

ROYAUME DE BELGIQUE

SPF ECONOMIE, P.M.E.,
CLASSES MOYENNES & ENERGIE

Office de la Propriété intellectuelle

NUMERO DE PUBLICATION : 1018007A5

NUMERO DE DEPOT : 2008/0100

Classif. Internat. : A61K A23L

Date de délivrance le : 02 Mars 2010

Le Ministre pour l'entreprise,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 21 Février 2008 à 14H20 à l'Office de la Propriété Intellectuelle

ARRETE :ARTICLE 1.- Il est délivré à : LIENART VAN LIDTH DE JEUDE Jehan; NEURAY Jacques
Rue Louis Allaert 9, B-5310 NOVILLE-SUR-MEHAIGNE(BELGIQUE); Rue de l'Eglise 1, B-4360
OTRANGE (BELGIQUE)représenté(e)s par : CLAEYS Pierre, GEVERS & VANDER HAEGHEN, Holidaystraat 5, - B
1831 DIEGEM.un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : ENROBAGE DE MICROORGANISMES.INVENTEUR(S) : LIENART VAN LIDTH DE JEUDE Jehan, Rue Louis Allaert 9, B-5310 NOV
ILLE-SUR-MEHAIGNE(BE); NEURAY Jacques, Rue de l'Eglise 1, B-4360 OTRANGE (BE)ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).**Pour expédition certifiée conforme**Bruxelles, le 02 Mars 2010
PAR DELEGATION SPECIALE :
DRISQUE S.
Conseiller
S. DRISQUE
Conseiller**.be**

“ENROBAGE DE MICROORGANISMES”

La présente invention se rapporte à une composition comprenant un microorganisme ainsi qu'à un procédé de fabrication d'une composition comprenant un microorganisme.

5 Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à une composition comprenant un microorganisme probiotique ainsi qu'un procédé de fabrication d'une composition comprenant un microorganisme probiotique.

10 Les microorganismes probiotiques sont des micro-organismes qui exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. Les probiotiques sont des bactéries ou levures qui aident à la digestion, stimulent le système immunitaire et préviennent ou traitent la diarrhée.

Pour que les microorganismes probiotiques aient un effet sur la santé, il faut que plusieurs conditions soient réunies comme par exemple
15 que les microorganismes résistent à l'environnement digestif, à l'acidité gastrique, etc. De même, il est préférable que ces microorganismes soient vivants ou revivifiables à partir d'une forme sèche.

Comme nombre de microorganismes, les microorganismes probiotiques sont peu stables et fragiles à la conservation, en particulier en
20 présence d'humidité, de chaleur (élévation de température) ou de substance oxydantes. Lorsqu'il s'agit de les intégrer dans une composition pharmaceutique ou dans une composition de complément alimentaire, il est connu de prévoir que la composition susdite sera sous la forme d'une poudre en sachet ou en gélule, mais rarement sous la forme de comprimés
25 car lors de la compression de la composition pour obtenir ledit comprimé, la dite composition subit une augmentation de la pression et par conséquent

une élévation de température à la température de compression qui a pour résultat la mort d'une majorité des microorganismes probiotiques.

La température de compression des comprimés est souvent comprise entre 25 et 60°C. Les microorganismes probiotiques utilisés sont donc portés à cette température lors de la compression pour les intégrer dans un comprimé. Toutefois, imposer des changements brusques de température à ces derniers, tels qu'un passage de la température de conservation à 4°C à une température ambiante ou de la température de conservation à -20°C à la température de compression ou encore de la température ambiante à la température de compression a généralement pour résultat de diminuer fortement la viabilité ou le caractère revivifiable des microorganismes probiotiques. L'effet de la température étant à ajouter à celui de la pression de compression qui est également importante pour des microorganismes probiotiques déjà précédemment fragilisés. Egalement, les microorganismes (probiotique) souffrent du contact avec l'air ambiant (oxydant) et l'humidité atmosphérique et généralement, on les conditionne sous une atmosphère d'azote protectrice, ce qui en fait une composition difficile à fabriquer.

L'invention a pour but de pallier les inconvénients de l'état de la technique en procurant une composition comprenant un microorganisme probiotique et un milieu gras hydrophobe et apolaire, ledit milieu gras hydrophobe comprenant une graisse ayant un point de fusion situé dans une plage de température entre 25 et 60°C, sous la forme d'un comprimé.

De cette façon, par la présence de ladite graisse, les microorganismes sont enrobés et sont dès lors protégés, d'une part de la proximité physique et chimique des molécules constituant le comprimé et des molécules environnantes et d'autre part, les microorganismes probiotiques resteront à l'état vivant ou revivifiables, ce qui est largement préférentiel pour obtenir l'effet positif des microorganismes probiotiques qui contribuent entre autres, à modifier de façon bénéfique le fonctionnement

de l'organisme humain, en améliorant l'équilibre de la flore intestinale ou en amplifiant la réponse immunitaire.

Les microorganismes probiotiques pourront dès lors exercer leur action bénéfique sur la santé de l'hôte qui les ingère, soit de façon curative, soit de façon préventive.

Ces effets des microorganismes probiotiques s'exercent au moins à trois niveaux:

- 1) par un effet barrière, ils se fixent à la paroi intestinale en compétition avec d'autres microorganismes
- 2) par inhibition de germes pathogènes (acidification du milieu intestinal par une production d'acides lactiques, d'eau oxygénée
- 3) par une immunomodulation (en favorisant la réponse immunitaire médiée par les IgA intestinaux contre les germes pathogènes.

Dans une forme de réalisation préférentielle selon l'invention, la quantité de graisse est comprise entre 20 et 99,1 % en poids par rapport au poids total de la composition et la quantité de microorganisme (probiotique) varie entre 0,1 et 80 % en poids par rapport au poids total de la composition. Ces quantités sont optimales pour maintenir la viabilité des microorganismes la plus élevée.

Dans une telle composition selon l'invention, le fluage de la graisse peut être problématique pour l'obtention du comprimé. Dès lors, au point de vue de la formation du comprimé, au plus la quantité de graisse est faible au mieux le comprimé va se former à la compression. Toutefois, au niveau de la viabilité ou du caractère revivifiable du microorganisme, au plus la quantité de graisse est élevée, au meilleur sera l'enrobage avec un impact réellement positif sur la survie ou la possibilité de revivifier le microorganisme.

Dès lors, malgré le fait que la graisse flue et que l'homme de métier n'imaginerait pas ajouter de la matière grasse pour une composition destinée à former un comprimé, la composition selon l'invention contient

une quantité de graisse résultant d'un compromis entre fluage et qualité de la compression et viabilité ou revivifiabilité du microorganisme.

Avantageusement, la composition selon l'invention contient en outre des additifs ou excipients appropriés.

5 De préférence, la composition selon l'invention comprend également des additifs antioxydants, de préférence choisis dans le groupe constitué des antioxydants liposolubles tels que les caroténoïdes, le β -carotène, les tocophérols, le BHA (butylhydroxyanisole), le BHT (butylhydroxytoluène) et de leur mélange de dérivés.

10 Selon l'invention, les antioxydants sont parfaitement solubilisés étant donné qu'ils sont dans un milieu apolaire, gras, mais en plus, ils protègent le microorganisme des agressions extérieures. De cette façon, la combinaison de l'antioxydant et du microorganisme probiotique, toute en étant particulièrement avantageuse au niveau de ses effets (effet
15 du microorganisme probiotique et effet de l'antioxydant) présente un effet synergique car l'antioxydant amplifie l'effet du microorganisme probiotique en le protégeant et en augmentant sa viabilité dans la composition selon l'invention.

Dans une forme de réalisation particulière, la composition
20 selon l'invention comprend en outre un excipient pharmaceutiquement acceptable dans une proportion allant de 20 à 99,9 % en poids par rapport au poids de la composition finale ainsi qu'un mélange formé par ladite graisse et ledit microorganisme dans une proportion allant de 0,1 à 80 % en poids par rapport au poids total de la composition finale, ledit excipient étant
25 choisi dans le groupe constitué de la cellulose, de la maltodextrine, de l'amidon, de la silice, de la bentonite, des argiles, du kaolin et de leur mélange ou de leur dérivés ainsi que de toute autre substance inerte en poudre capable de rendre au mélange susdit son caractère de poudre non agglomérante, pour la poudre sèche et selon l'invention pour ledit
30 comprimé.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend en outre des additifs ou matières actives pharmaceutiquement acceptables ou nutritionnellement acceptables, choisis dans le groupe des vitamines, des anti-inflammatoires, des anti-histaminiques, des anti-spasmodiques, des oligo-éléments, des minéraux, des extraits végétaux ainsi que toute autre substance pharmacologiquement active sur l'organisme et que l'on voudrait associer à l'action des microorganismes. Dans certaines formes de réalisation, par exemple de comprimés de compléments alimentaires, les substances actives seront majoritaires dans le comprimé par rapport au microorganisme. Comme le microorganisme est vivant ou revivifiable, son efficacité est largement améliorée et dès lors que la proportion de microorganisme peut être largement réduite à efficacité égale, le comprimé peut contenir majoritairement d'autres additifs ou excipients au sens de l'invention, c'est-à-dire, une proportion plus élevée.

De plus, dans la composition selon l'invention, le microorganisme enrobé est protégé du contact physique et chimique avec les molécules, par exemple de vitamines, en particulier de la vitamine C ou par exemple du fer qui peuvent se trouver juxtaposées au microorganisme probiotique dans ledit comprimé ou dans ladite poudre sèche. Une telle proximité est souvent néfaste à la survie du microorganisme.

D'autres formes de réalisation de la composition selon l'invention sont mentionnées dans les revendications annexées.

La présente invention se rapporte également à un procédé tel que mentionné au début comprenant :

- 25 - un chauffage d'un milieu gras hydrophobe et apolaire jusqu'à une température située dans une plage de température entre 25 et 60°C, ledit milieu gras hydrophobe est une graisse ayant un point de fusion situé dans ladite plage de température avec formation d'une phase liquide de ladite graisse,
- 30 - une addition et un mélange du microorganisme avec ladite phase liquide de la graisse susdite,

- un enrobage dudit microorganisme dans ladite phase liquide de ladite graisse, et
 - un refroidissement dudit microorganisme enrobé jusqu'à une température inférieure au point de fusion.
- 5
- une addition d'additifs ou excipients appropriés formant une poudre, et
 - une compression de ladite poudre ainsi formée pour obtenir un comprimé avec une absorption de l'énergie de compression par ledit milieu gras hydrophobe apolaire qui subit un changement d'état.

10 On obtient ainsi une graisse solidifiée destinée à être comprimée.

De cette façon, par le changement d'état de la matière du corps gras (de phase solide à phase liquide), la quantité d'énergie calorifique à laquelle les microorganismes sont exposés lors du chauffage à une température de compression, comprise entre 25°C et 60°C, est

15 inférieure à celle à laquelle les microorganismes probiotiques seraient exposés si le corps gras était une huile. En effet, la fusion est un changement d'état de la matière qui demande plus d'énergie qu'une simple étape de chauffage d'une matière grasse à température de départ et d'arrivée comparables. Les calories disponibles seront absorbées par la

20 graisse qui subit le changement d'état et non par les microorganismes probiotiques.

Avantageusement, ladite graisse est une graisse hydrogénée, choisie de préférence dans le groupe constitué de l'huile de coco hydrogénée, de l'huile de palme hydrogénée, d'une autre huile végétale,

25 d'une graisse animale et de leurs mélanges. Ces graisses sont des graisses particulièrement adaptées pour leur neutralité et leur tolérance relativement élevée par l'organisme à qui la composition est destinée et particulièrement adaptées à une administration par voie orale. Elles n'interagissent pas avec les microorganismes probiotiques qu'elles sont destinées à encapsuler.

30 De préférence, dans le procédé selon l'invention, ledit microorganisme est ajouté sous la forme d'une poudre fine ou sous forme

lyophilisée, séchée, ou encore atomisée, ou une combinaison de ceux-ci. De cette façon, ledit microorganisme est aisément entreposable et manipulable. De plus, les microorganismes sous cette forme restent revivifiables à la conservation, avant fabrication du mélange et sont
5 largement disponibles dans le commerce.

Avantageusement, ledit additif est un additif antioxydant de préférence choisi dans le groupe constitué des antioxydants liposolubles tels que des caroténoïdes, du β -carotène, des tocophérols, du BHA (butylhydroxyanisole) du BHT (butylhydroxytoluène) et de leur mélange ou
10 dérivés.

De préférence, ledit excipient est un excipient pharmaceutiquement acceptable dans une proportion allant de 20 à 99,1 % en poids par rapport au poids de la composition finale ainsi qu'un mélange formé par ladite graisse et ledit microorganisme dans une proportion allant
15 de 0,1 à 80 % en poids par rapport au poids total de la composition finale, ledit excipient étant choisi dans le groupe constitué de la cellulose, de l'amidon, de la maltodextrine, de la silice, de la bentonite, des argiles, du kaolin, de leur mélange ou de leurs dérivés, ou toute autre substance inerte en poudre.

Dans une forme de réalisation avantageuse, ledit additif est choisi parmi des additifs ou matières actives pharmaceutiquement ou nutritionnellement acceptables, choisis dans le groupe des vitamines, des anti-inflammatoires, des anti-histaminiques, des anti-spasmodiques, des oligo-éléments, des minéraux, des extraits végétaux, de leurs mélanges ou
25 dérivés.

D'autres formes de réalisation du procédé suivant l'invention sont indiquées dans les revendications annexées.

D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention ressortiront de la description donnée ci-après, à titre non limitatif et en
5 faisant référence à l'exemple ci-dessous.

EXEMPLE

On a mélangé 5 kg d'huile de coco hydrogénée préalablement chauffée à 35°C avec 100 g d'alpha-tocophérol huileux. On a ensuite ajouté
10 kg de poudre lyophilisée de microorganismes probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* dosés à 1,1011 c.f.u./g et le mélange a été homogénéisé par mélangeur. On a ensuite ajouté 2,5 kg de cellulose microcristalline et 2,4 kg de silice colloïdale et on a homogénéisé le tout par le même mélangeur.

La composition ainsi formée a été refroidie à température ambiante et utilisée directement dans la fabrication de comprimés ou
15 stockée en chambre froide dans l'attente de son utilisation finale.

Ce mélange de 20 kg a ensuite été incorporé de manière homogène dans 850 kg d'un mélange de diverses vitamines, minéraux et excipients utiles à la fabrication de comprimés type multivitamines/multiminéraux dont la liste est reprise ci-après :

- 20 - 12 kg de thiamine nitrate pour compression directe dosée à 33,3 % en thiamine
- 2,4 kg de riboflavine
- 2 kg de poudre dosée à 0,1 % en cyanocobalamine
- 100 g de biotine
- 25 - 870 g d'acide folique
- 200 g d'iodure de potassium
- 27 kg de nicotinamide
- 4,9 kg de pyridoxine hydrochloride
- 45 kg de cellulose
- 30 - 85 kg de fumarate de fer
- 56 kg de gluconate de zinc

- 5,5 kg de sulfate de manganèse monohydraté
- 250 g de chlorure de chrome hexahydraté
- 19 g de molybdate de sodium dihydraté
- 7,7 kg de gluconate de cuivre
- 5 - 35 kg de levure enrichie en sélénium
- 10 kg d'éthylcellulose
- 30 kg de poudre de racine de gingembre
- 4 kg de cholecalciférol
- 30 kg de bêta-carotène en poudre dosée à 10%
- 10 - 30 kg de DL-alpha-tocophérol acétate en poudre dosée à 50 %
- 13,5 kg de panthoténate de calcium
- 152 kg d'ascorbate de calcium
- 125 kg d'oxyde de magnésium
- 20 kg de maltodextrine
- 15 - 5 kg d'amidon modifié
- 67,5 kg de cellulose
- 15 kg de silice colloïdale anhydre
- 5 kg de stéarate de magnésium
- 15 kg de gomme shellac
- 20 - 9 kg d'hypromellose
- 9 kg de polydextrose
- 9 kg de dioxyde de titane
- 900 g d'huile de coco
- 700 g de colorant indigo carmin
- 25 - 70 g de colorant jaune
- 3 g d'oxyde de fer
- 6 g de colorant rouge allura

Avec l'ensemble de ces constituants, il a été fabriqué de manière conventionnelle par compression environ 1 million de comprimés

30 d'un poids unitaire d'environ 870 mg contenant chacun 10 mg de poudre de

microorganismes *Lactobacillus rhamnosus* dosés à 1,10¹¹ c.f.u./g soit 1 milliard de microorganismes par comprimé.

Des tests de viabilité ont montré une bonne viabilité de plus 200 millions de microorganismes vivants après plus de 5 mois de stockage des comprimés à température ambiante. Par contre en l'absence d'enrobage préalable des microorganismes probiotiques dans la matière grasse selon l'invention, aucun microorganisme probiotique vivant n'est plus détecté dans le comprimé et ce dès la fin de la phase de compression.

Il est bien entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisations décrites ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre des revendications annexées. Par exemples, la composition selon l'invention peut comprendre d'autres agents actifs, pouvant présenter une utilité en combinaison avec un microorganisme probiotique. De même, la composition selon l'invention peut comprendre d'autres types de microorganismes que les microorganismes probiotiques, en mélange ou non avec des agents actifs, par exemple des bacilles utilisés en dépollution que l'on présente sous forme de comprimés pour fosses septiques.

RENDICATIONS

1. Composition sous la forme de comprimés comprenant un microorganisme et un milieu gras hydrophobe et apolaire, ledit milieu gras hydrophobe comprenant une graisse ayant un point de fusion situé dans
5 une plage de température entre 25 et 60°C.

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle la quantité de graisse est comprise entre 20 et 99,1 % en poids par rapport au poids total de la composition et dans laquelle la quantité de microorganisme varie entre 0,1 et 80 % en poids par rapport au poids total de la
10 composition.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2 contenant en outre des additifs ou excipients appropriés.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant en outre des additifs antioxydants, de préférence choisis
15 dans le groupe constitué des antioxydants liposolubles tels que des caroténoïdes, du β -carotène, des tocophérols, du BHA (butylhydroxyanisole) du BHT (butylhydroxytoluène) et de leur mélange ou dérivés.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, comprenant en outre un excipient pharmaceutiquement acceptable dans
20 une proportion allant de 20 à 99,1 % en poids par rapport au poids de la composition finale ainsi qu'un mélange formé par ladite graisse et ledit microorganisme dans une proportion allant de 0,1 à 80 % en poids par rapport au poids total de la composition finale, ledit excipient étant choisi
25 dans le groupe constitué de la cellulose, de l'amidon, de la maltodextrine, de la silice, de la bentonite, des argiles, du kaolin, de leur mélange ou de leurs dérivés, ou toute autre substance inerte en poudre..

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant en outre des additifs ou matières actives
30 pharmaceutiquement ou nutritionnellement acceptables, choisis dans le groupe des vitamines, des anti-inflammatoires, des anti-histaminiques, des

anti-spasmodiques, des oligo-éléments, des minéraux, des extraits végétaux, de leurs mélanges ou dérivés.

7. Procédé de fabrication d'une composition comprenant un microorganisme comprenant :

- 5 - un chauffage d'un milieu gras hydrophobe et apolaire jusqu'à une température située dans une plage de température entre 25 et 60°C, ledit milieu gras hydrophobe est une graisse ayant un point de fusion situé dans ladite plage de température, avec formation d'une phase liquide de ladite graisse,
- 10 - une addition et un mélange du microorganisme avec ladite phase liquide de ladite graisse,
- un enrobage dudit microorganisme dans ladite phase liquide de ladite graisse,
- un refroidissement dudit microorganisme enrobé jusqu'à une
- 15 température inférieure audit point de fusion avec obtention d'une graisse solide chargée en microorganisme,
- une addition d'additifs ou excipients appropriés formant une poudre, et
- une compression de ladite poudre ainsi formée pour obtenir un
- 20 comprimé avec l'absorption de l'énergie de compression par ledit milieu gras hydrophobe apolaire qui subit un changement d'état.

8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel ladite graisse est une graisse hydrogénée, choisie de préférence dans le groupe constitué de l'huile de coco hydrogénée, de l'huile de palme hydrogénée, d'une autre

25 huile végétale, d'une graisse animale et de leurs mélanges.

9. Procédé selon l'une des revendications 7 ou 8, dans lequel ledit microorganisme est ajouté sous la forme d'une poudre fine ou sous forme lyophilisée, séchée, ou encore atomisée, ou une combinaison de ceux-ci, de préférence sous une forme séchée, atomisée et ensuite

30 lyophilisée.

10. Procédé selon l'une quelconques des revendications 7 à 9, dans lequel ledit additif est un additif antioxydant, de préférence choisi dans le groupe constitué des antioxydants liposolubles tels que des caroténoïdes, du β -carotène, des tocophérols, du BHA (butylhydroxyanisole) du BHT (butylhydroxytoluène) et de leur mélange ou dérivés.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, dans lequel ledit excipient est un excipient pharmaceutiquement acceptable dans une proportion allant de 20 à 99,1 % en poids par rapport au poids de la composition finale ainsi qu'un mélange formé par ladite graisse et ledit microorganisme dans une proportion allant de 0,1 à 80 % en poids par rapport au poids total de la composition finale, ledit excipient étant choisi dans le groupe constitué de la cellulose, de l'amidon, de la maltodextrine, de la silice, de la bentonite, des argiles, du kaolin, de leur mélange ou de leurs dérivés, ou toute autre substance inerte en poudre..

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, dans lequel ledit additif est choisi parmi les additifs ou matières actives pharmaceutiquement ou nutritionnellement acceptables, choisis dans le groupe des vitamines, des anti-inflammatoires, des anti-histaminiques, des anti-spasmodiques, des oligo-éléments, des minéraux, des extraits végétaux, de leurs mélanges ou dérivés.

13. Utilisation de la composition selon l'une des revendications 1 à 6 comme composition pharmaceutique.

14. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 comme composition de complément alimentaire.

ABREGE

“ENROBAGE DE MICROORGANISMES”

Composition comprenant un microorganisme et un milieu gras hydrophobe et apolaire, ledit milieu gras hydrophobe comprenant une graisse ayant un point de fusion situé dans une plage de température entre 25 et 60°C, sous la forme d'un comprimé ou d'une poudre sèche et son procédé de fabrication.

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONALE

Demande de recherche No

BE 200800100

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K35/66 A61K35/74 A61K9/14 A61K9/20 A23L1/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A23L		
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 réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 443 279 A (NESTLE SA [CH]) 4 juillet 1980 (1980-07-04) page 2, ligne 16 - page 3, ligne 5	1, 3, 6-10, 14-16
X	GB 2 016 043 A (DANOCHEMO AS) 19 septembre 1979 (1979-09-19) page 1, ligne 31-36, 44, 45, 53, 64	1, 3, 4, 6, 7, 9-12, 14, 16
X	EP 0 180 743 A (CERNITIN SA [CH]) 14 mai 1986 (1986-05-14) le document en entier	1-6, 15, 16
X	EP 1 010 372 A (NOVARTIS NUTRITION AG [CH]; MENDES SRL [IT] VSL PHARMACEUTICALS INC [U] 21 juin 2000 (2000-06-21) page 1, alinéas 10, 11; revendications 9-14	1, 2, 5, 6, 8, 15, 16
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt 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, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
T document ultérieur publié après la date de dépôt 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 *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche de type internationale a été effectivement achevée 4 septembre 2008		Date d'expédition du rapport de recherche de type international
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, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Lemarchand, Aude

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

BE 200800100

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WO 2008/013536 A (SENSIENT FLAVORS INC [US]; COOREMAN FILIP [BE]; COGGHE ROB [BE]; KENNE) 31 janvier 2008 (2008-01-31) alinéas [0001], [0009], [0013], [0020] page 4, ligne 1,2, alinéa 13 page 5, ligne 4, alinéa 17 pages 5-6, alinéa 19 page 6, alinéas 20,21 page 7, ligne 12, alinéa 23 page 7, ligne 30,31, alinéa 24 - page 8, ligne 1-3</p>	<p>1,2,4, 6-8,15, 16</p>
X	<p>US 6 010 725 A (MEISTER NIKLAUS [CH] ET AL) 4 janvier 2000 (2000-01-04) colonne 3, ligne 39-61</p>	<p>1-3,5,6</p>
X	<p>BE 880 027 A1 (NESTLE SA) 14 mai 1980 (1980-05-14) le document en entier</p>	<p>1,2,15, 16</p>
X	<p>WO 02/094181 A (TISINGER JESSI LIND [US]; PAONE DOMENIC A [US]; LEDER JONATHAN [US]; D) 28 novembre 2002 (2002-11-28) le document en entier</p>	<p>1-6,15, 16</p>

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n

BE 200800100

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2443279	A	04-07-1980	AU 526326 B2 06-01-1983
			AU 5329879 A 10-07-1980
			BE 880027 A1 14-05-1980
			CH 637297 A5 29-07-1983
			DE 2946723 A1 19-06-1980
			ES 486575 A1 01-10-1980
			FR 2443247 A1 04-07-1980
			IT 1164075 B 08-04-1987
			MX 6497 E 21-06-1985
			SE 447540 B 24-11-1986
			SE 7909492 A 06-06-1980
			US 4332790 A 01-06-1982
GB 2016043	A	19-09-1979	AUCUN
EP 0180743	A	14-05-1986	DE 3584610 D1 12-12-1991
EP 1010372	A	21-06-2000	AT 372058 T 15-09-2007
			AU 721430 B1 06-07-2000
			CA 2292325 A1 15-06-2000
			CN 1262872 A 16-08-2000
			DE 69937035 T2 29-05-2008
			DK 1010372 T3 21-01-2008
			ES 2293706 T3 16-03-2008
			HK 1029898 A1 02-02-2007
			IT MI982692 A1 15-06-2000
			JP 2000175615 A 27-06-2000
			KR 20000048129 A 25-07-2000
			US 2002044990 A1 18-04-2002
			ZA 9907630 A 15-06-2000
WO 2008013536	A	31-01-2008	AUCUN
US 6010725	A	04-01-2000	AT 298363 T 15-07-2005
			AU 728199 B2 04-01-2001
			AU 2851597 A 15-01-1998
			BR 9703941 A 01-09-1998
			CA 2208727 A1 09-01-1998
			CN 1173974 A 25-02-1998
			DE 69733594 D1 28-07-2005
			DE 69733594 T2 03-11-2005
			ES 2243965 T3 01-12-2005
			JP 10057031 A 03-03-1998
			NZ 328264 A 29-06-1999
			PT 818529 T 30-09-2005
			TW 534802 B 01-06-2003
BE 880027	A1	14-05-1980	AU 526326 B2 06-01-1983
			AU 5329879 A 10-07-1980
			CH 637297 A5 29-07-1983
			DE 2946723 A1 19-06-1980
			ES 486575 A1 01-10-1980
			FR 2443247 A1 04-07-1980
			FR 2443279 A1 04-07-1980
			IT 1164075 B 08-04-1987
			MX 6497 E 21-06-1985
			SE 447540 B 24-11-1986
			SE 7909492 A 06-06-1980

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n

BE 200800100

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
BE 880027	A1	US 4332790 A	01-06-1982
WO 02094181	A	28-11-2002	
		AT 346910 T	15-12-2006
		AU 2002303532 B2	07-07-2005
		CA 2447749 A1	28-11-2002
		DE 60216448 T2	20-09-2007
		EP 1392218 A2	03-03-2004
		ES 2278026 T3	01-08-2007
		JP 3975441 B2	12-09-2007
		JP 2004528852 T	24-09-2004
		MX PA03010552 A	08-09-2005
		NZ 530191 A	29-07-2005
		US 2003008382 A1	09-01-2003
		US 2005036990 A1	17-02-2005
		US 2003049832 A1	13-03-2003

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants. A moins qu'il soit spécifié autrement, les passages pertinents auxquels il est fait référence pour chaque document dans cette communication sont ceux détaillés dans le rapport de recherche :

- D1: FR-A-2 443 279 (NESTLE SA [CH]) 4 juillet 1980 (1980-07-04)
- D2: GB-A-2 016 043 (DANOCHEMO AS) 19 septembre 1979 (1979-09-19)
- D3: EP-A-0 180 743 (CERNITIN SA [CH]) 14 mai 1986 (1986-05-14)
- D4: EP-A-1 010 372 (NOVARTIS NUTRITION AG [CH]; MENDES SRL [IT] VSL PHARMACEUTICALS INC [U]) 21 juin 2000 (2000-06-21)
- D5: WO 2008/013536 A (SENSIENT FLAVORS INC [US]; COOREMAN FILIP [BE]; COGGHE ROB [BE]; KENNE) 31 janvier 2008 (2008-01-31)
- D6: US-A-6 010 725 (MEISTER NIKLAUS [CH] ET AL) 4 janvier 2000 (2000-01-04)
- D7: BE 880 027 A1 (NESTLE SA) 14 mai 1980 (1980-05-14)
- D8: WO 02/094181 A (TISINGER JESSI LIND [US]; PAONE DOMENIC A [US]; LEDER JONATHAN [US]; D) 28 novembre 2002 (2002-11-28)

1.1. Le document D1 décrit la préparation de microbilles contenant un microorganisme de type Lactobacille. On pulvérise le microorganisme dans de la graisse fondue (ex. **huile de coco**) à une température comprise entre **40 et 60 °C** au sommet d'une enceinte dont la zone supérieure est maintenue à température modérée et dont la zone inférieure à basse température. Un agent antiagglomérant peut être ajouté et les microbilles obtenues peuvent être mélangés à des aliments solides/liquides. Les microorganismes ainsi formés sont stables à l'air et à température ambiante et ont vocation à être une alternative aux antibiotiques. Ils sont administrés para voie orale, seuls ou mélangés à des aliments (lait).

1.2. Le document D2 décrit un produit pour alimentation animale à base de bactéries formulées de telle sorte à être libérées dans l'estomac. Les formulations se basent sur la dispersion de la-dite bactérie dans un bain de graisse fondu à température inférieure à 70 °C. Après refroidissement, les capsules obtenues sont mélangés à d'autres agents (e.g. vitamines).

1.3. Le document D3 décrit une préparation liquide contenant des micro-organismes vivants en suspension dans de l'huile animale ou végétale et le procédé pour sa

préparation sous forme de granulés. Ces préparations peuvent contenir en outre des vitamines, mais aussi de l'amidon, de la cellulose, des substances minérales, des protéines et constituent des aliments diététiques ou des additifs pour aliments diététiques. Ces préparations sont utilisables en médecine animale/vétérinaire. De telles formulations assurent la stabilité des microorganismes à température ambiante.

1.4. Le document D4 décrit une composition à base de graisse comprenant des bactéries lactiques lyophilisées pour le traitement de maladies gastro-intestinales. Les compositions sont par exemples des biscuits, peuvent contenir de l'amidon végétal et contiennent de 1-10% de microorganisme en poids. L'huile utilisée est par exemple de l'**huile de noix de coco** hydrogénée ou partiellement hydrogénée.

1.5. Le document D5 décrit une composition comprenant des micro-organismes probiotiques (lactobacilles, entre autre **L. Rhamnosus**) enrobé de graisse (par ex. **huile de coco**) ainsi que son procédé de fabrication. Ces compositions contiennent des beta carotènes, et en option des vitamines et sels minéraux. Ils sont destinés à traiter des problèmes gastro-intestinaux et sont conditionnés sous forme de produits alimentaires. Le procédé de fabrication implique l'addition de la graisse/huile sous forme fondue aux lactobacilles de sorte à les enrober puis au refroidissement de la couche grasse pour provoquer son durcissement.

1.6. Le document D6 décrit l'utilisation de corps gras comme agent protecteur dans la fabrication de poudres à base de microorganisme. D'autres agents protecteurs sont la maltodextrine, les vitamines. Ils peuvent être présents dans la composition à hauteur de 0.1-80% en poids.

1.7. Le document D7 décrit une composition à base de microorganismes stabilisés par un enrobage dans une phase huileuse.

1.8. Le document D8 décrit l'utilisation d'un micro-organisme gram-positif, *Bacillus megaterium* pour dégrader avec efficacité les graisses, les huiles et les matières grasses.

2. Nouveauté

La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet des

revendications 1-12, 14-16 n'étant pas conforme au critère de nouveauté.

2.1. Le document D1 anticipe l'objet des revendications 1, 3, 6-10 et 14. Les huiles qui sont utilisées pour l'enrobage des microorganismes ont un point de fusion compris entre 40-60 °C afin de ne pas les détruire. Un tel enrobage est utilisé pour assurer la stabilité des microorganismes notamment à l'air (D1, page 2 lignes 16-page 3 ligne 5 et la présente communication, §1.1.).

2.2. Le document D2 anticipe l'objet des revendications 1, 3-4, 6-7, 9-14 et 16 (voir §1.2.). Le document D3 anticipe l'objet des revendications 1-6 et 15-16 (voir §1.3.). Le document D4 anticipe l'objet des revendications 1-2, 6, 8 et 15-16 (voir §1.4.). Le document D5 anticipe l'objet des revendications 1-2, 4, 6-8 et 15-16 (voir §1.5.). Le document D6 anticipe l'objet des revendications 1-3 et 5-6 (voir §1.6.). Le document D7 anticipe l'objet des revendications 1-2 et 15-16 (voir §1.7.).

2.3. Ainsi, seule la revendication 13 semble nouvelle au vue de l'état de la technique.

3. Activité inventive

3.1. N'étant pas nouvelles, les revendications 1-12 et 14-16 ne peuvent être inventives.

3.2. La revendication dépendante 13 ne contient aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elle se réfère, définisse un objet qui satisfasse aux exigences de l'activité inventive:

En effet l'utilisation de graisse pour enrober un microorganisme vivant semble une solution bien reconnue entre autre au vue des documents D1 et D5 qui résolvent exactement le même problème. Ces techniques emploient entre autre de l'huile de coco (D1, D4, D5) et il est fréquent d'ajouter des excipients, notamment de l'amidon (D3-D4).

Pour être complet, le raisonnement suivant s'applique à l'objet de la revendication 13 :

D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de la présente demande. Par conséquent, l'objet de la présente demande diffère de D1 en ce que le procédé de fabrication inclut l'ajout d'un excipient pharmaceutiquement acceptable dans la

composition.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre pourrait donc être considéré comme de fournir un nouveau procédé pour obtenir une composition contenant un microorganisme, de la graisse et un excipient.

Au vu de D1 pris seul, la solution de ce problème comme proposée dans la revendication 13 de la présente demande est considérée comme n'impliquant pas d'activité inventive, et ce pour les raisons suivantes:

Il semble évident pour l'homme du métier puisqu'elle contient une étape utilisée de façon courante dans la préparation de comprimés, à savoir l'ajout d'un excipient.

Aucun effet particulier n'a été démontré ni provenant des quantités d'excipient utilisées par rapport au reste du mélange, ni de sa nature, ni provenant de l'étape d'incorporation de celui-ci dans un procédé d'enrobage de microorganisme connu (entre autre de D1).

Ainsi au vu de D1 seul, cet étape comme définie dans la revendication 13 semble évidente. A fortiori, l'objet de la revendication 13 est évidente en combinant les enseignements de D1 avec D3 ou D4. Puisqu'aucun effet n'a été démontré en relation avec celle-ci, les conditions d'activité inventive et donc de brevetabilité ne seraient pas remplies pour la revendication 13.

3.3. En ce qui concerne l'exemple de la présente demande qui concerne la stabilisation de microorganismes *L. Rhamnosus* par de l'huile de coco hydrogénée en présence d'alpha tocophérol, suivi par l'addition de cellulose microcristalline et de silice colloïdale, celui-ci semble nouveau.

Le document D5 semble cependant le plus pertinent pour déterminer une activité inventive. Pour cette composition spécifique, des tests de viabilités ont été évoqués mais n'ont pas été fournis.

Sous couvert de précisions quant à la nature/résultats de ces tests assurant de l'effet résultant de cette combinaison particulière, une stabilité particulière pourrait avoir été démontrée par rapport à l'état de la technique constitué par D5. Ainsi, considérant D5, la solution telle que proposée dans l'exemple pourrait être inventive puisqu'elle n'a été ni suggérée, ni anticipée.

Concernant le point VIII

Certaines observations relatives à la demande internationale

4.1. L'expression "une composition comprenant" est non limitative puisque le terme "comprenant" se doit d'être et a été interprétée dans son sens le plus large. La revendication 1 couvre donc toutes les compositions comprenant au moins un microorganisme et une graisse.

4.2. L'objet de cette revendication 1 est non seulement non limitatif mais est aussi infiniment vaste. En effet le terme "microorganisme", a trait à un grand nombre d'éléments qui englobe un nombre très important de compositions. Un fondement et exposé suffisant ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces compositions revendiquées et de leurs utilisations en thérapie/comme complément alimentaire, à savoir une unique composition à base de *Lactobacilles rhamnosus*.

Ainsi l'objet de cette revendication qui ne se restreint ni aux microorganismes probiotiques (vaste lui aussi) ni aux lactobacilles comme suggéré par la description, n'est pas justifié. Par ailleurs, l'emploi de ce terme n'est pas justifié puisque il semble impossible que toutes les compositions contenant des microorganismes 1) soient stables et 2) résolvent le présent problème. Ces allégations sont soutenues par le document D8. Le problème ne peut être considéré comme étant plausiblement résolu sur toute la portée de la revendication. La protection souhaitée n'est pas justifiée.

4.3. L'emploi du point de fusion des graisses comme paramètre dans la revendication 1 n'est pas clair puisqu'il vise à rendre l'objet des revendications 1-16 non comparable avec l'état de la technique. En particulier, cet emploi vise à redéfinir des graisses connues et ayant déjà la même utilisation dans ce domaine afin de rétablir la nouveauté. Ceci n'est pas acceptable, d'autant qu'il semble possible de définir les graisses de façon plus claire, notamment en fournissant une liste.

4.4. Les "additifs/excipients appropriés" de la revendication 3 ne sont pas définis et ce que représente une composition... "agencée pour contenir..." ces agents n'est pas clair. Cette dernière définition tente de définir l'objet de la revendication 3 par le résultat à atteindre sans fournir les caractéristiques techniques nécessaires pour parvenir à ce résultat. Ceci conduit à un manque de clarté de cette revendication.

4.5. L'emploi du terme "de préférence" dans la revendication 4 ne limite pas la portée de

la revendication aux oxydants liposolubles qui suivent. Il est à noter que celle-ci porte sur l'ajout de tout agent caractérisé comme étant un "additif(s) antioxydant(s)".

4.6. Comme ce que sont ces additifs n'est ni clairement défini, ni limitatif, l'objet de la revendication est aussi infiniment vaste. Elle englobe un nombre très important de compositions. Un fondement et exposé suffisant ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces compositions revendiquées et de leurs utilisations en thérapie/comme complément alimentaire, à savoir une unique composition à base de *alpha tocophérol*. Le problème ne peut être considéré comme étant plausiblement résolu sur toute la portée de la revendication. La protection souhaitée n'est pas justifiée.

4.7. Exactement le même raisonnement s'applique aux "anti oxydant liposolubles", ainsi qu'aux "dérivés" et "mélanges" évoqués dans cette revendication 4.

4.8. Les mêmes déficiences notées au 4.5., 4.6. et 4.7. s'appliquent à la revendication 12.

4.9. Les mêmes déficiences notées au 4.5. s'appliquent à la revendication 9.

4.10. Les mêmes déficiences notées en 4.6. et 4.7. s'appliquent à la revendication 5 : le terme "dérivés" et l'expression "toute autre substance inerte en poudre" ne sont ni clairs, ni limitatifs.

4.11. Les mêmes déficiences notées en 4.6. et 4.7. s'appliquent à la revendication 6 : le terme "dérivés" n'est ni clair ni limitatif.

4.12. Les mêmes déficiences notées en 4.6. et 4.7. s'appliquent à la revendication 8 : l'expression relative "une autre huile végétale" n'est ni claire, ni limitative.

4.13. Les mêmes déficiences notées en 4.4. s'appliquent aux revendications 10-11 : l'expression "une addition d'additifs ou excipients appropriés" n'est ni claire, ni limitative.

4.14. Les mêmes déficiences notées en 4.4. s'appliquent aux revendications 10-11 : l'expression "additifs ou matières actives pharmaceutiquement ou nutritionnellement acceptables" n'est ni claire, ni limitative.

4.15. L'utilisation de ces compositions comme indication thérapeutique dans la

revendication 15 manque de support et de fondement.