

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 février 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/010672 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/16, A23K 1/18, A61K 33/42, A23K 1/175
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/EP2005/052804
- (22) Date de dépôt international : 16 juin 2005 (16.06.2005)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
04/07216 30 juin 2004 (30.06.2004) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ROYAL CANIN SA [FR/FR]; RN 113, F-30470 AIMARGUES (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : NGUYEN, Tan Hung [FR/FR]; 18 allée Le Porlair, F-56890 SAINT AVE (FR). SERGHERAERT, Renaud [FR/FR]; Mas d'Agnac, F-34690 FABREGUES (FR).
- (74) Mandataire : MARTIN, SCHRIMPF, WARCOIN, AHNER, TEXIER, LE FORESTIER, CALLON DE LAMARCK, COLLIN, TETAZ-CABINET REGIMBEAU; 129 rue Servient, F-69326 LYON CEDEX 03 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement
- Publiée :**
— avec rapport de recherche internationale
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING PREBIOTIC EFFECT OF FOOD PROTEINS

(54) Titre : PROCEDE POUR INHIBER L'EFFET PREBIOTIQUE DES PROTEINES ALIMENTAIRES

(57) Abstract: The invention concerns a method for inhibiting prebiotic effect of food proteins on the oral bacterial microflora of carnivorous domestic animals, said method consisting in administering to the carnivorous domestic animal an inhibitor of said prebiotic effect, said inhibitor comprising a water-soluble food phosphate. The inhibitor may be administered alone or via a food or a formulation veterinary or not.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé d'inhibition de l'effet prébiotique des protéines alimentaires vis-à-vis de la microflore bactérienne buccale des animaux carnivores domestiques, ledit procédé consistant à administrer à l'animal carnivore domestique un inhibiteur de cet effet prébiotique, l'inhibiteur comprenant un phosphate alimentaire hydrosoluble. L'inhibiteur peut être administré seul ou à travers un aliment ou une préparation vétérinaire ou non.

WO 2006/010672 A1

PROCEDE POUR INHIBER L'EFFET PREBIOTIQUE DES PROTEINES ALIMENTAIRES

5 L'invention concerne un procédé pour inhiber l'effet probiotique ou prébiotique des protéines alimentaires vis-à-vis de la microflore bactérienne de la cavité buccale des carnivores domestiques. L'invention consiste à inhiber cet effet par l'emploi de phosphates alimentaires hydrosolubles.

10 La cavité buccale des chiens et des chats abrite une microflore bactérienne variée, se classant en microflore aérobie et microflore anaérobie. On trouve cette microflore sur les muqueuses buccales, sur les dents et dans la salive, cette dernière, par son état aqueux, étant le milieu de développement et aussi le véhicule de diffusion de la microflore.

15 A la naissance, la cavité buccale de l'animal est stérile, mais elle est vite colonisée par les bactéries aérobies et anaérobies dès que le jeune animal absorbe des aliments. Non seulement ces aliments ne sont pas stériles, mais leurs protéines, diffusées dans la salive, ou restées résiduelles sur les muqueuses, sur et entre les dents, favorisent le développement de la microflore microbienne. On dit alors que ces protéines ont un effet prébiotique ou probiotique vis-à-vis de la microflore (de *pro*, pour, et *bios*, vie, contrairement à *antibiotique*). Il est à noter que la salive, qui est produite stérilement par les glandes
20 salivaires, n'aurait jamais pu être un milieu de développement et de diffusion de la microflore bactérienne sans la présence des protéines alimentaires.

On emploie selon la présente invention indifféremment les termes « prébiotiques » ou « probiotiques » pour définir le même effet de favoriser la croissance et/ou l'activité métabolique de microorganismes.

25 Malheureusement, chez les chiens et les chats, l'hygiène buccale est difficilement réalisable quotidiennement. Le rinçage de la bouche avec des désinfectants, le curetage et le brossage des dents avec du dentifrice après les repas, ne sont pas des pratiques courantes comme chez l'homme. D'un autre côté, les chiens et les chats sont de mieux en mieux nourris, souvent plusieurs fois par jour, soit avec des rations « ménagères », soit avec des
30 aliments du commerce qu'on appelle des « petfoods ». Ces derniers peuvent être des aliments secs, humides ou semi humides, des snacks ou des friandises. Quelles que soient leur origine ou leur présentation, tous ces aliments apportent des protéines d'origine

animale ou végétale, nécessaires certes à la nutrition des animaux, mais qui laissent des résidus favorables au développement de la microflore bactérienne buccale.

Le développement usuel de la flore microbienne peut conduire à des effets esthétiques indésirables, comme une mauvaise haleine transitoire qu'il convient de contrôler.

Quand cette microflore bactérienne se développe de façon excessive dans la cavité buccale, l'animal hôte peut présenter de nombreux troubles bien connus des éleveurs et des vétérinaires, d'autant que les chiens et les chats ont des replis sur leurs gencives formant des « poches gingivales » :

- halitose (mauvaise haleine),
- gingivite (inflammation de la gencive),
- parodontite ou maladie périodontale (inflammation du parodonte, c'est-à-dire de l'ensemble des tissus de support et d'attache des dents),
- pharyngite (inflammation de la muqueuse du pharynx)
- etc...

Ce développement excessif, pathologique, est associé à un trouble dans le contrôle de la flore microbienne qui se distingue du développement usuel qui provoque de simples effets esthétiques indésirables.

On peut traiter ces troubles par l'emploi d'agents antimicrobiens (Trevor Chin Quee, Trianthi Roussou and E.C.S. Chan, "In vitro activity of Rodogyl against putative periodontopathic bacteria", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 24, N° 3, 1983, pp. 445-447 ; K.S. Kornman, B. Siegrist, W.A. Soskolne and K. Nuki, "The predominant cultivable subgingival flora of beagle dogs following ligature placement and metronidazole therapy", *Journal of Periodontal Research*, Vol. 16, 1981, pp. 251-258).

Néanmoins, ces traitements avec des agents antimicrobiens sont souvent tardifs, car on ne leur fait appel que quand les troubles sont déjà bien visibles. Il est donc essentiel de trouver des moyens pour diminuer le développement excessif de la microflore bactérienne de la cavité buccale des chiens et des chats, avant qu'elle ne provoque des troubles pathologiques.

La demanderesse a découvert de façon inattendue que des phosphates alimentaires sont capables d'inhiber l'effet prébiotique des protéines alimentaires vis-à-vis de la microflore de la cavité buccale des carnivores domestiques. Il est essentiel que ces

phosphates soient hydrosolubles pour être actifs dans la salive des animaux. Il est donc préférable d'employer des pyrophosphates ou des polyphosphates de sodium. L'apport de phosphate peut se faire seul, ou à travers un aliment, ou par toute préparation vétérinaire ou non. Dans tous les cas, l'homme du métier apportera le phosphate à utiliser en quantité
5 suffisante pour qu'il se retrouve au moins au taux de 0.50% de la salive.

Selon le brevet WO 93/25087 de l'Université de l'Indiana, les phosphates, et particulièrement l'hexamétaphosphate de sodium, ont déjà été employés comme agents séquestrants et dissolvants pour empêcher la formation de cristaux de calcium qui constituent le tartre dentaire des animaux domestiques. Cependant, cet art antérieur n'a
10 nullement décrit l'effet inhibiteur des phosphates vis-à-vis de l'action prébiotique des protéines alimentaires à l'égard de la microflore bactérienne de la cavité buccale.

La présente invention concerne donc un procédé d'inhibition de l'effet prébiotique des protéines alimentaires vis-à-vis de la microflore bactérienne buccale des animaux carnivores domestiques, ledit procédé consistant à administrer à l'animal carnivore
15 domestique un inhibiteur d'effet prébiotique, l'inhibiteur comprenant un phosphate alimentaire hydrosoluble.

Ce procédé d'inhibition est un procédé non thérapeutique lorsqu'il s'agit de contrôler le développement usuel de la flore bactérienne.

Ce procédé d'inhibition peut avoir une finalité thérapeutique lorsqu'il s'agit de
20 contrôler le développement excessif de la flore bactérienne.

Selon la présente invention, l'inhibiteur peut être constitué par un seul phosphate alimentaire hydrosoluble ou par un mélange de phosphates alimentaires hydrosolubles.

Les phosphates alimentaires hydrosolubles sont bien connus de l'homme du métier, particulièrement ceux autorisés par la Directive 70/524/CEE, publiée au Journal
25 Officiel de l'Union Européenne du 25.2.2004.

De manière préférentielle, le phosphate hydrosoluble est différent d'un hexamétaphosphate de sodium, avantageusement choisi parmi les pyrophosphates et les polyphosphates.

Selon un mode préférentiel de réalisation de l'invention, le phosphate alimentaire
30 est employé en quantité telle qu'il se retrouve dissous à au moins 0,5% dans la salive des animaux.

Selon l'invention, le phosphate alimentaire peut être administré seul aux animaux ou être apporté en mélange avec des aliments pour animaux carnivores domestiques.

Les aliments sont choisis parmi les rations « ménagères », ou les aliments industriels secs, humides, semi-humides, snacks ou friandises.

De manière avantageuse, la quantité de phosphate alimentaire dans l'aliment complétement est supérieure ou égale à 1 % en poids, de préférence compris entre 1 et 2 % en poids.

Selon l'invention, l'inhibiteur peut être ajouté aux aliments de manière extemporanée ou encore préalablement mélangé.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, l'inhibiteur de l'effet prébiotique est administré aux animaux carnivores domestiques dans une préparation vétérinaire ou non.

Les exemples non exhaustifs et non limitatifs ci-après permettent d'illustrer l'invention.

EXEMPLES

Pour toutes les expériences, la microflore bactérienne de la cavité buccale a été prélevée, conservée dans un milieu de conservation, puis cultivée dans de la salive artificielle selon le protocole suivant :

Prélèvement de la microflore bactérienne et préparation de l'inoculum.

Deux chats mâles de race « européenne », pesant environ 5.50 kg, ont été anesthésiés avec 0.3 ml de médétomidine en solution à 0.085 g/100ml (Domitor, ND) et 0.26 ml de kétamine en solution à 10 g/ 1000 ml (Imalgène 1000, ND).

Chez chaque animal ainsi immobilisé, on aspire stérilement la salive avec une pipette et on gratte la base des dents, les gencives, et les poches gingivales avec le dos d'un scalpel stérile.

L'ensemble des prélèvements est transféré et bien dilué dans 100 ml d'un milieu de conservation stérile (milieu au thiocolate à la résazurine de Biokar additionné de 25% de glycérol). Le milieu de conservation contenant les prélèvements est transféré dans des tubes à microbilles (Cryobilles, ND de AES). Ces tubes sont ensuite incubés pendant 6 heures à l'étuve à 37°C, en jarre sous CO₂, avant d'être congelés pour servir ultérieurement.

Lors de l'utilisation ultérieure, chaque tube est décongelé à la température ambiante, puis mis à incuber pendant 12 heures à 37°C, en jarre sous CO₂. On dénombre les bactéries aérobies et anaérobies selon les méthodes décrites ci-après. On dilue ensuite le

contenu de chaque tube avec le milieu de conservation stérile pour avoir un inoculum de 5000 (3.70 Log10) germes revivifiables dans 0,2 ml.

Méthodes de dénombrement des bactéries.

La microflore aérobie est cultivée puis dénombrée sur milieu trypticase soja (Biokar) incubé à 37°C pendant 48 heures.

La microflore anaérobie est cultivée puis dénombrée sur milieu de Schaedler (Biokar) additionné de 5% de sang défibriné stérile de mouton, incubé à 37°C, sous CO₂ en jarre, pendant 48 heures.

Salive artificielle.

La salive artificielle de base est préparée selon le tableau 31 de la page 244 de l'ouvrage *Biological Handbooks – Metablism*, compiled and edited by Philip L. Altman and Dorothy S. Dittmer, published by Federation of American Societies for Experimental Biology, 1968.

Cette salive de base est additionnée de L-cystéine à raison de 0.5g/litre pour abaisser son potentiel redox afin de pouvoir y faire pousser à la fois la microflore bactérienne aérobie et la microflore bactérienne anaérobie. L'ensemble sera appelé par la suite « salive artificielle ».

Expérimentation.

On répartit la salive artificielle dans des tubes à essai à raison de 20 ml par tube. Chaque tube est additionné ou non de la protéine, en présence ou non du phosphate à tester. Chaque traitement est composé de deux tubes.

L'ensemble est autoclavé à 110°C pendant 15 minutes.

Chaque tube est ensuiteensemencé avec 0.2 ml d'inoculum décrit précédemment. L'ensemble est incubé à l'étuve à 37°C, sans agitation.

Au bout de 24, ou 48 ou 72 heures d'incubation, on dénombre la flore aérobie et la flore anaérobie selon les méthodes décrites précédemment.

Le résultat de chaque traitement est la moyenne des dénombrements de deux tubes d'essai exprimée en Log10 des C.F.U. (Colony Forming Units) par ml de salive artificielle.

Expérience 1

Les traitements ont été les incorporations d'une farine de viande de volaille déshydratée (protéine DSH, de la Société des Protéines Industrielles, 56230 Berric, France, titrant 70 % de matières azotées totales) à raison respectivement de 0, 0.5, 1.0 et 1.5% dans la salive artificielle.

Le Tableau 1 montre que, en l'absence de la protéine, la microflore bactérienne aérobie et anaérobie ne pousse pas, ou très difficilement dans la salive artificielle seule. Mais dès que la protéine est présente, même au taux aussi bas que 0.5%, la microflore tant aérobie qu'anaérobie « explose » dès 24 heures d'incubation.

Cette expérience montre clairement l'effet prébiotique d'une cette protéine alimentaire vis-à-vis de la microflore bactérienne buccale.

Expérience 2

Dans cette expérience, on teste l'inhibition de l'effet prébiotique d'un hydrolysât séché de protéine de volaille (protéine MP9007 de la Société des Protéines Industrielles titrant 72,5 % de matières azotées totales), incorporé au taux de 1% dans la salive artificielle, en présence du phosphate trisodique aux taux de 5 ou 10%.

Le Tableau 2 montre que l'effet prébiotique de la protéine MP9007 est complètement inhibé par le phosphate trisodique incorporé à 10%, tant pour la microflore aérobie que pour la microflore anaérobie.

L'effet inhibiteur du phosphate trisodique à 5%, bien que pas total, est aussi très important dès 24 heures d'incubation.

Expérience 3

Dans cette expérience, on recommence à tester le phosphate trisodique, mais incorporé seulement à 0.5%, vis-à-vis de l'effet prébiotique de la protéine MP9007 incorporée au taux de 1% dans la salive artificielle. Fort de l'expérience précédente, on arrête l'essai après 24 heures d'incubation.

Le Tableau 3 montre que le phosphate trisodique incorporé à 0.5% diminue encore l'effet prébiotique de la protéine MP9007, tant vis-à-vis de la microflore aérobie (7.75 versus 8.16 Log10) que de la microflore anaérobie (7.75 versus 8.54 Log10).

Expérience 4

L'essai consiste à tester l'effet inhibiteur du tripolyphosphate de sodium incorporé à 0, 0.5, 1, 1.5 et 2% vis-à-vis de l'effet prébiotique de la protéine MP9007 incorporée à 1% dans la salive artificielle.

5 Le Tableau 4 montre que le tripolyphosphate de sodium inhibe de façon importante l'effet prébiotique de la protéine.

Expérience 5

Dans cet essai, on teste l'effet inhibiteur du tripolyphosphate de sodium incorporé à 0, 0.5, 1, 1.5 et 2% vis-à-vis de l'effet prébiotique d'un hydrolysate de soja déshydraté (Nurish 1500 IP, ND de Solea Company, titrant 83 % de matières azotées totales) incorporé à 1% dans la salive artificielle.

Le Tableau 5 montre que le tripolyphosphate de sodium, quel que soit son taux d'incorporation, inhibe pratiquement tout l'effet prébiotique de la protéine végétale
15 utilisée.

Expérience 6

Dans cet essai, on a testé l'effet inhibiteur du tripolyphosphate de sodium incorporé à 0, 0.5, 1, 1.5 et 2% vis-à-vis de l'effet prébiotique d'un hydrolysate de soja déshydraté (Nurish 1500 IP, ND de Solea Company, titrant 83 % de matières azotées totales) incorporé à 0.5 et à 1% dans la salive artificielle.

On a utilisé dans cet essai des microflores buccales prélevées chez un *chien*.

Les résultats rapportés dans le tableau 6 montrent que le tripolyphosphate de sodium inhibe l'effet prébiotique de l'hydrolysate de soja vis-à-vis des microflores buccales aérobie et anaérobie de chien. L'effet inhibiteur est particulièrement important aux taux d'incorporation de tripolyphosphate égal ou supérieurs à 1%.

Tableau 1

EFFET PRÉBIOTIQUE DE LA PROTEINE DSH SUR LA MICROFLORE BUCCALE
(C.F.U./ml, moyenne en Log10 de deux tubes par traitement)

Protéine DSH	Microflore	0 heure	24 heures	48 heures	72 heures
0%	Aérobie	3.70	< 3.00	< 3.00	4.75
	Anaérobie	3.70	< 3.00	< 3.00	< 3.00
0.5%	Aérobie	3.70	7.85	8.99	8.01
	Anaérobie	3.70	7.27	7.84	7.13
1.0%	Aérobie	3.70	8.55	10.01	7.98
	Anaérobie	3.70	8.32	9.97	7.97
1.5%	Aérobie	3.70	8.19	10.28	8.19
	Anaérobie	3.70	8.27	9.48	7.50

5

Tableau 2

INHIBITION DE L'EFFET PRÉBIOTIQUE DE LA PROTEINE MP9007
PAR LE PYROPHOSPHATE TRISODIQUE A 5 ET 10%

10

(C.F.U./ml, moyenne en Log10 de deux tubes par traitement)

Protéine MP9007	Pyrophosphate trisodique	Microflore	0 heure	24 heures	48 heures	72 heures
0%	0%	Aérobie	3.70	< 4.00	< 4.00	< 4.00
		Anaérobie	3.70	< 4.00	< 4.00	< 4.00
1%	0%	Aérobie	3.70	8.79	7.51	8.05
		Anaérobie	3.70	8.43	7.72	7.59
1%	5%	Aérobie	3.70	6.88	7.56	7.69
		Anaérobie	3.70	6.88	7.46	6.26
1%	10%	Aérobie	3.70	< 4.00	4.88	< 4.00
		Anaérobie	3.70	< 4.00	< 4.00	< 4.00

15

Tableau 3

INHIBITION DE L'EFFET PRÉBIOTIQUE DE LA PROTEINE MP9007
PAR LE PYROPHOSPHATE TRISODIQUE A 0.5%

5

(C.F.U./ml, moyenne en Log10 de deux tubes par traitement)

Protéine MP9007	Pyrophosphate trisodique	Microflore	0 heure	24 heures
0%	0%	Aérobie	3.70	< 3.00
		Anaérobie	3.70	< 3.00
1%	0%	Aérobie	3.70	8.16
		Anaérobie	3.70	8.54
1%	0.5%	Aérobie	3.70	7.75
		Anaérobie	3.70	7.75

10

Tableau 4

INHIBITION DE L'EFFET PRÉBIOTIQUE DE LA PROTEINE MP9007
PAR LE TRIPOLYPHOSPHATE DE SODIUM

15

(C.F.U./ml, moyenne en Log10 de deux tubes par traitement)

Protéine MP9007	Tripolyphosphate	Microflore	0 heure	24 heures	48 heures
1%	0%	Aérobie	3.70	7.97	7.69
		Anaérobie	3.70	7.90	7.97
1%	0.5%	Aérobie	3.70	5.50	6.90
		Anaérobie	3.70	5.41	7.04
1%	1%	Aérobie	3.70	4.81	6.49
		Anaérobie	3.70	< 4.00	6.36
1%	1.5%	Aérobie	3.70	4.84	6.83
		Anaérobie	3.70	4.98	6.82
1%	2%	Aérobie	3.70	< 4.00	< 4.00
		Anaérobie	3.70	< 4.00	< 4.00

Tableau 5

INHIBITION DE L'EFFET PRÉBIOTIQUE DE L'HYDROLYSAT
DE SOJA PAR LE TRIPOLYPHOSPHATE DE SODIUM

5

(C.F.U./ml, moyenne en Log10 de deux tubes par traitement)

Hydrolysat de soja	Tripolyphosphate	Microflore	0 heure	24 heures	48 heures
1%	0%	Aérobie	3.70	6.93	8.31
		Anaérobie	3.70	7.11	8.10
1%	0.5%	Aérobie	3.70	< 4.00	< 4.00
		Anaérobie	3.70	< 4.00	< 4.00
1%	1%	Aérobie	3.70	< 4.00	< 4.00
		Anaérobie	3.70	< 4.00	< 4.00
1%	1.5%	Aérobie	3.70	< 4.00	< 4.00
		Anaérobie	3.70	< 4.00	< 4.00
1%	2%	Aérobie	3.70	< 4.00	< 4.00
		Anaérobie	3.70	< 4.00	< 4.00

Tableau 6

INHIBITION DE L'EFFET PRÉBIOTIQUE DE L'HYDROLYSAT
DE SOJA VIS-A-VIS D'UNE *FLORE BUCCALE DE CHIEN*
PAR LE TRIPOLYPHOSPHATE DE SODIUM

5

(C.F.U./ml, moyenne en Log10 de deux tubes par traitement)

Tripoly-phosphate	Hydrolysat de soja	Microflore	0 heure	24 heures	48 heures
0%	0%	Aérobie	3	<3	<3
		Anaérobie	3	<3	<3
0%	0.5%	Aérobie	3	7.47	8.06
		Anaérobie	3	6.67	6.94
0%	1%	Aérobie	3	7.94	8.01
		Anaérobie	3	6.72	7.12
0.5%	0.5%	Aérobie	3	7.10	7.54
		Anaérobie	3	1.92	5.80
0.5%	1%	Aérobie	3	7.50	7.51
		Anaérobie	3	6.30	6.24
1%	0.5%	Aérobie	3	<3	<3
		Anaérobie	3	<3	<3
1%	1%	Aérobie	3	<3	3.17
		Anaérobie	3	<3	3.30
1.5%	0.5%	Aérobie	3	<3	<3
		Anaérobie	3	<3	<3
1.5%	1%	Aérobie	3	<3	<3
		Anaérobie	3	<3	<3
2%	0.5%	Aérobie	3	<3	<3
		Anaérobie	3	<3	<3
2%	1%	Aérobie	3	<3	<3
		Anaérobie	3	<3	<3

REVENDICATIONS

1. Procédé d'inhibition de l'effet prébiotique des protéines alimentaires vis-à-vis de la microflore bactérienne buccale des animaux carnivores domestiques, ledit procédé
5 consistant à administrer à l'animal carnivore domestique un inhibiteur d'effet prébiotique, l'inhibiteur comprenant un phosphate alimentaire hydrosoluble.
2. Procédé selon la Revendication 1, caractérisé en ce que l'inhibiteur est choisi parmi un pyrophosphate de sodium ou un tripolyphosphate de sodium.
10
3. Procédé selon l'une des Revendications 1 à 2, caractérisé en ce que le phosphate alimentaire se retrouve dissous à au moins 0.5% dans la salive des animaux.
4. Procédé selon l'une des Revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le phosphate
15 alimentaire est administré seul aux animaux.
5. Procédé selon l'une des Revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'inhibiteur est apporté en mélange avec des aliments pour animaux carnivores domestiques.
- 20 6. Procédé selon la Revendication 5, caractérisé en ce que l'inhibiteur est ajouté aux aliments de manière extemporanée.
7. Procédé selon la Revendication 5, caractérisé en ce que l'inhibiteur est
25 préalablement mélangé aux aliments.
8. Procédé selon l'une des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que les aliments sont choisis parmi les rations « ménagères », ou les aliments industriels secs, humides, semi humides, snacks ou friandises.
- 30 9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le phosphate alimentaire est administré aux animaux à travers une préparation vétérinaire ou non.

10. Procédé selon la Revendication 1, caractérisé en ce que l'inhibiteur est un mélange de phosphates alimentaires hydrosolubles.

11. Utilisation d'un phosphate alimentaire hydrosoluble défini selon l'une des
5 revendications 1 à 10 pour inhiber l'effet prébiotique des protéines alimentaires vis-à-vis de la microflore bactérienne buccale des animaux carnivores domestiques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/052804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/16 A23K1/18 A61K33/42 A23K1/175

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

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A23K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/25087 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 23 December 1993 (1993-12-23) cited in the application page 2, line 8 - line 22 page 3, line 2 - page 4, line 30 page 8, line 22 - page 14, line 6 claims 1-14	1-11
X	US 4 041 149 A (GAFFAR ET AL) 9 August 1977 (1977-08-09) column 1, line 25 - line 60 column 2, line 17 - line 66 column 3, line 27 - line 52 column 5, line 58 - column 6, line 59 ----- -/--	1-3,6, 10,11

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 24 August 2005	Date of mailing of the international search report 31/08/2005
--	---

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Menidjel, R
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/052804

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 370 314 A (GAFFAR ET AL) 25 January 1983 (1983-01-25) column 2, line 31 - column 3, line 27 column 4, line 30 - line 61 claim 14	1-3,6, 10,11
A	----- US 4 027 043 A (SCHROEDER ET AL) 31 May 1977 (1977-05-31) the whole document	1-11
A	----- GB 1 143 399 A (JACK LEONARD HARVEY) 19 February 1969 (1969-02-19) the whole document	1-11
A	----- FAMULARO G ET AL: "TRADITIONAL AND HIGH POTENCY PROBIOTIC PREPARATIONS FOR ORAL BACTERIOTHERAPY" BIODRUGS, AUCKLAND, NZ, vol. 12, no. 6, 1999, pages 455-470, XP009001219 ISSN: 1173-8804 the whole document	1-11
A	----- WO 01/97821 A (MUCOPROTEC PTY LTD; CLANCY, ROBERT; PANG, GERALD; BORODY, THOMAS; DUNK) 27 December 2001 (2001-12-27) the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/052804

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-11 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/052804

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9325087	A	23-12-1993	US 5296217 A	22-03-1994
			AT 196224 T	15-09-2000
			AU 671469 B2	29-08-1996
			AU 4537893 A	04-01-1994
			BR 9306553 A	15-09-1998
			DE 69329421 D1	19-10-2000
			DE 69329421 T2	19-04-2001
			DK 644722 T3	22-01-2001
			EP 0644722 A1	29-03-1995
			ES 2152256 T3	01-02-2001
			GR 3035056 T3	30-03-2001
			IL 106036 A	10-01-1997
			JP 7507927 T	07-09-1995
			NZ 253927 A	25-06-1996
			PT 644722 T	30-03-2001
			WO 9325087 A1	23-12-1993
<hr/>				
US 4041149	A	09-08-1977	NONE	
<hr/>				
US 4370314	A	25-01-1983	NONE	
<hr/>				
US 4027043	A	31-05-1977	AU 505607 B2	29-11-1979
			AU 1911976 A	04-05-1978
			CA 1073259 A1	11-03-1980
			GB 1555008 A	07-11-1979
			MX 4237 E	24-02-1982
			NZ 182455 A	31-08-1979
			ZA 7606271 A	28-09-1977
<hr/>				
GB 1143399	A	19-02-1969	NONE	
<hr/>				
WO 0197821	A	27-12-2001	WO 0197821 A1	27-12-2001
			AU 6569501 A	02-01-2002
			CN 1444484 A	24-09-2003
			EP 1296693 A1	02-04-2003
			JP 2003535903 T	02-12-2003
			US 2003180260 A1	25-09-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/EP2005/052804

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K7/16 A23K1/18 A61K33/42 A23K1/175

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)

CIB 7 A61K A23K

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, PAJ, FSTA, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 93/25087 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 23 décembre 1993 (1993-12-23) cité dans la demande page 2, ligne 8 - ligne 22 page 3, ligne 2 - page 4, ligne 30 page 8, ligne 22 - page 14, ligne 6 revendications 1-14	1-11
X	US 4 041 149 A (GAFFAR ET AL) 9 août 1977 (1977-08-09) colonne 1, ligne 25 - ligne 60 colonne 2, ligne 17 - ligne 66 colonne 3, ligne 27 - ligne 52 colonne 5, ligne 58 - colonne 6, ligne 59 ----- -/-	1-3,6, 10,11

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

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 août 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31/08/2005

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

Menidjel, R

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 370 314 A (GAFFAR ET AL) 25 janvier 1983 (1983-01-25) colonne 2, ligne 31 - colonne 3, ligne 27 colonne 4, ligne 30 - ligne 61 revendication 14 -----	1-3,6, 10,11
A	US 4 027 043 A (SCHROEDER ET AL) 31 mai 1977 (1977-05-31) le document en entier -----	1-11
A	GB 1 143 399 A (JACK LEONARD HARVEY) 19 février 1969 (1969-02-19) le document en entier -----	1-11
A	FAMULARO G ET AL: "TRADITIONAL AND HIGH POTENCY PROBIOTIC PREPARATIONS FOR ORAL BACTERIOTHERAPY" BIODRUGS, AUCKLAND, NZ, vol. 12, no. 6, 1999, pages 455-470, XP009001219 ISSN: 1173-8804 le document en entier -----	1-11
A	WO 01/97821 A (MUCOPROTEC PTY LTD; CLANCY, ROBERT; PANG, GERALD; BORODY, THOMAS; DUNK) 27 décembre 2001 (2001-12-27) le document en entier -----	1-11

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

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n^{os} –
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que les revendications 1-11 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/a la composition.
2. Les revendications n^{os}
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

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

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

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/EP2005/052804

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9325087	A	23-12-1993	US 5296217 A	22-03-1994
			AT 196224 T	15-09-2000
			AU 671469 B2	29-08-1996
			AU 4537893 A	04-01-1994
			BR 9306553 A	15-09-1998
			DE 69329421 D1	19-10-2000
			DE 69329421 T2	19-04-2001
			DK 644722 T3	22-01-2001
			EP 0644722 A1	29-03-1995
			ES 2152256 T3	01-02-2001
			GR 3035056 T3	30-03-2001
			IL 106036 A	10-01-1997
			JP 7507927 T	07-09-1995
			NZ 253927 A	25-06-1996
			PT 644722 T	30-03-2001
			WO 9325087 A1	23-12-1993
			US 4041149	A
US 4370314	A	25-01-1983	AUCUN	
US 4027043	A	31-05-1977	AU 505607 B2	29-11-1979
			AU 1911976 A	04-05-1978
			CA 1073259 A1	11-03-1980
			GB 1555008 A	07-11-1979
			MX 4237 E	24-02-1982
			NZ 182455 A	31-08-1979
			ZA 7606271 A	28-09-1977
GB 1143399	A	19-02-1969	AUCUN	
WO 0197821	A	27-12-2001	WO 0197821 A1	27-12-2001
			AU 6569501 A	02-01-2002
			CN 1444484 A	24-09-2003
			EP 1296693 A1	02-04-2003
			JP 2003535903 T	02-12-2003
			US 2003180260 A1	25-09-2003