

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 11.05.00.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.11.01 Bulletin 01/46.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *PHARMA FUTURA Société à respon-
sabilité limitée* — FR.

⑦② Inventeur(s) : GUILLO JOSETTE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤④ COMPOSITION COMESTIBLE COMPRENANT DE LA POUDRE DE NACRE MICRONISÉE.

⑤⑦ L'invention porte sur une composition comestible ca-
ractérisée par le fait qu'elle comprend de la poudre de nacre
micronisée de façon à ce qu'elle présente au moins environ
60%, de préférence au moins environ 70% et plus préféren-
tiellement encore au moins environ 80% des particules de
nacre d'une taille comprise entre environ 40 et environ 190
µm utilisée dans la supplémentation en calcium de l'organis-
me humain ou animal.

FR 2 808 657 - A1



COMPOSITION COMESTIBLE COMPRENANT DE LA POUDRE DE NACRE
MICRONISEE.

5 La présente invention concerne une composition comestible comprenant de la poudre de nacre micronisée.

 La composition comestible selon l'invention est plus particulièrement destinée à favoriser la formation de la trame organique de l'os et apporter à l'organisme humain
10 ou animal la supplémentation en calcium nécessaire à une minéralisation physiologique.

 Au sens de la présente invention, on entend par "composition comestible" une composition alimentaire, nutraceutique ou pharmaceutique, dont les constituants sont
15 destinés à être ingérés en tout ou en partie. Ainsi, aussi bien un aliment destiné à être totalement dégluti, qu'un comprimé destiné à être avalé ou qu'une pâte à mâcher dont seulement certains éléments seront ingérés, constituent une composition comestible au sens de la présente invention.

20 La nacre est une formation minéralisée biogène, constituée essentiellement d'une partie minérale consistant en du carbonate de calcium cristallisé et d'une matrice organique composée de substances fibreuses et non fibreuses, représentant environ 1 à 2% de la masse totale.
25 La nacre peut être obtenue à partir de coquilles de mollusques nacriers, notamment d'huîtres, dont elle constitue la couche la plus interne.

 De nombreux travaux ont montré d'une part l'efficacité plus ou moins relative de l'absorption par
30 voie orale du carbonate de calcium pour prévenir et/ou traiter les déminéralisations ou les pertes de substances osseuses. Cependant, ces traitements ne sont pas capables de prendre en charge les phénomènes d'ostéoporose.

D'autre part, plusieurs travaux ont montré que du calcium administré sous forme de poudre de coquille d'huître, par voie orale, avait un effet positif sur la minéralisation osseuse et qu'il était mieux absorbé que le carbonate de calcium ou le gluconate ou le citrate de calcium.

Cependant, cette absorption n'est pas assez satisfaisante pour permettre de véritablement compenser les pertes osseuses du squelette humain ou animal.

10 Dans la demande de brevet FR 98 14013, la Société Demanderesse a décrit des compositions comestibles comprenant du carbonate de calcium cristallisé dans le système orthorhombique sous forme d'aragonite, issu de la nacre extraite de la coquille de la Pinctada maxima ou
15 d'autres mollusques nacriers. Ces compositions permettent une compensation des déficits calciques du squelette humain et animal, notamment de ceux résultant d'un déficit de fixation du minéral sur une trame organique compétente.

De façon inattendue et surprenante, la Société
20 Demanderesse a maintenant découvert qu'il était possible d'améliorer les résultats de façon tout à fait intéressante à l'aide de compositions comestibles contenant de la nacre micronisée de façon à ce qu'au moins environ 60%, de préférence au moins environ 70% et plus préférentiellement
25 encore au moins environ 80% des particules de nacre aient une taille comprise entre environ 40 et environ 190 μm .

En effet, la Société Demanderesse a trouvé qu'il convenait, afin d'optimiser l'assimilation par l'organisme de l'ensemble des constituants de la nacre, que celle ci
30 présente des particules d'une taille suffisamment importante pour qu'elles ne soient pas détruites par le pH acide de l'estomac mais suffisamment réduite pour qu'elles soient facilement assimilables au niveau de l'intestin.

Ainsi, la granulométrie particulière de particules de nacre mises en œuvre dans la composition comestible conforme à l'invention permet aux nutriments spécifiques :

- de résister à l'agression du pH acide de l'estomac,
- 5 - de franchir la barrière intestinale et d'être ainsi rapidement biodisponibles.

Il est ainsi possible de délivrer à l'organisme, par voie orale, les différents nutriments contenus dans les deux compartiments, minéral et organique, de la nacre et
10 d'être transportés, sans avoir subi de dégradation, aux organes-cibles que sont particulièrement les tissus osseux et les tissus cutanés.

Les particules ainsi absorbées se comportent comme de véritables « drug-carriers », transportant le calcium et
15 les protéines morphogénétiques (cytokines, facteurs de croissance) aux tissus-cibles.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition conforme à la présente invention comprend de la poudre de nacre qui est micronisée
20 de façon à ce qu'elle présente au moins environ 60%, de préférence au moins environ 70% et plus préférentiellement encore au moins environ 80% des particules de nacre d'une taille comprise entre environ 50 et environ 150 μm , de préférence comprise entre environ 50 et environ 120 μm .

25 Selon un mode de réalisation préférentiel de l'invention, la partie minérale de la nacre micronisée mise en œuvre dans les compositions comestibles est constituée par de l'aragonite.

L'aragonite, qui est constituée de carbonate de calcium cristallisé dans le système orthorhombique, se
30 trouve dans la coquille de certains mollusques nacriers, en particulier Pinctada maxima. L'aragonite est beaucoup plus

ostéogène que le carbonate de calcium de la coquille d'huître, qui est cristallisé dans le système rhomboédrique sous forme de calcite.

En outre, la nacre de *Pinctada maxima* contient des
5 oligo-éléments et une matrice organique protéique dont l'analyse en acides aminés montre une grande richesse en acide aspartique, ces différents éléments favorisant l'ostéogénèse.

Les compositions comestibles selon l'invention
10 agissent d'une part sur la formation de la trame organique de l'os et d'autre part sur l'apport en calcium sous forme d'un carbonate de calcium cristallisé dans le système orthorhombique associé à des oligoéléments qui agissent en synergie au sein d'un biocristal.

15 Avantageusement, la poudre de nacre mise en œuvre dans la composition conforme à l'invention peut être microencapsulée.

Conformément à un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend également d'autres
20 sels de calcium différents de l'aragonite, des protéines fibreuses ou non fibreuses, et de la vitamine D.

A titre d'exemples de sels de calcium différents de l'aragonite, on peut citer notamment le carbonate de calcium cristallisé dans le système rhomboédrique, le
25 gluconate de calcium, le citrate de calcium.

A titre d'exemples de protéines fibreuses, on peut citer des protéines apparentées au collagène spécifique de la trame organique de l'os.

A titre d'exemples de protéines non fibreuses, on
30 peut citer des protéines qui, associées au collagène, facilitent la fixation de calcium tels que certaines glycoprotéines. Citons par exemple celles apparentées à la

décorine, à l'ostéocalcine ou bien à des cytokines favorisant l'ostéogénèse.

Ces protéines fibreuses et non fibreuses peuvent provenir de la poudre de nacre de *Pinctada maxima* ou bien
5 peuvent être d'une origine quelconque et être ajoutées à celles déjà apportées par la nacre.

Comme vitamine D, on incorpore de préférence à la composition conforme à l'invention le cholécalciférol ou vitamine D3.

10 La composition selon l'invention comprend en outre des excipients de qualité alimentaire, des arômes, des édulcorants et des colorants.

Elle se présente sous une forme quelconque, notamment solide, liquide, pâteuse, pulvérulente, huileuse.

15 Avantageusement, la composition conforme à l'invention peut être préparée par exemple sous la forme de biscuits, barres alimentaires, bonbons, poudres à diluer, pâtes à mâcher, comprimés ou capsules à avaler, comprimés effervescents, sirops, boissons, gommes tendres,
20 suspensions huileuses et gélules, notamment gastrorésistantes.

Ces différentes présentations de la composition conforme à l'invention permettent de proposer des moyens faciles, divers et agréables d'apports calciques dans les
25 normes internationales comprises entre 500 et 1500 mg de calcium élémentaire.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans pour autant la limiter.

EXEMPLES**EXEMPLE 1 : Préparation de la poudre micronisée de nacre**

On recueille de la nacre issue de Pinctada Maxima
 5 que l'on casse en morceaux grossiers. Ces morceaux sont
 concassés dans un mortier de porcelaine puis broyés dans
 une jarre en corindon, avec des billes en corindon. On
 passe les particules broyées au tamis moléculaire de façon
 à obtenir une granulométrie comprise entre 50 et 150 μm .

10 La taille des particules obtenues est ensuite
 contrôlée au granulomètre laser.

Il est important de ne pas utiliser d'eau ni aucun
 autre solvant durant tout le procédé de micronisation.

La nacre micronisée ainsi obtenue présente les
 15 caractéristiques suivantes :

Dimension des particules :

% particules	10	25	50	75	90
taille	13,09	36,77	72,16	126,3	190,
20 (μm)					

microdureté (hardness vickers) : 0,5

résistance à la compression : 400

densité : 2,7

25

Exemple 2 : Boisson.

Dans un récipient sous agitation, on introduit les
 différents ingrédients suivants

- 90 ml d'eau,
- 30 - 3 ml d'acide lactique,
- 0,1ml d'aspartame,

- 1 ml de lactate de sodium,
- 1 ml de gluconate de calcium,
- 5 ml de chlorure de calcium,
- 0,05 mg de poudre de nacre de Pinctada maxima micronisée
- 5 obtenue dans l'exemple 1, microencapsulée.

On obtient une boisson prête à l'emploi.

EXEMPLE 3 : Tablette à mâcher.

De façon classique, on prépare une tablette à
10 mâcher ayant la composition suivante :

- Colophane hydrogénée (ester glycérique)....0,132795 g
- Acétate de polyvinyle0,236322 g
- Paraffine0,069682 g
- 15 - Cire microcristalline0,178760 g
- Lécithine0,024235 g
- Polyisobutylène0,054123 g
- Polyvinyl isobutyl éther0,031577 g
- Butadiène styrène ou latex naturel
- 20 centrifugé0,049201 g
- Huile de soja hydrogénée0,023320 g
- Butylhydroxytoluène0,000250 g
- Poudre de nacre de Pinctada maxima micronisée obtenue
dans l'exemple 1, microencapsulée0,05 g
- 25 - Xylitol0,850 g
- Glycérol0,01250 g
- gomme arabique.....0,00750 g
- Eau purifiée.....0,01750 g
- Menthol0,00625 g
- 30 - Acide citrique0,00750 g

- Arôme liquide FP 1750.....0,01625 g
- Arôme poudre GIVAUDAN 75604-31.....0,04875 g
- Arôme liquide GIVAUDAN 75604-35.....0,04875 g
- Sorbitol poudre (q.s.p.)..... 2,50 g

5

Cette gomme tendre a été testée par un panel de 10 personnes. Toutes ces personnes ont trouvé que ces gommes présentent une sensation en bouche tout à fait agréable, sans aucune sensation de granulosité.

10

EXEMPLE 4 : Capsule de gélatine

Les capsules ont la composition suivante :

- Carbonate de calcium1250,00 mg
- 15 - Arôme de vanille35,00 mg
- Poudre de nacre de Pinctada maxima micronisée, obtenue dans l'exemple 1, microencapsulée50,00 mg
- Chocolatine200,00 mg
- Huile de soja hydrogénée100,00 mg
- 20 - Huile de soja200,00 g
- Lécithine de soja6,70 mg
- Excipients :
- Eau purifiée, gélatine, glycérine ...q.s.p.....2,50 mg

25

Ces capsules sont préparées de la façon suivante :

D'une part, on prépare la tunique de la capsule.

Pour cela, dans un mélange d'eau et de glycérine, on ajoute la gélatine. On fait fondre ce mélange dans un fondeur sous vide. On laisse reposer et on chauffe à

30

65°C.

D'autre part, on prépare le contenu de la capsule. On mélange les différents ingrédients indiquées ci-dessus, on homogénéise et on désaère.

5 Sur une machine d'encapsulation classique, on remplit les capsules de gélatine. Les capsules résultantes sont séchées et conditionnées.

EXEMPLE 5 : Comprimé

10 De façon classique on prépare un comprimé à avaler ayant la composition suivante :

	- poudre de nacre de Pinctada Maxima micronisée selon l'exemple 1	100 mg
	- lactose	250 mg
	- amidon pré-gélatinisé	100 mg
15	- amidon de blé	50 mg
	- talc	25 mg
	- carboxyméthylcellulose	15 mg
	- stéarate de magnésium	30 mg

20 Les différents ingrédients ci-dessus sont intimement mélangés puis comprimés à sec sur une poinçonneuse classique.

REVENDICATIONS

1. Composition comestible, caractérisée par le fait qu'elle comprend de la poudre de nacre micronisée de façon
5 à ce qu'elle présente au moins environ 60%, de préférence au moins environ 70% et plus préférentiellement encore au moins environ 80% des particules de nacre d'une taille comprise entre environ 40 et environ 190 μm .

2. Composition comestible selon la revendication 1
10 caractérisée par le fait qu'elle comprend de la poudre de nacre micronisée de façon à ce qu'au moins environ 60%, de préférence au moins environ 70% et plus préférentiellement encore au moins environ 80% des particules de nacre ait une taille comprise entre environ 50 et environ 150 μm , de
15 préférence entre environ 50 et environ 120 μm .

3. Composition comestible selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée par le fait que la partie minérale de la nacre est constituée par de l'aragonite, c'est-à-dire du carbonate de calcium
20 cristallisé dans le système orthorombique.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que la nacre est extraite de *Pinctada Maxima*.

5. Composition selon l'une quelconque des
25 revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que la nacre micronisée est microencapsulée.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait qu'elle comprend en outre au moins un composant choisi dans le
30 groupe contenant des sels de calcium différents de l'aragonite, des protéines fibreuses ou non fibreuses, de

la vitamine D, de préférence du cholécalciférol , ainsi que leurs mélanges.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait que l'autre sel de calcium est
5 choisi dans le groupe comprenant le carbonate de calcium cristallisé dans le système rhomboédrique, le gluconate de calcium, le citrate de calcium et leurs mélanges.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait qu'elle se
10 présente sous la forme de biscuits, de barres alimentaires, de pâtes à mâcher, de bonbons, de boissons, de gommes tendres, de comprimés, ou capsules à avaler, de comprimés effervescents, de poudres à diluer, de suspensions huileuses, de sirops et de gélules, notamment
15 gastrorésistantes.

9. Utilisation d'une composition comestible selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication d'un médicament destiné à la supplémentation en calcium de l'organisme humain ou animal pour favoriser
20 l'ostéogénèse, en agissant de façon préférentielle sur la bioactivité de la trame organique, permettant ainsi une fixation physiologique du calcium.

10. Utilisation d'une composition comestible selon la revendication 9, pour la fabrication d'un médicament
25 destiné la supplémentation en calcium de l'organisme humain ou animal atteint d'ostéoporose ou susceptible de l'être.

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2808657

N° d'enregistrement
nationalFA 587269
FR 0005996

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 743 075 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 4 juillet 1997 (1997-07-04) * page 1, ligne 15 - ligne 24; revendications 1,2,4,11-13,15,16; exemple 1 * ---	1-4,6, 8-10	A23L1/304 A61K33/10 A61P19/10
A	US 5 807 554 A (YNG-WONG QUING NON) 15 septembre 1998 (1998-09-15) * colonne 2, ligne 21 - ligne 35; revendications 1,2 * * colonne 3, ligne 12 - ligne 43 * ---	1-10	
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198651 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1986-337026 XP002111390 & JP 61 254162 A (MOGI K), 11 novembre 1986 (1986-11-11) * abrégé * ---	1-10	
A	FR 2 704 393 A (BOIRON) 4 novembre 1994 (1994-11-04) * page 5, ligne 14 - ligne 27; revendications 1-8 * ---	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A23L A61K A23G C07K
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199745 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1997-481279 XP002111391 & CN 1 121 417 A (YAN Z), 1 mai 1996 (1996-05-01) * abrégé * ---	1-10	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 février 2001		Heezius, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	

