

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 17.09.01.

③⑦ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRES LEHNING Société
anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : LEHNING LAURENT.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.03.03 Bulletin 03/12.

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 :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ COMPOSITION SELECTIVE DE SIX CATEGORIES DE SUBSTANCES PRESERVANT L'EQUILIBRE
PHYSIOLOGIQUE CHEZ L'HOMME COMPRENANT UN COMPLEXE DE MICRONUTRIMENTS, UN COMPLEXE
D'ANTIOXYDANTS ET UN COMPLEXE D'ACIDES GRAS.

⑤⑦ L'administration conjointe de six types de composés,
aux doses journalières autorisées (AJR) ou aux doses acti-
ves, sous forme de mélanges spécifiques de vitamines,
d'oligoéléments et d'acides aminés, existants dans un orga-
nisme humain ou animal, acides aminés supplémentant les
acides aminés de la gélatine présente dans les gélules et
capsules intervenant dans une activité physiologique, bio-
chimique et immunologique spécifique, d'acides gras poly-
insaturés, de composés capteurs de radicaux libres et
désactivateurs d'espèces oxygénées réactives, les structu-
res des acides gras polyinsaturés étant protégées par les
capteurs de radicaux libres, et d'extraits d'origines végéta-
les et/ou d'origines animales aux activités complémentaires,
présentés en partie en gélules dures et en partie en capsu-
les molles administrées conjointement, afin de favoriser le
maintien d'un équilibre physiologique qui permet un bon
fonctionnement métabolique de l'organisme, dans un but
préventif et évitant ou retardant l'apparition de différents si-
gnes pathologiques, le mélange lipophile des capsules mol-
les et le mélange hydrophile des gélules permettant
respectivement une biodisponibilité maximum de leurs
constituants.



Apport spécifique et sélectif concomitant de six catégories de substances afin de favoriser le maintien chez l'homme et l'animal d'un équilibre physiologique basé sur la biochimie, l'immunologie, les structures cellulaires et tissulaires et leur intégrité.

Les VITAMINES, les OLIGOELEMENTS, les ACIDES AMINES, les ACIDES GRAS POLYINSATURÉS, des COMPOSES CAPTEURS DE RADICAUX LIBRES ET DÉSACTIVATEURS D'ESPECES OXYGÉNÉES RÉACTIVES et des EXTRAITS d'origine VÉGÉTALE ou/et ANIMALE sont six types de composés utilisés conjointement sous forme de mélanges spécifiques. comme substances intervenant dans un mécanisme biochimique spécifique qui permettent un bon fonctionnement métabolique de l'organisme. Certaines carences conduisent à des signes et des situations pathologiques. En dehors d'un traitement médicamenteux, une administration journalière complémentaire durant des périodes définies peut empêcher ces carences et certains dysfonctionnements.

Des vitamines, des oligoéléments et des acides aminés comme substances intervenant dans un mécanisme physiologique, biochimique et immunologique défini, des acides gras polyinsaturés, constituants fondamentaux des membranes cellulaires, des composés capteurs de

radicaux libres et désactivateurs d'espèces oxygénées réactives impliqués dans de nombreuses pathologies et responsables du vieillissement et de la destruction cellulaire et des extraits végétaux aux activités complémentaires sont préconisés sous forme de gélules dures et de capsules molles administrées conjointement, sont aptes à favoriser le maintien d'un équilibre physiologique qui permet un bon fonctionnement métabolique de l'organisme, dans un but préventif et évitant ou retardant l'apparition de différents signes pathologiques.

Actuellement des vitamines, des minéraux oligoéléments, des acides aminés et des acides gras sont utilisés dans différentes formulations; des antioxydants qui ne sont pas nécessairement des capteurs de radicaux libres sont aussi utilisés comme produits anti-âge. Ces différents produits utilisés actuellement de manière isolée ne sont à chaque fois qu'un élément d'un mécanisme. L'objet de cette invention est d'apporter tous les éléments d'un même mécanisme et de plusieurs mécanismes biochimiques faisant intervenir une association de vitamines, d'oligoéléments et d'acides aminés. De plus des acides gras polyinsaturés, constituants fondamentaux des membranes cellulaires, au sein desquelles se déroulent les mécanismes biochimiques et des composés capteurs de radicaux libres et désactivateurs d'espèces oxygénées sont également utilisés conjointement; les structures de ces acides gras polyinsaturés sont également protégées par les capteurs de radicaux libres. L'ensemble de ces constituants doit être administré conjointement avec un respect des parties lipophiles et des parties hydrophiles afin de garantir le maximum de biodisponibilité. Cette administration se fait ainsi au moyen de gélules dures de gélatine et de capsules molles de gélatine, deux formes galéniques adaptées à l'objectif. Les composés capteurs de radicaux libres et désactivateurs d'espèces oxygénées réactives permettent la protection des structures organiques et le maintien du fonctionnement de l'organisme. En effet les radicaux libres et les espèces oxygénées sont impliqués dans de nombreuses pathologies et de différents effets de la destruction cellulaire.

Les acides gras polyinsaturés, constituants fondamentaux des membranes cellulaires, contribuent à rendre la cellule " étanche " aux agresseurs et permettent ainsi une certaine fluidité qui contribue à la disponibilité des enzymes, des récepteurs membranaires.

Six types de composés, aux doses journalières autorisées (AJR) ou aux doses actives, sous forme de mélanges spécifiques de vitamines, d'oligoéléments et d'acides aminés, acides aminés supplémentant les acides aminés de la gélatine présente dans les gélules et dans les capsules sont utilisés conjointement dans le cadre d'un ou de plusieurs mécanismes biochimiques intervenant dans une activité physiologique, biochimique et immunologique spécifique. Les vitamines, les oligoéléments et les acides aminés associés choisis sont ceux existants dans un organisme humain ou animal.

De nombreuses vitamines, éléments organiques indispensables en petite quantité dans le régime alimentaire ou au cours d'apports de compléments alimentaires, sont des précurseurs de coenzymes. Certains enzymes nécessitent la présence d'un composé chimique supplémentaire appelé cofacteur. Le cofacteur peut être soit un ion inorganique, Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} ..., soit une molécule complexe, organique ou métallo-organique appelée coenzyme. Certains enzymes nécessitent, pour être actifs, à la fois un coenzyme et un ou plusieurs ions métalliques.

Dans certains mécanismes biochimiques interviennent des vitamines, des oligoéléments et des acides aminés. La gélatine utilisée dans la forme galénique gélule ou capsule molle ou sous forme d'additif contient des acides aminés ; une supplémentation en acides aminés spécifiques peut être réalisée lorsque la concentration dans la gélatine est insuffisante.

Les acides gras polyinsaturés, des composés capteurs de radicaux libres et désactivateurs d'espèces oxygénées réactives et des extraits d'origines végétales et/ou d'origines animales aux activités complémentaires sont conjointement utilisés.

Les acides gras polyinsaturés, constituants fondamentaux des membranes cellulaires sont par exemple choisis parmi les constituants de l'huile de germe de blé, de l'huile de bourrache, de l'huile de foie de morue, de l'huile de carthame, de l'huile d'onagre, de l'huile de poisson, toutes contenant des acides gras instaurés.

Les acides gras polyinsaturés sont des acides gras à longues chaînes possédant 2 à 6 doubles liaisons, facilement oxydables. Il existe deux acides essentiels pour l'homme, l'acide linoléique et l'acide alpha-linoléique, ne pouvant être apportés que par l'alimentation ou par un apport spécifique extérieur. Ces deux acides gras sont les précurseurs

biologiques de plusieurs autres élaborés dans la cellule et classés en deux familles en fonction de la position de leur première double liaison: les oméga 3 et les oméga 6.

Le métabolisme et la biodisponibilité des acides gras polyinsaturés sont sous la dépendance d'enzymes, des Δ^6 -désaturases, nécessitant le zinc et le magnésium. La carence en zinc, en magnésium et en vitamine B6 conduit à une mauvaise activité des Δ^6 -désaturases.

Les propriétés de l'huile de poisson ont été mises en évidence par les esquimaux du Groenland, grands consommateurs de poissons crus. Cette population est rarement atteinte de maladies cardio-vasculaires. Cette protection est due à la présence, dans la chair des poissons des mers froides, de deux acides gras spécifiques l'EPA et la DHA.

Les six types de composés sont présentés en partie en gélules dures et en partie en capsules molles administrées conjointement, afin de favoriser le maintien d'un équilibre physiologique.

Les radicaux libres sont des formes réactives de l'oxygène ; il s'agit principalement de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), du radical hydroxyle ($^{\cdot}OH$), des radicaux lipidiques, ($RO^{\cdot}$). Ces espèces sont impliquées dans de nombreuses pathologies, et sont responsables notamment des manifestations inflammatoires, du vieillissement cellulaire.

Un pouvoir capteur de radicaux libres peut donc empêcher l'évolution vers une pathologie donnée.

Les capteurs de radicaux libres et de désactivateurs d'espèces oxygénées réactives sont choisis parmi les systèmes enzymatiques faisant intervenir les oligoéléments, des superoxyde-dismutases comme par exemple les cations du type cuivre, zinc, fer, manganèse, parmi le sélénium partie constituante de la glutathion-péroxydase et parmi les systèmes non enzymatiques faisant intervenir séparément ou en association des composés tocophéryles, des composés ascorbyliques, le glutathion, le β -carotène, l' α -carotène, le γ -carotène, le δ -carotène, des flavonoïdes, des produits contenant des dérivés de la chondroïtine sulfate.

Différentes Formulations de mélanges non limitatives prises comme exemples figurent dans ce descriptif.

Dans la Formulation N°1 on trouve les cations cuivre, zinc, manganèse, dans les Formulation N°2 et N°6 on trouve le cation zinc, dans la Formulation N°3 on trouve le cation cuivre, dans la Formulation N°7 on

trouve les cations cuivre et zinc, dans la Formulation N°8 on trouve les cations zinc et manganèse,

Le β -carotène agit comme piègeur non stoechiométrique de l'oxygène singulet; une molécule peut inactiver des centaines de molécules d'oxygène singulet. L'énergie de l'oxygène singulet convertie la forme trans du β -carotène en isomère cis avec retour à la structure trans. Le β -carotène est présent par exemple dans les Formulations N°1, N°5 et N°7. Le sélénium se trouve par exemple dans les Formulations N°1 et N°7.

Les extraits végétaux sont par exemple choisis parmi l'extrait de Gingko biloba, l'extrait d'Alfalfa, l'extrait de Sophora japonica, l'extrait de Ginseng, l'extrait de Gentiane, l'extrait d'Harpagophytum, l'extrait de Myrtilles, l'extrait de Soja enrichi en isoflavones, l'extrait d'Echinacea angustifolia, l'extrait de Levure de bière, certains des extraits pouvant contenir des flavonoïdes.

Une étude in vitro a été faite sur l'effet des extraits de Gingko biloba sur la fibrinogénèse et sur la stabilité de fibrilles de collagène. Les fibrilles sont protégées contre l'action de la collagénase. Cette action protectrice et stabilisatrice du collagène est due à la partie flavonoïque de l'extrait, ce qui augmente la fonction barrière de la peau.

L'Alfalfa, herbe de luzerne est riche en acides aminés et en vitamines (B1, B2, B6, C, E) et en β -carotène éléments qui complètent les différents constituants de ce mélange. Elle est connue pour son activité polyendocrine caractérisée par un facteur inhibiteur L.H. afin de réduire la transformation de testostérone en D.H.T.

L'extrait de Sophora enrichi en rutine a un effet protecteur sur les incidences de cardiopathies ischémiques.

Le Ginseng est traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles. L'extrait stimule le métabolisme énergétique de l'oxygène au niveau des muscles.

L'extrait de gentiane intervient au niveau de l'appétit ; par voie orale il est traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit.

Harpagophytum ou griffe du diable, contient des glucosides monoterpéniques du type aucuboside. Il est connu pour la normalisation de l'acide urique et des douleurs articulaires. On attribue aux extraits des propriétés analgésiques et antispasmodiques.

L'extrait de myrtilles apporte son activité dans certains états douloureux.

Les isoflavones de soja sont des capteurs de radicaux libres. Associés aux autres constituants du complexe antioxydant, ils s'opposent à la peroxydation lipidique. De nombreuses études ont montré une corrélation entre la consommation de soja et l'équilibre des fonctions lipidiques; le profil lipidique est amélioré par les isoflavones. L'extrait de soja diminue le cholestérol plasmatique et le cholestérol LDL.

L'Echinacea contient des échinacosides pouvant inhiber les facteurs déclenchant l'inflammation. Les hétéroglycanes sont reconnus comme des composés immunostimulants.

La levure est un complément alimentaire végétal riche en vitamines du groupe B (B1, B2, B5, B6, B12). Elle contient également des acides aminés, l'alanine, l'arginine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, la glycine, la leucine, la méthionine, la proline, la sérine et la valine. La levure est traditionnellement préconisée dans les signes précurseurs de l'anémie, des syndromes nerveux et dans la régulation du métabolisme glucidique.

L'association vitamine E, vitamine C et d'un flavonoïde du type rutine est intéressante. Diverses études in vitro et in vivo ont permis de conclure que l'association de ces trois composés connus pour leur activité anti oxydante entraîne une synergie importante. En effet, leur action au niveau membranaire est améliorée dès que les trois sont présents. La vitamine E intervient en premier dans les réactions antioxydantes et comme inhibiteur de la lipoperoxydation en se transformant en radical tocophéryle. La vitamine C réagit avec le radical tocophéryle en régénérant la vitamine E et produisant le radical ascorbyle très stable. La rutine agit à ce niveau, en potentialisant les activités antiradicalaires et en inhibant les effets de lipoperoxydation de ces deux vitamines.

La rutine est un flavonoïde, classe de métabolites végétaux composée de molécules polyphénoliques, se retrouvant quasiment dans tout le règne végétal. Ces substances n'agissent pas sur une enzyme spécifique, car se sont des protecteurs de substrats. Ce mélange synergique est présent par exemple dans les Formulations N°1, N°5, N°6 et N°8.

Il en est de même pour les Formulations N°3, N°4 et N°7 où la rutine est remplacée respectivement par les constituants naturels des extraits de l'Harpagophytum, du Ginseng et de l'Echinacea.

Pour la Formulation N°2, les capteurs de radicaux libres, le silicium, le zinc

et la méthionine sont adaptés au terrain traité afin de faciliter la biodisponibilité, la peau contenant ces trois éléments.

Le silicium existe sous forme de dérivés du type silanolate, en éther et en dérivés de l'acide silicique pouvant intervenir dans certains mécanismes de capture d'espèces oxygénées réactives. Il est présent par exemple dans les formulations N°2, N°4, N°5 et N°6.

La méthionine, acide aminé soufré, est un puissant capteur de radicaux libres. Il est par exemple présent dans les Formulations N°1, N°2 et N°5. Les extraits animaux sont par exemple choisis parmi un hydrolysate de protéines marines riche en sulfates de chondroïtine. Ce dernier est un puissant capteur de radicaux libres. Il est présent par exemple dans les Formulations N°3 et N°5.

Les vitamines sont choisis parmi les composés ascorbyliques, les composés tocophéryliques, les vitamines A, les vitamines D, les vitamines B1 sous forme par exemple de chlorhydrate de thiamine, les vitamines B2 sous forme par exemple de riboflavine, les vitamines B3 sous forme par exemple de nicotinamide, les vitamines B5 sous forme par exemple de pantothénate de calcium, les vitamines B6 sous forme par exemple de chlorhydrate de pyridoxine, les vitamines B8 sous forme par exemple de biotine, les vitamines B9 sous forme par exemple d'acide folique, les vitamines B12 sous forme par exemple de cobalamines, les vitamines K. Les composés tocophéryles sont choisis par exemple parmi l' α -tocophéryle, appelé Vitamine E, et ses dérivés, le succinate d' α -tocophéryle, le palmitate d' α -tocophéryle, le stéarate d' α -tocophéryle, le β -tocophéryle, le γ -tocophéryle, le δ -tocophéryle, et les composés ascorbyliques, appelés vitamine C sont choisis par exemple parmi l'acide ascorbique, le palmitate d'ascorbyle, le stéarate d'ascorbyle, le phosphate d'ascorbyle et de magnésium, l'ascorbyl-glucosyle.

Pour les oligoéléments ils sont préférentiellement utilisés sous forme de sels organiques de cations; on peut par exemple envisager le gluconate, le pidolate, le lactate, le citrate, le fumarate; ils peuvent également être utilisés sous forme de sels minéraux tels par exemple le nitrate de chrome, d'oxydes et d'hydroxydes correspondants tels par exemple ceux du magnésium.

Les oligoéléments sont choisis par exemple parmi le gluconate de

calcium, le gluconate de magnésium, le gluconate de fer, le gluconate de cuivre, le gluconate de zinc, le gluconate de manganèse, le gluconate de sodium, le gluconate de potassium, le lactate de calcium, le gluconate de fer et le fumarate de fer, le citrate de cuivre, le lactate de zinc, le citrate de manganèse, le lactate de sodium et le citrate de sodium, le lactate de potassium, l'hydroxyde de magnésium, l'oxyde de magnésium, le chrome sous forme par exemple de nitrate de chrome nonahydraté. La silice colloïdale, le sélénite de sodium, le bore sous forme par exemple d'acide borique sont également utilisés.

Les acides aminés sont choisis parmi la L-arginine et le chlorhydrate de L-arginine, la L-cystéine et le chlorhydrate de L-cystéine, la L-cystine et le chlorhydrate de L-cystine, la L-histidine et le chlorhydrate de L-histidine, la L-isoleucine et le chlorhydrate de L-isoleucine, la L-leucine et le chlorhydrate de L-leucine, la L-lysine et le chlorhydrate de L-lysine, la L-méthionine, la L-phénylalanine, la L-thréonine, le L-tryptophane, la L-tyrosine, la L-valine.

Pour les flavonoïdes le choix se fait parmi la rutine, la troxérutine, la quercétine, la cyanidine, la malvidine, la lutéolinidine, la pélagonine, la myrtilline.

Pour la Formulation N°1 Anti-stress et anti-radicaux libres, la vitamine B6 et les acides aminés de la gélatine, proline, glycine, tyrosine, alanine, hydroxyproline, histidine, complémentés en glycine et en méthionine interviennent dans la production d'énergie. Hors de la contraction musculaire, l'énergie de l'ATP produit par les oxydations phosphorylantes est mise en réserve sous forme de créatine phosphate ; la méthionine et la glycine sont des précurseurs de la synthèse de la créatine; l'alanine est le substrat de la néoglucogénèse hépatique; lors d'une activité de longue durée les muscles peuvent également consommer de l'alanine; ils favorisent la formation structures peptidiques.

La vitamine B6 et le magnésium augmentent la production d'énergie à partir du métabolisme des sucres et des lipides ; l'organisme a besoin d'énergie pour se défendre contre l'agression.

L'utilisation conjointe de différents constituants, de vitamine B6 avec des acides aminés du mélange vitamine B6-zinc, du mélange vitamine B6-magnésium favorisent certains mécanismes biochimiques et physiologiques perturbés lors du stress ou des conséquences de la vie.

Pour la Formulation N°2 Peau, Cheveux et Ongles la vitamine B6 et les acides aminés de la gélatine, proline, glycine, tyrosine, alanine, hydroxyproline, histidine, complémentés en méthionine font partie de la kératine alpha et du collagène; la cystéine est synthétisée à partir de la méthionine qui fournit l'atome de soufre et de la sérine, acide aminé non indispensable. Le zinc est un activateur de la kératogénèse et il inhibe la 5 α -réductase, enzyme conduisant à la dihydrotestostérone (D.H.T.) dont l'excès est responsable de l'alopecie androgénogénétique et l'hyperséborrhée. La vitamine B6 potentialise l'action inhibitrice du zinc. Le mélange est utile en présence des ongles cassants. Il y a augmentation de la biodisponibilité du zinc par la vitamine B6.

Le mélange zinc, vitamine B5 et la biotine avec les acides aminés possèdent un effet régulateur sur la séborrhée et une action positive sur le ralentissement de la chute des cheveux.

Pour la formulation N°3 Régulation des états douloureux chroniques la tyrosine en présence d'ascorbate participe à la synthèse des catécholamines (nor-adrénaline et adrénaline à partir de la dopamine), des mélanines, des hormones thyroïdiennes ; une unité de tyrosine et deux unités de glycine sont les trois acides aminés du pentapeptique, type endorphine, composé physiologique connu pour ses propriétés antalgiques. L'utilisation conjointe de différents constituants, de vitamine C avec des acides aminés de la gélatine et d'un hydrolysate de protéines marines titré en glycosaminoglycanes, du mélange vitamine B6-vitamine B12- et de cuivre est favorable aux bons fonctionnements biochimiques dont les dérèglements peuvent entraîner des états douloureux.

Pour la Formulation N°4 Fatigue-Asthénie-Récupération la carnitine joue un rôle important dans la contraction musculaire au cours de l'effort prolongé. Elle intervient favorablement dans l'asthénie fonctionnelle. La production physiologique de la carnitine se fait à partir de la lysine qui se transforme en triméthyl-lysine et qui sous l'influence de la vitamine C donne la β -hydroxytriméthyl-lysine. Cette dernière se transforme en γ -butyrobétaïne aldéhyde puis en γ -butyrobétaïne qui sous l'influence de la vitamine C donne une carnitine physiologique. Cette dernière favorise l'entrée d'acides gras dans la mitochondrie (navette carnitine). Le magnésium participe à la synthèse des protéines et des acides gras pour

la mise en réserve de l'énergie.

Pour la Formulation N°5 Os-Cartilage-Collagène l'utilisation conjointe de différents constituants, de vitamine C avec des acides aminés de la gélatine et d'un hydrolysât de protéines marines titré en glycosaminoglycanes, du mélange bore-magnésium-calcium est bénéfique pour la structuration de l'os, du collagène, du cartilage et pour leur renouvellement physiologique. La synthèse du collagène à partir du procollagène nécessite l'hydroxylation d'un certain nombre de molécules d'acides aminés du type lysine et proline. La vitamine C, l'acide ascorbique joue un rôle protecteur de la lysine hydroxylase et de la proline hydroxylase. L'acide ascorbique est impliqué dans la synthèse du collagène de réparation des tissus lésés.

Pour la Formulation N°6 Métabolisme des lipides et du cholestérol la vitamine B3 avec le magnésium et le zinc a une action hypolipémiante; en présence d'une privation en silicium, différents désordres ont été observés chez l'homme intervenant dans l'athérosclérose. Lorsque la somme du cholestérol synthétisé et de celui obtenu par l'alimentation excède la quantité nécessaire à la synthèse des membranes, des sels biliaires et des stéroïdes, des accumulations pathologiques de cholestérol sous forme de plaques d'athérome dans les vaisseaux sanguins peuvent se développer chez l'homme conduisant à l'athérosclérose. Les acides aminés de la gélatine ont été complétés en glycine et en arginine. Il a été démontré chez le rat obèse un taux circulant abaissé en arginine; il est raisonnable de proposer que des concentrations amoindries en arginine seraient en relation avec l'obésité. Le métabolisme du cholestérol serait aussi en relation avec l'arginine. La glycine est une petite molécule très polaire; dans le foie, elle participe aux réactions de détoxication.

Pour la Formulation N°7 Stimulation de l'immunité la vitamine B6 avec le cuivre, le magnésium et le zinc joue un rôle dans de multiples métabolismes, en particulier dans celui des acides aminés. Elle interfère avec les macromolécules. Elle joue un rôle dans les réactions immunitaires. Elle possède une action bénéfique contre l'asthme chez l'adulte (diminution de la fréquence et la sévérité) et joue un rôle dans les fonctions immunitaires. La leucine, acide aminé ramifié et relativement rigide a un rôle charnière lors de l'établissement de la structure tertiaire des protéines. La leucine, acide aminé cétoformateur est catabolisée en

β -hydroxy- β -méthylglutaryl-coenzyme A intervenant au niveau des affections tissulaires.

La barrière contre les infections bactériennes ou virales au niveau de l'intestin et du poumon est constituée d'une glucoprotéine où la thréonine est l'un des constituants amino-acide majeur; l'arginine joue un rôle important dans le système immunitaire; le monoxyde d'azote formé par transformation métabolique de l'arginine régule les interactions des macrophages et de l'adhésion des lymphocytes et leur activation.

Dans le cadre de la Formulation N°8 Métabolisme glucidique les acides aminés tels la glycine, acide aminé de structure la plus simple et la cystéine, acide aminé soufré, en association avec les acides aminés de la gélatine et ceux de la levure sous l'impact de la vitamine B1 participent à la production des précurseurs du cycle de Krebs. Des acides aminés glycogéniques (alanine, arginine, cystéine, acide glutamique, glycine, histidine, méthionine, proline, sérine, valine), un acide aminé glycogénique et cétogénique (tyrosine) et un acide aminé cétogénique (leucine) sont présents dans cette formulation. Hors de la contraction musculaire, l'énergie de l'ATP produit par les oxydations phosphorylantes est mise en réserve sous forme de créatine phosphate ; lors de la contraction musculaire, l'ATP est régénéré : la créatine phosphate réagit avec de l'ADP pour donner de l'ATP et de la créatine. Trois acides aminés sont des précurseurs de la synthèse de la créatine : la glycine, l'arginine et la méthionine. Le zinc et le chrome ont un impact sur l'utilisation et la tolérance du glucose circulant et sur l'activité de l'insuline. De plus la vitamine B2 et la vitamine B3 de la levure de bière supplémentée en vitamines B2 et B3 interviennent dans les réactions d'oxydoréduction du métabolisme glucidique.

Un mélange synergique choisi pour des gélules de la Formulation N°1 Anti-stress et anti-radicaux libres contient le chlorhydrate de pyridoxine, l'acide ascorbique, le D-gluconate de calcium (2/1) monohydrate, le D-gluconate de magnésium (2/1) dihydrate, le D-gluconate de zinc (2/1), le D-gluconate de cuivre (2/1), le D-gluconate de manganèse (2/1) dihydrate, le sélénite de sodium, la gélatine supplémentée en glycine et en méthionine et pour des capsules de la Formulation Anti-stress et anti-radicaux libres les acides gras polyinsaturés de l'huile de germe de blé, le concentrat de tocophérols naturels, l'extrait de Sophora japonica enrichi

en rutine, le β carotène, l'extrait sec de *Gingko biloba*.

Un mélange synergique choisi pour des gélules de la Formulation N°2 Peau, Cheveux et Ongles contient le nicotinamide, le pantothénate de calcium, le chlorhydrate de pyridoxine, la biotine, le D-gluconate de zinc (2/1), la silice colloïdale, la gélatine supplémentée en méthionine et l'Alfalfa et pour des capsules de la Formulation Peau, Cheveux et Ongles les acides gras polyinsaturés de l'huile de bourrache.

Un mélange synergique est choisi pour des gélules de la Formulation N°3 Régulation des états douloureux chroniques contient le chlorhydrate de thiamine, le nicotinamide, le chlorhydrate de pyridoxine, la vitamine B12, l'acide folique, le D-gluconate de cuivre (2/1), la gélatine supplémentée en tyrosine, l'harpagophytum et des capsules de la Formulation Régulation des états douloureux chroniques les acides gras polyinsaturés de l'huile de bourrache, l'hydrolysate de protéines marines riche en sulfates de chondroïtine, le palmitate d'ascorbyle et l'extrait de myrtilles à 25%.

Un mélange synergique choisi pour des gélules de la Formulation N°4 Fatigue-Asthénie-Récupération contient le chlorhydrate de thiamine, le pantothénate de calcium, la vitamine B12, le nicotinamide, l'acide ascorbique, l'acide folique, le D-gluconate de magnésium(2/1) dihydrate, l'oxyde de magnésium, le D-gluconate de zinc (2/1), le D-gluconate de cuivre (2/1), la silice colloïdale, l'extrait de gentiane, l'extrait standardisé de Ginseng, la lysine et la valine et pour des capsules de la Formulation Fatigue-Asthénie-Récupération les acides gras polyinsaturés de l'huile de carthame.

Un mélange synergique choisi pour des gélules de la Formulation N°5 Os-Cartilage-Collagène contient l'acide ascorbique, le D-gluconate de calcium (2/1) monohydrate, le D-gluconate de magnésium (2/1) dihydrate, la silice colloïdale, l'acide borique, la proline et la lysine et pour des capsules de la Formulation Os-Cartilage-Collagène les acides gras polyinsaturés de l'huile de foie de morue, l'hydrolysate de protéines marines riche en sulfates de chondroïtine, les tocophérols naturels, l'extrait de *Sophora japonica* enrichi en rutine, le β carotène.

Un mélange synergique choisi pour des gélules de la Formulation N°6 Métabolisme des lipides et du cholestérol contient le nicotinamide, l'acide ascorbique, le D-gluconate de magnésium (2/1) dihydrate, le D-gluconate de zinc (2/1), la silice colloïdale, la gélatine supplémentée en arginine et

en glycine, l'extrait de *Sophora japonica* enrichi en rutine et des capsules de la Formulation Métabolisme des lipides et du cholestérol les acides gras polyinsaturés de l'huile d'onagre et de l'huile de poisson, les isoflavones de soja à 10% et le concentrat de tocophérols naturels.

Un mélange synergique choisi pour des gélules de la Formulation N°7 Stimulation de l'immunité contient le pantothénate de calcium, le chlorhydrate de pyridoxine, l'acide ascorbique, le D-gluconate de magnésium (2/1) dihydrate et l'oxyde de magnésium, le D-gluconate de zinc (2/1), le D-gluconate de cuivre (2/1), le sélénite de sodium, la gélatine supplémentée en leucine, en thréonine et en arginine et des capsules de la Formulation Stimulation de l'immunité les acides gras polyinsaturés de l'huile d'onagre, le concentrat de tocophérols naturels, le β carotène et l'extrait d' *Echinacea angustifolia*.

Un mélange synergique choisi pour des gélules de la Formulation N°8 Métabolisme glucidique contient le chlorhydrate de thiamine, la riboflavine, le nicotinamide, l'acide ascorbique, la biotine, le D-gluconate de magnésium (2/1) dihydrate, le D-gluconate de manganèse (2/1) dihydrate, le D-gluconate de zinc (2/1), le nitrate de chrome nonahydraté, la gélatine enrichie en cystéine et en glycine et des capsules de la Formulation Métabolisme glucidique les acides gras polyinsaturés de l'huile de poisson, la levure de bière, le concentrat de tocophérols naturels et l'extrait de *Sophora japonica* enrichi en rutine

Le traitement est réalisé sous forme de cures périodiques de 2 gélules dures par jour et de 4 capsules molles par jour permettant l'administration de doses efficaces des six types de constituants, la gélatine des gélules et des capsules intervenant en temps que constituants actifs. La présentation d'une formulation de traitement peut par exemple être d'un pot de gélules et de deux pots de capsules par emballage, chaque traitement correspondant à une prise d'une unité le matin et d'une unité le soir.

Les structures des acides gras polyinsaturés sont pour chaque formulation protégées par des mélanges de capteurs de radicaux libres ou de désactivateurs d'espèces oxygénées réactives. Comme exemple

- les acides gras polyinsaturés de l'huile de bourrache de la Formulation 2 sont protégés par la vitamine E contenue dans cette huile et par le zinc, constituant de superoxyde-dismutase;
- les acides gras polyinsaturés de l'huile de bourrache de la Formulation 3

sont protégés par l'hydrolysate de protéines marines riche en sulfates de chondroïtine, le palmitate d'ascorbyle et les constituants de l'extrait de myrtilles à 25%;

- les acides gras polyinsaturés de l'huile d'onagre et de l'huile de poisson de la Formulation 6 sont protégés par les isoflavones de soja à 10% et par le concentrat de tocophérols naturels.

Le β -carotène sous forme de β carotène naturel à 20% sur huile végétale et la vitamine E sous forme concentrat de tocophérols naturels sont des composés très lipophiles ; ils se mélangent bien avec les acides gras polyinsaturés de l'huile de germe de blé, Formulation N°1, de l'huile de foie de morue de la Formulation N°5, de l'huile d'onagre de la Formulation N°7. Ce mélange est en faveur d'une bonne biodisponibilité.

Le silicium intervient au niveau de la biochimie des macromolécules tels que les glycosaminoglycanes, le collagène et l'élastine. En présence d'une privation en silicium, différents désordres ont été observés chez l'homme intervenant dans l'athérosclérose, l'ostéarthrite, l'ostéoporose. La vitamine B9 est impliquée dans le métabolisme de certains acides aminés, la synthèse des protéines, la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Il existe également des interactions entre oligoéléments et huiles. Dans l'ouvrage "La micronutrition en biologie et pratique chimique" de P. Moreau (Ed. Lavoisier TEC et DOC), il est mentionné qu'en plus d'un traitement du diabète gras, un équilibre des apports nutritionnels doit être recherché : "ainsi un apport faible (600 mg par jour environ d'huile de poisson) avec un apport de chrome (50 à 200 μ g de chrome III) peut considérablement aider à améliorer l'état du diabète"

L'association d'acides gras polyinsaturés et de certains oligoéléments est nécessaire à une activité physiologique. Les acides gras polyinsaturés ne sont pas utilisés ou stockés sous une forme fixe. Ils se modifient en gagnant une, puis deux et éventuellement plus de doubles liaisons grâce à des enzymes, les Δ -désaturases; cette évolution correspond à une désaturation. Le rôle de certains éléments traces est essentiel. Certaines désaturases sont des enzymes à fer, dépendantes en plus du zinc, probablement comme cofacteur. Le cuivre est également impliqué. Les deux enzymes fonctionnent mal lorsqu'il y a déficience en zinc. L'activité de la phospholipase est étroitement liée à la présence de zinc et qu'à

l'inverse, l'incorporation des acides gras polyinsaturés à longue chaîne ne peut s'effectuer en absence de zinc. Le métabolisme des acides gras polyinsaturés des deux séries n-6 et n-3 est totalement dépendant de la présence de zinc. Les carences indirectes liées à une mauvaise activité de la delta-6 désaturase par une insuffisance en zinc, en magnésium, en vitamines B6 et B8 ou par excès de facteurs inhibiteurs (stress, acide gras saturés ou trans, sénescence, sucres rapides) montrent la complémentarité nécessaire des différents constituants.

REVENDICATIONS

- 1) Utilisation d'un mélange de:
- vitamines
 - d'oligoéléments
 - d'acides aminés
 - 5 - d'acides gras polyinsaturés
 - de composés capteurs de radicaux libres et désactivateurs d'espèces oxygénées réactives, protégeant les structures des acides gras polyinsaturés,
 - d'extraits d'origine végétale et/ou d'origine animale aux activités complémentaires
- 10 pour la fabrication d'une composition sous forme de gélules dures de gélatine (hydrophile) ou de capsules molles de gélatine (lipophile) administrées conjointement, pour favoriser le maintien d'un équilibre physiologique permettant un bon fonctionnement métabolique de l'organisme, le mélange
- 15 lipophile des capsules molles et hydrophile des gélules permettant respectivement une biodisponibilité maximum de leurs constituants.
- 2) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les acides gras polyinsaturés, constituants fondamentaux des membranes cellulaires sont par
- 20 exemple choisis parmi les constituants de l'huile de germe de blé, de l'huile de bourrache, de l'huile de foie de morue, de l'huile de carthame, de l'huile d'onagre, de l'huile de poisson, tous contenant des acides gras insaturés.
- 3) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les capteurs de
- 25 radicaux libres et désactivateurs d'espèces oxygénées réactives sont choisis parmi les systèmes enzymatiques faisant intervenir les oligoéléments des superoxyde-dismutases comme par exemple les cations du type cuivre, zinc, fer, manganèse.
- 4) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les capteurs de
- 30 radicaux libres et désactivateurs d'espèces oxygénées réactives sont choisis parmi le sélénium partie constituante de la glutathion-peroxydase.
- 5) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les capteurs de
- 35 radicaux libres et désactivateurs d'espèces oxygénées réactives sont choisis parmi les systèmes non enzymatiques faisant intervenir séparément ou en association des composés tocophéryles, des composés ascorbyliques, le glutathion, le β - carotène, le α -carotène, le γ -carotène, le δ -carotène, des flavonoïdes, des produits contenant des dérivés de la chondroïtine sulfate.
- 40 6) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que la composition contient de plus des extraits végétaux par exemple choisis parmi l'extrait de Gingko biloba, l'extrait d'Alfalfa, l'extrait de Sophora japonica, l'extrait de Ginseng, l'extrait de Gentiane, l'extrait d'Harpagophytum, l'extrait de Myrtilles,
- 45 l'extrait de soja enrichi en isoflavones, l'extrait d'Echinacea angustifolia,

l'extrait de Levure de bière, certains des extraits pouvant contenir des dérivés des flavonoïdes.

- 50 7) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que la composition contient de plus des extraits animaux par exemple choisis parmi un hydrolysat de protéines marines riche en sulfates de chondroïtine.
- 55 8) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les vitamines sont choisies parmi les composés ascorbyliques, les composés tocophéryliques, les vitamines A, les vitamines D, les vitamines B1 sous forme par exemple de chlorhydrate de thiamine, les vitamines B2 sous forme par exemple de riboflavine, les vitamines B3 sous forme par exemple de nicotinamide, les vitamines B5 sous forme par exemple de pantothénate de calcium, les vitamines B6 sous forme par exemple de chlorhydrate de pyridoxine, les vitamines B8 sous forme par exemple de biotine, les vitamines B9 sous forme par exemple d'acide folique, les vitamines B12 sous forme par exemple de cobalamines, les vitamines K.
- 60 9) Utilisation selon les revendications 1 et 8 caractérisée en ce que les composés tocophéryles sont choisis par exemple parmi l' α -tocophéryle, appelé Vitamine E, le β -tocophéryle, le γ -tocophéryle, le δ -tocophéryle, le succinate d' α -tocophéryle, le palmitate d' α -tocophéryle, le stéarate d' α -tocophéryle.
- 65 10) Utilisation selon les revendications 1 et 8 caractérisée en ce que les composés ascorbyliques, appelés vitamine C sont choisis par exemple parmi l'acide ascorbique, le palmitate d'ascorbyle, le stéarate d'ascorbyle, le phosphate d'ascorbyle et de magnésium, l'ascorbylglucosyle.
- 70 11) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les oligoéléments sont choisis par exemple parmi le gluconate de calcium, le gluconate de magnésium, le gluconate de fer, gluconate de cuivre, gluconate de zinc, gluconate de manganèse, gluconate de sodium, gluconate de potassium, le lactate de calcium, le gluconate de fer et le fumarate de fer, le citrate de cuivre, le lactate de zinc, le citrate de manganèse, le lactate de sodium et le citrate de sodium, le lactate de potassium, l'hydroxyde de magnésium, l'oxyde de magnésium, la silice colloïdale, le sélénite de sodium, le bore sous forme par exemple d'acide borique, le chrome sous forme par exemple de nitrate de chrome nonahydraté.
- 75 80 12) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les acides aminés sont choisis parmi la L-arginine et le chlorhydrate de L-arginine, la L-cystéine et le chlorhydrate de L-cystéine, la L-cystine et le chlorhydrate de L-cystine, la L-histidine et le chlorhydrate de L-histidine, la L-isoleucine et le chlorhydrate de L-isoleucine, la L-leucine et le chlorhydrate de L-leucine, la L-lysine et le chlorhydrate de L-lysine, la L-méthionine, la L-phénylalanine, la L-thréonine, le L-tryptophane, la L-tyrosine, la L-valine.
- 85 90

13) Utilisation selon les revendications 5 et 6 caractérisée en ce que les flavonoïdes sont choisis parmi la rutine, la troxérutine, la quercétine, la cyanidine, la malvidine, la lutéolinidine, la pélagonine, la myrtilline.

95 14) Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 13 contenant un mélange synergique de :

- chlorhydrate de pyridoxine
- d'acide ascorbique
- de D- gluconate de calcium (2/1) monohydrate
- 100 - de D- gluconate de magnésium (2/1) dihydrate
- de D- gluconate de zinc (2/1)
- de D- gluconate de cuivre (2/1)
- de D- gluconate de manganèse (2/1) dihydrate
- de sélénite de sodium
- 105 - d'acides gras polyinsaturés de l'huile de germe de blé
- de concentrat de tocophérols naturels
- d'extrait de Sophora japonica enrichi en rutine
- de β -carotène
- d'extrait sec de Ginkgo biloba

110 La gélatine des capsules étant supplémentée en glycine et en méthionine pour obtenir une formulation anti-stress et anti-radicaux libres.

15) Utilisation d'une composition selon les revendications 1. à 13 contenant un mélange synergique de :

- 115 - nicotinamide
- de pantothénate de calcium
- de chlorhydrate de pyridoxine
- de biotine
- de D-gluconate de zinc (2/1)
- de silice colloïdale
- 120 - de l'Alfalfa
- d'acides gras polyinsaturés de l'huile de bourrache

La gélatine des capsules étant supplémentée en méthionine pour obtenir une formulation pour la peau, les cheveux et les ongles.

125 16) Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 13 contenant un mélange synergique de :

- chlorhydrate de thiamine
- de nicotinamide
- 130 - de chlorhydrate de pyridoxine
- de vitamine B12
- d'acide folique
- de D- gluconate de cuivre (2/1)
- d'harpagophytum
- des acides gras polyinsaturés de l'huile de bourrache
- 135 - de l'hydrolysat de protéines marines riches en sulfates de chondroïtine
- de palmitate d'ascorbyle

- d'extrait de myrtilles à 25%

La gélatine des capsules étant supplémentée en tyrosine pour obtenir une formulation pour réguler les états douloureux chroniques.

- 140 17) Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 13 contenant un mélange synergique de :

- chlorhydrate de thiamine
- de pantothénate de calcium
- de vitamine B12
- 145 - de nicotinamide
- d'acide ascorbique
- d'acide folique
- de D- gluconate de magnésium (2/1) dihydrate
- d'oxyde de magnésium
- 150 - de D-gluconate de zinc (2/1)
- de D-gluconate de cuivre (2/1)
- de silice colloïdale
- d'extrait de gentiane
- d'extrait standardisé de Ginseng

- 155 - d'acides gras polyinsaturés de l'huile de carthame

La gélatine des capsules étant supplémentée en lysine et valine pour obtenir une formulation pour lutter contre la fatigue et l'asthénie.

- 160 18) Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 13 contenant un mélange synergique de :

- acide ascorbique
- D- gluconate de calcium (2/1) monohydrate
- D- gluconate de magnésium (2/1) dihydrate
- silice colloïdale
- 165 - acide borique
- proline
- lysine
- acides gras polyinsaturés de l'huile de foie de morue
- hydrolysate de protéines marines riche en sulfates de chondroïtine
- 170 - tocophérols naturels
- extraits de Sophora japonica enrichi en rutine
- β -carotène

La gélatine des capsules étant supplémentée en proline et lysine pour obtenir une formulation pour améliorer l'état des os, des cartilages et du collagène.

- 175 19) Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 13 contenant un mélange synergique de :

- nicotinamide
- d'acide ascorbique
- 180 - de D- gluconate de magnésium (2/1) dihydrate
- de D- gluconate de zinc (2/1)
- de silice colloïdale
- d'extraits de Sophora japonica enrichi en rutine

- d'acides gras polyinsaturés de l'huile d'onagre et de l'huile de poisson
- 185 - des isoflavones de soja à 10%
- de concentrat de tocophérols naturels

La gélatine des capsules étant supplémentée en arginine et en glycine pour obtenir une formulation stimulant le métabolisme des lipides et du cholestérol.

- 190 20) Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 13 contenant un mélange synergique de :

- pantothénate de calcium
- de chlorhydrate de pyridoxine
- 195 - d'acide ascorbique
- de D-gluconate de magnésium (2/1) dihydrate
- d'oxyde de magnésium
- de D-gluconate de zinc (2/1)
- de D-gluconate de cuivre (2/1)
- 200 - de sélénite de sodium
- des acides gras polyinsaturés de l'huile d'onagre

La gélatine des capsules étant supplémentée en leucine, thréonine et arginine, pour obtenir une formulation stimulant l'immunité.

- 205 21) Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 13 contenant un mélange synergique de :

- chlorhydrate de thiamine
- de riboflavine
- de nicotinamide
- 210 - d'acide ascorbique
- de biotine
- de D- gluconate de magnésium (2/1) dihydrate
- de D- gluconate de manganèse (2/1) dihydrate
- de D- gluconate de zinc (2/1)
- 215 - de nitrate de chrome nonahydraté
- d'acides gras polyinsaturés de l'huile de poisson
- de levure de bière
- de concentrat de tocophérols naturels
- d'extrait de Sophora japonica enrichi en rutine

- 220 La gélatine des capsules étant supplémentée en cystéine et en glycine, pour obtenir une formulation stimulant le métabolisme glucidique.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 615067
FR 0111964

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 2 804 023 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER FRA) 27 juillet 2001 (2001-07-27) * page 3 - page 5; exemple 1 *	1-6,8-12	A61K7/00 A61K31/00
X	WO 98 47376 A (VIVA AMERICA MARKETING INC) 29 octobre 1998 (1998-10-29) * page 14, ligne 15 - ligne 16; exemples *	1-6,8-13	
X	EP 1 072 198 A (GREITHER PETER) 31 janvier 2001 (2001-01-31) * exemples 2,3 *	1-3,5, 8-12	
A	EP 0 806 207 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 12 novembre 1997 (1997-11-12) * exemples 11-15 *	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A23L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
21 août 2002		Lepretre, F	
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			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0111964 FA 615067**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 21-08-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2804023	A	27-07-2001	FR	2804023 A1	27-07-2001
			EP	1120107 A1	01-08-2001
			US	2002044980 A1	18-04-2002
WO 9847376	A	29-10-1998	AU	7126898 A	13-11-1998
			CN	1257408 T	21-06-2000
			WO	9847376 A1	29-10-1998
EP 1072198	A	31-01-2001	EP	1072198 A1	31-01-2001
			JP	2001089380 A	03-04-2001
			US	6368621 B1	09-04-2002
EP 0806207	A	12-11-1997	AU	693312 B2	25-06-1998
			AU	4458396 A	07-08-1996
			EP	0806207 A1	12-11-1997
			US	5997852 A	07-12-1999
			CA	2210856 A1	25-07-1996
			CN	1168104 A	17-12-1997
			WO	9622102 A1	25-07-1996