

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

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
31 octobre 2019 (31.10.2019)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2019/207018 A1**

- (51) Classification internationale des brevets :  
*A61L 2/00* (2006.01)      *A61K 8/06* (2006.01)  
*A61Q 19/00* (2006.01)      *A61L 2/04* (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/EP2019/060548
- (22) Date de dépôt international :  
24 avril 2019 (24.04.2019)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
FR1870482      24 avril 2018 (24.04.2018)      FR  
FR1870483      24 avril 2018 (24.04.2018)      FR
- (71) Déposant : **PIERRE FABRE DERMO COSMÉTIQUE**  
[FR/FR] ; 45, place Abel Gance, 92100 BOULOGNE BIL-  
LANCOURT (FR).
- (72) Inventeur : **DELAUNAY, Jean-Claude** ; 516, route  
Jean Benigne Milhau, Lieu-dit- Les Bories, 34800 CLER-  
MONT-L'HERAULT (FR).
- (74) Mandataire : **HAMANN, Jean-Christophe** ; IPSIDE, 29,  
rue de Lisbonne, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ,  
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,  
HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR,  
KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,

(54) Title: PROCESS AND DEVICE FOR PRODUCTION OF A STERILE DERMOCOSMETIC EMULSION

(54) Titre : PROCÉDÉ ET DISPOSITIF POUR LA FABRICATION D'UNE ÉMULSION DERMO-COSMÉTIQUE STÉRILE

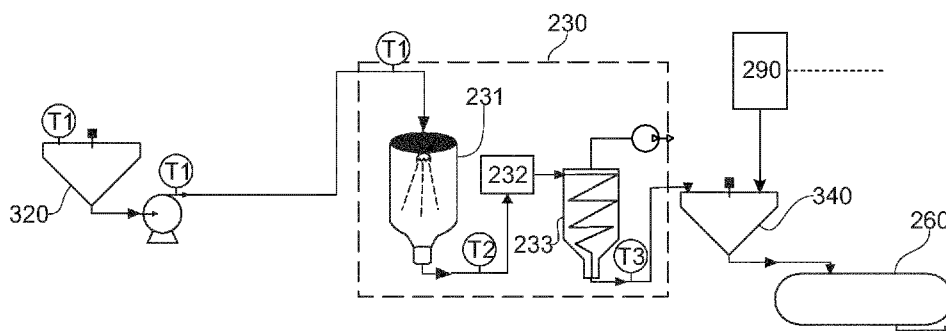


Fig. 3

(57) Abstract: The invention relates to a process for the continuous sterilisation of an emulsified dermocosmetic product according to a formulation, comprising the steps consisting in: - determining a data pair comprising a combination of components of the formulation, termed partial formulation, and a preheating temperature T1, this data pair providing a viscosity  $\eta$  at a preheating temperature T1; - obtaining a pre-emulsion by mixing the components of the partial formulation, with stirring in a non-sterile environment; - preheating the pre-emulsion to the determined temperature T1; - sterilising by infusion the preheated pre-emulsion so as to achieve a sterility index F0 greater than or equal to 15; sterilising, separately from the pre-emulsion, the other components of the formulation; - mixing the sterile pre-emulsion with the sterile components, with stirring and in a sterile environment, so as to obtain the sterile emulsified dermocosmetic product according to the formulation.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé pour la stérilisation continue d'un produit dermo-cosmétique émulsionné selon une formulation, comprenant les étapes consistant à : - déterminer un couple de données comportant une combinaison de composants de la formulation, dite formulation partielle et une température T1 de préchauffage, ce couple de données procurant une viscosité  $\eta$  à une température de préchauffage T1; - obtenir une pré-émulsion en mélangeant sous agitation en environnement non stérile les composants de la formulation partielle; - préchauffer la pré-émulsion à la température T1 déterminée; - stériliser par infusion la pré-émulsion préchauffée pour atteindre un indice de stérilité F0 égal ou supérieur à 15; - stériliser séparément de la pré-émulsion les autres composants de la formulation; - mélanger sous agitation et en environnement stérile la pré-émulsion stérile avec les composants stériles, de sorte à obtenir le produit dermo-cosmétique émulsionné stérile, selon la formulation.

WO 2019/207018 A1

MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,  
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, 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).

**Déclarations en vertu de la règle 4.17 :**

- *relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17(ii))*

**Publiée:**

- *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

## PROCÉDÉ ET DISPOSITIF POUR LA FABRICATION D'UNE ÉMULSION DERMO-COSMÉTIQUE STÉRILE

L'invention concerne un procédé et un dispositif pour la fabrication d'une émulsion dermo-cosmétique stérile. L'invention est plus particulièrement destinée à la stérilisation d'une préparation dermo-cosmétique sous la forme d'un gel, d'une crème ou d'un lait, comprenant une base émulsive, laquelle base émulsive est  
5 stérilisée par l'action de la chaleur.

### Domaine technique

Une telle préparation, lorsque le niveau de stérilité est suffisamment élevé et qu'elle est conditionnée dans un emballage adéquat, présente une longue durée de conservation, sans qu'il ne soit nécessaire d'y ajouter des produits conservateurs,  
5 tels que des esters de l'acide para-hydroxybenzoïque, des sorbates ou des esters de glycol. Ces adjuvants ne participent pas aux principes actifs visés pour les préparations qui les contiennent mais peuvent cependant être mal tolérés. Il est par conséquent souhaitable de proposer des produits, notamment dans le domaine dermo-cosmétique, n'utilisant pas de tels adjuvants conservateurs, mais qui  
10 présentent une durée de conservation et une propreté microbienne adéquates.

Ainsi, les formulations visées par le procédé objet de l'invention sont dépourvues de conservateurs, susceptibles d'être responsables d'intolérances cutanées, notamment de tout ammonium quaternaire, éthanol, phénols, amidines, dérivés d'isothiazolone, esters parahydroxybenzoïques (connus sous le nom de  
15 parabens), etc.

Le terme conservateur désigne ainsi toute substance apte à empêcher le développement de micro-organismes dans la composition par son action antimicrobienne propre.

Le terme conservateur, au sens de la présente invention, englobe aussi bien  
20 les conservateurs *stricto sensu*, notamment tels que réglementairement listés (par exemple dans le Règlement CE n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, définition article 2.1.I et Annexe V), que les substances dites « *preservative-like* », non listées par la

réglementation, mais présentant tout de même une fonction de conservateur.

De telles substances sont susceptibles d'être présentes dans les formules cosmétiques pour des fonctions autres, telles que parfumer, tonifier, raffermir, etc., alors qu'elles présentent également des propriétés antimicrobiennes, qui empêchent  
5 ainsi la croissance des micro-organismes.

Les formulations des produits visés par le procédé objet de l'invention ne comprennent ni conservateurs listés dans l'Annexe V du Règlement CE n° 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, ni conservateur non listé ou « *preservative-like* ». Ainsi, sont par  
10 exemple exclus de la formulation des produits visés par le procédé objet de l'invention, et compte tenu de leur effet de conservateur, les composés tels que le caprylyl glycol, le pentylène glycol, l'éthylhexylglycérine, et plus généralement tout adjuvant à effet bactéricide, fongicide, bactériostatique ou fongistatique, notamment des parfums sur base alcoolique et des huiles essentielles présentant ces propriétés.

15 Ces produits dermo-cosmétiques stériles et sans aucune forme de conservateur, préservent le film hydrolipidique naturellement présent sur la peau lors de leur application.

La peau est en effet recouverte d'un film protecteur, appelé film hydrolipidique de surface. Ce film en constitue la barrière la plus externe, ainsi que la plus fragile,  
20 la plus perturbée et la plus représentative de la santé de la peau. Il est constitué en grande partie des corps gras excrétés par les glandes sébacées et des lipides provenant de la dégradation des cellules lors de la phase de kératinisation des cellules cornées, ainsi que de composés hydrophiles, tels que l'eau de la sueur, le glycérol, l'urée, les facteurs naturels d'hydratation de la peau, les sels, les  
25 métabolites de la flore cutanée, etc.

Ce film de surface est très exposé et très sensible aux stress environnementaux, aux habitudes d'hygiène, et à l'état de la peau. Il s'avère important de préserver, et même d'améliorer, cette fonction barrière, et ce d'autant plus pour les peaux les plus sensibles.

30 Ainsi, depuis leur introduction en 2012, les produits dermo-cosmétiques redevables du procédé objet de l'invention jouissent d'un fort succès commercial avec en moyenne la vente d'un tel produit toutes les 2 secondes dans le monde. En

réponse à ce succès commercial, il est nécessaire de disposer de procédés de fabrication de ces produits en grande quantité sans en dégrader la qualité finale.

### **Technique antérieure**

Plusieurs méthodes sont utilisables pour obtenir une émulsion stérile. Ces méthodes s'appliquent soit à la formulation dans son ensemble : la formulation est créée en mélangeant ses différents composants en les émulsionnant, puis la  
5 préparation est stérilisée, éventuellement dans son emballage ; ou, lesdites méthodes s'appliquent aux composants individuels de la formulation, qui sont préalablement stérilisés, puis mélangés sous environnement stérile et émulsionnés, pour obtenir la formulation.

La première méthode consistant à obtenir le produit avant sa stérilisation est  
10 plus productive.

Quelle que soit la méthode, la stérilisation est obtenue, par exemple, par un traitement thermique, consistant à porter le produit ou le composant à une température suffisante durant un temps suffisant pour tuer les micro-organismes contenus dans le produit, par un traitement mécanique tel qu'une ultrafiltration ou une  
15 exposition à des pressions extrêmes, ou encore par irradiation.

Dans un produit exempt de tout type de conservateur, tels que ceux exclus dans le cadre de l'invention, la conservation du produit est obtenue en stérilisant celui-ci à un haut degré de stérilité, comparable, voire supérieur, à celui utilisé pour des produits pharmaceutiques injectables.

20 La stérilité est définie par la norme EN 556 et la pharmacopée européenne en vigueur, comme la probabilité d'un micro-organisme de proliférer dans ledit produit. Typiquement, ladite probabilité, pour un produit stérile, est inférieure à  $10^{-6}$ .

Ce niveau de stérilité correspond à un indice de stérilité F0 égal à 15. Cette valeur F0, dont la méthode de détermination est définie par la pharmacopée  
25 européenne en vigueur, donne un temps, exprimé en minutes, quantifiant l'effet léthal de la chaleur humide à 121°C sur les micro-organismes viables.

L'effet léthal est mesuré par rapport à un germe de référence, le géobacillus stéarothermophilus sporulé, ces bactéries étant particulièrement résistantes et tolérantes à la chaleur.

Ainsi, l'effet de stérilisation minimum visé est celui qu'aurait produit sur ces germes, dans le milieu étudié, un traitement thermique de 15 minutes à 121°C. Ce traitement croît en temps de manière exponentielle avec la baisse de la température en fonction de la nature du micro-organisme dont la destruction est visée par le traitement. La valeur de F0 est ainsi donnée par la formule :

$$F0 = t \cdot 10^{(T-121/z)}$$

où :

-  $t$  est le temps de traitement exprimé en minutes ;

-  $z$  a la dimension d'une température et est défini par la résistance thermique du micro-organisme considéré. La valeur de  $z$  est définie expérimentalement en regard d'un paramètre  $D$ .

-  $D$  est un temps de réduction décimal et mesure le temps, à une température donnée, ici à 121°C, pour réduire la concentration du micro-organisme considéré de 90 %. Pour géobacillus stéarothermophilus,  $D$  est égal à une minute.

-  $T$  est la température du traitement, exprimée en °C dans cette formule.

Ainsi,  $z$  est la variation de température qui modifie la valeur de  $D$  d'un facteur 10, pour géobacillus stéarothermophilus,  $z$  est égal à 10 °C, ces facteurs  $D$  et  $z$  sont fonction du milieu et varient notamment selon le type d'émulsion.

Ainsi la valeur de F0 est liée à la probabilité d'avoir un micro-organisme susceptible de proliférer dans le produit, ou plus précisément à l'abattement du nombre de micro-organismes contenus dans le produit avant et après l'opération de stérilisation.

Plus la température de traitement  $T$  et le temps de maintien  $t$  sont élevés et plus cette probabilité est faible, l'abattement étant d'autant plus élevé.

Ainsi, dans un produit non stérile comprenant  $10^9$  germes par unité de volume, un traitement correspondant à un indice F0 de 15, produit un abattement de 15 Log du nombre de germes pour la même unité de volume, ramenant celui-ci à  $10^{-6}$ .

Ce niveau de stérilisation élevé permet une longue conservation du produit dès lors que celui-ci est conditionné dans un contenant évitant toute rétro-contamination, y compris pour des conditionnements de volume important, jusqu'à 400 ml.

Une stérilisation à 141°C et 10 secondes de maintien produit un F0 de 15, tout comme une stérilisation à 145°C et un temps de maintien de 4 secondes. Une stérilisation à 145°C pour un temps de maintien de 6 secondes produit un F0 de 22.

Lorsque la stérilisation n'est pas réalisée par l'action létale de la chaleur sur les micro-organismes, par exemple lorsque celle-ci est réalisée par ultrafiltration, par l'exposition à un faisceau d'électrons, à une lumière pulsée ou à une pression extrême, un F0 équivalent est déterminé par l'abattement du nombre de germes par unité de volume sous l'effet du procédé. Ainsi, tout procédé de stérilisation peut être caractérisée par une valeur F0 définissant l'abattement du nombre de micro-organismes qu'il réalise dans le produit traité.

### **Problème technique**

Ainsi, un des problèmes techniques résolus par le procédé objet de l'invention est de pouvoir produire en grande quantité et avec une productivité élevée, des produits cosmétiques stériles avec un degré de stérilité élevé, typiquement pour un F0 supérieur ou égal à 15.

Les procédés de stérilisation, notamment par infusion, utilisés dans l'industrie agroalimentaire permettent des productivités élevées. Ces procédés sont des procédés thermiques qui soumettent le produit à une température très élevée (UHT) pendant un temps bref pour obtenir le niveau de stérilité visé.

Toutefois ces procédés sont généralement utilisés pour la mise en œuvre de traitements atteignant un F0 de 3 à 7, nettement inférieur à ce qui est nécessaire pour les produits visés par l'invention.

Pour adapter ces procédés à la fabrication de produits dermo-cosmétiques stériles, il est nécessaire de chauffer plus et/ou de maintenir plus longtemps le produit à haute température. Dans ces conditions, le risque de dégrader le produit lors de ce traitement thermique augmente considérablement. Aussi, l'un des problèmes techniques visés par l'invention est de permettre la stérilisation d'un produit dermo-cosmétique à un haut degré de stérilité, par effet thermique, sans dégrader le produit.

Le document WO 2013/007755 décrit un procédé permettant de stériliser une émulsion dermo-cosmétique à un niveau de stérilité élevé, jusqu'à un F0 de 22, par

un traitement thermique consistant en un chauffage direct de l'émulsion par infusion de vapeur.

Ce procédé donne satisfaction pour des formulations dont la viscosité est comprise entre 600 cP et 45 000 cP, c'est-à-dire pour des produits  
5 dermo-cosmétiques allant du lait au baume.

Toutefois, la mise en œuvre de ce procédé nécessite que l'émulsion soit suffisamment fluide lors de son passage dans l'infuseur. Si l'émulsion n'est pas suffisamment fluide, celle-ci risque d'être « cassée », donc de perdre ses propriétés, lors du processus d'infusion, mais aussi, la productivité est réduite du fait des débits  
10 limités par la viscosité de l'émulsion. Selon ce document, l'amélioration de la fluidité de l'émulsion en vue de son traitement par infusion est obtenue en préchauffant ladite émulsion.

D'une manière générale, plus l'émulsion peut être préchauffée à une température élevée et plus elle est fluide. Mais, si la température de préchauffage est  
15 trop élevée il y a également un risque de casser l'émulsion.

Selon ce document, ce problème technique est résolu en déterminant une température de préchauffage, dite température limite de stabilité, par un essai de viscosité dynamique en température. La température, ou la plage de température, de préchauffage déterminées par cette méthode constituent un compromis entre une  
20 émulsion trop froide ou trop chaude lors de son injection dans l'infuseur, et permettent ainsi d'éviter de casser de manière irréversible l'émulsion lors de ce traitement.

La température, dite limite de stabilité selon ce document, constitue par conséquent une température ou une plage de température optimale de préchauffage  
25 pour faire subir au produit émulsionné considéré une opération de stérilisation par infusion.

Néanmoins, de nombreuses formulations dermo-cosmétiques chauffées à cette température optimale présentent encore une viscosité relativement élevée, de sorte que même si ce procédé de l'art antérieur reste pertinent, les débits de traitement  
30 atteignables sont limités, au moins en partie, du fait de la viscosité du produit à faire transiter dans les différents postes de l'installation.

### Résumé de l'invention

L'invention vise à résoudre ces inconvénients et concerne à cette fin un procédé pour la stérilisation continue d'un produit cosmétique émulsionné, comprenant une base émulsive comprenant au moins deux composants, et des produits additionnels, l'ensemble de la base émulsive et des produits additionnels constituant une formulation, lequel procédé comprenant les étapes consistant à :

- i. déterminer un couple de données comportant une combinaison de composants de la formulation, dite formulation partielle, comprenant au moins la base émulsive émulsionnée, et une température de préchauffage pour cette formulation partielle, ce couple de données procurant une viscosité  $\eta$  inférieure à 500cP à la température de préchauffage T1 ;
- ii. obtenir une pré-émulsion en mélangeant sous agitation en environnement non stérile les composants de la formulation partielle ;
- iii. préchauffer la pré-émulsion obtenue à l'étape ii) à la température T1 déterminée à l'étape i) ;
- iv. stériliser par infusion la pré-émulsion préchauffée à l'étape iii) dans des conditions de température et de temps de maintien pour atteindre un indice de stérilité F0 égal ou supérieur à 15 ;
- v. stériliser séparément de la pré-émulsion les autres composants de la formulation ;
- vi. mélanger sous agitation et en environnement stérile la pré-émulsion stérile obtenue à l'étape iv) avec les composants stériles, stérilisés à l'étape v) de sorte à obtenir le produit dermo-cosmétique émulsionné stérile, selon la formulation.

Ainsi, le procédé objet de l'invention permet de bénéficier d'une forte productivité pour la mise en œuvre de la stérilisation par infusion en n'appliquant celle-ci qu'à une partie de la formulation du produit final correspondant à une base émulsive, les autres composants étant ajoutés, stériles, individuellement ou en combinaison, après cette phase de stérilisation par infusion.

La pré-émulsion est une émulsion obtenue en émulsionnant au moins deux des composés de la formulation complète, en milieu non stérile, ce qui simplifie

grandement cette opération la rendant plus productive.

Les autres composants de la formulation sont ajoutés au produit, sous environnement stérile, alors que la pré-émulsion, elle-même stérile, est déjà créée, ce qui requière beaucoup moins d'énergie, facilite la création de conditions stériles  
5 pour cette opération et augmente également la productivité. Les autres composants, ajoutés après la stérilisation de la pré-émulsion, sont stérilisés par toute méthode adaptée.

L'invention est avantageusement mise en œuvre selon les modes de réalisation et les variantes exposés ci-après, lesquels sont à considérer individuellement ou  
10 selon toute combinaison techniquement opérante.

Avantageusement la formulation partielle est sélectionnée de sorte à obtenir une pré-émulsion de viscosité  $\eta$  inférieure à 300 cP à la température T1. Cette faible viscosité permet d'obtenir des débits de traitement très élevés dans un procédé de traitement continu.

15 Selon un mode de réalisation avantageux l'étape ii) est réalisée à une température égale à T1. Ce mode de réalisation permet de combiner en une même étape les étapes ii) et iii) du procédé en dirigeant directement la pré-émulsion obtenue lors de l'étape ii) vers le poste de stérilisation par infusion, sans passer par un poste de préchauffage spécifique.

20 Selon ce mode de réalisation, la température T1 est comprise entre 80°C et 90°C. Cette plage de température est en effet favorable pour l'incorporation de certains composants dans la pré-émulsion et ce niveau de température relativement élevé permet en même temps d'obtenir une pré-émulsion fluide et de limiter l'amplitude du choc thermique subit par cette pré-émulsion lors de la phase de  
25 stérilisation.

Selon un exemple de mise en œuvre, l'étape i) du procédé objet de l'invention est réalisée par la mise en œuvre d'essais de viscosité dynamique en température et par l'observation de l'évolution de la viscosité de la formulation partielle émulsionnée lorsqu'elle est soumise à des taux de cisaillement croissants puis  
30 décroissants à une température donnée. La réalisation de ces essais permet une sélection fine de la formulation partielle constituant la pré-émulsion ainsi que de la température optimale de préchauffage, correspondant à la température maximale de

préchauffage à laquelle la pré-émulsion conserve ses caractéristiques de viscosité au cours de l'essais.

Avantageusement, l'étape ii) du procédé objet de l'invention consiste à obtenir une pré-émulsion grossière comprenant des tailles et une répartition des micelles non homogènes. Ainsi le temps de fabrication est encore réduit.

Selon un mode de réalisation particulier la formulation comprend un gélifiant sous la forme d'un copolymère acide et la pré-émulsion comprend ledit copolymère non neutralisé, l'étape vi) comprenant la neutralisation du copolymère. Ce mode de réalisation permet de bénéficier de tout l'effet viscosant et stabilisant du gélifiant dans le produit final, sans augmenter la viscosité de la pré-émulsion durant l'opération de stérilisation.

L'invention concerne également une installation pour la mise en œuvre du procédé objet de l'invention selon son mode de réalisation comprenant le passage direct de l'étape ii) à l'étape iv), laquelle installation comprend :

- a. un premier poste de malaxage en température et en environnement non stérile pour obtenir une pré-émulsion grossière ;
  - b. un poste de stérilisation par infusion ;
  - c. un deuxième poste de malaxage en température et en environnement stérile à la sortie du poste de stérilisation et des moyens pour introduire dans ce deuxième poste de malaxage les composants stériles de la formulation non présents dans la pré-émulsion ;
- dans lequel la pré-émulsion, obtenue dans le premier poste de malaxage à la température T1 est introduite directement dans le poste de stérilisation par infusion à la température T1 sans passer par un moyen de préchauffage intermédiaire.

Cette installation permet d'augmenter le débit de traitement et de réduire le temps de fabrication du produit dermo-cosmétique.

### **Brève description des dessins**

L'invention est exposée ci-après selon ses modes de réalisation préférés, nullement limitatifs, et en référence aux figures 1 à 7, dans lesquelles :

- la figure 1 est un exemple d'évolution en température de la viscosité d'une

- émulsion pour la détermination de la température limite de stabilité, figure 1A à une température inférieure à cette température, figure 1B à cette température et figure 1C pour une température supérieure à cette température limite de stabilité ;
- 5 - la figure 2 présente un synoptique de la mise en œuvre d'un procédé selon un exemple de réalisation de l'invention mettant en œuvre un premier exemple d'installation ;
- la figure 3 représente schématiquement un exemple d'installation pour la mise en œuvre d'un des modes de réalisation du procédé objet de l'invention ;
- 10 - la figure 4 est un organigramme du procédé objet de l'invention selon ses différentes variantes ;
- la figure 5 représente des exemples de micrographies d'une émulsion, figure 5A une émulsion grossière et figure 5B une émulsion fine ;
- la figure 6 montre des exemples de répartition et d'homogénéité des micelles dans une émulsion fine et dans une émulsion grossière, telles qu'elles peuvent être obtenues à partir d'une analyse d'image de micrographies semblables à celles de la figure 5, la figure 6A représente un exemple de distribution de la dimension des micelles, la figure 6B montre un exemple de distributions des distances entre les micelles et leurs plus proches voisins ;
- 15 - et la figure 7 représente schématiquement le cycle thermique subi et l'évolution de la viscosité correspondante au cours de la fabrication d'un produit dermo-cosmétique selon un mode de réalisation du procédé objet de l'invention et au cours d'un procédé de l'art antérieur. L'échelle de temps n'est pas respectée, en particulier la phase de stérilisation est nettement dilatée en
- 20
- 25 regard du reste du procédé.

### **Description des modes de réalisation**

L'invention s'applique à la fabrication un produit dermo-cosmétique sous la forme d'une émulsion. Un tel produit comprend au moins deux phases non miscibles, l'une des phases, dite phase interne ou dispersée, étant dispersée dans l'autre, dite phase externe ou continue.

30

Dans les produits concernés par l'invention, la phase interne est condensée ou

liquide et la phase externe est liquide. Plus généralement l'une des phases interne ou externe est un produit aqueux et l'autre est un produit gras.

L'émulsion est obtenue en séparant et en brisant les gouttes de la phase interne de sorte à créer une dispersion homogène de celles-ci dans la phase externe.

5 Cette dispersion est obtenue par l'intermédiaire d'un effet mécanique, l'énergie mécanique ainsi introduite, par agitation ou injection, dans le produit, est stockée dans la tension superficielle des gouttes aux interphases. Le produit est ainsi homogène lorsque la taille des gouttes est fine est sensiblement la même dans toute l'émulsion.

10 Typiquement l'émulsion est fine lorsque la taille des micelles est inférieure à  $3 \mu\text{m}$  ( $3 \cdot 10^{-3} \text{ mm}$ ), ce critère n'étant pas limitatif et dépendant de la nature de l'émulsion. Cette opération requière beaucoup d'énergie et reste complexe à réaliser dans un environnement stérile, de sorte qu'en termes de productivité il est plus avantageux de stériliser le produit obtenu après que celui-ci ait été émulsionné.

15 En dehors de la phase externe et de la phase interne qui constituent la base de l'émulsion, un produit dermo-cosmétique comprend d'autres composants, le plus souvent au moins une dizaine de composants.

Ces composants correspondent à des principes actifs spécifiques et à des composants améliorant les qualités organoleptiques du produit de sorte à lui  
20 conférer, par exemple, sa texture et la stabilité de celle-ci dans le temps.

Ces composés additionnels sont susceptibles de se dissoudre ou de se lier dans ou avec l'une des phases ou d'être en suspension dans la base émulsive.

Ces composants additionnels sont ainsi susceptibles de modifier les propriétés de l'émulsion, par exemple, en modifiant la tension superficielle aux interphases ou  
25 en se liant par adsorption ou par liaison covalente avec la phase dispersée créant éventuellement une réticulation entre ces phases, ou encore par effet de gélification.

Aussi, ces composants, au moins pour certains d'entre eux, modifient les propriétés physiques et notamment les propriétés de viscosité en fonction de la température. Ils peuvent ainsi stabiliser l'émulsion vis-à-vis de la température ou la  
30 rendre plus instable.

Le procédé de stérilisation par infusion d'une infusion dermo-cosmétique tel que décrit dans le document WO 2013/007755, requière que le produit soit porté à une

température correspondant à un créneau précis pour que celle-ci soit à la fois suffisamment fluide mais suffisamment « robuste » pour résister à ce traitement sans que l'émulsion ne soit cassée.

Parmi les composants de la formulation, certains sont susceptibles, seuls ou en  
5 combinaison, de déplacer ce créneau de température optimale vers les hautes ou les basses températures ou encore de modifier la viscosité de l'émulsion dans un même créneau de température, en comparaison d'une formulation partielle ne comprenant pas ces composants.

Figure 1, selon l'art antérieur décrit dans WO 2013/007755, la température  
10 optimale de préchauffage, en vue de sa stérilisation par infusion, d'une formulation émulsionnée comprenant, par exemple, les composants A, B, C et D, est déterminée à partir d'essais de viscosité dynamique consistant, pour une température donnée, à soumettre ladite formulation complète (A+B+C+D) à des taux de cisaillement (110), ou gradients de vitesses de cisaillement, croissants (101, 103, 105), pour obtenir une  
15 évolution de la viscosité  $\eta$  (120) selon une courbe « aller », puis à des taux de cisaillement décroissants (102, 104, 106), pour obtenir une évolution de la viscosité selon une courbe « retour ».

Cette analyse est réalisée par exemple au moyen d'un rhéomètre, comprenant un mobile (cylindre ou cône) cisillant l'émulsion entre la paroi dudit mobile et une  
20 paroi fixe. L'essai est par exemple réalisé en faisant varier le taux de cisaillement (110) entre  $10 \text{ s}^{-1}$  et  $150 \text{ s}^{-1}$ .

Ce cycle de sollicitation permet d'appréhender qualitativement l'effet des sollicitations subies par le produit au cours d'un procédé de stérilisation thermique en continu tel que celui utilisé dans le procédé objet de l'invention, sur ses  
25 caractéristiques de viscosité et de stabilité de l'émulsion.

Figure 1A, lorsque la température à laquelle est réalisé l'essai est inférieure à la température optimale de préchauffage de la formulation émulsionnée, la courbe retour (102) enregistre des valeurs de viscosité plus faibles que la courbe aller (101) pour un même taux de cisaillement, car l'agitation du mobile tend à fluidifier  
30 l'émulsion.

Figure 1C, lorsque la température à laquelle est réalisé l'essai est supérieure à la température optimale de préchauffage de la formulation, les effets combinés du

cisaillement et de la température à l'aller (105) détruisent l'émulsion, ce qui se traduit sur la courbe retour (106) par l'enregistrement d'une viscosité plus faible que sur la courbe aller.

Figure 1B, lorsque l'essai est pratiqué à une température ou dans une gamme  
5 de température correspondant à la température optimale de préchauffage, les courbes aller et retour sont quasiment superposées (aux incertitudes de mesure près), ce qui signifie que l'émulsion conserve globalement ses caractéristiques après avoir été sollicitée thermomécaniquement.

Ainsi, ces essais permettent, pour une formulation émulsive donnée, de  
10 déterminer une température ou une plage de température optimale de préchauffage en vue d'une stérilisation par infusion, ainsi que la viscosité de la formulation dans cette plage de température.

Les essais rhéologiques sont avantageusement complétés par des observations  
15 microscopiques de la structure de l'émulsion, notamment pour déterminer la taille et l'homogénéité des micelles pour une caractérisation plus précise de la température optimale de préchauffage.

C'est en portant ladite formulation à cette température optimale lors d'un  
préchauffage précédant la stérilisation par infusion, que celle-ci est la plus robuste  
vis-à-vis des sollicitations subies au cours de ce traitement et que les risques de  
20 casser de manière irréversible l'émulsion au cours du traitement sont minimisés, voir supprimés.

C'est ce qui est utilisé dans le procédé décrit dans le document  
WO 2013/007755. La solution technique est efficace, mais présente peu de flexibilité  
et limite les produits stérilisables selon ce procédé ainsi que les débits atteignables.

25 En effet, la température optimale de préchauffage ainsi déterminée pour la formulation complète émulsionnée du produit ne permet pas toujours d'atteindre un débit élevé dans un procédé continu du fait de la contre-pression engendrée par les pertes de charges dynamiques liées à la viscosité du produit.

Figure 4, le procédé objet de l'invention résout ce problème en sélectionnant,  
30 au cours d'une étape de sélection (410), une formulation partielle comprenant une partie seulement des composants de la formulation complète pour obtenir une pré-émulsion que sera stérilisée par infusion selon un procédé continu.

En revenant à la figure 1, selon un exemple de mise en œuvre du procédé objet de l'invention, cette étape de sélection est réalisée, selon le procédé objet de l'invention, en conduisant, non seulement pour une formulation complète (A+B+C+D) des essais de viscosité dynamique en température, mais aussi pour des formulations  
5 partielles, par exemple, (A+B), la formulation (A+B) constituant la base émulsive, (A+B+C) et (A+B+D).

Ces essais permettent alors de déterminer pour chaque formulation partielle, une température ou une plage de température optimales de préchauffage et une viscosité associée.

10 La température ou la plage de température optimales de préchauffage, sont celles où l'émulsion, ou pré-émulsion, consistant en la formulation partielle considérée (A+B, A+B+C, ou A+B+D) présente lors de l'essai un comportement correspondant à celui de la figure 1B explicitée ci-dessus, c'est-à-dire qu'elle ne perd pas ses propriétés après avoir subi les sollicitations thermomécaniques  
15 correspondantes, mais aussi pour laquelle la viscosité est la plus faible.

Ces essais mettent avantageusement en œuvre la technique des plans d'expériences, par exemple de type TAGUCHI. Ainsi pour un produit comprenant N composants en plus de la base émulsive la formulation partielle est déterminées à partir de N essais de ce type, et même moins, dans la mesure où l'influence de  
20 certains composants sur la viscosité est connue.

La baisse de viscosité obtenue en utilisant une formulation partielle (en comparaison de la formulation complète) est liée soit à l'influence d'un ou de plusieurs composants de la formulation complète sur cette viscosité ou à la capacité de cette formulation partielle de supporter une température de préchauffage plus  
25 élevée et par suite de pouvoir être amenée à un niveau de fluidité plus élevé.

Dans l'absolu, le couple formulation partielle et température optimale de préchauffage présentant la viscosité la plus faible est celui offrant potentiellement la meilleure productivité.

Toutefois, la sélection finale de la formulation partielle n'est pas obligatoirement  
30 basée sur cette sélection optimale et prend en considération d'autres facteurs de compromis comme la facilité d'ajouter les composants à la pré-émulsion avant ou après sa stérilisation par infusion, en tenant compte du fait qu'une formulation

partielle offrant en tant que pré-émulsion une viscosité inférieure ou égale à 500 cP, idéalement inférieure ou égale à 300 cP à la température optimale de préchauffage, répond à l'objectif de productivité.

De même, il n'est pas nécessaire de tester toutes les formulations partielles  
5 possibles, l'expérience permettant de fixer une formulation partielle ou un jeu de formulations partielles candidates présentant a priori les meilleurs compromis, ceci notamment en fonction de l'effet connu de certains composants tels que des gélifiants ou des épaississants sur les propriétés rhéologiques du produit.

Ainsi, selon le procédé objet de l'invention, la formulation partielle retenue  
10 comme pré-émulsion, intégrant la base émulsive, est celle qui présente une viscosité adaptée à une température de préchauffage optimale T1, laquelle température T1 est déterminée au besoin par des essais de viscosité dynamique en température.

En revenant à la figure 4, la sélection (410) de la formulation partielle ayant été  
réalisée, les composants correspondants sont mélangés et émulsionnés en  
15 environnement non stérile de sorte à obtenir une pré-émulsion au cours d'une étape (420) de mélange.

Cette étape (420) comprend le mélange sous une agitation suffisante d'au moins un composant aqueux et d'un composant gras constituant une base émulsive.

Pour les produits dermo-cosmétiques visés par l'invention, cette base émulsive  
20 correspond généralement à 90 % voire 99 % du volume du produit final, sans que ces proportions ne soient limitatives de l'invention.

Cette opération de mélange et d'émulsion est généralement réalisée « à chaud », c'est-à-dire à une température comprise entre 40°C et 85°C, selon la nature des composants.

Ainsi, selon des variantes de mise en œuvre du procédé objet de l'invention, la  
25 pré-émulsion obtenue à l'issue de l'étape de mélange et d'émulsion (420) est refroidie et stockée (425) avant de subir une étape (430) de préchauffage jusqu'à la température optimale de préchauffage, ou, la pré-émulsion obtenue est directement dirigée, chaude, vers l'étape de préchauffage (430) en économisant du temps et de  
30 l'énergie pour ce préchauffage, ou encore, lorsque la température d'obtention de la pré-émulsion à l'étape de mélange (420) se trouve dans la plage de température optimale de préchauffage, ladite pré-émulsion est directement dirigée vers l'étape de

stérilisation par infusion (440), économisant ainsi toute l'étape de préchauffage (430).

Ainsi, selon un exemple non limitatif, la formulation comprend un facteur de consistance liposoluble, apte à augmenter la viscosité du produit final par un phénomène d'épaississement physique.

5 Ce facteur de consistance est par exemple une substance solide à température ambiante, ayant un point de fusion supérieur à la température ambiante, par exemple supérieur à 50 °C ou 60 °C. Un tel composant doit être incorporé dans la phase grasse constituant la pré-émulsion à une température supérieure à son point de fusion, température à laquelle il ne modifie pas la viscosité de la pré-émulsion.

10 Ainsi selon cet exemple non limitatif, la formulation partielle de la pré-émulsion comprend ledit facteur de consistance liposoluble dans sa phase grasse, et la pré-émulsion est obtenue au cours de la phase de mélange (420) à une température de 80 °C ou de 85 °C puis est dirigée directement vers l'étape (440) de stérilisation par infusion sans préchauffage complémentaire. Un exemple de facteur de  
15 consistance est un corps gras cireux dépourvu de propriété émulsionnante, par exemple un hydrocarbure saturé à chaîne carbonée en C18-C30.

Selon un autre exemple non limitatif de mise en œuvre, la formulation du produit comprend un gélifiant tel qu'un copolymère acide. Ce type de gélifiant, contenu dans la phase aqueuse, participe à la stabilité du produit final,  
20 éventuellement en coopération avec le facteur de consistance.

Selon un premier mode de réalisation la formulation partielle retenue pour la constitution de la pré-émulsion ne comprend pas ledit gélifiant et celui-ci est introduit lors de l'étape (450) de finalisation.

Selon un autre mode de mise en œuvre, le gélifiant est un copolymère acide et  
25 son effet de gélification n'est obtenu qu'en neutralisant celui-ci par l'ajout d'une base organique ou minérale. Cette neutralisation permet le déroulement des chaînes du copolymère et son action sur la consistance du produit. Ainsi, selon cet exemple, la formulation partielle correspondant à la pré-émulsion comprend le gélifiant à l'état non neutralisé.

30 Ainsi selon cet exemple de réalisation, pour l'obtention de la pré-émulsion, un tel gélifiant est intégré, dispersé puis hydraté dans la phase aqueuse à une température de l'ordre de 40°C.

La phase grasse de la pré-émulsion étant préparée à une température comprise entre 80°C et 90°C, la phase aqueuse comprenant le gélifiant à l'état non neutralisé ou partiellement neutralisé est portée également à une température comprise entre 80°C et 90°C avant d'être mélangée et émulsionnée avec la phase grasse.

5 Ainsi l'étape de mélange (420) est réalisée à une température comprise entre 80°C et 90°C et la pré-émulsion ainsi obtenue est dirigée directement vers l'étape (440) de stérilisation par infusion. La neutralisation du gélifiant intervient après l'étape de stérilisation (440), au cours de l'étape de finalisation (450), par l'ajout à la pré-émulsion des composants alcalins adaptés pour réaliser la neutralisation du  
10 gélifiant.

L'étape (440) de stérilisation par infusion comprend elle-même trois étapes décrites plus en détails en référence aux modes de réalisation exposés figures 2 et 3 :

- 15 - une étape de chauffage direct par infusion de vapeur de la pré-émulsion à la température de stérilisation ;
- une étape de chambrage assurant un maintien de la pré-émulsion à la température de stérilisation pendant un temps assurant le degré de stérilité voulu de la pré-émulsion ;
- 20 - une étape de refroidissement rapide, ou flash, de la pré-émulsion jusqu'à une température proche de la température de préchauffage à laquelle est portée la pré-émulsion juste avant l'étape de stérilisation.

Selon un mode de réalisation avantageux, la pré-émulsion ainsi stérilisée et se trouvant à une température comprise entre T1 et T1-5°C à l'issue du refroidissement flash, est dirigée vers un malaxeur stérile à cette même température dans lequel elle  
25 est mélangée, selon une étape de finalisation (450) du produit, aux autres composants de la formulation afin d'obtenir le produit dermo-cosmétique.

Ainsi, selon un des exemples cités précédemment, la pré-émulsion se trouve à une température comprise entre 80°C et 90°C à l'issue de l'étape de stérilisation et est mélangée avec les autres composants de la formulation à cette même  
30 température lors de l'étape de finalisation (450).

À titre d'exemple, la pré-émulsion comprenant un gélifiant à l'état non neutralisé, l'étape de finalisation (450) comprend l'ajout sous agitation à ladite pré-émulsion et

sous environnement stérile des composants permettant de neutraliser le gélifiant. Lesdits composants ont été stérilisés préalablement à leur incorporation dans le malaxeur stérile, cette stérilisation étant réalisée par toute méthode adaptée connue de l'art antérieur.

5 Alternativement, la pré-émulsion se trouvant à une température comprise entre T1 et T1-5°C est d'abord refroidie, au cours d'une étape de refroidissement (445) jusqu'à une température T4 inférieure à T1, et l'étape de finalisation (450) est réalisée à cette température T4.

10 Selon, une variante de réalisation, l'étape de finalisation comprend une étape de finalisation supplémentaire (455) consistant à mélanger d'autres composants stériles, sous agitation et sous environnement stérile à une température inférieure à celle de la première étape (450) de finalisation du produit.

15 Ainsi, selon un exemple de mise en œuvre, une première étape (450) de finalisation du produit est réalisée en additionnant à la pré-émulsion stérilisée, et à une température de 80°C, certains composants de la formulation, puis la température du malaxeur est descendue à 40°C et d'autres composants de la formulation sont ajoutés à cette température réduite, par exemple les additifs permettant de neutraliser le gélifiant.

20 Le produit finalisé est ensuite stocké (460) en cuve stérile en vue de son conditionnement.

Le procédé objet de l'invention est un procédé de traitement continu d'un lot de produit.

25 Dans un procédé de traitement continu, le débit de traitement est fixé par les moyens de pompage répartis dans l'installation et qui amènent le produit d'un poste de traitement à un autre.

Le débit atteignable est limité, entre autres, par la pression de pompage. Cette pression est notamment le résultat des pertes de charges dynamiques subies par le produit transitant dans les différents conduits et moyens de l'installation.

30 Ainsi, le débit maximum possible est limité notamment par la pression maximale qui peut être utilisée lors du pompage, cette pression maximale étant limitée par la technologie des pompes utilisées mais aussi par l'effet de cette pression sur la qualité et les propriétés du produit. D'une manière générale moins le produit est

visqueux et plus les débits atteignables sont élevés.

Figure 2, selon un exemple de réalisation, la formulation partielle du produit stérilisée par infusion ayant été déterminée (étape 410 figure 4), celle-ci est contenue sous la forme d'une pré-émulsion, c'est-à-dire comprenant au moins deux  
5 composants de la formulation complète et constituant une base émulsive, dans un réservoir (210).

Préalablement à la réalisation d'un nouveau lot l'ensemble de l'installation est nettoyé et stérilisé.

Des moyens de pompage (215) permettent d'amener le produit vers une station  
10 de préchauffage (220), et dans tous les postes de l'installation.

Selon des exemples de réalisation, l'installation comprend plusieurs moyens de pompage répartis dans celle-ci mais le débit reste bien entendu le même dans toute l'installation. Le débit atteint dépend notamment de la viscosité de la pré-émulsion.

Ladite pré-émulsion est portée dans la station de préchauffage (220) à une  
15 température (T1) comprise dans la plage de température optimale de préchauffage de la formulation partielle telle que déterminée par exemple au moyen d'essais rhéologiques en température tels que décrits *supra*.

La station de préchauffage (220) comprend des moyens de chauffage indirects, tels qu'un ou plusieurs échangeurs (221, 222) à parois raclées, en série ou en  
20 parallèle.

La disposition en série permet de réaliser un chauffage par palier, la disposition en parallèle permet de passer un plus gros débit.

Un tel échangeur thermique comprend un stator et un rotor pourvu de pâles. Le stator comprend une double paroi chauffée à la température désirée par une  
25 circulation fluide, notamment de la vapeur, de sorte que la paroi interne de l'échangeur (221, 222) se trouve à une température de consigne, la paroi du dernier des échangeurs étant fixée à la température T1.

Ces échangeurs assurent une montée progressive et homogène en température de la pré-émulsion, avec une vitesse de préchauffage comprise entre  
30  $0,1^{\circ}\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$  et  $1^{\circ}\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$ , par exemple.

Après le préchauffage, la pré-émulsion est amenée vers la station de stérilisation (230). La stérilisation est réalisée selon un procédé dit par infusion.

La station de stérilisation (230) comprend un poste de chauffage par infusion (231), un poste de maintien en température (232) et un poste de refroidissement rapide (233) dit « flash ». Le chauffage par infusion est réalisé en pulvérisant en jet la pré-émulsion dans une enceinte remplie de vapeur d'eau purifiée, portée à la  
5 température désirée.

La surface d'échange du produit avec la vapeur étant très élevée, le chauffage de la pré-émulsion à la température de stérilisation T2 est quasiment instantané dans tout le volume injecté dans la chambre de stérilisation. Au cours de cet échauffement, la pré-émulsion absorbe de l'eau correspondant à la condensation de  
10 la quantité de vapeur lui ayant transmis sa chaleur.

Le poste de maintien en température (132) permet de maintenir la pré-émulsion ainsi chauffé à la température atteinte lors du chauffage par infusion, afin d'obtenir le niveau de stérilité visé. Ce poste de maintien, ou de chambrage, consiste en un conduit de longueur adaptée en fonction du débit et situé entre le poste de chauffage  
15 par infusion (231) et le poste de refroidissement (233). La longueur du conduit définit ainsi le temps de maintien.

À l'issue de ce maintien, la pré-émulsion, à la température de stérilisation T2, entre dans le poste de refroidissement (233).

Dans ce poste de refroidissement, la pré-émulsion, chauffée à la température  
20 T2, est mise en communication avec une chambre mise sous vide par des moyens appropriés (239).

Le produit aspiré dans cette chambre subit une détente brusque accompagnée d'une libération violente de vapeur. La chaleur latente de vaporisation prélève de l'énergie thermique au produit et ainsi le refroidit, jusqu'à une température T3.

L'eau est récupérée sous forme de vapeur dans le haut du refroidisseur, alors  
25 que la pré-émulsion, débarrassée de l'eau absorbée lors du chauffage par infusion, est collecté et récupérée en bas du refroidisseur.

Le cycle thermodynamique est réglé de sorte que l'eau absorbée lors du chauffage par infusion du cycle de stérilisation est récupérée sous forme de vapeur  
30 lors du cycle de refroidissement flash. Ainsi, les températures T1 et T3 sont nécessairement proches, et T3 est comprise entre T1 et T1-5°C.

Parallèlement à ces opérations, selon un exemple de réalisation, les autres

composants devant être ajoutés à la pré-émulsion pour constituer le produit dermo-cosmétique final, passent par un poste de stérilisation (290) dont la méthode de stérilisation est adaptée à la nature du composant et sont stockés stériles dans un réservoir (211).

5 Selon des variantes de réalisation, lesdits composants sont mélangés dans un même réservoir, ou le dispositif comprend plusieurs réservoirs correspondant aux différents composants.

Selon un mode de réalisation, la pré-émulsion stérilisée par infusion et se trouvant à une température T3, est mélangée sous agitation avec les composants  
10 complémentaires dans un mélangeur stérile à une température proche de la température T3.

Dans ce cas, lesdits composants, amenés par une pompe (216), sont par exemple préchauffés si nécessaire, à cette même température ou une température proche de celle-ci, dans un poste de préchauffage (225) indirect.

15 Selon un autre mode de réalisation, la pré-émulsion est d'abord refroidie par un poste de refroidissement (250) jusqu'à une température T4 inférieure à la température T3.

Le poste de refroidissement comprend par exemple un ou plusieurs échangeurs à surface raclée (223, 224) en série ou en parallèle pour à la fois passer le débit  
20 désiré et abaisser progressivement la température de la pré-émulsion à la température T4.

Les composants complémentaires sont mélangés à la pré-émulsion à la température T4 dans un mélangeur (245) stérile de technologie adaptée, après avoir été éventuellement préchauffés à la température T4 ou une température proche de  
25 celle-ci dans un poste de chauffage (226) indirect.

Le produit correspondant à la formulation complète est stocké dans un réservoir stérile (260) pour être transféré vers un poste de conditionnement en environnement stérile.

Le dispositif selon ce premier mode de réalisation est adapté à la mise en  
30 œuvre du procédé décrit dans le document WO 2013/007755 où la formulation complète émulsionnée est traitée en stérilisation par infusion, avec des débits atteignant, selon cet art antérieur  $2\text{m}^3/\text{h}$ .

Toutefois, la mise en œuvre du procédé objet de l'invention dans cette même installation permet d'atteindre des débits de traitement plus élevés, notamment avec des formulations visqueuses ou comprenant des gélifiants, en passant par une pré-émulsion correspondant à une formulation partielle, stérilisée par infusion tel que

5 décrit ci-avant.

Avantageusement la vapeur générée au niveau du poste (230) de chauffage par infusion permet de stériliser l'ensemble de l'installation.

Selon les variantes de réalisation, les conditions de traitement : T1, T2, T3, T4, et de débit sont adaptées au produit traité, mais plus avantageusement les conditions

10 sont fixées pour couvrir une large gamme de produits et le choix des produits transitant par les différents postes de l'installation : pré-émulsion et composants stériles ajoutés après stérilisation par infusion de la pré-émulsion, sont sélectionnés par la méthode explicitée *supra* pour s'adapter à ces conditions et à l'obtention de débits de traitement plus élevés.

À titre d'exemple, la température de préchauffage de la pré-émulsion est fixée

15 entre 80°C et 90°C, cette température permet d'obtenir une pré-émulsion particulièrement fluide.

La température de stérilisation T2 est fixée entre 141°C et 145°C pour un temps de maintien dans le poste de chambrage (232) compris entre respectivement

20 10 secondes et 6 secondes de sorte à atteindre un niveau de stérilité F0 supérieur à 15. La température T3 est également comprise entre 80°C et 90°C et la température T4 est comprise entre 30°C et 40 °C.

Avantageusement le procédé objet de l'invention permet de stériliser la base émulsive de la formulation, éventuellement associée à quelques composants et qui

25 constitue l'essentiel du volume de la formulation, à un débit très élevé, et de stériliser les autres composants, présents en nettement moins grande quantité selon des procédés moins productifs en termes de débit, le tout selon un procédé continu, conservant le débit de la stérilisation par infusion imposé à la pré-émulsion, ceci en ajustant les températures et le choix de la formulation partielle de la pré-émulsion,

30 pour amener celle-ci à une viscosité adaptée au débit visé.

Figure 3, selon un autre mode de réalisation, les avantages du procédé objet de l'invention permettent de simplifier l'installation de stérilisation en continue et

d'atteindre des débits de traitement encore plus élevés.

En effet, la sélection d'une pré-émulsion de formulation partielle selon le procédé objet de l'invention entraîne généralement une température optimale de préchauffage élevée, et dans de nombreux cas, ladite pré-émulsion de formulation partielle supporte également des conditions de préchauffage ou de refroidissement plus sévères de sorte que les postes de préchauffage ou de refroidissement progressifs (220 et 250 figure 2) mettant en œuvre des échangeurs à surface à raclée (221, 222, 223, 224 figure 2) ne sont pas nécessaires. La suppression des échangeurs à surface raclée qui contiennent un volume important de produit, simplifie l'installation, limite les pertes de produit traité et facilite le nettoyage et la stérilisation de l'installation.

Ainsi, selon ce mode de mise en œuvre, l'installation de la figure 2 est simplifiée et comprend un poste de mélange et d'émulsion (320) de la pré-émulsion comprenant les composants de la formulation partielle sélectionnée, dans lequel la température finale de réalisation de la pré-émulsion est égale à la température optimale de préchauffage T1 de ladite pré-émulsion.

À cette fin le poste de mélange (320) comprend des moyens de chauffage pour en contrôler la température. Cette opération est réalisée en environnement non stérile.

Selon des variantes de réalisation les composants de la pré-émulsion sont introduits dans le mélangeur à des températures croissantes et des niveaux d'agitation différents.

Par exemple, une partie des composants est introduite et mélangée à une température de 40°C sous agitation forte et les autres composants sont introduits à une température comprise entre 80°C et 90°C, sous agitation plus faible, de sorte qu'à l'issue de cette opération, la pré-émulsion obtenue est à une température T1, comprise entre 80°C et 90°C, et dans la plage de température optimale de préchauffage de ladite pré-émulsion.

Ainsi, en sortant du poste de mélange (320) à la température T1, la pré-émulsion est dirigée vers le poste (230) de stérilisation par infusion.

La stérilisation, par infusion est réalisée selon les mêmes étapes et conditions que décrites en regard de la figure 2.

À l'issue de la stérilisation, la pré-émulsion, à la température T3 proche de la température T1 est dirigée vers un poste de malaxage (340) stérile, lui-même à la température T3 et comprenant des moyens pour en contrôler la température.

Les autres composants de la formulation sont alors ajoutés à la pré-émulsion  
5 à la température T3 après avoir eux-mêmes subi une étape (290) de stérilisation par tout procédé adapté.

À titre d'exemple non limitatif, les composants additionnels sont stérilisés par une ultrafiltration pour les composants liquides. Un tel procédé d'ultrafiltration à 0,22  $\mu\text{m}$  ( $0,22 \cdot 10^{-3}$  mm) produit également un abattement du nombre de germes dans le  
10 produit filtré égale ou supérieur à 15 Log, ce faible diamètre de porosité empêchant le passage des bactéries.

Les composants non liquides sont stérilisés par toute méthode adaptée.

Comme pour la réalisation du mélange initial correspondant à la pré-émulsion, le mélange final est, selon des variantes de réalisation, réalisé selon une séquence  
15 comprenant plusieurs températures décroissantes et plusieurs niveaux d'agitation, ainsi, par exemple, une partie des composants est introduite à la température T3 sous agitation forte et une autre partie des composants est introduite à une température inférieure à T3, par exemple 40°C, sous agitation plus faible.

Quelle que soit l'installation utilisée pour la mise en œuvre du procédé objet de  
20 l'invention, celui-ci présente des avantages supplémentaires participant à l'augmentation de la productivité.

Ainsi, il est constaté, d'une part, que le procédé de stérilisation par infusion de la pré-émulsion permet de réduire la taille des micelles de la phase grasse dans la phase aqueuse de l'émulsion et d'obtenir une répartition plus homogène de la phase  
25 grasse dans la phase aqueuse en comparaison de l'état de la pré-émulsion avant la stérilisation.

De plus, il est constaté que l'énergie de cisaillement / malaxage lors de la phase de finalisation, où la pré-émulsion stérilisée est mélangée avec les autres composants de la formulation, est inférieure à l'énergie de malaxage qui serait  
30 nécessaire pour obtenir le produit correspondant à la formulation complète sans passer par la phase de pré-émulsion stérilisée par infusion.

Ainsi, la pré-émulsion peut être obtenue de manière grossière en mettant en

œuvre une première opération de malaxage (420 figure 4), rapide, tout en obtenant *in fine* un produit homogène avec une fine taille de micelles, typiquement comprise entre 2  $\mu\text{m}$  et 3  $\mu\text{m}$  à l'issue de la phase de finalisation (450 figure 4), le temps total de malaxage dépensé aux deux postes de malaxage du procédé objet de l'invention  
5 restant inférieur au temps de malaxage nécessaire à l'obtention du produit stérilisé selon le procédé de stérilisation de l'art antérieur.

Ainsi, non seulement le procédé objet de l'invention permet d'augmenter considérablement les débits de traitement en passant d'un débit de  $2\text{m}^3/\text{h}$  selon l'art  
10 antérieur, à un débit de  $4\text{m}^3/\text{h}$  pour un même produit sur une installation mettant en œuvre le même poste (230 figures 2 et 3) de stérilisation par infusion, mais également de réduire le temps de fabrication d'un lot de 24 heures à 14 heures.

Figure 5, la qualité d'une l'émulsion en termes de taille des micelles et d'homogénéité est par exemple déterminée de manière qualitative par des  
15 observations micrographiques de l'émulsion, et de manière quantitative par des analyses d'images desdites observations micrographiques.

La figure 5A montre un exemple de micrographie d'une émulsion grossière, et la figure 5B un exemple d'une micrographie d'une émulsion fine. Sur ces images la phase grasse apparaît comme des tâches sombres et la phase aqueuse apparaît en  
20 fond blanc.

Les deux micrographies, figure 5A et figure 5B sont à la même échelle.

Figure 5A qualitativement, dans l'émulsion grossière, la phase grasse se répartie selon des micelles de dimension variable et comportant des micelles de diamètre important, de quelques dizaines de micromètres, et réparties de manière  
25 non homogène sur une surface d'analyse donnée.

Figure 5B, dans l'émulsion fine les micelles sont de taille homogène, de petite dimension et réparties de manière homogène sur une surface d'analyse donnée.

Figure 6, ces paramètres sont quantifiables par une analyse d'image en appréciant, par mesure et comptage, figure 6A la distribution statistique de la taille  
30 (610) des micelles sur une surface d'analyse et figure 6B en appréciant par mesure et comptage, la distribution statistique de la distance (620) entre micelles les plus proches sur cette même surface d'analyse. Les distributions (612, 622)

correspondant à l'émulsion fine ont une variance plus faible que les distributions (611, 621) correspondant à l'émulsion grossière. Dans la pratique, les distributions obtenues ne sont pas nécessairement gaussiennes.

L'obtention d'une émulsion fine comprenant des micelles de petite dimension  
5 homogènes en taille et bien réparties, participe à l'efficacité du produit dermo-cosmétique, conférant audit produit une texture particulièrement agréable au contact de la peau, moins collante, plus facile et plus rapide à étaler. Le produit est également plus stable vis-à-vis des phénomènes de relargage, déphasage, précipitation, coalescence, floculation, crémage, etc. et conserve ainsi ses propriétés  
10 organoleptiques dans le temps. La finesse des micelles permet lors d'une application topique, une pénétration plus facile de celles-ci entre les cornéocytes, et un comblement plus rapide et efficace des lamelles lipidiques protectrices de la peau. Le comblement lipidique cornéocytaire en est d'autant plus rémanent.

Le procédé objet de l'invention permet ainsi d'obtenir ces avantages sur le  
15 produit final en partant d'une pré-émulsion grossière, et ainsi de fabriquer le produit dermo-cosmétique plus rapidement, mais avec une qualité accrue en regard du procédé de l'art antérieur.

La figure 7 compare, en fonction du temps (700), le cycle thermique (701) subit par un produit visqueux, tel qu'un baume, transitant dans une installation de  
20 stérilisation par infusion selon l'art antérieur, ainsi que l'évolution de sa viscosité (702), en traits fins, au cycle thermique (703) subit par le même produit transitant dans une installation mettant en œuvre un mode de réalisation du procédé objet de l'invention correspondant à l'installation représentée figure 3 ainsi que l'évolution de sa viscosité (704), en traits forts.

25 Selon le procédé de l'art antérieur, le produit transitant dans l'installation, c'est-à-dire la formulation complète du produit cosmétique émulsionnée, subit des variations importantes de viscosité.

Particulièrement, l'émulsion est initialement très visqueuse et est progressivement fluidifiée par un chauffage progressif, puis, suite à la stérilisation par  
30 infusion, la viscosité du produit augmente à nouveau au cours de la phase de refroidissement progressif.

La viscosité du produit en fin de cycle est constatée plus faible que celle du

produit initialement émulsionné.

Du fait de ces variations importantes de viscosité, l'obtention d'un débit continu dans l'installation nécessite la présence de zones tampons dans la progression du produit. Ces zones tampons sont en pratique constituées par les postes de chauffage  
5 et de refroidissement progressif dans les échangeurs thermiques à surface raclée. Aussi, dans une installation mettant en œuvre le procédé de l'art antérieur, le débit de traitement atteignable est également limité, indépendamment des capacités des moyens de pompage, par le nombre d'échangeurs thermiques présents pour le préchauffage et le refroidissement progressif.

10 Une installation donnée comprend un nombre fixe de tels échangeurs thermiques, de sorte que plus le produit traité est initialement visqueux, plus la variation de viscosité au cours du cycle est importante et plus le débit pratiquement atteignable est faible.

Avec le procédé objet de l'invention, selon le mode de réalisation considéré, la  
15 pré-émulsion pénètre dans l'installation de stérilisation avec une faible viscosité, inférieure ou égale à 300 cP, et déjà à la température T1, qui plus est supérieure à la température de préchauffage selon l'art antérieur.

La viscosité du produit en transit ne croît qu'à la fin du cycle lorsque les composants complémentaires sont ajoutés, pour atteindre *in fine* une viscosité du  
20 produit complet supérieure à celle obtenue par le procédé de l'art antérieur.

Rien ne limite le débit si ce n'est la capacité des moyens de pompage et la capacité d'obtenir le mélange final au cours de l'étape de finalisation en un temps suffisamment court, compatible avec le débit visé.

Or, d'une part, ce temps de finalisation est inférieur au temps de refroidissement  
25 progressif du produit selon le procédé de l'art antérieur, et la pré-émulsion qui constitue la très grande partie du volume du produit a par ailleurs été affinée au cours de l'étape de stérilisation par infusion, de sorte que le temps de malaxage nécessaire au cours de l'étape de finalisation est très inférieur à celui qui est nécessaire pour l'obtention du produit correspondant à la formulation complète selon le procédé de  
30 l'art antérieur.

En ajoutant à ces effets que la pré-émulsion obtenue selon le procédé objet de l'invention est grossière et par conséquent est rapidement créée, les gains de

productivité du procédé objet de l'invention sont en pratique multiples et se répartissent tout le long du cycle de fabrication.

La description ci-avant et les exemples de réalisation, montrent que le procédé objet de l'invention atteint le but visé et permet d'augmenter la productivité de la fabrication d'un produit dermo-cosmétique stérile tout en restant compatible avec les installations de stérilisation de l'art antérieur, quel que soit son mode de mise en œuvre. Le procédé objet de l'invention offre plus de flexibilité dans les conditions de traitement et permet de traiter dans des conditions de productivité élevée des produits dermo-cosmétiques, notamment très visqueux, difficiles à traiter selon le procédé de l'art antérieur.

**REVENDICATIONS**

1. Procédé pour la stérilisation continue d'un produit dermo-cosmétique émulsionné, comprenant une base émulsive comprenant au moins deux composants, et des produits additionnels, l'ensemble de la base émulsive et des produits additionnels constituant une formulation, lequel procédé comprend les étapes consistant à :
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- i. déterminer (410) un couple de données comportant une combinaison de composants de la formulation, dite formulation  $\eta$  inférieure à 500cP à la température de préchauffage T1 ;
  - ii. obtenir (420) une pré-émulsion en mélangeant sous agitation en environnement non stérile les composants de la formulation partielle ;
  - iii. préchauffer (430) la pré-émulsion obtenue à l'étape ii) à la température T1 déterminée à l'étape i) ;
  - iv. stériliser (440) par infusion la pré-émulsion préchauffée à l'étape iii) dans des conditions de température et de temps de maintien pour atteindre un indice de stérilité F0 égal ou supérieur à 15 ;
  - v. stériliser séparément de la pré-émulsion les autres composants de la formulation ;
  - vi. mélanger (450) sous agitation et en environnement stérile la pré-émulsion stérile obtenue à l'étape iv) avec les composants stériles, stérilisés à l'étape v) de sorte à obtenir le produit dermo-cosmétique émulsionné stérile, selon la formulation, caractérisé en ce que l'émulsion partielle chauffée à la température T1, conserve sa viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement dans un essai consistant à soumettre ladite émulsion partielle à des taux de cisaillement croissants puis décroissants compris entre  $10 \text{ s}^{-1}$  et  $150 \text{ s}^{-1}$ .
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la formulation partielle

est sélectionnée de sorte à obtenir une pré-émulsion de viscosité  $\eta$  inférieure ou égale à 300 cP à la température T1.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'étape ii) est réalisée à une température égale à T1, et que l'étape iv) est réalisée sans étape iii) préalable.  
5
4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'étape ii) consiste à obtenir une pré-émulsion grossière comprenant des tailles et une répartition des micelles non homogènes.
5. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la formulation comprend un gélifiant sous la forme d'un copolymère acide et que la pré-émulsion comprend ledit copolymère non neutralisé, l'étape vi) comprenant la neutralisation du copolymère.  
10
6. Installation pour la mise en œuvre d'un procédé selon les revendications 3 et 4, comprenant :  
15
  - a. un premier poste de malaxage (320) en température et en environnement non stérile pour obtenir une pré-émulsion grossière ;
  - b. un poste de stérilisation par infusion (230) ;
  - c. un deuxième poste de malaxage (340) en température et en  
20 environnement stérile à la sortie du poste de stérilisation et des moyens pour introduite dans ce deuxième poste de malaxage (340) les composants stériles de la formulation non présents dans la pré-émulsion ;caractérisé en ce que la pré-émulsion, obtenue dans le premier poste  
25 de malaxage (340) à la température T1 est introduite directement dans le poste de stérilisation par infusion (230) à la température T1 sans passer par un moyen de préchauffage intermédiaire.

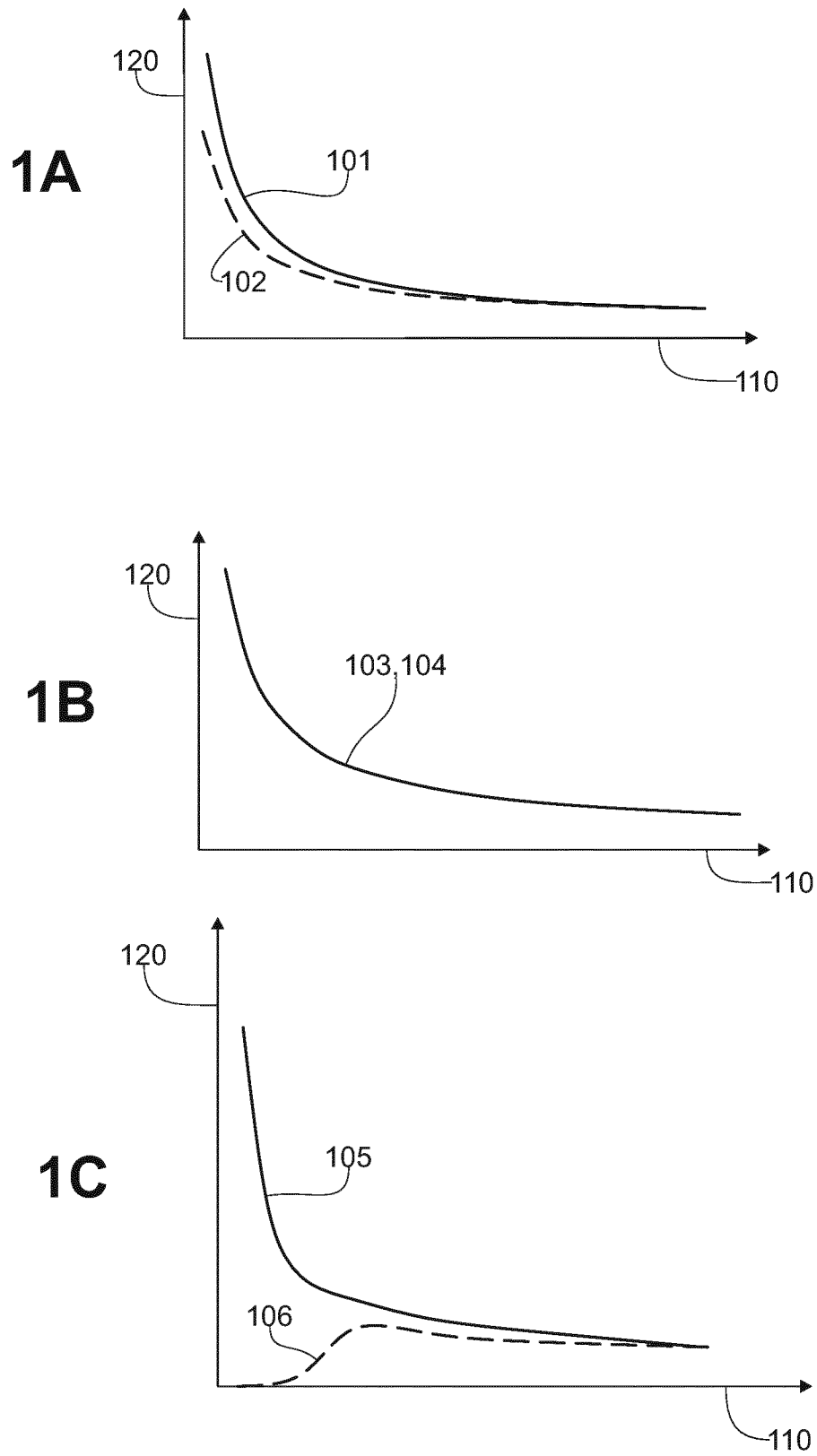


Fig. 1

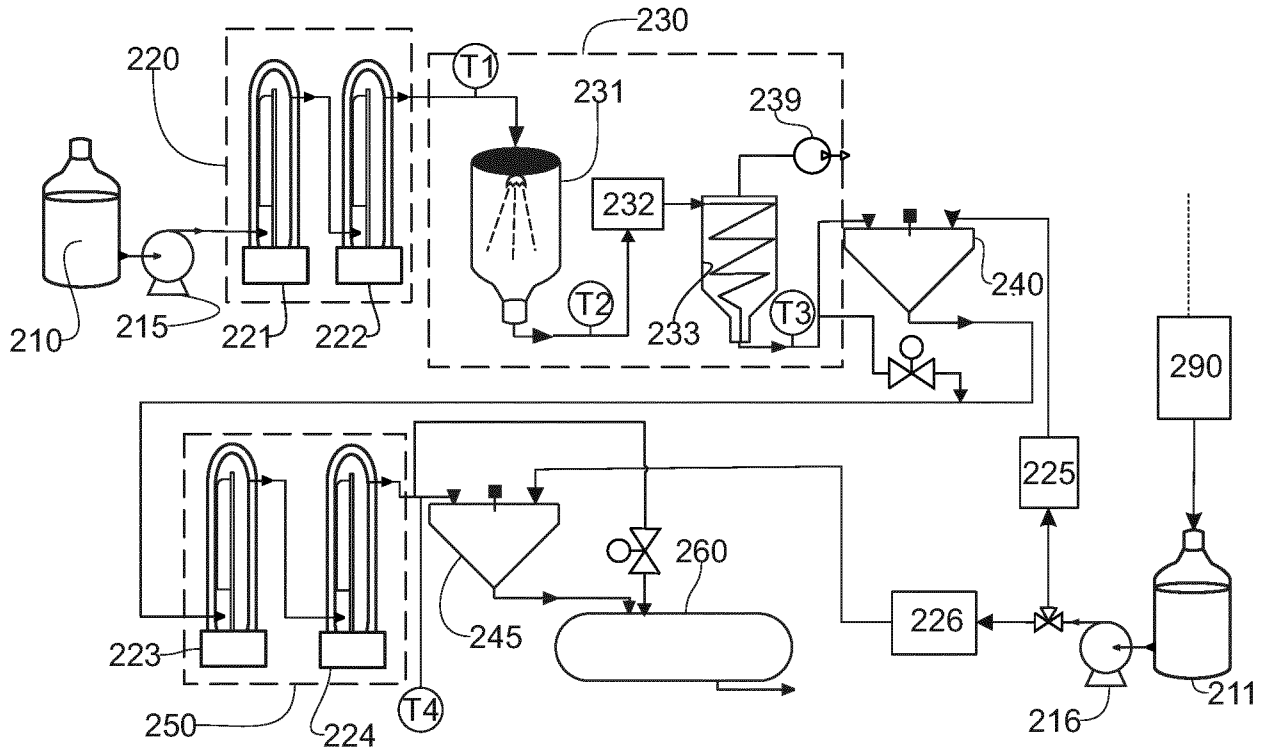


Fig. 2

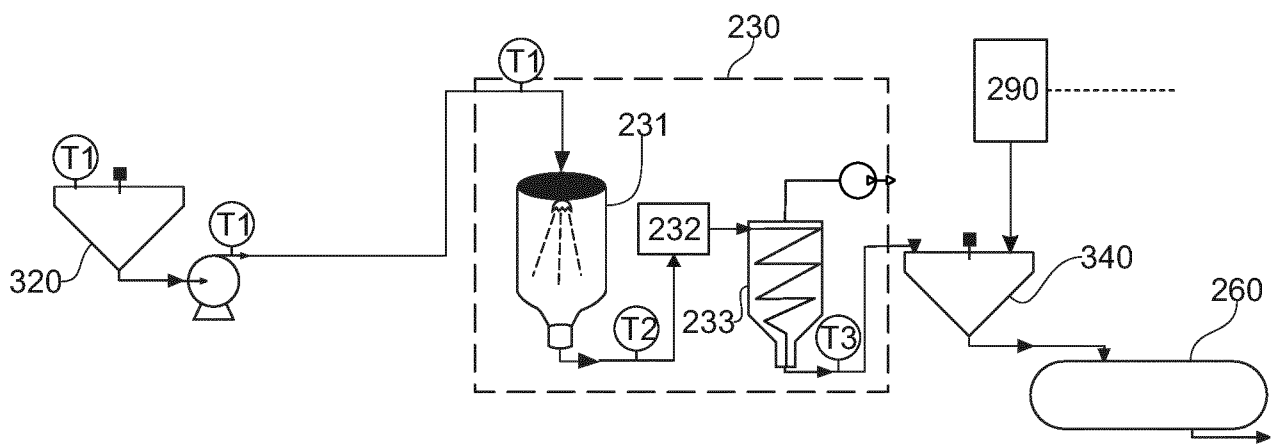
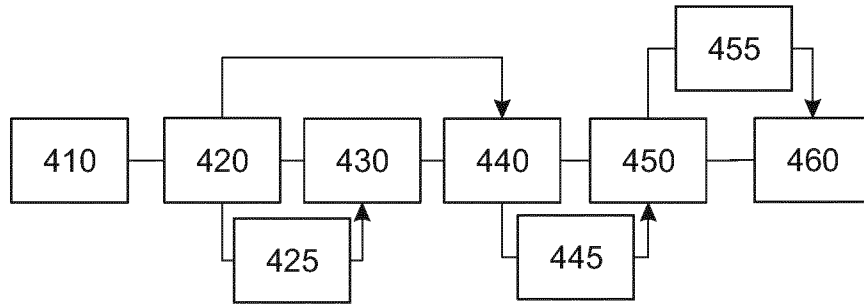
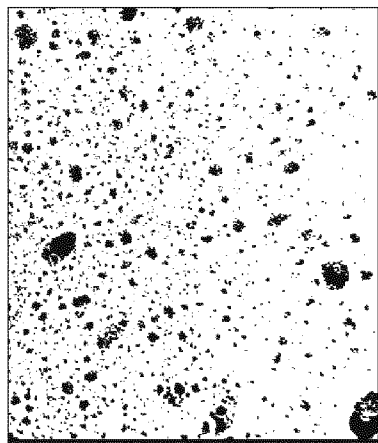


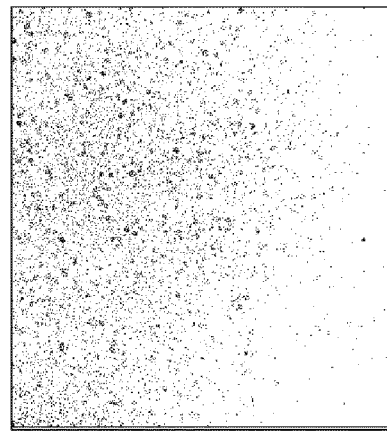
Fig. 3



**Fig. 4**

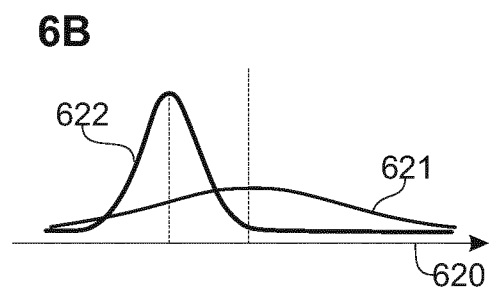
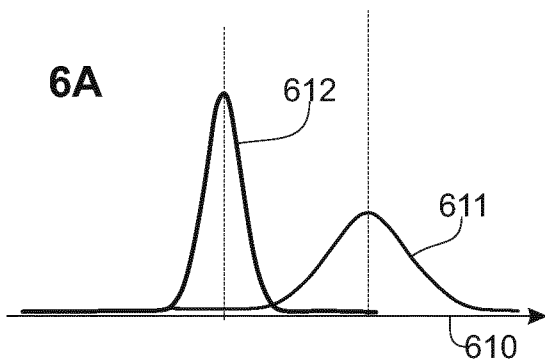


**5A**

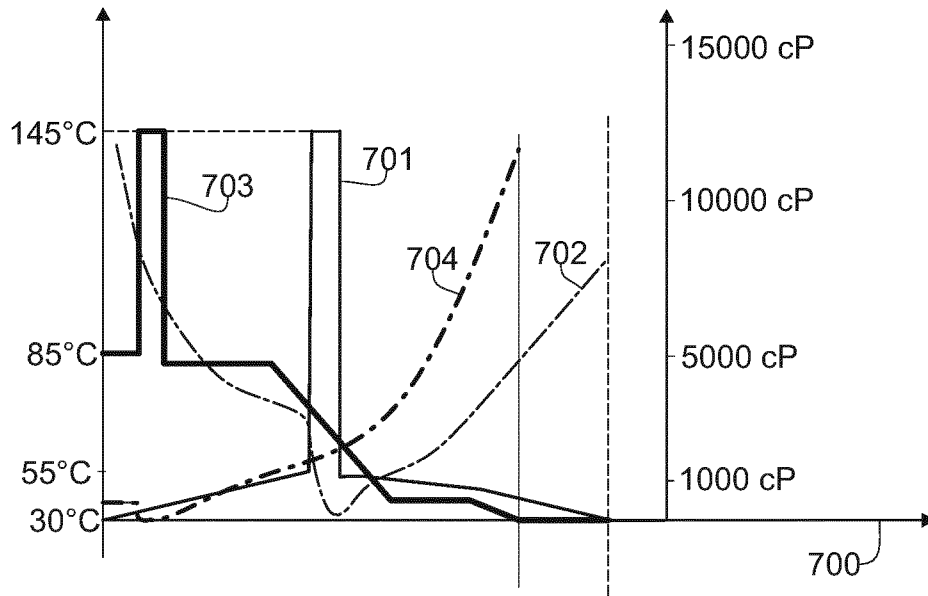


**5B**

**Fig. 5**



**Fig. 6**



**Fig. 7**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP2019/060548**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61L 2/00(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i; A61K 8/06(2006.01)i; A61L 2/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L; A61Q; 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1588697 A1 (BAUER KURT H [DE]) 26 October 2005 (2005-10-26) paragraphs: [0036], [0039]	1-5
X	WO 9932156 A2 (BAYER AG [US]) 01 July 1999 (1999-07-01) figure: 1	6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 <b>04 June 2019</b>		Date of mailing of the international search report <b>27 June 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/EP <b>European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands</b> Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer <b>Nania, Manuela</b>  Telephone No.

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: **1-5 (in part)**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

An incomplete search has been carried out in respect of all of the claims for the following reasons:

The present claim 1 discloses a method for sterilizing a dermo-cosmetic product, involving a step i) of ascertaining the components of a pre-emulsion such that the pre-emulsion has a viscosity of less than 500 cP at a temperature T1. The method then involves a step iii) consisting in heating the pre-emulsion to the temperature T1 ascertained in step i). However, when looking at these two steps, a person skilled in the art cannot carry out the invention. In fact, there are essentially two variables, i.e. the components of the pre-emulsion (the number and nature of these components) and the pre-heating temperature. If the components have to be ascertained in order to obtain a specific viscosity at temperature T1 according to step i), a skilled person would inevitably assume that T1 is known. However, this is not the case because according to step iii), T1 has to be ascertained according to step i).

According to the present claim 1, temperature T1 is such that the pre-emulsion maintains its dynamic viscosity when submitted to increasing and decreasing shearing rates. However, first of all, according to the present description, such an effect is not obtained at a single temperature, but with a temperature range (page 13, lines 4-8). Furthermore, such a relationship does not solve the problem at hand because it also does not allow to ascertain both the temperature and the components of the formulation.

On the basis of the application as filed, the only possibility to carry out the steps would be to select (rather than ascertain) the components of the pre-emulsion (e.g. A+B), then measure the viscosity of the pre-emulsion as a function of the temperature, and select a temperature at which the viscosity is less than 500 cP, thus selecting a temperature T1 within a range [T10-T1500] in which the viscosity varies from 0 to 500 cP. At said temperature T1, a skilled person would then have to conduct experiments by subjecting the pre-emulsion to increasing and decreasing shearing rates and assess whether the pre-emulsion has maintained its dynamic viscosity. If this is not the case, one option would be for a skilled person to change the components and start again from zero. The other option would be to change the temperature within the range [T10-T1500] and repeat the experiments with the shearing rates until obtaining a value at which the pre-emulsion maintains its dynamic viscosity. If no temperature within the range has the desired effect, the skilled person will have to change the components and start again.

In order to implement the invention, a skilled person would thus have to conduct a research program with limited prospects of success, which implies that the invention is insufficiently disclosed. Hence, only the method steps that are sufficiently disclosed have been taken into account for the search in respect of the present claim 1, resulting in a partial search.

Claims 2-5, which are dependent on claim 1, have been subjected to a partial search in light of the aforementioned objections.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of a preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)).

In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched.

This applies whether or not the claims were amended after receipt of the search report or in the course of any procedure under PCT Chapter II.

However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-IV, 7.2) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/EP2019/060548**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
EP	1588697	A1	26 October 2005	NONE	
WO	9932156	A2	01 July 1999	AU 730621 B2	08 March 2001
				CA 2310698 A1	01 July 1999
				CN 1282256 A	31 January 2001
				EP 1039937 A2	04 October 2000
				JP 2001526089 A	18 December 2001
				KR 20010033306 A	25 April 2001
				US 6066292 A	23 May 2000
				WO 9932156 A2	01 July 1999
				ZA 9811621 B	23 June 1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2019/060548

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61L2/00      A61Q19/00      A61K8/06      A61L2/04 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) A61L A61Q 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 1 588 697 A1 (BAUER KURT H [DE]) 26 octobre 2005 (2005-10-26) paragraphe: [0036], [0039] -----	1-5
X	WO 99/32156 A2 (BAYER AG [US]) 1 juillet 1999 (1999-07-01) figure: 1 -----	6
<input 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 4 juin 2019		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27/06/2019
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 Nania, Manuela

**Cadre n° II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1.  Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :
  
2.  Les revendications n<sup>os</sup> 1-5(en partie) parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :  
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
  
3.  Les revendications n<sup>os</sup> parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre n° III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2.  Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.
  
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>.
  
4.  Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>.

- Remarque quant à la réserve**
- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.
  - Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.
  - Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre II.2

Revendications nos.: 1-5(en partie)

Une recherche incomplète a été effectuée pour l'ensemble de revendications pour les raisons suivantes :

La présente revendication 1 révèle un procédé de stérilisation d'un produit dermo-cosmétique comprenant une étape i) de détermination des composants d'une pré-émulsion de telle sorte que la pré-émulsion ait une viscosité inférieure à 500 cP à une température T1. Ensuite, le procédé comprend une étape iii) consistant à chauffer la pré-émulsion à la température T1 déterminée à l'étape i). Or, lorsqu'on considère ces deux étapes, la personne du métier ne peut pas exécuter l'invention. Il y a en fait essentiellement deux variables, à savoir les composants de la pré-émulsion (le nombre et la nature de ces composants) et la température du préchauffage. Si les composants doivent être déterminés afin d'obtenir une certaine viscosité à la température T1 selon l'étape i), la personne du métier supposerait inévitablement que T1 est connu. Toutefois, ce n'est pas le cas, puisque T1 selon l'étape iii) doit être déterminé selon l'étape i).

Selon la présente revendication 1, la température T1 est telle que la pré-émulsion conserve sa viscosité dynamique lorsqu'elle est soumise à des taux de cisaillement croissantes et décroissantes. Or, tout d'abord, un tel effet selon la présente description n'est pas obtenu à une seule température, mais à l'intérieur d'une gamme (page 13: ligne 4-8). De plus, une telle relation ne résout pas le problème puisqu'elle ne permet pas non plus de déterminer à la fois la température et les composants de la formulation.

Sur la base de la demande actuelle, la seule façon possible d'effectuer les étapes serait de sélectionner (et non de déterminer) les composants de la pré-émulsion (par exemple A+B), de mesurer ensuite la viscosité de la pré-émulsion en fonction de la température et de sélectionner une température à laquelle la viscosité est inférieure à 500 cP, sélectionnant ainsi une température T1 dans une plage [T10-T1500] dont la viscosité varie entre 0 et 500 cP. A cette température T1, la personne du métier devrait ensuite effectuer des essais en soumettant la pré-émulsion à des taux de cisaillement croissants et décroissants et évaluer si la pré-émulsion maintient sa viscosité dynamique. Si ce n'est pas le cas, une option pour la personne du métier serait de changer les composants et de recommencer à zéro. Dans le cas contraire, la personne du métier pourrait modifier la température dans la plage [T10-T1500] et répéter les essais de taux de cisaillement jusqu'à ce que l'on trouve une valeur pour laquelle la pré-émulsion conserve sa viscosité dynamique. Si aucune température dans la plage n'atteint un tel effet, la personne du métier devra changer les composants et recommencer.

Pour réaliser l'invention, la personne du métier devrait donc mener un programme de recherche avec des chances de succès limitées, ce qui implique que l'invention n'est pas suffisamment divulguée. Par conséquent, seules les étapes du procédé suffisamment divulguées sont prises en compte lors de la recherche de la présente

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210**

revendication 1, qui a fait l'objet d'une recherche partielle.

Les revendications 2-5, dépendants de la revendication 1, ont été recherchés partialement au vu des objections ci-dessous.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-IV, 7.2) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2019/060548

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1588697	A1	26-10-2005	AUCUN
-----			
WO 9932156	A2	01-07-1999	AU 730621 B2 08-03-2001
			CA 2310698 A1 01-07-1999
			CN 1282256 A 31-01-2001
			EP 1039937 A2 04-10-2000
			JP 2001526089 A 18-12-2001
			KR 20010033306 A 25-04-2001
			US 6066292 A 23-05-2000
			WO 9932156 A2 01-07-1999
			ZA 9811621 B 23-06-1999
-----			