

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①① N° de publication :

3 137 537

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

22 06816

⑤① Int Cl⁸ : **A 23 K 20/105** (2022.01)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 05.07.22.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.01.24 Bulletin 24/02.

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

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : ADISSEO FRANCE S.A.S. Société
par actions simplifiée (SAS) — FR.

⑦② Inventeur(s) : PETRELLI Antoine, BELLIERE-BACA
Virginie, REY Patrick et HUCHEDE Maxime.

⑦③ Titulaire(s) : ADISSEO FRANCE S.A.S. Société par
actions simplifiée (SAS).

⑦④ Mandataire(s) : CABINET GERMAIN ET MAUREAU.

⑤④ Additif pour la nutrition animale.

⑤⑦ L'invention concerne un additif pour l'alimentation ani-
male et ses utilisations, ledit additif consistant en un compo-
sé répondant à la formule suivante :

dans laquelle

R1 est choisi parmi les groupes alkyle en C1-11 ;

R2 est choisi parmi les groupes alkyle C1-20 ; CmH2m-
OR4 ; CmH2m-NHR4 où R4 est choisi parmi H et C(O)-alk-
yle en C1-11 et m est égal à 0 ou représente un entier de 1
à 11 ;

R3 est choisi parmi H et les groupes alkyle C1-20 ;

n est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 10 ; et

k représente un entier de 1 à 10 ;

ou en un sel dudit composé.

FR 3 137 537 - A1

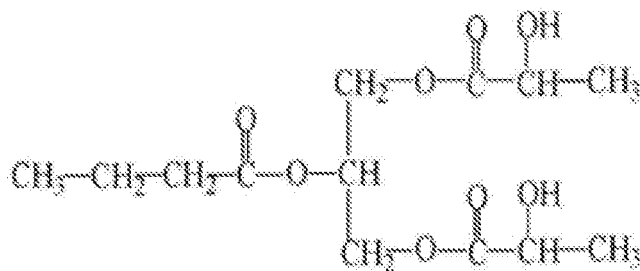


Description

Titre de l'invention : Additif pour la nutrition animale

- [0001] La présente invention concerne un additif pour la nutrition animale.
- [0002] La production animale dépend de l'utilisation d'une alimentation appropriée et de bonne qualité. Les additifs sont des composés destinés à être incorporés à cette alimentation afin de lui conférer des propriétés améliorées tant du point de vue de l'alimentation elle-même que vis-à-vis des animaux ainsi nourris, voire des produits alimentaires obtenus à partir de ces derniers. Parmi les additifs pour la nutrition animale, on trouve des composés qui influent favorablement sur la conservation, la présentation, la manipulation, l'appétence de cette alimentation. On trouve aussi des composés nutritionnels comme les vitamines, les aminoacides, les oligo-éléments, ainsi que des agents améliorant la digestibilité, la biodisponibilité de substances contenues dans l'alimentation ou dans les additifs.
- [0003] La réglementation européenne [Règlement CE n°1831/2003] interdit l'usage d'antibiotiques, ce qui a encouragé le développement de substituts d'origine naturelle ayant des propriétés antibactériennes. Les acides organiques utilisés depuis longtemps dans la conservation des aliments, constituent une alternative dont l'emploi se généralise en nutrition animale, et en particulier celui de l'acide butyrique, de l'acide lactique, de l'acide propionique, de l'acide acétique et de l'acide formique. Ils sont utilisés en tant qu'additifs en nutrition animale, pour la conservation de l'alimentation animale et sa décontamination bactérienne, mais aussi dans les aliments et eaux de boisson des animaux, pour leurs effets nutritionnels et sanitaires. Ainsi, l'acide butyrique possède à la fois des qualités nutritionnelles et un pouvoir antibactérien qui peut agir sur la flore gastro-intestinale de l'animal. L'acide lactique est un agent bactériostatique utilisé comme additif. L'inconvénient rencontré par de nombreuses molécules actives est leur fragilité vis-à-vis de l'environnement du système digestif des animaux. Il en résulte qu'elles sont libérées précocement dans la partie haute de l'intestin où elles franchissent la barrière intestinale et atteignent rapidement le sang, avant même de pouvoir exercer leurs effets bénéfiques sur la flore intestinale au niveau de la partie basse de l'intestin.
- [0004] Une forme protégée de l'acide butyrique, la tributyrine, ou triglycéride de l'acide butyrique, est disponible dans le commerce. Elle constitue un apport en acide butyrique sous une forme qui résiste au moins partiellement aux conditions agressives de l'estomac.
- [0005] Le document CN 103082094 A apporte une solution avec un triglycéride mixte dont la structure représentée ci-dessous combine deux molécules d'acide lactique et une molécule d'acide butyrique portées par une molécule de glycérol estérifiée,

[0006] [Chem.10]



[0007] et qui permet la libération progressive à la fois de l'acide butyrique et de l'acide lactique dans le tractus gastro-intestinal des animaux.

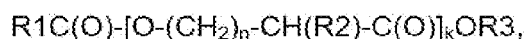
[0008] Tout comme la tributyrine, il est observé que le relargage des molécules d'acide lactique et/ou d'acide butyrique se produit essentiellement dans la partie haute de l'intestin et que seulement une infime partie de ces molécules atteint la partie basse de l'intestin.

[0009] L'administration de l'acide butyrique et de l'acide lactique, sous la forme d'un tri-glycéride telle qu'évoquée ci-dessus, apporte un début de solution.

[0010] Mais à ce jour, il existe un réel besoin de disposer de ces molécules en particulier, mais aussi de nombreuses autres molécules, de type acide carboxylique, de petites tailles, ayant des effets favorables sur le microbiote, sous une forme qui leur permette d'accéder à la partie basse de l'intestin afin d'exercer leur effet favorable sur la flore intestinale.

[0011] C'est le problème que résout la présente invention en fournissant un composé répondant à la formule ci-dessous :

[0012] [Chem.1]



[0013] dans laquelle

[0014] R1 est choisi parmi les groupes alkyle en C_{1-11} ;

[0015] R2 est choisi parmi les groupes alkyle C_{1-20} ; $C_mH_{2m}-OR4$ et $C_mH_{2m}-NHR4$ où R4 est choisi parmi H et C(O)-alkyle en C_{1-11} et m est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 11 ;

[0016] R3 est choisi parmi H et les groupes alkyle C_{1-20} ;

[0017] n est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 10 ; et

[0018] k représente un entier de 1 à 10 ;

[0019] ou en un sel dudit composé.

[0020] Ainsi la présente invention concerne un additif pour l'alimentation animale consistant en un composé tel que défini ci-dessus.

[0021] Il a en effet été démontré que ce composé, d'une part, parvient à atteindre la partie

basse de l'intestin de l'animal en ayant résisté aux conditions résidant dans toute la partie du tractus gastro-intestinal jusqu'au caecum, et d'autre part, permet aux molécules véhiculées d'exercer leurs bénéfices sur la flore intestinale.

[0022] Avant d'aborder plus en détails les différents objets de l'invention, certains termes employés dans le présent texte sont définis.

[0023] Un sel du composé de formule [Chem 1] de l'invention peut être un sel d'une fonction carboxylique dudit composé pour obtenir une fonction carboxylate, un sel d'une fonction hydroxyle, un sel d'une fonction amine. Il peut être une combinaison de ces possibilités.

[0024] Par alkyle, on entend un radical en C_xH_{2x+1} , aliphatique, pouvant comprendre un ou des cycles non aromatiques ; il peut être linéaire ou ramifié ; par radical alkyle ramifié, on entend un radical alkyle linéaire dont un ou plusieurs atomes de carbone sont substitués par un groupe alkyle tel que défini ci-dessus et lui-même, linéaire ou ramifié.

[0025] Dans la définition de R2 dans la formule [Chem 1] ci-dessus, on doit comprendre que lorsqu'il représente un groupe $C_mH_{2m}-OR_4$ ou $C_mH_{2m}-NHR_4$, la liaison au carbone porteur de R2 s'établit au niveau du carbone C_m du groupe $C_mH_{2m}-OR_4$ ou $C_mH_{2m}-NHR_4$.

[0026] Un composé de l'invention répond à la formule [Chem 1] telle que définie précédemment et dans laquelle un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques peuvent être présents ; on comprend selon l'invention, que le terme « composé » recouvre tous les énantiomères dudit composé, seuls ou en mélange.

[0027] Un prémélange pour la nutrition animale, aussi appelé premix, est un mélange d'additifs ou un mélange d'un ou de plusieurs additifs avec des matières premières pour aliments des animaux ou de l'eau utilisées comme support, qui ne sont pas destinés à l'alimentation directe des animaux.

[0028] Ainsi, l'invention fournit un additif pour la nutrition animale consistant en un composé répondant à la formule [Chem 1] ci-dessus, ou un de ses sels.

[0029] Lorsque le composé de formule [Chem 1] est sous forme de sel, il s'agit avantageusement d'un sel choisi parmi les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux, les sels de métaux de transition, les sels d'ammonium et sels de dérivés d'ammonium. Avantageusement, on choisit des sels de Li, Na, K, Ca, Zn, Cu, Ni, Fe, Mn, Mg et Ag.

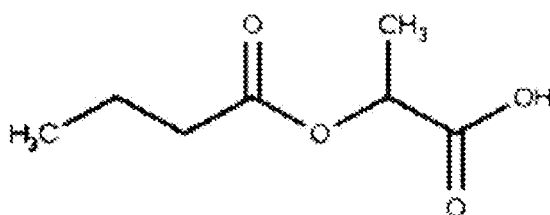
[0030] Il a été découvert de manière inattendue que la structure du composé de formule [Chem 1], à la fois, présente une stabilité vis-à-vis de l'environnement délétère du système digestif de l'animal et permet la libération des molécules actives dans la partie basse de l'intestin où justement elles vont exercer leur effet favorable sur le microbiote intestinal.

[0031] Un autre avantage d'un composé (1) de l'invention est de combiner plusieurs molécules, identiques ou différentes, d'intérêt en nutrition animale. A titre d'exemple, elle peut porter des molécules d'acide butyrique, d'acide valérique et d'acide lactique, qui sont des molécules bien connues pour leur bénéfice sur les microorganismes de l'intestin.

[0032] Ainsi, selon des mises en œuvre avantageuses de l'invention qui peuvent être considérées seules ou en combinaison, celle-ci fournit des additifs qui consistent respectivement en les composés suivants :

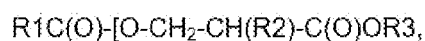
- un composé répondant à la formule [Chem 1] dans laquelle R1 est choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle ;
- un composé répondant à la formule [Chem 1] dans laquelle R2 est choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle et hexyle ; OH ; et les groupes O-C(O)-méthyle, O-C(O)-éthyle, O-C(O)-propyle, O-C(O)-butyle, O-C(O)-pentyle et O-C(O)-hexyle ;
- un composé répondant à la formule [Chem 1] dans laquelle n va de 0 à 2 et k va de 1 à 5.
- le butyryl lactylate répondant à la formule suivante :

[0033] [Chem.2]



- un composé répondant à la formule suivante

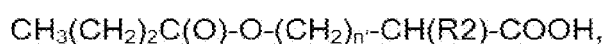
[0034] [Chem.3]



[0035] dans laquelle R2 est choisi parmi $C_mH_{2m}-OR^4$ où m va de 0 à 2 et R4 est choisi parmi H et C(O)-alkyle C_{1-6} ;

- un composé répondant à la formule suivante :

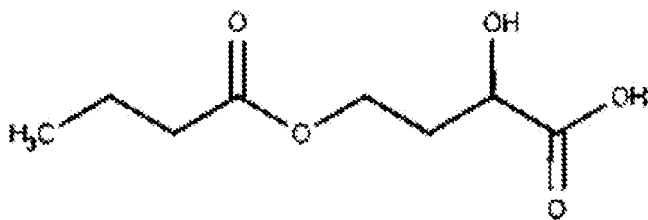
[0036] [Chem.4]



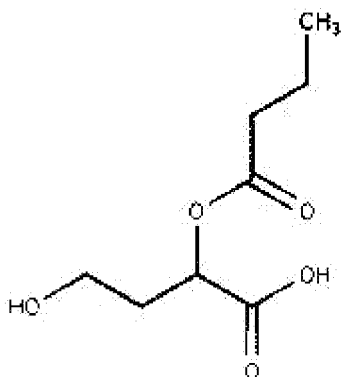
[0037] dans laquelle R2 est choisi parmi OH ; CH_2CH_2OH ; et $OC(O)CH_2CH_2CH_3$; et n' est égal à 0 ou 1 ;

- un composé répondant à l'une quelconque des formules suivantes :

[0038] [Chem.5]

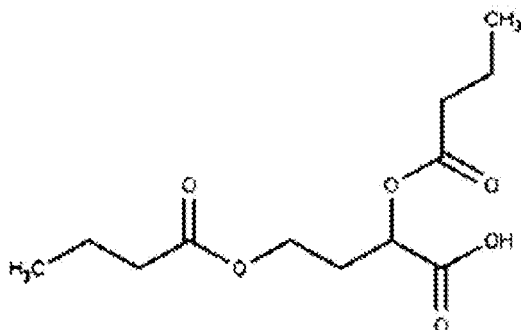


[0039] [Chem.6]



[0040] et

[0041] [Chem.7]



[0042] L'invention concerne aussi un additif qui consiste en tout sel d'un composé tel que défini ci-dessous, ainsi qu'un additif consistant en tout mélange de dits composés, de dits sels ou de dits composés et de dits sels.

[0043] L'invention n'est bien entendu pas limitée à ces composés, mais ceux-ci permettent de supporter que la structure [Chem 1] est appropriée pour la libération optimisée par exemple, de l'acide butyrique d'une part, et d'un acide carboxylique hydroxylé présentant des propriétés nutritionnelles d'autre part tel que l'acide lactique, l'acide 2,4-dihydroxybutyrique.

[0044] L'invention concerne aussi toute présentation et toute utilisation en nutrition animale d'un tel additif, comme indiqué ci-après.

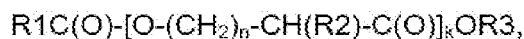
[0045] Ainsi, un objet de l'invention est un prémélange (ou premix) pour l'alimentation

animale comprenant un mélange d'additifs, ledit prémélange comprenant au moins un additif de l'invention tel que décrit ci-dessus, et optionnellement une matière première végétale ou minérale.

[0046] Un autre objet de l'invention est un aliment ou fourrage pour la nutrition animale qui comprend au moins un additif de l'invention ou un prémélange de l'invention tels que décrits ci-dessus.

[0047] L'invention porte en outre sur l'utilisation en nutrition animale d'un composé répondant à la formule suivante :

[0048] [Chem.1]



[0049] dans laquelle

[0050] R1 est choisi parmi les groupes alkyle en C_{1-11} ;

[0051] R2 est choisi parmi les groupes alkyle C_{1-20} ; $C_mH_{2m}-OR4$; $C_mH_{2m}-NHR4$; où R4 est choisi parmi H et C(O)-alkyle en C_{1-11} et m est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 11 ;

[0052] R3 est choisi parmi H et les groupes alkyle C_{1-20} ;

[0053] n est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 10 ; et

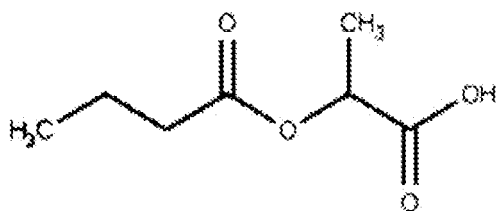
[0054] k représente un entier de 1 à 10 ;

[0055] ou d'un sel dudit composé.

[0056] Dans une utilisation avantageuse selon l'invention, le composé est choisi parmi les composés suivants :

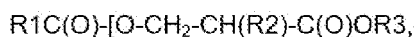
[0057] le composé répondant à la formule suivante

[0058] [Chem.2]



[0059] un composé répondant à la formule suivante

[0060] [Chem.3]



[0061] dans laquelle

[0062] R2 est choisi parmi $C_mH_{2m}-OR4$ où m va de 0 à 2 et R4 est choisi parmi H et C(O)-alkyle C_{1-6} ;

[0063] un composé répondant à la formule suivante

[0064] [Chem.4]



[0065] dans laquelle R₂ est choisi parmi OH ; CH₂CH₂OH ; et OC(O)CH₂CH₂CH₃ et n' est égal à 0 ou 1,

[0066] et les sels dudit composé.

[0067] Selon une variante de l'invention, cette utilisation vise l'alimentation des animaux d'élevage. Selon une mise en œuvre de cette utilisation, ledit composé, ou son sel est destiné à l'alimentation d'animaux d'élevage monogastriques.

[0068] Dans la nutrition animale, ledit composé de l'invention, ou un de ses sels, présente en outre l'avantage d'être efficace dans quelque état que ce soit.

[0069] Ainsi, un composé de l'invention tel que le butyryl lactylate peut être incorporé dans l'eau potable des animaux d'élevage, sans risque d'hydrolyse en acide lactique et en acide butyrique libre dans l'eau. En effet, le butyryl lactylate est soluble dans l'eau, alors que la tributyrine ne l'est pas.

[0070] Un composé de l'invention, tel que le butyryl lactylate, liquide, peut être distribué sous forme de produit sec, après dispersion sur un support, notamment un support inorganique, tel qu'un support de silice ou de carbonate de calcium. Selon un mode de réalisation, un composé de l'invention tel que le butyryl lactylate peut être dispersé ou adsorbé sur des particules de silice dans un rapport pondéral de l'ordre de 50 à 80 % de butyryl lactylate et de l'ordre de 20 à 50 % de particules de silice.

[0071] Dans une autre variante, un composé de l'invention peut aussi être administré sous une autre forme solide. A titre d'exemple, un sel de butyryl lactylate, tel que le sel de calcium se présente à l'état solide. Il peut ainsi être distribué sous forme de produit sec à haute teneur en acide butyrique, la teneur en acide butyrique dans le sel de butyryl lactylate pouvant être comprise entre environ 1 % en poids et environ 60 % en poids.

[0072] Par ailleurs, l'acide butyrique a une odeur très désagréable, ce qui pose des problèmes de manipulation, alors qu'un composé de l'invention est inodore.

[0073] Un autre objet de l'invention est un procédé de fabrication d'un composé de l'invention. Ce procédé met en œuvre une distillation réactive. Ainsi, on obtient un mélange des molécules d'acides carboxyliques d'intérêt et on réalise une distillation réactive pour obtenir un composé de formule [Chem 1]) de l'invention.

[0074] Ainsi, l'invention concerne en outre un procédé de fabrication d'un composé de l'invention ou d'un sel de ce composé, tel que défini précédemment, comprenant les étapes suivantes :

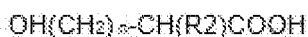
- on mélange au moins deux molécules d'acides carboxyliques répondant respectivement aux formules suivantes

[0075] [Chem.8]



[0076] où R1 est choisi parmi les groupes alkyle en C₁₋₁₁;

[0077] [Chem.9]



[0078] où n est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 10, et R2 est choisi parmi les groupes alkyle C₁₋₂₀; C_mH_{2m}-OR4 ; C_mH_{2m}-NHR4 où R4 est choisi parmi H et C(O)-alkyle en C₁₋₁₁ et m est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 11 ;

[0079] en présence d'un catalyseur,

- on applique au mélange ainsi obtenu une distillation réactive, et
- on obtient un composé de formule [Chem 1] ou un sel de ce composé, répondant à l'une quelconque des définitions précédentes.

[0080] Dans une réaction typique, on mélange des molécules d'acides carboxyliques d'intérêt avec un catalyseur approprié et on chauffe le mélange à une température pouvant varier de 25°C à 150°C. Le catalyseur utilisé est homogène ou hétérogène ; quand il est hétérogène, il peut être en lit fixe (le milieu réactionnel traverse le catalyseur) ou en slurry (le catalyseur est mélangé au milieu réactionnel). Un condenseur ou une colonne de distillation peut être fixée au récipient de réaction de sorte que l'eau, tout sous-produit et/ou réactif n'ayant pas réagi puissent être éliminés du récipient pendant la réaction. De plus, un vide peut être appliqué au mélange réactionnel pour expulser l'eau, le ou lesdits sous-produits et/ou réactif n'ayant pas réagi, plus rapidement et ainsi amener la réaction plus rapidement à son terme. Un troisième composé facilitant l'élimination de l'eau du mélange réactionnel peut être ajouté, comme le toluène.

[0081] La réaction peut être surveillée, par exemple par TLC et/ou GC et/ou HPLC. Si la réaction est terminée, la réaction peut être arrêtée en refroidissant le mélange réactionnel. Si nécessaire, le catalyseur est neutralisé et filtré après la réaction et avant ou après la purification. Le composé ainsi obtenu peut en outre être purifié par distillation ou non.

[0082] Comme indiqué précédemment, pour l'alimentation animale, le composé peut être utilisé tel quel, dispersé sur un support ou sous forme d'un sel correspondant. Le sel obtenu peut être éventuellement purifié par lavage, recristallisation, extraction avec une solution pour obtenir un produit ayant une pureté supérieure.

[0083] La présente invention est illustrée dans les exemples suivants se rapportant à la synthèse de composés de l'invention et à leurs effets en tant qu'additif en nutrition animale et à l'appui de la [Fig.1] qui présente la teneur en acide butyrique relargué (en % en poids par rapport au poids de la tributyrine ou du butyryl lactylate administré),

dans l'estomac et l'intestin définissant la partie haute du système gastro-intestinal, et le caecum définissant la partie basse du système gastro-intestinal.

[0084] **Exemple 1: Préparation du butyryl lactylate à partir d'acide lactique et d'acide butyrique en présence d'acide sulfurique comme catalyseur**

[0085] 1068,7 g (12 mole) d'acide butyrique (99%) sont ajoutés à 151,9 g (1.52 mole) d'une solution aqueuse à 90% (p/p) d'acide lactique (90% p/p). 8 g (0,0775 mole) d'acide sulfurique (95% p/p) sont ensuite ajoutés au mélange. Le mélange est porté à une température de 110°C et l'azéotrope acide butyrique / eau est distillé en continu. Le vide est appliqué si nécessaire. Après 5 h, le mélange réactionnel est refroidi et 20,50 g (0,1538 mole) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (30% p/p) est ajouté. Le précipité résultant est filtré. L'excès d'eau et d'acide butyrique est éliminé par évaporation et 222,8 g de butyryl lactylate sont obtenus.

[0086] **Exemple 2: Préparation du sel de butyryl lactylate par voie humide**

[0087] 946,6 g (0,63 mole) d'une solution aqueuse à 5% p/p d'hydroxyde de calcium sont ajoutés à 208,9 g (1.26 mole) d'un mélange de butyryl lactylate tel que préparé à l'Exemple 1. Le sel solide de butyryl lactylate est obtenu depuis la solution obtenue par évaporation ou séchage par atomisation (spray-drying).

[0088] **Exemple 3: Préparation du sel de butyryl lactylate par voie sèche**

[0089] 63,06 g (0,63 mole) de carbonate de calcium solide sont mélangés à 208,9 g (1.26 mole) d'un mélange de butyryl lactylate tel que préparé à l'Exemple 1. Une réaction de neutralisation est réalisée dans une extrudeuse pour obtenir le sel de calcium solide du butyryl lactylate.

[0090] **Exemple 4: Préparation du sel de butyryl lactylate conduite sur silice**

[0091] 208,9 g (1,26 mole) de butyryl lactylate tel que préparé à l'Exemple 1 sont dispersés sur 112,5 g d'une silice appropriée. La préparation résultante est séchée pour conduire au sel solide de butyryl lactylate.

[0092] **Exemple 5: Préparation du butyryl lactylate à partir d'acide lactique et d'acide butyrique en présence d'un catalyseur hétérogène**

[0093] 20,5 g (0,2303 mol) d'acide butyrique (99%) sont ajoutés à 5,2 g (0,0556 mol) d'acide lactique (98% p/p). 2 g de résine d'acide sulfonique sont ajoutés au mélange. Le mélange est porté à une température de 110°C et l'azéotrope acide butyrique / eau est distillé en continu. Le vide est appliqué si nécessaire. Après 20 h, le mélange réactionnel est refroidi et la résine est filtrée. L'excès d'acide butyrique est éliminé par évaporation et 7,69 g de butyryl lactylate liquide sont obtenus.

[0094] **Exemple 6: Préparation du butyryl lactylate à partir d'acide lactique et de butyrate de méthyle par transestérification**

[0095] 22,45 g (0,22 mole) de butyrate de méthyle sont ajoutés à 5 g (0,0544 mole) d'acide L- lactique. 0,281 g (0,0027 mole) d'acide sulfurique (95% p/p) sont ajoutés au

mélange. Le mélange est porté à une température de 90°C. Le vide est appliqué si nécessaire. Après 6 h, le mélange réactionnel est refroidi, l'excès de butyrate de méthyle est éliminé par distillation et le butyryl lactylate est obtenu.

[0096] **Exemple 7: Préparation du butyryl lactylate à partir de lactate de méthyle et d'acide butyrique par transestérification**

[0097] 2,02 g (0,0192 mol) de lactate de méthyle sont ajoutés à 6,79 g (0,0763 mole) d'acide butyrique. 0,11 g (0,0011 mole) d'acide sulfurique (95% p/p) sont ajoutés au mélange. Le mélange est porté à une température de 110°C. Le vide est appliqué si nécessaire. Après 6 h, le mélange réactionnel est refroidi, l'excès d'acide butyrique est éliminé par distillation et le butyryl lactylate est obtenu.

[0098] **Exemple 8 : Préparation du butyryl lactylate à partir d'acide lactique et du sel de sodium de l'acide butyrique**

[0099] 3,01 g (0,0268 mole) de butyrate de sodium sont ajoutés à 0,449 g (0,0049 mole) d'acide D,L-lactique. 1,74 g (0,0169 mole) d'acide sulfurique (95% p/p) sont ajoutés au mélange. Le mélange est porté à une température de 110°C et l'azéotrope acide butyrique / eau est distillé en continu. Le vide est appliqué si nécessaire. Après 5 h, le mélange réactionnel est refroidi et le précipité résultant est filtré. L'excès d'eau et d'acide butyrique est éliminé par évaporation et 0,509 g de butyryl lactylate liquide sont obtenus.

[0100] **Exemple 9 : Effets du butyryl lactylate– Comparaison avec la tributyrine**

[0101] **Les essais expérimentaux ont été conduits dans des modèles *in vitro* décrits ci-dessous.**

[0102] 1) Modèle du tube digestif supérieur :

[0103] La méthode développée par Menezes et Blackburn a été utilisée pour simuler le tube digestif du poulet [Menezes-Blackburn D, Gabler S, Greiner R. « Performance of Seven Commercial Phytases in an in Vitro Simulation of Poultry Digestive Tract. » J Agric Food Chem. 2015 Jul 15;63(27):6142-9]. Elle consiste à simuler les 3 compartiments de la partie haute du digestif : le jabot (30 min à pH 5, 40°C sous agitation), le proventricule / gésier (45 min à pH 3, 40°C sous agitation avec ajout de pepsine), l'intestin (60 min à pH 6.5, 40°C sous agitation avec ajout de pancréatine et extrait de bile). Le taux de protection et de libération du butyrate pour chaque molécule (50 mM d'équivalent acide butyrique du butyryl lactylate de l'invention ou tributyrine de l'art antérieur) a été évalué dans chacun des compartiments de façon séquentielle (quantification de la libération d'acide butyrique et de l'ester butyrique résiduel).

[0104] 2) Modèle *in vitro* : tube digestif bas (fermentation cæcale) :

[0105] Douze poulets de chair âgés de vingt et un jours (Ross PM33), logés dans des cages, nourris et abreuvés à volonté, ont été euthanasiés et leur contenu cæcal a été collecté et regroupé. Toutes les expériences ont été menées conformément aux directives de

l'Union européenne en matière de protection des animaux et à la législation régissant le traitement éthique des animaux, et les chercheurs ont été certifiés par le gouvernement français pour mener des expérimentations animales. Les installations du Centre d'expertise et de recherche en nutrition sont conformes à la convention no. C 03 159 4 du 6 novembre 2008, relative à l'expérimentation sur les animaux vivants vertébrés (règlement européen 24/11/86 86/609 CEE ; arrêté ministériel du 19 avril 1988).

- [0106] Le contenu caecal a été mélangé (5% poids/volume) avec un tampon anaérobie préparé selon Theodorou et al. [Theodorou, Michael K., et al. "A simple gas production method using a pressure transducer to determine the fermentation kinetics of ruminant feeds." *Animal feed science and technology* 48.3-4 (1994): 185-197], puis la suspension microbienne transférée dans des tubes Hungate contenant 50 mM d'acide butyrique équivalent pour chaque candidat (butyryl lactylate de l'invention ou tri-butyrine de l'art antérieur) et incubé 24h sous agitation constante à 40°C.
- [0107] Pour s'assurer qu'aucun des traitements n'avait d'effet néfaste sur l'activité et la viabilité microbiennes, la production de gaz a été mesurée en cinétique pendant toute la durée de la fermentation au moyen d'un transducteur de pression en suivant la méthodologie de Theodorou et al.
- [0108] À la fin de la fermentation, l'acide butyrique et l'ester butyrique résiduel a été quantifié.

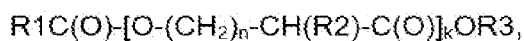
Exemple 10 : Résultats des tests

- [0109] Les résultats sont présentés sur la figure.
- [0110] On observe que le butyryl lactylate ne libère pas d'acide butyrique dans l'estomac et un profil de libération intestinal amélioré avec une libération équilibrée dans l'intestin haut et bas contrairement à la tributyrine qui montre une perte gastrique non négligeable et une libération complète au début du petit intestin.
- [0111] Ces résultats démontrent l'efficacité d'un composé de l'invention par rapport à la tributyrine.

Revendications

[Revendication 1] Additif pour l'alimentation animale consistant en un composé répondant à la formule suivante :

[Chem.1]



dans laquelle

R1 est choisi parmi les groupes alkyle en C_{1-11} ;

R2 est choisi parmi les groupes alkyle C_{1-20} ; $C_mH_{2m}-OR4$; $C_mH_{2m}-NHR4$ où R4 est choisi parmi H et C(O)-alkyle en C_{1-11} et m est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 11 ;

R3 est choisi parmi H et les groupes alkyle C_{1-20} ;

n est égal à 0 ou représente un entier de 1 à 10 ; et

k représente un entier de 1 à 10 ;

ou en un sel dudit composé.

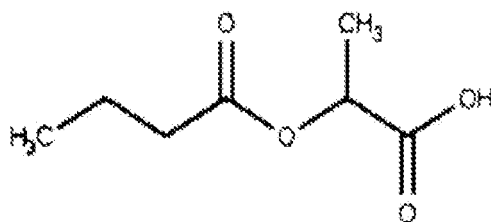
[Revendication 2] Additif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en un composé répondant à la formule [Chem 1] dans laquelle R1 est choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, ou en un sel dudit composé.

[Revendication 3] Additif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il consiste en un composé répondant à la formule [Chem 1] dans laquelle R2 est choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle et hexyle ; OH ; et les groupes O-C(O)-méthyle, O-C(O)-éthyle, O-C(O)-propyle, O-C(O)-butyle, O-C(O)-pentyle et O-C(O)-hexyle, ou en un sel dudit composé.

[Revendication 4] Additif selon la revendication 3, caractérisé en ce que n va de 0 à 2 et k va de 1 à 5.

[Revendication 5] Additif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il consiste en le composé répondant à la formule suivante :

[Chem.2]



,

ou en un sel dudit composé.

- [Revendication 6] Additif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il consiste en un composé répondant à la formule suivante :
[Chem.3]
$$R1C(O)-[O-CH_2-CH(R2)-C(O)OR3,$$

dans laquelle
R2 est choisi parmi $C_mH_{2m}-OR4$ où m va de 0 à 2 et R4 est choisi parmi H et C(O)-alkyle C_{1-6} ,
ou en un sel dudit composé.
- [Revendication 7] Additif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou 6, caractérisé en ce qu'il consiste en le composé répondant à la formule suivante :
[Chem.4]
$$CH_3(CH_2)_2C(O)-O-(CH_2)_n-CH(R2)-COOH,$$

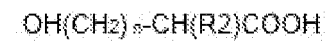
dans laquelle R2 est choisi parmi OH ; CH_2CH_2OH ; et $OC(O)CH_2CH_2CH_3$ et n' est égal à 0 ou 1,
ou en un sel dudit composé.
- [Revendication 8] Additif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le sel de l'un quelconque des composés de formule [Chem 1], [Chem 2], [Chem 3] et [Chem 4] est choisi parmi les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux, les sels de métaux de transition, les sels d'ammonium et sels de dérivés d'ammonium.
- [Revendication 9] Additif selon la revendication 8, caractérisé en ce que le sel dudit composé est choisi parmi les sels de Li, Na, K, Ca, Zn, Cu, Ni, Fe, Mn, Mg et Ag.
- [Revendication 10] Prémélange (ou premix) pour l'alimentation animale comprenant un mélange d'additifs, caractérisé en ce qu'il comprend un additif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et optionnellement une matière première végétale ou minérale.
- [Revendication 11] Aliment ou fourrage pour la nutrition animale caractérisé en ce qu'il comprend au moins un additif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou un prémélange selon la revendication 10.
- [Revendication 12] Procédé de fabrication d'un composé ou d'un sel de ce composé, tel que défini à l'une quelconque des revendication 1 à 9, comprenant les étapes suivantes :
- on mélange au moins deux molécules d'acides carboxyliques répondant respectivement aux formules suivantes

[Chem.8]



où R1 est tel que défini à la revendication 1,

[Chem.9]



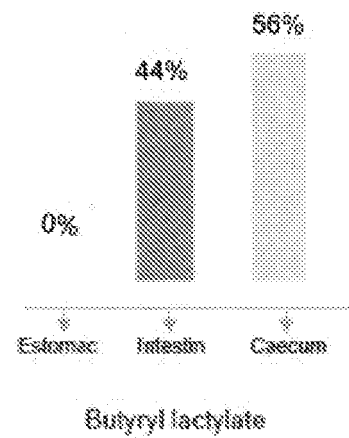
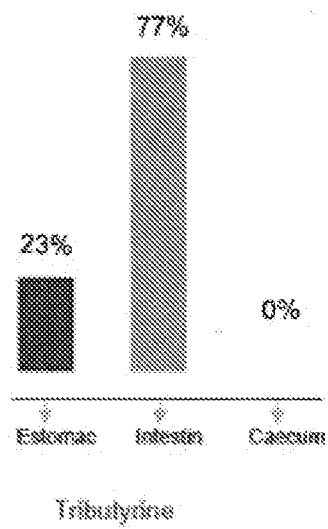
où n et R2 sont tels que définis à la revendication 1,

en présence d'un catalyseur,

- on applique au mélange ainsi obtenu une distillation réactive, et
- on obtient un composé de formule [Chem 1] ou un sel de ce composé, tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 9.

[Fig. 1]

Acide butyrique relargué (%)

0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 912023
FR 2206816

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	CA 491 352 A (HOWARDS AND SONS LTD) 17 mars 1953 (1953-03-17) * exemple 3 * -----	1-5, 12	A23K20/105
X	CN 106 722 758 A (SHENZHEN YUPENG TECH CO LTD) 31 mai 2017 (2017-05-31) * exemple 3; tableau 3 * -----	1-5, 10, 11	
X	US 3 997 682 A (ALLEN ROBERT R) 14 décembre 1976 (1976-12-14) * exemple 8 * -----	1-5, 10, 11	
A	CN 109 504 713 A (UNIV QILU TECHNOLOGY; SHANDONG HIGHVARVE BIOTECHNOLOGY CO LTD) 22 mars 2019 (2019-03-22) * le document en entier * -----	1-12	
A	US 2021/186057 A1 (GOOSSENS TIM [BE] ET AL) 24 juin 2021 (2021-06-24) * le document en entier * -----	1-12	
A	CN 109 566 863 A (HUBEI HUAYANG TECH DEVELOPMENT CO LTD) 5 avril 2019 (2019-04-05) * le document en entier * -----	1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A23K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 mai 2023		Saettel, Damien	
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 2206816 FA 912023**

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 **04-05-2023**
 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
CA 491352	A	17-03-1953	AUCUN	
CN 106722758	A	31-05-2017	AUCUN	
US 3997682	A	14-12-1976	AUCUN	
CN 109504713	A	22-03-2019	AUCUN	
US 2021186057	A1	24-06-2021	AU 2018390914 A1	02-07-2020
			BE 1025137 B1	09-11-2018
			BR 112020012501 A2	24-11-2020
			CA 3084721 A1	27-06-2019
			CN 111867387 A	30-10-2020
			EP 3727023 A1	28-10-2020
			JP 2021506327 A	22-02-2021
			KR 20200123410 A	29-10-2020
			RU 2020120060 A	25-01-2022
			US 2021186057 A1	24-06-2021
			WO 2019122112 A1	27-06-2019
			ZA 202003372 B	25-01-2023
CN 109566863	A	05-04-2019	AUCUN	