maintenir les agitations et la température (70°C) jusqu'à émulsification des deux phases et obtention d'un liquide blanc, opaque, brillant, présentant un tapis d'émulsion très fin au microscope optique.

20

Refroidissement

Dans la cuve OLSA, introduire sous agitation, par aspiration fond de cuve l'eau de refroidissement (phase B2) :

Vitesse coaxiale : 45 rpm

Vitesse turbine : 3000 rpm

25

Refroidir le mélange à 40°C sous agitation :

Vitesse coaxiale : 45 rpm

Vitesse turbine : 3000 rpm

Lorsque le mélange est à 40°C, ajouter la phase B3 en maintenant l'agitation.

30

Gélification

Introduire l'agent gélifiant (phase C) dans le mélange précédent à 40°C, sous agitation :

Vitesse coaxiale : 45 rpm

Vitesse turbine : 2000 rpm

35

Refroidir à 25°C sous agitation, et maintenir l'agitation jusqu'à obtention d'une crème blanche, brillante, lisse.

Exemple 3: Procédé de fabrication à l'échelle industrielle (4000 kg)

La composition qui suit est préparée selon le protocole indiqué ci-après.

EXEMPLE 3 – Composition			
Phase	Nom commercial	Ingrédients – INCI	Teneur %
A	NEO HELIOPAN OS/BP	ETHYLHEXYL SALICYLATE	29.05
	NEO HELIOPAN 303	OCTOCRYLENE	
	PARSOL 1789	BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE	
	SILICONE FLUID 200 350cST	DIMETHICONE	
	TWEEN 61V	POLYSORBATE 61	
	AMISOFT HS 11	SODIUM STEARYL GLUCAMATE	
	RYOTO SUGAR ESTER S370	SUCROSE TRISTEARATE	
	DUB DIS	DIISOPROPYLE SEBACATE	
	ELDEW SL 205	ISOPROPYL LAURYL SARCOSINATE	
ENOXOLONE / PLANTACTIV GLA 18	GLYCYRRHETINIC ACID		
B	CÉRAMIDE 5	HYDROXYPALMITOYL SPHINGANINE	42.8
	EAU PURIFIÉE	AQUA (WATER)	
	RONACARE ALLANTOINE	ALLANTOIN	
	TITRIPLEX III	DISODIUM EDETATE	
	PHENOXYETOL	PHENOXYETHANOL	
	HYDROLITE-5	PENTYLENE GLYCOL	
	DERMOSOFT OCTIOL	CAPRYLYL GLYCOL	
	D-PANTHENOL USP	PANTHENOL	
GLYCERINE 4810	GLYCERIN		
C	DL ALPHA TOCOPHEROL ACETATE	TOCOPHERYL ACETATE	19.95
	EAU PURIFIÉE	AQUA (WATER)	
	-	SORBATE DE POTASSIUM	
	-	GLUCONATE DE ZINC	
	RHODICARE XT	XANTHAN GUM	
CARBOPOL 980	CARBOMER		
D	TRIETHANOLAMINE CARE	TRIETHANOLAMINE	2.2
	DC 1503 FLUID	DIMETHICONE (AND) DIMETHICONOL	
E	DRY FLO PLUS	ALUMINIUM STARCH OCTENYLSUCCINATE	6
	SILICA BEAD SB 150	SILICA	
	MICROPEARL M100	POLYMETHYLMETHACRYLATE	

5

Equipements utilisés :

4000 L skid avec fondoir (cuve de préparation)

- 2 contenants de 100 L en acier inoxydable
- 1 contenant de 200 L en acier inoxydable
- 2 contenants de 20 kg en acier inoxydable

5 **Préparation de la phase grasse (phases A)**

Dans la cuve principale, introduire sous agitation les différents éléments de la phase grasse A.

Chauffer le mélange à 70°C sous agitation :

Vitesse coaxiale : 20 - 40 rpm

10 Râcleurs : 20 rpm

Vitesse turbine : 700 – 1500 rpm

Préparation de la phase aqueuse (phases B)

Dans un fondoir, introduire les différents éléments de la phase aqueuse.

15 Chauffer le mélange à 70°C sous agitation :

Râcleurs : 10 - 20 rpm

Vitesse turbine : 1000 - 1500 rpm

Maintenir l'agitation et le chauffage, jusqu'à ce que tous les excipients soient parfaitement solubilisés et que le mélange devienne limpide.

20

Emulsification

Sous agitation turbine, transférer par aspiration fond de cuve la phase aqueuse (fondeur) dans la phase grasse (cuve principale de préparation) à l'aide d'un tuyau :

Vitesse coaxiale : 60 - 100 rpm

25 Râcleurs : 25 rpm

Vitesse turbine : 1000 - 1800 rpm

Maintenir l'agitation jusqu'à émulsification des deux phases et obtention d'un liquide blanc, opaque, brillant, présentant un tapis d'émulsion très fin au microscope optique.

30 **Refroidissement**

Refroidir le mélange de la cuve principale à 50°C sous agitation :

Vitesse coaxiale : 50 - 100 rpm

Vitesse turbine : 1000 - 1800 rpm

35 Peser dans un contenant approprié les éléments de la phase C, et agiter jusqu'à dispersion homogène des excipients dans l'eau :

Râcleurs : 20 – 30 rpm

Vitesse turbine : 2000 - 3000 rpm

Dans la cuve de préparation, introduire sous agitation, par aspiration fond de cuve la phase C de refroidissement :

- 5 Vitesse coaxiale : 40 rpm
 Râcleurs : 20 rpm
 Vitesse turbine : 1000 - 1800 rpm

Gélification

- 10 Lorsque la préparation est à 40°C, introduire la phase D dans le mélange précédent sous agitation :

 Râcleurs : 0 – 20 rpm
 Vitesse turbine : 1000 - 1800 rpm

- 15 Ajouter les éléments de la phase E.
 Maintenir l'agitation jusqu'à obtention d'une crème blanche, brillante, lisse.

- 20 Dans l'exemple 3, la teneur de la phase A est de 29.05% en poids, la teneur de la phase B est de 42,8% en poids, la teneur de la phase C est de 19,95% en poids, la teneur de la phase D est de 2,2% et la teneur de la phase E est de 6% en poids.

REVENDICATIONS

- 5 1. Procédé de fabrication d'une émulsion de type huile-dans-eau formée de globules
liquides pourvus chacun d'un enrobage cristal liquide lamellaire et dispersés dans
une phase aqueuse, chaque globule huileux étant unitairement enrobé d'une couche
monolamellaire ou oligolamellaire obtenue à partir d'au moins un agent tensioactif
lipophile, d'au moins un agent tensioactif hydrophile et d'au moins un tensioactif
10 anionique distinct, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :
- a) mélanger à une température d'au plus 75°C l'agent tensioactif lipophile, l'agent
tensioactif hydrophile, le tensioactif anionique distinct et tous les ingrédients des
globules liquides, afin d'obtenir un mélange homogène de phase grasse (A),
b) mélanger à une température d'au plus 75°C les ingrédients de la phase aqueuse,
15 afin d'obtenir un mélange homogène de phase aqueuse (B),
c) verser la phase aqueuse (B) obtenue en b) sur la phase grasse (A) obtenue en a)
sous agitation forte, afin d'obtenir une émulsion homogène,
d) refroidir l'émulsion homogène obtenue en c), sous agitation lente, jusqu'à ce que
la température de l'émulsion soit inférieure ou égale à 50°C,
20 ledit procédé étant caractérisé en ce que le nombre d'étape est inférieur ou égal à 5,
qu'il ne nécessite pas l'utilisation d'homogénéisateur haute pression, que ledit
procédé ne présente pas d'étape de pré-émulsification et que toute étape dudit
procédé est effectuée à une température inférieure ou égale à 75°C.
- 25 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent tensioactif lipophile
présente une HLB comprise entre 2 et 5.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent tensioactif lipophile
présentant une HLB comprise entre 2 et 5 est choisi parmi le distéarate de sucrose,
30 le tristéarate de sucrose, le distéarate de diglycéryle, le tristéarate de tétraglycéryle,
le décastéarate de décaglycéryle, le monostéarate de diglycérol, le monostéarate de
sorbitane, le tristéarate de sorbitane, le monostéarate de 15 diéthylène glycol, l'ester
de glycérol et d'acides palmitique et stéarique, le monostéarate polyoxyéthyléné
comportant 2 motifs oxyéthylène, le stéaryl éther polyoxyéthyléné comportant 2
35 motifs oxyéthylène, le mono- et dibéhénate de glycéryle et le tétrastéarate de
pentaérythritol.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'agent tensioactif hydrophile présente une HLB comprise entre 8 et 12.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agent tensioactif hydrophile présentant une HLB comprise entre 8 et 12 est choisi parmi le monostéarate de sorbitane polyoxyéthyléné 4 OE, le tristéarate de sorbitane polyoxyéthyléné 20 OE, le monostéarate polyoxyéthyléné 8 OE, le monostéarate d'hexaglycérile, le monostéarate polyoxyéthyléné 10 OE, le stéaryl éther polyoxyéthyléné 10 OE, le distéarate polyoxyéthyléné 12 OE et le distéarate de méthylglucose polyoxyéthyléné 20 OE.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le tensioactif anionique distinct est choisi parmi les acides gras ou esters d'acide gras, ledit acide gras comprenant au moins une chaîne grasse saturée ayant plus de 12 atomes de carbone, de préférence entre 16 et 22, les lipides anioniques neutralisés, les lipides amphotères et les dérivés alkylsulfoniques.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le tensioactif anionique distinct est choisi parmi l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'acide arachidique, l'acide béhénique et le stéaroyl glutamate de sodium.
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les tensioactifs sont mélangés dans l'étape a) dans les proportions suivantes pour enrober chaque globule huileux :
- Tensioactif lipophile: 45-50% en poids du mélange ;
 - Tensioactif hydrophile: 30-35% en poids du mélange ; et
 - Tensioactif anionique distinct : 20-25% en poids du mélange.
9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'émulsion de type huile-dans-eau comprend au moins un principe actif, notamment choisi parmi les rétinoïdes, l'acide glycyrrhétinique et le gluconate de zinc, et de préférence l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-éthoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique.
10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le mélange de l'étape a) se fait à l'aide d'une turbine d'agitation, de préférence à une vitesse

comprise entre 700 rpm et 1500 rpm, et éventuellement avec une vitesse coaxiale comprise entre 20 rpm et 40 rpm.

- 5 11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le mélange de l'étape b) se fait à l'aide d'une turbine d'agitation, de préférence à une vitesse comprise entre 150 rpm et 1500 rpm.
- 10 12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le versement de la phase aqueuse (B) sur la phase grasse (A) de l'étape c) se fait à l'aide d'un agitateur rotor-stator à une vitesse comprise entre 10000 rpm et 13000 rpm, et pendant un temps compris entre 25 minutes et 1 heure.
- 15 13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le refroidissement de l'étape d) se fait par l'introduction d'eau dans le mélange obtenu en c), sous agitation à une vitesse comprise entre 1000 rpm et 3000 rpm, et à une vitesse coaxiale comprise entre 40 rpm et 50 rpm, jusqu'à ce que la température de l'émulsion soit inférieure ou égale à 50°C.
- 20 14. Procédé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le refroidissement de l'étape d) se fait par l'introduction d'eau dans le mélange obtenu en c), sous agitation à une vitesse comprise entre 1000 rpm et 3000 rpm, et à une vitesse coaxiale comprise entre 40 rpm et 50 rpm, jusqu'à ce que la température de l'émulsion soit inférieure ou égale à 40°C.
- 25 15. Procédé selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'un agent gélifiant est introduit dans le mélange refroidi obtenu en d), sous agitation à une vitesse comprise entre 1000 rpm et 2000 rpm, jusqu'à obtention d'une crème.
- 30 16. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il limite les risques de déstabilisation ou de dégradation de la composition.
17. Composition obtenue par le procédé tel que défini aux revendications 1 à 16, précédentes.
- 35 18. Utilisation du procédé selon l'une des revendications précédentes, pour la fabrication d'une composition comprenant au moins un excipient et/ou principe actif sensible à la chaleur.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/061192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/127
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)
A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 641 557 A1 (OREAL [FR]) 8 March 1995 (1995-03-08) column 3, line 21 - column 4, line 7 column 5, line 9 column 6, lines 27-42 column 6, line 57 - column 7, line 2 -----	1-18
X	EP 0 973 484 A1 (HENKEL KGAA [DE]) 26 January 2000 (2000-01-26) page 2, paragraphs 1, 10 page 4, paragraphs 25, 26 ----- -/--	17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 24 July 2013	Date of mailing of the international search report 30/07/2013
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 Weiss, Marie-France

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/061192

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/079730 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]; CAREW P) 1 September 2005 (2005-09-01) page 2, lines 8-14 page 5, lines 1-19 page 6, lines 3-4 page 11, lines 5-7 page 15, lines 4-12 page 17, lines 14-21 page 23, lines 20-23 page 24, lines 4-10 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2013/061192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0641557	A1	08-03-1995	AT 141494 T 15-09-1996
			BR 9403022 A 02-05-1995
			CA 2131477 A1 08-03-1995
			CN 1108089 A 13-09-1995
			DE 69400400 D1 26-09-1996
			DE 69400400 T2 19-12-1996
			EP 0641557 A1 08-03-1995
			ES 2094029 T3 01-01-1997
			FR 2709666 A1 17-03-1995
			HU 215115 B 28-09-1998
			JP 2665459 B2 22-10-1997
			JP H07165530 A 27-06-1995
			PL 304928 A1 20-03-1995
			RU 2124884 C1 20-01-1999
US 5658575 A 19-08-1997			
EP 0973484	A1	26-01-2000	AT 270537 T 15-07-2004
			CA 2285216 A1 15-10-1998
			CN 1248904 A 29-03-2000
			DE 19713793 A1 08-10-1998
			EP 0973484 A1 26-01-2000
			ES 2226010 T3 16-03-2005
			HU 0000501 A2 28-07-2000
			JP 2001518886 A 16-10-2001
			NO 994786 A 01-10-1999
			PL 335902 A1 22-05-2000
			SK 133799 A3 14-02-2000
			US 6379681 B1 30-04-2002
WO 9844896 A1 15-10-1998			
WO 2005079730	A1	01-09-2005	NONE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2013/061192

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/127 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) 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		
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 0 641 557 A1 (OREAL [FR]) 8 mars 1995 (1995-03-08) colonne 3, ligne 21 - colonne 4, ligne 7 colonne 5, ligne 9 colonne 6, ligne 27-42 colonne 6, ligne 57 - colonne 7, ligne 2 -----	1-18
X	EP 0 973 484 A1 (HENKEL KGAA [DE]) 26 janvier 2000 (2000-01-26) page 2, alinéas 1, 10 page 4, alinéas 25, 26 ----- -/--	17
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 24 juillet 2013		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 30/07/2013
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Weiss, Marie-France

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 2005/079730 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]; CAREW P) 1 septembre 2005 (2005-09-01) page 2, ligne 8-14 page 5, ligne 1-19 page 6, ligne 3-4 page 11, ligne 5-7 page 15, ligne 4-12 page 17, ligne 14-21 page 23, ligne 20-23 page 24, ligne 4-10 -----</p>	1-18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2013/061192

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0641557	A1	08-03-1995	AT	141494 T	15-09-1996
			BR	9403022 A	02-05-1995
			CA	2131477 A1	08-03-1995
			CN	1108089 A	13-09-1995
			DE	69400400 D1	26-09-1996
			DE	69400400 T2	19-12-1996
			EP	0641557 A1	08-03-1995
			ES	2094029 T3	01-01-1997
			FR	2709666 A1	17-03-1995
			HU	215115 B	28-09-1998
			JP	2665459 B2	22-10-1997
			JP	H07165530 A	27-06-1995
			PL	304928 A1	20-03-1995
			RU	2124884 C1	20-01-1999
US	5658575 A	19-08-1997			

EP 0973484	A1	26-01-2000	AT	270537 T	15-07-2004
			CA	2285216 A1	15-10-1998
			CN	1248904 A	29-03-2000
			DE	19713793 A1	08-10-1998
			EP	0973484 A1	26-01-2000
			ES	2226010 T3	16-03-2005
			HU	0000501 A2	28-07-2000
			JP	2001518886 A	16-10-2001
			NO	994786 A	01-10-1999
			PL	335902 A1	22-05-2000
			SK	133799 A3	14-02-2000
			US	6379681 B1	30-04-2002
WO	9844896 A1	15-10-1998			

WO 2005079730	A1	01-09-2005	AUCUN		
