

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

3 023 718

②① N° d'enregistrement national : **14 56813**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 L 2/04 (2017.01)**

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUE ET/OU COSMETIQUE DECONTAMINEES PAR HAUTE PRESSION.

②② Date de dépôt : 16.07.14.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 22.01.16 Bulletin 16/03.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du brevet d'invention : 12.10.18 Bulletin 18/41.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *PIERRE FABRE MEDICAMENT — FR.*

⑦② Inventeur(s) : *CODOLIANI JEAN FRANCOIS et MUGUET VALERIE.*

⑦③ Titulaire(s) : *PIERRE FABRE MEDICAMENT.*

⑦④ Mandataire(s) : *CABINET REGIMBEAU Société civile.*

FR 3 023 718 - B1



La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques dénuées de conservateur et décontaminées par une pasteurisation par haute pression hydrostatique.

La destruction ou l'inactivation des microorganismes lors de la préparation de compositions pharmaceutiques est indispensable pour assurer une bonne conservation de ces compositions. Des substances comme les conservateurs antimicrobiens sont ajoutés pour inhiber le développement des microorganismes dans ces produits, par exemple les parabènes. Même s'il existe un certain nombre d'idées sur les parabènes, peu de données scientifiques cependant accompagnent les allégations que l'on porte sur ces produits. Pourtant, à ce jour, ces conservateurs antimicrobiens font l'objet de campagnes médiatiques hostiles. Les formulateurs doivent donc trouver des alternatives à l'emploi de ces molécules chimiques.

20

Les préparations pharmaceutiques non stériles ou les substances pharmaceutiques non stériles doivent présenter une qualité microbiologique répondant aux critères de la Pharmacopée européenne (chapitre 5.1.4). Les critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques pour usage pharmaceutique non stérile sont les suivants pour la voie orale (préparations aqueuses et non aqueuses), pour la voie buccale, la voie gingivale, la voie cutanée, la voie nasale, la voie transdermique, la voie vaginale et pour la voie auriculaire :

- 30
- le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) qui doit être inférieur ou égal à 10^2 UFC/g ou UFC/mL
 - le dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT) qui doit être inférieur ou égal à 10 UFC/g ou UFC/mL.

Des tests additionnels sont réalisés sur des germes pathogènes

avec une absence de certains germes, tel que *Escherichia Coli* pour la voie orale, tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylocoque aureus* pour les voies buccale, gingivale, cutanée, nasale et auriculaire. Pour la voie orale (préparations non aqueuses) et la voie rectale la pharmacopée européenne admet une acceptation de qualité microbiologique : pour DGAT $\leq 10^3$ UFC/g ou UFC/mL, pour DMLT $\leq 10^2$ UFC/g ou UFC/mL. Dans le cas des préparations pour la voie orale (non aqueuses) des tests additionnels sont réalisés sur des germes pathogènes avec absence d'*Escherichia Coli*. Le comportement de la préparation pharmaceutique par rapport à des contaminations microbiennes est étudié au travers de différents germes : *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylocoque aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*. Il s'agit de pollutions volontaires provoquées par introduction d'inoculi concentrés à 10^6 UFC, test d'inoculation référence monographie Ph Eur. n° 5.1.3 : efficacité de la conservation antimicrobienne.

Cette question de conservation s'est posée depuis très longtemps dans le domaine de l'agro-alimentaire. Les techniques de conservations développées dans ce domaine peuvent pour certaines d'entre elles être utilisées pour des substances biologiques ou des compositions pharmaceutiques. Ainsi, différentes techniques ont été décrites :

- le traitement de conservation par la chaleur ; il s'agit de la technique la plus utilisée pour la conservation de longue durée.
- la pasteurisation appelée aussi débactérisation thermo contrôlée ; il s'agit d'un procédé de conservation très utilisé pour les aliments, ceux-ci sont chauffés à une température définie, pendant une durée elle aussi définie, puis refroidis rapidement. Les températures de pasteurisation toujours inférieures à 100°C varient habituellement dans l'industrie agro-alimentaire entre

60°C et 80°C. Si cette température est dépassée, l'intégrité chimique de certains éléments est attaquée. A des températures supérieures à 100 °C, on applique plutôt des techniques de stérilisation, dans ce cas aucun germe ne subsiste dans le produit. La pasteurisation réduit de manière significative le nombre de microorganismes dans le produit pasteurisé, mais certaines formes résistent comme les spores. Néanmoins, en raison de la présence d'une flore résiduelle, les produits pasteurisés doivent être conservés au froid (entre +3 et +6°C), ce qui limite leur développement et leur utilisation.

Dans le cas du traitement à ultra haute température, le produit est porté à une température au-delà de 135°C pendant une courte période (1 à 5 secondes), puis très rapidement refroidi. Le produit est ensuite conditionné aseptiquement.

La technique de conservation par le froid.

Le froid est une technique de conservation des aliments qui arrête ou ralentit l'activité cellulaire, les réactions enzymatiques et le développement des microorganismes. Néanmoins les microorganismes éventuellement présents ne sont pas détruits et peuvent reprendre leur activité dès le retour à une température favorable. Mais cette technique n'est pas toujours adaptée pour la conservation des compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques.

Il existe d'autres techniques de conservation, avec modification de l'atmosphère, comme le conditionnement sous vide.

La mise sous vide réduit la quantité d'air autour de la denrée alimentaire et donc l'action de l'oxygène sur celle-ci. Cela permet d'inhiber la flore aérobie d'altération et les réactions d'oxydation.

Le conditionnement sous atmosphère modifiée. Lors du

conditionnement dans un emballage étanche, l'air qui entoure la denrée alimentaire est remplacé par un gaz ou un mélange gazeux et permet donc de prolonger la durée de vie du produit. Cette technique de conservation est associée à un stockage à basse
5 température.

La séparation et élimination de l'eau. Ces techniques ne sont pas compatibles avec la conservation de compositions pharmaceutiques, comme d'ailleurs les conservations par acidification.

10 Il existe d'autres techniques comme l'ionisation. Ce principe repose sur l'exposition des denrées alimentaires à l'action de rayonnements ionisants électromagnétiques.

En complément des méthodes citées, d'autres technologies de conservation telles que la microfiltration, le chauffage ohmique,
15 les ultrasons, les charges magnétiques pulsées ou la lumière pulsée se développent.

Enfin une nouvelle technologie basée sur les hautes pressions ou Pascalisation, encore appelée pasteurisation à froid
20 semble particulièrement intéressante.

Cette technique détruit les microorganismes en appliquant sur les produits de très fortes pressions (4000 à 6000 fois la pression atmosphérique) au sein d'enceintes spéciales à température ambiante, sans modifier les qualités nutritionnelles
25 et organoleptiques des produits frais. Son application aujourd'hui est surtout limitée à l'agroalimentaire en raison de son coût.

L'effet des hautes pressions sur la conservation antimicrobienne des produits est dû essentiellement à la
30 modification de la structure des constituants cellulaires des microorganismes, notamment les protéines et les membranes cellulaires. La structure tertiaire des protéines est modifiée pour des pressions au-delà de 200 MPa. Au dessus de cette valeur,

c'est essentiellement la structure quaternaire des protéines qui est affectée. La conséquence directe de la dénaturation des protéines est la perte de leurs activités biologiques. Les hautes pressions induisent également des modifications des membranes cellulaires, qui sont l'une des principales causes de mortalité bactérienne, de la morphologie des cellules conduisant à des élongations des cellules, des pertes de mouvements pour les microorganismes voués à se déplacer et des éclatements de certaines vacuoles intracellulaires.

10

De façon surprenante, les inventeurs ont réussi à obtenir des compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques dénuées de conservateur décontaminées par une pasteurisation par haute pression hydrostatique et ceci même dans le cas de compositions particulièrement sensibles.

15

Il a été démontré que les hautes pressions sont capables de détruire la plupart des microorganismes. En appliquant ses connaissances générales dans ce domaine, l'Homme du Métier adaptera en fonction de la composition particulière à traiter, l'amplitude de la pression, son temps d'application, son mode d'application, continu ou par paliers, le pH du milieu, le type de microorganismes concernés et enfin la température de traitement. Le traitement par hautes pressions permet alors de pasteuriser différents produits à basse température, et d'augmenter ainsi leur durée de vie. Le procédé selon l'invention peut aussi être combiné à d'autres traitements, pression-température, pression-pH, etc.

20

25

La cinétique de destruction des microorganismes par les hautes pressions peut généralement être exprimée par la formule suivante : $\text{Log}(N) = \text{Log}(N_0) - (t/D_{10})$

30

No : Nombre initial de microorganismes.

N : Nombre de microorganismes survivants après pressurisation.

t : temps de traitement

D_{10} : temps nécessaire, pour une pression donnée pour réduire de 90% le nombre de microorganismes présents.

5 En général, les microorganismes résistants à la température sont aussi résistants à la pression : les levures et les moisissures sont moins résistantes que les bactéries. Les formes sporulantes sont plus résistantes que les formes végétatives et les bactéries Gram+ sont plus résistantes que les Gram-. De plus,
10 la présence de sucres et de protéines sur la surface externe des cellules augmente la résistance des microorganismes face aux hautes pressions. Les levures et les moisissures sont inactivées par des pressions entre 200 et 300 MPa. La majeure partie des spores de levures ou de moisissures est facilement inactivée par
15 une pression à 400 MPa. La plupart des bactéries sous forme végétative est inactivée par des pressions entre 400 et 600 MPa. En revanche, les spores bactériennes peuvent résister à des pressions supérieures à 1000 MPa. Néanmoins, un traitement entre 50 et 300 MPa peut induire la germination des spores. Ainsi, le
20 processus pour minimiser la survie des spores consiste en une première pression modérée pour la germination et en une seconde beaucoup plus importante pour les inactiver.

 Le produit à traiter par hautes pressions est
25 avantageusement conditionné dans son emballage de vente. L'emballage doit être étanche et flexible, avec un espace de tête minimal. La pression appliquée est de préférence isostatique en tous points de l'enceinte et donc du produit immergé dans l'eau. Ainsi comprimé, le produit peut reprendre sa forme initiale quand
30 la pression est libérée. La gamme des hautes pressions appliquées varie de quelques dizaines de MPa à 1 GPa. Ce procédé présente les avantages suivants :

- le traitement par hautes pressions se fait à des températures inférieures à 100 °C et pouvant même

- approcher la température ambiante,
- ce traitement requiert beaucoup moins d'énergie que la majorité des autres systèmes de conservation,
 - il n'y a aucun gradient de pression dans le produit
- 5 car la transmission de cette pression se fait instantanément par opposition à un traitement thermique.

L'équipement utilisable pour la mise en œuvre de la présente invention est par exemple composé d'une enceinte résistante à la
10 pression, d'un circuit « hautes pressions », d'une pompe externe de compression du fluide, d'une unité de commande et d'un dispositif de chauffage ou de refroidissement. Deux types de compressions sont disponibles à ce jour : la compression « directe » et « indirecte ».

15 Dans le système de compression « directe », la pression est générée directement à l'intérieur de l'enceinte par la compression d'un piston sur son milieu en contact. Le fluide, ainsi vecteur de la pression, arrive sous basse pression dans l'enceinte, ensuite le piston permet de générer les pressions.
20 L'avantage de cette méthode est d'atteindre rapidement des pressions élevées, mais néanmoins elle reste limitée à des enceintes de faible diamètre du fait de problèmes d'étanchéité.

La deuxième possibilité est la compression « indirecte ». Dans ce cas, une pompe « hautes pressions » envoie un fluide de
25 pressurisation dans une enceinte close. Cette méthode peut s'avérer plus appropriée et efficace dans certains cas particuliers.

On entend par pression au sens de la présente invention, une
30 force qui s'exerce sur une surface, l'effet engendré s'exprime par le quotient de l'intensité de cette force par unité de surface. Dans le système international d'unités, la pression s'exprime en pascal (Pa), $1 \text{ Pa} = 1 \text{ N m}^{-2}$. Il existe d'autres unités de pression, les plus courantes étant l'atmosphère (atm), le bar

et le millimètre de mercure. Au niveau de la mer, la pression moyenne est égale à 760 mmHg, ou 1013 mbar, cela représente la pression atmosphérique, elle décroît avec l'altitude.

5 On entend par haute pression au sens de la présente invention, une pression égale au moins à deux mille fois la pression atmosphérique.

10 Selon l'invention les hautes pressions utilisées pour la pasteurisation sont d'au moins 200 MPa. D'une façon préférée, selon l'invention les hautes pressions utilisées pour la pasteurisation sont d'au moins 300 MPa. D'une manière encore préférée, selon l'invention, les hautes pressions utilisées pour la pasteurisation sont de 500 MPa.

15

 Selon l'invention, la pasteurisation par haute pression s'effectue sur une ou plusieurs périodes d'au moins 1 minute. D'une façon préférée la pasteurisation par haute pression s'effectue sur une ou plusieurs périodes d'au moins 2 minutes, 20 D'une façon toute aussi préférée, la pasteurisation par haute pression s'effectue sur une ou plusieurs périodes d'au moins 3 minutes, d'une autre manière préférée, la pasteurisation par haute pression s'effectue sur une ou plusieurs périodes d'au moins 5 minutes. D'une autre manière préférée, la pasteurisation 25 par haute pression s'effectue sur une période de 5, 10 ou 30 minutes.

 La technique de pasteurisation par les hautes pressions consiste à appliquer une pression sur un liquide dans lequel sont 30 immergés les produits devant subir le traitement. La compressibilité du liquide transmettant la pression est faible. Souvent, le liquide utilisé est l'eau, il en découle ainsi l'appellation « haute pression hydrostatique ».

Une composition « dénuée de conservateur » ou « sans ajout de conservateur », signifie, selon l'invention, l'absence d'agent conservateur ajouté pour son action antibactérienne et/ou antimicrobienne propre (voir par exemple Règlement CE n°1223/2009
5 du parlement Européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, Annexe V).

La composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention, peut être en outre une composition dermatologique,
10 un dispositif médical.

Un dispositif médical selon l'article L.5211-1 du Code de la Santé Publique se définit comme tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, destiné à être utilisé chez l'homme à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de
15 traitement ou d'atténuation d'une pathologie, et dont l'action principale dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par le métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

On entend par « compositions décontaminées » des compositions pharmaceutique et/ou cosmétique ayant une charge microbienne initiale, supérieure ou égale à 10^2 UFC/g ou UFC/mL pour DGAT et/ou supérieure ou égale à 10 UFC/g ou UFC/mL pour DMLT et qui après pasteurisation par haute pression, n'ont plus
25 qu'une charge microbienne résiduelle, inférieure à 10^2 UFC/g ou UFC/mL pour DGAT et/ou inférieure à 10 UFC/g ou UFC/mL pour DMLT, c'est-à-dire répondant à la définition de la pharmacopée européenne pour un usage pharmaceutique non stérile (chapitre 5.1.4).

30

On entend par « composition sensible » une composition qui a au moins un composant ou une propriété altéré par un traitement physique ou chimique.

Les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention doivent répondre à la définition de la pharmacopée européenne pour un usage pharmaceutique non stérile (chapitre 5.1.4) pendant toute leur durée de vie jusqu'à péremption. De façon préférée, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention doivent répondre à cette définition pendant au moins 24 mois. De manière encore préférée, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention doivent répondre à cette définition pendant au moins 36 mois.

10

Les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention sont destinées à la voie orale (préparations aqueuses et non aqueuses), la voie buccale, la voie gingivale, la voie cutanée, la voie nasale, la voie transdermique, la voie vaginale, la voie rectale et la voie auriculaire

15

D'une manière préférée, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention sont destinées à la voie orale ou cutanée.

20

Pour une administration par voie orale, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention se présentent sous forme d'une solution aqueuse ou non, d'une suspension buvable, d'une émulsion, d'un gel, d'un sirop, de capsule molle etc.

25

Pour une application cutanée, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention se présentent sous forme : d'une solution (lotion) d'une suspension, d'un gel, d'un gel moussant, d'un lait, d'un sérum, d'une crème, d'une émulsion simple ou multiple, d'une microémulsion, d'un baume, d'un masque, d'une pommade.

30

Pour une administration par voie buccale, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention se présentent

sous forme de solution aqueuse ou non, de gel, de pâte comme la pâte dentifrice ou la pâte à l'eau, etc.

Les pâtes à l'eau sont particulièrement bien adaptées pour les produits pédiatriques.

5

Pour une administration par voie vaginale, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention se présentent sous forme d'ovule, de pommade, de gel, de solution pour instillation, etc.

10

Pour une administration par voie rectale, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention se présentent sous forme de suppositoire, de pommade, de gel, de lavement, etc.

15

Selon un des modes de réalisation de l'invention, des excipients pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables peuvent être ajoutés aux compositions selon l'invention.

Dans la présente invention, on entend désigner par « pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique ou cosmétique qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation pharmaceutique ou cosmétique chez l'homme.

25

Quand utilisé ici, le terme « excipient pharmaceutiquement acceptable » inclut tout adjuvant ou excipient à l'exception des conservateurs, tels que des solvants, des solubilisants, des émulsionnants, des agents de consistance, des agents d'étalement, des agents fixateurs d'eau, des colorants, des arômes, des édulcorants. L'utilisation de ces excipients est bien connue de l'homme du métier.

30

Les solutions, sont des préparations liquides et limpides obtenues par dissolution d'un ou plusieurs principes actifs dans

un solvant approprié. Les solutions selon l'invention sont souvent aqueuses et peuvent comporter :

- 5 - des cosolvants comme le glycérol, le propylène glycol, les polyéthylènes glycols ou macrogols (macrogol 400, macrogol 600), le sorbitol, les alcools (éthanol, alcool isopropylique), la triacétine ;
- 10 - des tensioactifs solubilisants non ioniques comme les esters de sorbitan polyoxyéthylénés ou polysorbates (laurate de sorbitan polyoxyéthyléné, stéarate de sorbitan polyoxyéthyléné, oléate de sorbitan polyoxyéthyléné), les esters et éthers de macrogols (macrogolglycérol cocoates, macrogolglycérol hydroxystéarate, macrogol 15 hydroxystéarate, macrogol glycérol ricinoléate, macrogol laurylether), les sucroesters (sucrose stéarate), les phospholipides hydrophiles, les copolymères d'oxyde éthylène et propylène ou poloxamères les alkylpolyglucosides ;
- 15 - des tensioactifs anioniques comme le laurylsulfate de sodium, le laurethsulfate de sodium, le lauroylsarcosinate de sodium ;
- 20 - des colorants ;
- des aromatisants, d'origine naturelle ou synthétique ;
- des édulcorants, comme le saccharose, le glucose, le mannitol, le sorbitol, la saccharine sodique, le cyclamate de sodium, l'aspartame, l'acésulfame potassique ;
- 25 - des agents d'ajustement du pH, comme l'hydroxyde de sodium, l'acide lactique, l'acide citrique, le digydrégénophosphate de sodium, l'hydrogénophosphate disodique, le dihydrogénophosphate de potassium, l'acide phosphorique).
- 30

Selon un mode de réalisation de l'invention, les compositions selon l'invention se présentent sous forme de solution, préférentiellement sous forme de solution aqueuse.

Les suspensions sont des dispersions pulvérulentes insolubles sous forme de poudre fine dans un milieu liquide. Les dispersions aqueuses selon l'invention comme les solutions
5 aqueuses peuvent comporter des cosolvants, des tensioactifs non ioniques, des tensioactifs anioniques, des colorants, des aromatisants, des édulcorants et des agents viscosants.

Les agents viscosants permettent la mise en suspension des particules ou objets dispersés, ils peuvent être utilisés seuls
10 ou en mélanges. On peut citer à titre d'exemples, les gommages végétales (comme la gomme de caroube, la gomme guar, la gomme arabique), les polymères dérivés de la cellulose (comme l'hydroxyethylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la methylcellulose, l'hydroxypropylmethylcellulose), les
15 polysaccharides obtenus par bioconversion (comme la gomme xanthane ou la gomme de sclerotium rolfssii), les amidons naturels ou modifiés, les pectines, les dérivés d'algues (comme les carraghénates ou les alginates), les silices, les argiles, les polymères synthétiques (comme les polymères carboxyvinyles ou les polymères acryliques).
20

Selon un mode de réalisation de l'invention, les compositions selon l'invention se présentent sous forme de suspension, préférentiellement sous forme de suspension buvable.

25 Les gels sont des liquides semi-solides provenant de la solidification de substances colloïdales. Les gels selon l'invention peuvent comporter les mêmes composés que les suspensions aqueuses mais avec des concentrations en agents viscosants supérieures.

30 Selon un mode de réalisation de l'invention, les compositions selon l'invention se présentent sous forme de gel.

Les émulsions sont des mélanges intimes de deux substances liquides. Ce sont toujours deux liquides qui en situation normale

sont non miscibles mais qui vont par des opérations spécifiques (agitation, mélanges, ajouts de quelques principes actifs) réussir à avoir un aspect macroscopiquement homogène mais microscopiquement hétérogène. Selon l'invention, les émulsions
 5 peuvent être simples, huile dans eau ou eau dans huile, les émulsions peuvent être multiples, eau dans huile dans eau ou huile dans eau dans huile. Les émulsions se composent d'une phase grasse, une phase aqueuse et un système émulsifiant approprié.

- la phase grasse peut comporter :

- 10
- des agents d'étalement tels que la paraffine liquide, le squalane, l'isohexadecane, les triglycérides à chaînes moyennes, les huiles végétales (comme l'huile de soja, l'huile d'olive ou l'huile d'amande), les huiles de silicone (telles que la diméthicone ou le polydiméthylcyclosiloxane), des esters (comme le myristate d'isopropyle, le palmitate d'isopropyle, le dipropylène glycol dipélarionate, le propylèneglycoldicaprylate dicaprate, l'oléate de décylole ou l'oléate d'éthyle), des alcools (comme l'octyldodecanol), des acides (comme l'acide oléique ou l'acide undécylénique) ;
- 15
- des agents de consistance tels que des esters (comme le monostéarate de glycérol, le distéarate de glycérol, le cetostéaryl isononanoate, le dibéhénate de glycérol ou le palmitate de cétyle), les paraffines solides, les cires d'origine végétale (comme la cire de carnauba), les cires d'origine minérale (comme l'ozokérite) ou les cires d'origine animale (comme la cire d'abeille), les alcools gras (comme l'alcool cétylique), les acides gras (comme l'acide stéarique) ;
- 20
- 25
- 30

- la phase aqueuse peut comporter :

- des agents fixateurs d'eau (tels que le glycérol, le

propylèneglycol, les polyéthylèneglycols ou macrogols comme le macrogol 400, ou le macrogol 600, le sorbitol), les alcools (comme l'éthanol ou l'alcool isopropylique), la triacétine ;

- 5
- des agents d'ajustement du pH appropriés (tels que l'acide citrique et/ou ses sels, l'acide lactique, l'acide phosphorique et/ou ses sels seuls ou en combinaison, l'hydroxyde de sodium, des amines telles que la triéthanolamine ou le trometamol) ;
- 10
- des agents viscosants (tels que les gommes végétales, comme la gomme de caroube, la gomme guar ou la gomme arabique), les polymères dérivés de la cellulose (comme l'hydroxyethylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylcellulose ou l'hydroxypropylméthylcellulose), les polysaccharides
- 15
- obtenus par bioconversion (comme la gomme xanthane ou la gomme de sclerotium rolfssii), les amidons naturels ou modifiés, les pectines, les dérivés d'algues (comme les carraghénates ou les alginates), les silices, les argiles, les polymères synthétiques comme les polymères carboxyvinyliques ou les polymères acryliques ;
- 20
- des électrolytes (tels que le chlorure de sodium, le sulfate de magnésium heptahydraté).
- 25
- le système émulsifiant peut comporter :
- des tensioactifs anioniques (tels que les stéarates comme le stéarate de sodium, le sodium cetostéaryl sulfate, le potassium cetyl phosphate) ;
- 30
- des tensioactifs non ioniques tels que les esters de sorbitan polyoxyéthylénés ou non (comme le stéarate de sorbitan, le stéarate de sorbitan polyoxyéthyléné, le laurate de sorbitan, le laurate de sorbitan polyoxyéthyléné, le palmitate de sorbitan, le

5 palmitate de sorbitan polyoxyéthyléné, l'oléate de sorbitan ou l'oléate de sorbitan polyoxyéthyléné), des esters de macrogol (comme le polyéthylène glycol 100 stéarate, le macrogol 20 glycérol monostéarate ou le
 10 macrogol glycérol cocoates), les sucroesters (comme le stéarate de sucrose ou le monopalmitate de sucrose), des éthers (comme le steareth 20, le steareth2, le cetareth 20, le macrogol lauryl éther, le macrogol stearyl éther ou le stearoyl macrogol glycerides), les
 15 poloxamers, les dérivés de silicone (comme les diéthicone copolyols ou le cetyldiméthicone copolyol), les phospholipides.

Selon un mode de réalisation de l'invention, les compositions selon l'invention se présentent sous forme
 15 d'émulsion.

Les pâtes, types pâtes dentifrice, sont des suspensions visqueuses contenant généralement des charges minérales et des agents humectants qui sont des agents fixateurs d'eau.

20 • Des charges minérales telles que les argiles (comme les silicates d'aluminium et de magnésium ou le kaolin), le talc, les carbonates de calcium, le bicarbonate de sodium, les phosphates dicalciques, le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc, la calamine, les
 25 silices et leurs dérivés ;

• Des agents fixateurs d'eau tels que le glycérol, le sorbitol les polyéthylèneglycols ou macrogols.

Les pâtes dentifrices contiennent, en plus des charges minérales et des agents humectants, des agents moussants
 30 nettoyants, des agents viscosants, des édulcorants, des arômes, des colorants.

• Des agents moussants, nettoyants tels que le lauryl sulfate de sodium, le lauryl sarcosinate de sodium, le ricinoléate de sodium, le decyl glucoside, les

sucroesters (comme le stéarate de sucrose), les alkylpolyglucosides, les bétaines (comme le cocamidopropylbétaine) ;

- 5 • des agents viscosants comme les celluloses et les celluloses modifiées (comme la carboxyméthylcellulose sodique ou l'hydroxyéthylcellulose), les dérivés d'algues (comme l'acide alginique, les alginates ou les carraghénates), les gommes naturelles, les gommes obtenues par bioconversion (comme la gomme xanthane),
10 les amidons natifs ou modifiés, les silices ;
- des édulcorants tels que la saccharine sodique, l'acésulfame potassique, le glycyrrhizinate d'ammonium.

Selon un mode de réalisation de l'invention, les
15 compositions pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'invention se présentent sous forme de pâte.

Les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique décontaminées par une pasteurisation par haute pression selon
20 l'invention, sont adaptées à tous les âges de la vie, elles sont particulièrement adaptées pour un usage pédiatrique. On entend par « usage pédiatrique » au sens de la présente invention de la naissance à l'âge de 6 ans. De même, les compositions pharmaceutique et/ou cosmétique décontaminées par une
25 pasteurisation par haute pression selon l'invention, sont particulièrement adaptées à une population à risque. On entend par « population à risque » au sens de la présente invention, les jeunes enfants (moins de 6 ans), les personnes très âgées (supérieures à 80 ans), les personnes atteintes d'une maladie
30 chronique, les personnes développant une hypersensibilité à certains agents chimiques comme les conservateurs.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Les formulations étudiées sont sélectionnées parmi 5 différentes formes galéniques : les solutions, les gels et les émulsions. Les formulations testées présentent toutes au moins une aptitude à la prolifération microbienne sur la base du test d'inoculation avec les 5 germes.

10 Protocole d'étude

Traitement par haute pression

Les différentes formules sont échantillonnées dans des poches de 25g type polyamide/polyéthylène scellées avant d'être soumises au traitement par haute pression.

15 Paramètres expérimentaux :

- pression appliquée : 500MPa, ce qui est une pression usuelle applicable dans les conditions industrielles.
- Temps d'application de la pression : 5, 10 ou 30 minutes.

20

Les formulations sont étudiées selon deux axes, détaillés ci-dessous :

- axe microbiologique
- axe physicochimique.

25

Axe microbiologique

Les formulations sont volontairement contaminées par environ 10^6 germes/mL parmi les souches *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylocoque aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*, sélectionnées individuellement ou utilisées en mélange.

30

Un comptage des microorganismes est réalisé avant et après traitement haute pression de façon à déterminer l'efficacité du traitement (validation de la pression appliquée pendant un temps

« t » à température ambiante).

Le suivi de la qualité microbiologique des échantillons est réalisé à différents temps : un jour après le traitement (J1), 7 jours après le traitement (J7), 14 jours après le traitement (J14), 28 jours après le traitement (J28). Tous les échantillons ne sont pas forcément évalués pour tous les temps. Les échantillons non traités sont notés NT, ce sont les échantillons témoins.

10 *Axe physicochimique*

Les différentes formulations (solutions, gels, émulsions) sont traitées par haute pression uniquement à J0. Les échantillons sont caractérisés avant et après application des hautes pressions à J0 et après conservation à température ambiante au bout de 60 jours (J60) ou 90 jours (J90). Les échantillons non traités sont notés NT, ce sont les échantillons témoins.

Les solutions sont caractérisées quant à leur pH, leurs caractères organoleptiques. Les gels et les émulsions sont caractérisés quant à leurs pH, leurs caractères organoleptiques et leur viscosité.

Exemple 1 : solution avec addition de polyols pour la voie orale

Composition de la solution testée :

- 25 - Glycérol : 10g
- Eau purifiée : 90g

Résultats microbiologiques

Germe	Inoculum	Traitement	J1	J7	J14	J28
SA	5,8.10 ⁸ UFC/mL	NT	9,5.10 ⁵	-	10 ⁴	-
		HP	<1	<1	<1	<1
EC	3,8.10 ⁸ UFC/mL	NT	2,15.10 ⁵	-	<10 ²	-
		HP	<1	<1	<1	<1
PA	8,4.10 ⁸	NT	10 ⁵	-	<10 ²	-

	UFC/mL	HP	<1	<1	<1	<1
AB	0,9.10 ⁸	NT	<10 ⁴	-	<10 ²	-
	UFC/mL	HP	<1	<1	<1	<1
CA	1,2.10 ⁸	NT	4.10⁴	-	7,7.10⁵	-
	UFC/mL	HP	<1	<1	-	-

SA : Staphylocoque aureus ; EC : Escherichia coli ; PA : Pseudomonas aeruginosa ; AB : Aspergillus brasiliensis ; CA : Candida albicans.

5 NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 10 minutes.

En gras, les points où le traitement montre significativement son efficacité par rapport à un témoin microbiologiquement souillé.

10 Le traitement par haute pression d'une solution glycolée montre son efficacité pour l'ensemble des germes étudiés dès le lendemain du traitement, cette solution reste décontaminée à J28.

Résultats physicochimiques

	Caractères organoleptiques	pH
J0		
NT	Solution transparente incolore	6,0
HP 500 MPa, 5 min	Solution transparente incolore	6,0
HP 500 MPa, 10 min	Solution transparente incolore	6,0
J90		
NT	Solution transparente incolore	6,0
HP 500 MPa, 5 min	Solution transparente incolore	5,4
HP 500 MPa, 10 min	Solution transparente incolore	5,4

15 NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 5 ou 10 minutes.

Le traitement par haute pression ne montre en revanche aucun impact des hautes pressions sur les caractères physicochimiques et le pH des solutions.

Exemple 2 : solution bain de bouche

Composition de la solution testée n°1 :

- Dipotassium glycyrrhizinate : 0.2g
- 5 - Glycérol : 10g
- Ethanol 96% : 4g
- Solubilisant : 0.375g
- Composition aromatique : 0.117g
- Colorant : 0.0004g
- 10 - Eau purifiée : qs 100mL

Résultats microbiologiques

Germe	Inoculum	Traitement	J1	J7	J14	J28
SA	1,54.10 ⁸ UFC/mL	NT	1,5.10³	<1	-	-
		HP	<1	<1	-	<1
EC	4,6.10 ⁸ UFC/mL	NT	<1	<1	-	-
		HP	<1	<1	-	-
PA	1,22 x 10 ⁸ UFC/mL	NT	<10 ²	6	-	-
		HP	<1	<1	-	-
AB	1,7 x 10 ⁸ UFC/mL	NT	>5.10²	<10 ³	-	-
		HP	<1	<1	-	-
CA	1,56 x 10 ⁸ UFC/mL	NT	2	<1	-	-
		HP	<1	<1	-	-

SA : Staphylocoque aureus ; EC : Escherichia coli ; PA : Pseudomonas aeruginosa ; AB : Aspergillus brasiliensis ; CA : Candida albicans.

- 15 NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 10 minutes.

En gras, les points où le traitement montre significativement son efficacité par rapport à un témoin microbiologiquement souillé.

- 20 Le traitement par haute pression montre son efficacité pour ce bain de bouche essentiellement sur le champignon Aspergillus brasiliensis.

Résultats physicochimiques

	Caractères organoleptiques	pH
J0		
NT	Solution transparente bleue	5,6
HP 500 MPa, 5 min	Solution transparente bleue	5,6
HP 500 MPa, 10 min	Solution transparente bleue	5,6
J90		
NT	Solution transparente bleue	5,6
HP 500 MPa, 5 min	Solution transparente bleue	5,5
HP 500 MPa, 10 min	Solution transparente bleue	5,5

NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 5 ou 10 minutes.

5 Composition de la solution testée n°2 :

- Fluorhydrate de nicométhanol : 5.075g
- Extrait végétal : 0.2g
- Solubilisant : 3.0g
- Edulcorants : 6.05g

10

- Arômes : 0.0985g
- Agent d'ajustement du pH qs pH : 5.0
- Eau purifiée : qs 100mL

Résultats microbiologiques

Germe	Inoculum	Traitement	J1	J7	J14	J28
SA	1,54.10 ⁸ UFC/mL	NT	5,5.10 ⁴	7.10 ²	-	-
		HP	<1	<1	-	<1
EC	4,6.10 ⁸ UFC/mL	NT	1,15.10 ⁶	<10 ⁴	-	-
		HP	<1	<1	-	-
PA	9,0 x 10 ⁸ UFC/mL	NT	2,2.10 ⁵	8.10 ⁴	-	-
		HP	<1	<1	-	-
AB	1,7 x 10 ⁸ UFC/mL	NT	<10 ³	<10 ²	-	-
		HP	<1	<1	-	-
CA	1,56 x 10 ⁸	NT	2.10 ³	1,15.10 ³	-	-

	UFC/mL	HP	<1	<1	-	-
--	--------	----	----	----	---	---

SA : Staphylocoque aureus ; EC : Escherichia coli ; PA : Pseudomonas aeruginosa; AB : Aspergillus brasiliensis ; CA : Candida albicans.

5 NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 10 minutes.

En gras, les points où le traitement montre significativement son efficacité par rapport à un témoin microbiologiquement souillé.

10 Le traitement par haute pression est particulièrement efficace pour ce bain de bouche pour l'ensemble des germes étudiés.

Résultats physicochimiques

	Caractères organoleptiques	pH
J0		
NT	Solution transparente orangée	5,1
HP 500 MPa, 5 min	Solution transparente orangée	5,1
HP 500 MPa, 10 min	Solution transparente orangée	5,1
J90		
NT	Solution transparente orangée	5,1
HP 500 MPa, 5 min	Solution transparente orangée	5,1
HP 500 MPa, 10 min	Solution transparente orangée	5,1

NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 5 ou 10 minutes.

15

Le traitement haute pression ne montre aucun impact des hautes pressions sur les caractères physicochimiques et le pH des solutions bain de bouche.

20 Exemple 3 : solution de saccharose, type sirop

Composition de la solution testée :

- Méquitazine : 0.05g
- Acide ascorbique : 0.15g

- Arômes : 1.35g
- Saccharose : 81.0747g
- Eau purifiée : qs 100mL

5 Résultats microbiologiques

Germe	Inoculum	Traitement	J1	J7	J14	J28
SA	1,54.10 ⁸ UFC/mL	NT	<1	<1	-	-
		HP	<1	<1	-	<1
EC	4,6.10 ⁸ UFC/mL	NT	<1	<1	-	-
		HP	<1	<1	-	-
PA	1,22 x 10 ⁸ UFC/mL	NT	<10 ²	<1	-	-
		HP	<1	<1	-	<1
AB	1,7 x 10 ⁸ UFC/mL	NT	>5.10²	<10 ³	-	-
		HP	<1	<1	-	-
CA	1,56 x 10 ⁸ UFC/mL	NT	<1	<1	-	-
		HP	<1	<1	-	-

SA : Staphylocoque aureus ; EC : Escherichia coli ; PA : Pseudomonas aeruginosa; AB : Aspergillus brasiliensis ; CA : Candida albicans.

10 NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 10 minutes.

En gras, les points où le traitement montre significativement son efficacité par rapport à un témoin microbiologiquement souillé.

15 Le traitement par haute pression montre son efficacité pour ce sirop, essentiellement sur le champignon Aspergillus brasiliensis.

Résultats physicochimiques

	Caractères organoleptiques	pH
JO		
NT	Solution transparente incolore	3,7
HP 500 MPa, 5 min	Solution transparente incolore	3,7

HP 500 MPa, 10 min	Solution transparente incolore	3,7
J90		
NT	Solution transparente incolore	2,9
HP 500 MPa, 5 min	Solution transparente incolore	2,8
HP 500 MPa, 10 min	Solution transparente incolore	2,9

NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 5 ou 10 minutes.

5 Dans cette solution sous forme de sirop, une acidification est observée à 90 jours aussi bien sur le témoin non traité que sur les échantillons traités à T0 par haute pression (traitement à 500 MPa pendant 5 ou 10 minutes), ce n'est donc pas un effet des hautes pressions.

10 Le traitement haute pression ne montre en revanche aucun impact des hautes pressions sur les caractères physicochimiques des sirops.

Exemple 4 : gel destiné à la voie orale

15

Composition du gel testé :

- Polymère cellulosique : 2.5g
- Glycérol : 5g
- Eau purifiée : 92.5g

20

Résultats microbiologiques

Germe	Inoculum	Traitement	J1	J7	J14	J28
SA	3,9.10 ⁸ UFC/mL	NT	1,55.10 ⁶	-	<10 ⁵	-
		HP	<1	<1	<1	<1
EC	2,2.10 ⁸ UFC/mL	NT	2,25.10 ⁶	-	4.10 ⁵	-
		HP	<1	<1	<1	<1
PA	2,6.10 ⁸ UFC/mL	NT	4,2.10 ⁷	-	1,8.10 ⁶	-
		HP	<1	<1	<1	<1
AB	0,9.10 ⁸	NT	6.10 ⁵	-	<10 ⁵	-

	UFC/mL	HP	<1	2	<1	<1
CA	0,6.10⁸	NT	5.10⁵	-	3.10⁵	-
	UFC/mL	HP	<1	<1	<1	<1

SA : Staphylocoque aureus ; EC : Escherichia coli ; PA : Pseudomonas aeruginosa; AB : Aspergillus brasiliensis ; CA : Candida albicans.

5 NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 10 minutes.

En gras, les points où le traitement montre significativement son efficacité par rapport à un témoin microbiologiquement souillé.

10 Le traitement par haute pression est particulièrement efficace pour ce gel destiné à la voie orale, pour l'ensemble des germes étudiés, dès le lendemain du traitement, il est à noter que ce gel reste décontaminé à J28.

Résultats physicochimiques

15 L'analyse rhéologique des gels est réalisée à l'aide d'un rhéomètre à contrainte imposée (TA Instruments, AR 1000). Le travail est mené en mode oscillatoire, balayage en fréquence de 0,1 à 10 Hz, pour l'obtention d'une déformation commune fixée à 1%. Géométrie : cône plan strié de 40 mm de diamètre.

20 Détermination des modules élastique G' et module visqueux G'' .

	Caractères organoleptiques	pH	Rhéologie	
			G'	G''
J0				
NT	Gel incolore	7,0	70 ± 0,6	67 ± 0,6
HP 500 MPa, 5 min	Gel incolore	7,0	71 ± 0,7	68 ± 0,7
HP 500 MPa, 10 min	Gel incolore	6,9	72 ± 2,5	69 ± 2,0
J90				
NT	Gel incolore	6,6	64 ± 4,5	65 ± 2,4
HP 500 MPa, 5 min	Gel incolore	6,8	68 ± 1,1	68 ± 0,8

HP 500 MPa, 10 min	Gel incolore	6,7	67 ± 0,5	67 ± 0,6
--------------------	--------------	-----	----------	----------

NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 5 ou 10 minutes.

5 Aucune influence de la haute pression sur le comportement organoleptique et physicochimique du gel destiné à la voie orale n'est observée.

Exemple 5 : gel destiné à la voie cutanée

10 Composition du gel testé :

- Polymère carboxyvinyle : 0.5g
- Glycérol : 10g
- Agent neutralisant : 0.3g
- Eau purifiée : 89.2g

15

Résultats microbiologiques

Germe	Inoculum	Traitement	J1	J7	J14	J28
SA	5,8.10 ⁸ UFC/mL	NT	5,9.10⁵	-	<10⁵	-
		HP	10	<1	<1	<1
EC	3,8.10 ⁸ UFC/mL	NT	1,12.10⁶	-	<10⁵	-
		HP	<1	<1	<1	<1
PA	8,4.10 ⁸ UFC/mL	NT	3,6.10⁶	-	1,4.10⁷	-
		HP	<1	<1	<1	<1
AB	0,9.10 ⁸ UFC/mL	NT	1,05.10⁶	-	<10⁵	-
		HP	<1	<1	<1	<1
CA	1,2.10 ⁸ UFC/mL	NT	3,45.10⁶	-	<10⁵	-
		HP	<1	<1	-	-

SA : Staphylocoque aureus ; EC : Escherichia coli ; PA : Pseudomonas aeruginosa; AB : Aspergillus brasiliensis ; CA : Candida albicans.

20 NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 10 minutes.

En gras, les points où le traitement montre significativement son

efficacité par rapport à un témoin microbiologiquement souillé.

Le traitement par haute pression est particulièrement efficace pour ce gel destiné à la voie cutanée, pour l'ensemble des germes étudiés, dès le lendemain du traitement et reste décontaminé à J28.

Résultats physicochimiques

L'analyse est la même que pour l'exemple 4.

10

	Caractères organoleptiques	pH	Rhéologie	
			G'	G''
J0				
NT	Gel incolore	5,7	583 ± 10,3	49 ± 1,2
HP 500 MPa, 5 min	Gel incolore	5,7	586 ± 6,2	46 ± 5,1
HP 500 MPa, 10 min	Gel incolore	5,7	581 ± 6,8	48 ± 0,7
J90				
NT	Gel incolore	5,7	569 ± 6,4	48 ± 0,3
HP 500 MPa, 5 min	Gel incolore	5,7	568 ± 9,0	48 ± 0,8
HP 500 MPa, 10 min	Gel incolore	5,7	565 ± 11,6	47 ± 1,0

NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 5 ou 10 minutes.

Aucune influence de la haute pression sur le comportement organoleptique et physicochimique du gel destiné à la voie cutanée n'est observée.

Exemple 6 : émulsion pour application cutanée

20 Composition de l'émulsion testée n°1 :

- Glycérol : 15g
- Vaseline blanche : 8g
- Paraffine liquide : 2g

- Agent de consistance : 3g
- Tensioactifs : 5g
- Agent de texture : 3g
- Macrogol : 5g
- 5 - Agent neutralisant : 0.5g
- Eau purifiée : 58.5g

Résultats microbiologiques

Germe	Inoculum (UFC/mL)	Traitement	J0	J7	J14	J28
SA	$1,3 \cdot 10^6$	NT	$4 \cdot 10^4$	$1,8 \cdot 10^4$	$3,1 \cdot 10^2$	<10
	$8,6 \cdot 10^8$	HP-1	$5 \cdot 10^6$	<10	<10	<10
	$5,8 \cdot 10^8$	HP-2	$1,5 \cdot 10^5$	<10	<10	<10
EC	-	NT	-	-	-	-
	< 10^4	HP-1	<1	<1	<1	<1
	< 10^4	HP-2	<1	<1	<1	<1
PA	$1,1 \cdot 10^6$	NT	$4,4 \cdot 10^4$	<10	<10	<10
	< 10^4	HP-1	<1	<1	<1	<1
	< 10^4	HP-2	<1	<1	<1	<1
AB	$2,1 \cdot 10^5$	NT	$1,1 \cdot 10^5$	$1,5 \cdot 10^5$	$1,4 \cdot 10^5$	$1,6 \cdot 10^5$
	$2 \cdot 10^3$	HP-1	<1	<1	<1	<1
	$2 \cdot 10^3$	HP-2	<1	<1	<1	<1
CA	$1,3 \cdot 10^5$	NT	$8,8 \cdot 10^4$	$2,5 \cdot 10^5$	$3,2 \cdot 10^5$	$1,6 \cdot 10^5$
	$2 \cdot 10^6$	HP-1	<10	<4	<1	<1
	$2 \cdot 10^6$	HP-2	<10	<2	<1	<1

SA : Staphylocoque aureus ; EC : Escherichia coli ; PA : Pseudomonas aeruginosa ; AB : Aspergillus brasiliensis ; CA : Candida albicans.

NT : non traité, ce sont les témoins ; HP-1 : traitement par haute pression, 500MPa pendant 5 minutes ; HP-2 : traitement par haute pression, 500MPa pendant 30 minutes.

15 En gras, les points où le traitement montre significativement son efficacité par rapport à un témoin microbiologiquement souillé.

Le traitement par haute pression montre son efficacité pour cette émulsion pour les durées de traitement testées, essentiellement sur le champignon *Aspergillus brasiliensis* et la levure *Candida albicans*.

5

Résultats physicochimiques

Cette émulsion testée est stabilisée par des stéarates et comporte environ 20% de phase grasse.

10 Cette émulsion a été traitée par haute pression à 500MPa uniquement pendant 10 minutes. Le suivi a été réalisé à température ambiante sur 6 mois (J180) avec un pointage à 2 mois (J60).

15 L'analyse rhéologique a été réalisée à l'aide d'un viscosimètre type rheomat 180, muni d'une géométrie cylindrique (mobile diamètre : 14 mm). La viscosité a été mesurée au bout d'une minute après application d'une vitesse de cisaillement de 50rpm.

	Caractères organoleptiques	pH	Rhéologie
			Viscosité (mPa.s)
J0			
NT	Emulsion blanche moyennement visqueuse	7,7	7734
HP 500MPa, 10 min	Emulsion blanche moyennement visqueuse	7,7	7265
J60			
NT	Emulsion blanche moyennement visqueuse	-	-
HP 500MPa, 10 min	Emulsion blanche moyennement visqueuse	7,2	7599
J180			
NT	Emulsion blanche moyennement visqueuse	-	-

HP 500MPa, 10 min	Emulsion blanche moyennement visqueuse	7,8	6618
-------------------	---	-----	------

NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 10 minutes.

5 Le traitement par haute pression ne conduit pas à une altération des propriétés de l'émulsion. Le pH de celle-ci ainsi que sa viscosité ne sont pas modifiés après application du traitement pendant 10 minutes.

10 Il est important de noter qu'habituellement, c'est-à-dire sans traitement par haute pression, cette émulsion subit une baisse de viscosité au cours du temps comme il est mentionné dans le tableau ci-dessous.

	Rhéologie	
	Perte de viscosité (%)	Viscosité correspondante (mPa.s)
J0	-	7734
J90 (3 mois)	22	6033
J180 (6 mois)	25	5801

15 Composition de l'émulsion testée n°2 :

- Base auto émulsionnable : 11g
- Triglycérides chaînes moyennes: 5g
- Eau purifiée : 84g

20 Résultats microbiologiques

Germe	Inoculum	Traitement	J1	J7	J14	J28
SA	1,54.10 ⁸ UFC/mL	NT	2,695.10 ⁴	7.050.10 ³	-	-
		HP	<1	<1	-	-
EC	4,6.10 ⁸ UFC/mL	NT	4,4.10 ⁶	1,69.10 ⁷	-	-
		HP	<1	<1	-	-

PA	$1,22 \cdot 10^8$	NT	$3,4 \cdot 10^5$	$>1,5 \cdot 10^6$	-	-
	UFC/mL	HP	<1	<1	-	-
AB	$1,7 \cdot 10^8$	NT	$1,5 \cdot 10^4$	$3,4 \cdot 10^5$	-	-
	UFC/mL	HP	<1	<1	-	-
CA	$1,56 \cdot 10^8$	NT	$7,3 \cdot 10^6$	$6,87 \cdot 10^5$	-	-
	UFC/mL	HP	<1	<1	-	-

SA : Staphylocoque aureus ; EC : Escherichia coli ; PA : Pseudomonas aeruginosa; AB : Aspergillus brasiliensis ; CA : Candida albicans.

5 NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 10 minutes.

En gras, les points où le traitement montre significativement son efficacité par rapport à un témoin microbiologiquement souillé.

10 Le traitement par haute pression est tout particulièrement efficace pour cette émulsion, pour l'ensemble des germes étudiés, dès le lendemain du traitement et à J7.

Résultats physicochimiques

15 Cette émulsion testée est stabilisée par des alcools gras éthoxylés et comportent une phase grasse de l'ordre de 15%.

Cette émulsion a été traitée par haute pression à 500MPa pendant 5 et 10 minutes, le suivi a été réalisé à température ambiante sur 3 mois (J90).

20 L'analyse rhéologique est réalisée à l'aide d'un rhéomètre à contrainte imposée (TA Instruments, AR 1000), en mode écoulement. La géométrie utilisée est un cône/plan d'angle 4° , diamètre 40 mm. Un balayage en contrainte est réalisé de 0 à 400Pa en 6 minutes. La viscosité η_0 est relevée au premier plateau newtonien.

25 Une analyse par diffraction laser en voie liquide est également menée à l'aide d'un granulomètre laser Master size, Malvern. Les diamètres moyens en taille D32 et en volume D43 sont relevés, permettant ainsi le suivi de taille des globules d'émulsions.

	Caractères Organoleptiques	pH	Rhéologie η_0 (mPa.s)	Granulométrie	
				D32 (μm)	D43 (μm)
J0					
NT	Emulsion blanche Moyennement visqueuse	6,7	34	1,4	3,0
HP 5 min		6,9	31	1,4	3,0
HP 10 min	Emulsion blanche Moyennement visqueuse	6,9	26	1,3	3,3
J90					
NT	Emulsion blanche Moyennement visqueuse	5,8	46	1,3	2,3
HP 5 min		5,9	45	1,4	2,5
HP 10 min	Emulsion blanche Moyennement visqueuse	5,7	40	1,4	2,7

NT : non traité, ce sont les témoins ; HP : traitement par haute pression, 500MPa pendant 5 ou 10 minutes.

- 5 Le pH de l'émulsion évolue naturellement entre J0 et J90. Sous haute pression l'évolution est la même. Les propriétés du produit sont conservées, d'un point de vue du pH, des données rhéologiques et granulométriques.

10 Conclusions

La pasteurisation par hautes pressions peut s'appliquer à différentes formes galéniques, solution buvable et sirop destinés à la voie orale, bain de bouche, et gel destiné à la voie

buccale, gel destiné à la voie cutanée, émulsions pour application cutanée, sans en altérer les propriétés physicochimiques mais aussi en étant décontaminées et répondant à la définition de la pharmacopée européenne pour un usage pharmaceutique non stérile pendant toute leur durée de vie jusqu'à péremption.

Revendications

1. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique, pour un usage pharmaceutique et non stérile selon la Pharmacopée Européenne (8^{ème} Edition), dénuée de conservateur, décontaminée par une pasteurisation par haute pression hydrostatique pendant au moins une minute.
2. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la haute pression atteint au moins 200MPa.
3. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la dite composition se présente sous forme de solution.
4. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la dite composition se présente sous forme de suspension.
5. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la dite composition se présente sous forme de gel.
6. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la dite composition se présente sous forme d'émulsion simple et/ou multiple.
7. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la dite composition se présente sous forme de pâte.
8. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la pasteurisation par haute pression se fait à 500MPa pendant 5 minutes.
9. Composition pharmaceutique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que

la pasteurisation par haute pression se fait à 500MPa
pendant 10 minutes.

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- Le demandeur a maintenu les revendications.
- Le demandeur a modifié les revendications.
- Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

US 2007/293441 A1 (CHOO CAROLYN [US] ET AL)
20 décembre 2007 (2007-12-20)

US 2005/135963 A1 (RODRIGUEZ ALFREDO [US] ET AL)
23 juin 2005 (2005-06-23)

US 2008/317823 A1 (CARROLL TIMOTHY JOSEPH [NZ] ET AL)
25 décembre 2008 (2008-12-25)

FR 2 838 969 A1 (ELLIPSE PHARMACEUTICALS [FR])
31 octobre 2003 (2003-10-31)

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

NEANT

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT