



**RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

---

# **EXAMEN DE QUALIFICATION EN VUE DE L'INSCRIPTION SUR LA LISTE DES PERSONNES QUALIFIÉES EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**

**MENTION BREVETS D'INVENTION**

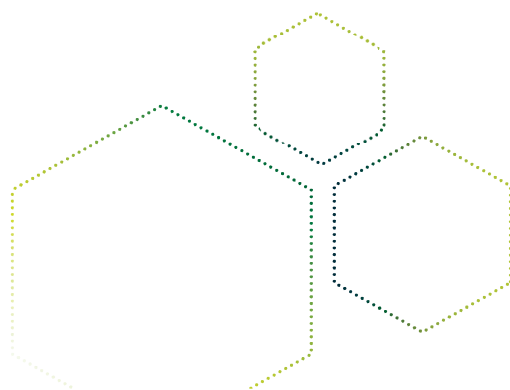
**SESSION 2023**

---

20.02.2024

Secteur chimie/pharmacie

**inpi**



# SOMMAIRE

- ▶ **AVERTISSEMENT**
- ▶ **INSTRUCTIONS EPREUVE 1**
- ▶ **SUJET ÉPREUVE 1**
- ▶ **INSTRUCTIONS EPREUVE 2**
- ▶ **SUJET ÉPREUVE 2**
- ▶ **INSTRUCTIONS EPREUVE ORALE**
- ▶ **SUJETS ÉPREUVE ORALE**

## ***AVERTISSEMENT***

*L'Institut national de la propriété industrielle publie pour chaque session d'examen des annales destinées à donner aux candidats une base pour leur préparation à cet examen.*

*Ces annales regroupent les textes des épreuves écrites de l'examen.*

*Ces annales sont publiées par secteur technique.*

\*\*\*\*\*

*Cet examen est mis en place conformément à l'arrêté du 23 septembre 2004 modifié portant application des dispositions des articles R. 421-1, R. 421-2 et R. 421-5 à R. 421-8 du code de la propriété intellectuelle.*

# Instructions aux candidats

## PREMIÈRE ÉPREUVE ÉCRITE

Dans cette épreuve, le candidat doit supposer qu'il a reçu de son client le courrier annexé au sujet, qui comporte la description d'une invention pour laquelle son client souhaite obtenir un brevet français, ainsi que des renseignements et/ou documents relatifs à l'état de la technique le plus pertinent dont son client a connaissance.

Le candidat doit accepter les faits exposés dans le sujet de l'épreuve et fonder ses réponses sur ces faits. Il décide sous sa propre responsabilité s'il fait usage de ces faits, et dans quelle mesure.

Le candidat doit admettre que l'état de la technique, dans le domaine spécifique de l'invention que lui soumet son client, est effectivement celui qui est indiqué dans l'épreuve et/ou ses documents annexes, et que cet état de la technique, le cas échéant complété des connaissances générales nécessaires sur lesquelles il pourrait s'appuyer de façon implicite, est exhaustif.

Il est demandé au candidat de rédiger sauf instruction contraire, en les présentant dans cet ordre : (1) la partie introductive de la description de la demande de brevet souhaitée par le client, et (2) un jeu de revendications comprenant au moins une revendication indépendante et quelques revendications dépendantes.

Il est entendu par partie introductive :

- l'indication du domaine technique auquel se rapporte l'invention ;
- l'indication de l'état de la technique antérieure, connu du demandeur, pouvant être considérée comme utile pour l'intelligence de l'invention et pour l'établissement du rapport de recherche ; les documents servant à refléter l'état de la technique antérieure sont, autant que possible, cités ;
- un exposé de l'invention, telle que caractérisée dans les revendications, permettant la compréhension du problème technique ainsi que la solution qui lui est apportée ; sont indiqués, le cas échéant, les avantages de l'invention par rapport à l'état de la technique antérieure.

La ou les revendication(s) indépendante(s) sera(ont) rédigée(s) de façon à donner au client la protection la plus étendue possible, tout en respectant les critères de brevetabilité et les exigences formelles applicables.

Les revendications dépendantes, seront rédigées de façon à définir une position de repli utile pour le cas où un art antérieur affectant la généralité de chaque revendication indépendante serait découvert après le dépôt de la demande brevet.

L'exercice de rédaction demandé se limite à une seule demande de brevet français, qui devra satisfaire aux exigences d'unité d'invention. Au cas où, dans la pratique, il demanderait la protection d'autres inventions en déposant une ou plusieurs autres demandes distinctes, le candidat devra indiquer succinctement, dans une troisième partie, l'objet de la principale revendication indépendante de chaque autre demande distincte, la rédaction détaillée de telles revendications indépendantes n'étant cependant pas requise.

Enfin le candidat peut, sauf instruction contraire du sujet, indiquer dans une note séparée les raisons du choix de sa solution, et par exemple expliquer pourquoi il a choisi telle ou telle forme de revendication, telle ou telle caractéristique pour une revendication indépendante, tel ou tel élément particulier de l'état de la technique comme point de départ, toute note de ce genre devant cependant rester brève.

## **SUJET DE LA PREMIERE EPREUVE ECRITE**

Chimie/Pharmacie

Vous trouverez, ci-joint, une note technique transmise par votre client, la société MILK et BOUSE.

Une recherche d'antériorités a été effectuée par votre client, qui a permis d'identifier les documents US4315955 et FR1573970.

Après avoir pris connaissance de l'ensemble des documents, vous rédigerez le jeu de revendications d'une demande de brevet français ainsi que la partie introductive de sa description, en veillant à protéger au mieux les intérêts de votre client tout en respectant les critères de brevetabilité, de clarté et d'unité d'invention.

Dans la lettre à votre client, accompagnant votre projet, vous lui indiquerez les raisons du choix de la solution retenue, lui ferez part de toutes vos suggestions et répondrez succinctement aux questions posées par la note technique.

Si vous estimez que plus d'une demande de brevet est nécessaire pour protéger au mieux les intérêts de votre client, vous indiquerez brièvement, dans la lettre au client, l'objet de la principale revendication indépendante de chaque autre demande distincte, une rédaction détaillée de telles revendications indépendantes n'étant cependant pas requise.

La rédaction des revendications représente environ deux tiers de la note finale, tandis que la lettre au client et la partie introductive de la description représentent environ un tiers de la note. Ce barème est donné à titre indicatif.

Annexes:

- Lettre du client (11 pages)
- Annexe 1 : Annexe Beurre (4 pages)
- Document D1: US4315955A (10 pages)
- Document D2: FR1573970A (2 pages)

GAEC MILK et BOUSE  
Plan de Forgeassoud  
74450 Saint-Jean-de-Sixt

Bonjour,

Suite à notre discussion lors de votre visite à Saint-Jean-de-Sixt en mai dernier, nous vous détaillons ci-après l'invention pour laquelle nous souhaiterions avoir un brevet en France et peut être dans le futur en Suisse, en Autriche et en Italie, mais aussi en Espagne et en Andorre.

Notre GAEC (Groupement Agricole d'Exploitation en Commun) est comme vous le savez un groupement de quatre exploitants agricoles spécialisés dans les produits laitiers issus des vaches de la race Tarentaise et Abondance.

Notre GAEC comprend un cheptel de 120 vaches dont mon mari, Yannick Senard, et moi-même sommes propriétaires de plus de la moitié des têtes, c'est-à dire toutes les vaches Tarentaises.

Depuis trois générations, dans ma famille, nous fabriquons des fromages de Savoie (Tomme, Reblochon, Beaufort) sous la marque QUESSAIBON et du beurre d'alpage. Notre beurre a d'ailleurs remporté la médaille d'argent lors de la Foire de Paris de cette année pour son goût unique des alpages : le beurre Your (différent du beurre de Normandie).

Grâce à ce savoir-faire, nous avons développé l'année dernière un substitut de beurre, afin de répondre à une demande croissante d'un produit qui soit à la fois goûteux, mais bon pour la santé en réduisant les risques cardiovasculaires.

En effet, mon beau père a eu un infarctus du myocarde en août 2022, et son médecin lui a demandé de réduire significativement sa consommation de beurre, ce que ce dernier a considéré comme une punition. Aussi, son fils et moi avons-nous essayé de développer un « faux-beurre ». Je vous détaille plus loin comment nous faisons.

A l'aveugle, sans lui en avoir parlé, nous avons fait goûter ce substitut de beurre à mon beau-père et il l'a trouvé particulièrement bon, pensant qu'il s'agissait d'un beurre classique préparé selon les techniques de barattage que nous utilisons habituellement au GAEC. J'espère que nous avons bien fait.

Notre substitut de beurre est non seulement visuellement comparable au beurre dit classique, mais possède également un goût très similaire, et bien plus agréable que celui des margarines disponibles sur le marché.

Aussi, au vu de ces propriétés particulièrement inattendues, souhaiterions-nous protéger notre méthode de fabrication, car nous craignons que celle-ci ne soit finalement développée, non seulement par les coopératives et GAEC voisins, mais également par les géants du secteur agroalimentaires.

C'est pourquoi nous nous tournons vers vous pour obtenir vos conseils et recommandations.

Notre procédé pour l'obtention d'un produit gras en tout point comparable au beurre, est mis en œuvre à partir d'un mélange de crème de lait et d'au moins une matière grasse végétale. Comme vous le savez le lait est un aliment excessivement riche en protéines, lipides, et sucres. A partir de la phase « grasse » qui est obtenue par décantation du lait, la crème est séparée et sert à obtenir de la crème fraîche. Cette crème est alors battue pour obtenir le beurre. Il s'agit du barattage également appelé butyrication.

Notre procédé est relativement simple, et comprend les étapes suivantes :

- le mélange de la crème de lait et de la matière grasse végétale.
- la pasteurisation du mélange,
- la cristallisation du mélange pasteurisé, et
- la butyrication du mélange cristallisé.

Le premier constituant du mélange servant de matière première dans notre procédé est la crème de lait. Bien que le procédé puisse être également appliqué à des crèmes provenant de laits de diverses origines, la crème de lait de vache est hautement préférée. Toutefois, le lait de chèvre ou d'ânesse peut être utilisé, mais un goût caractéristique apparaîtra dans le produit final, qui n'est pas le goût que le consommateur à l'habitude de rencontrer en consommant du beurre.

La crème de lait est utilisée crue, pasteurisée ou non. Elle n'a pas besoin de subir de traitement thermique compliqué ni d'acidification préalable. La teneur en matière grasse de la crème utilisée varie dans la pratique entre 30 et 34% en poids, la valeur préférée se situant à 32% en poids environ. Ces chiffres ne sont donnés qu'à titre indicatif, et cela dépend bien évidemment des animaux.

On peut aussi utiliser des crèmes ayant une teneur en matière grasse de 34% ou davantage (par exemple une crème concentrée à 50% de matière grasse). Les caractéristiques de la crème dépendent en premier lieu de l'installation d'écémage du lait. Le réglage des conditions de barattage, dans l'ultime étape du procédé, permet aussi de compenser certains écarts minimes sur la teneur en matière grasse du mélange. On peut également utiliser une crème reconstituée de manière conventionnelle à partir de matière grasse lactique anhydre (MGLA ou butter-oil). Bien évidemment, au sein du GAEC nous utilisons de la crème crue de nos vaches.

Aucun traitement thermique de la crème n'est nécessaire, autre que le chauffage éventuel destiné à permettre le mélangeage de la crème et de la matière grasse végétale. La seule condition est d'atteindre une température inférieure à la température de pasteurisation du mélange, c'est-à-dire située une température entre 30 et 60°C, le plus avantageusement de 45 à 50°C, de manière optimale au voisinage de 50°C.

Si l'on utilise une crème provenant directement de l'installation d'écémage, il n'est généralement pas nécessaire de la réchauffer au préalable. Si l'on utilise en revanche une crème conservée à la température de 2 à 3°C, il faudra prévoir un réchauffage jusqu'à la température souhaitée pour le mélangeage, par exemple jusqu'à 40°C.

L'autre constituant du mélange servant de matière première dans notre procédé est une matière grasse végétale ou une combinaison de plusieurs matières grasses végétales. Le procédé est applicable aux matières grasses végétales les plus diverses: l'huile de soja,

d'arachide, de palme, de tournesol, de coprah, de colza et autres graines oléagineuses similaires bien connues. Parmi ces matières grasses végétales, celles qui sont particulièrement préférées proviennent du coprah ou du colza.

Il peut s'agir d'une matière grasse végétale hydrogénée ou non. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec du coprah ou du colza hydrogéné, car on a constaté qu'en utilisant une telle matière première, on obtenait un produit final d'excellente tenue, pouvant notamment être pratiquement utilisé dans des pays à température ambiante élevée. Avec le coprah pur hydrogéné ou le colza hydrogéné, on aboutit à un produit dont la texture finale et le goût sont en tout point comparables au beurre. C'est d'ailleurs à s'y méprendre.

Nous avons également essayé des mélanges de matières grasses végétales, et les résultats sont également très bons. La présence de coprah ou de colza, hydrogéné ou non, exerce un effet souhaitable sur la texture du produit. Dans de nombreux cas, l'utilisation d'un mélange d'huile végétale et de coprah ou de colza, hydrogéné ou non, peut donc s'avérer souhaitable

La matière grasse végétale est préchauffée à une température optimale d'utilisation pour son mélange avec la crème de lait. La température précise de réchauffage dépendra bien entendu de la nature de la matière grasse végétale utilisée, l'essentiel étant d'obtenir une fluidité optimale pour réaliser un mélange homogène. A titre d'exemple, le coprah hydrogéné pur est porté à une température de l'ordre de 60°C. Pour les huiles végétales, la température de réchauffage se situe d'habitude entre 30 et 40°C, par exemple 35° C environ si l'on utilise de l'huile de soja. La température à laquelle est portée la matière grasse végétale doit être suffisante pour assurer un bon mélangeage avec la crème de lait mais on ne dépassera pas en principe une température de 65°C environ, pour éviter tout phénomène indésirable d'oxydation. Dans les températures comprises dans la gamme allant de 30 à 65°C, les matières grasses végétales utilisées sont parfaitement stables.

Dans la première étape de notre procédé, la crème de lait et la matière grasse végétale sont mélangées de manière à ce que la température finale du mélange soit inférieure à la température de pasteurisation, de préférence de 45 à 50°C, en particulier 50°C. Dans la pratique, on utilise un bac usuel pour le mélange, avec des moyens d'agitation.

Le mélange crème-matière grasse végétale est soumis ensuite une étape d'homogénéisation. Un tel traitement d'homogénéisation implique l'application d'une pression destinée à réduire la taille des globules gras de chaque matière grasse afin d'obtenir des globules de dimensions comparable dans une gamme de 3 à 20  $\mu\text{m}$ , le plus avantageusement de 5 à 12  $\mu\text{m}$ , tout en assurant la liaison intime entre les globules gras provenant de la crème et de la matière grasse végétale. Dans la pratique, des pressions de 10 à 20 bars, de préférence de 12 à 18 bars se sont avérées convenables. Grâce à l'application de telles pressions, les globules gras d'origines différentes ne peuvent plus se séparer et leur mélange est ainsi susceptible de subir, au cours du barattage, le phénomène dit d'inversion de phase qui fournit un produit final physiquement comparable au beurre.



Il va sans dire qu'on peut mettre en œuvre des mélanges de matières grasses végétales, afin de satisfaire à toute exigence particulière concernant les conditions d'utilisation ou la texture du produit final. La présence de coprah ou de colza, hydrogéné ou non, exerce un effet souhaitable sur la texture du produit. Dans de nombreux cas, l'utilisation d'un mélange d'huile végétale et de coprah ou de colza, hydrogéné ou non, peut donc s'avérer souhaitable.

Il convient, avant pasteurisation, d'utiliser 80,4% de crème à 32% de matière grasse et 19,6% de matière grasse végétale (considérée comme étant à 100% de matière grasse), dans le cas où l'on souhaite un produit final contenant environ 43% de matière grasse végétale et 57% de matière grasse butyrique par rapport à la matière grasse totale. Le tout est bien évidemment exprimé en masse. Cet exemple représente les meilleures proportions.

Je rappelle que la teneur en matière grasse de la crème peut varier dans des limites assez larges et le mélange provenant de l'étape d'homogénéisation peut lui-même comporter une teneur en matière grasse variant en correspondance. Les écarts éventuels par rapport à une valeur déterminée de matière grasse dans le produit final peuvent être compensés aisément en réglant les paramètres d'utilisation du butyrateur.

Après l'étape d'homogénéisation, le produit est pasteurisé dans des conditions usuelles. Généralement, la température et la durée de pasteurisation peuvent varier en fonction l'une de l'autre, la durée de la pasteurisation étant d'autant plus courte que la température est plus élevée. Dans la pratique on préfère ne pas utiliser une température supérieure à 100°C. Des conditions convenables de pasteurisation sont une température de 95°C et une durée d'environ 30 à 35 secondes environ.

Après la pasteurisation, le produit est cristallisé en continu au cours du refroidissement, en particulier à une température inférieure à 20°C, de préférence de l'ordre de 15°C.

Une telle cristallisation doit être mise en place par agitation continue en baissant progressivement la température jusqu'à plus de 10°C, de préférence d'un degré par minute. La cristallisation s'opèrera alors efficacement afin de maintenir les globules gras des constituants du mélange à une dimension de l'ordre de 3 à 20  $\mu\text{m}$ . Sans cette étape de cristallisation, les globules gras peuvent être capables de refusionner et le mélange est alors constitué de globules gras d'une dimension de plus 30  $\mu\text{m}$ . Le résultat final est inapproprié, et la qualité du beurre final est très mauvaise.

En fonction du type de matière grasse végétale utilisée, il peut être intéressant de laisser au mélange un certain temps de repos à froid, généralement une à deux heures pour améliorer le barattage.

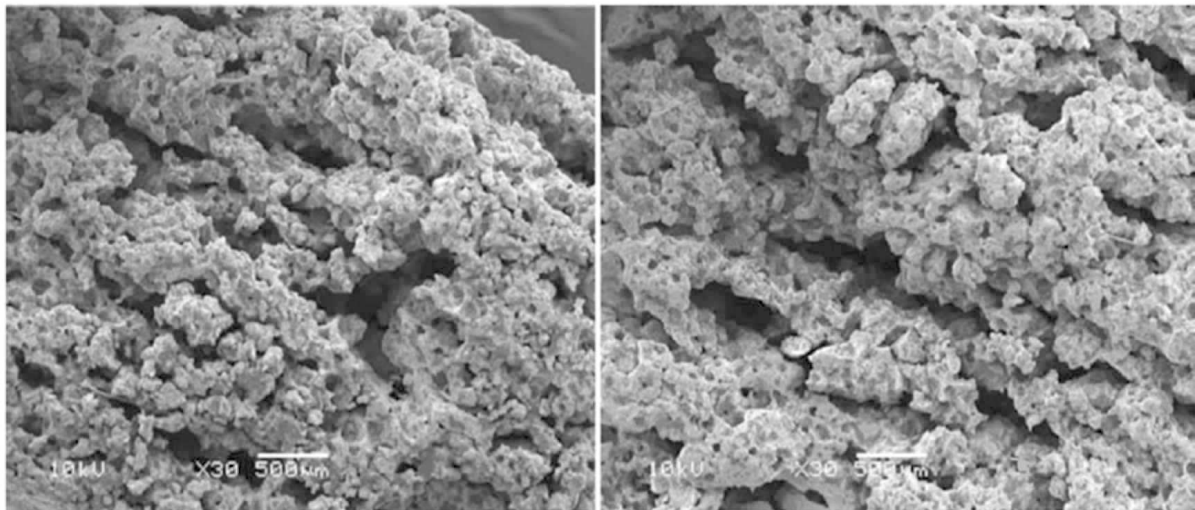
La dernière étape du procédé consiste à transformer le produit cristallisé en produit gras désiré dans des conditions connues et usuelles pour la fabrication du beurre par une opération de butyrication impliquant l'inversion de phase. C'est le barattage classique.

Alors que la crème est une émulsion d'huile dans l'eau, le résultat du barattage conduit à une émulsion d'eau dans l'huile.

A la sortie de butyrateur, on obtient un produit gras comparable au beurre aussi bien pour son utilisation ultérieure que pour sa tenue, en particulier si l'on fait appel à une matière grasse végétale à base de coprah ou de colza hydrogéné.

Le produit final obtenu peut avoir tous les usages du beurre. A froid, il est tartinable à la température du réfrigérateur, c'est-à-dire de 5 à 8°C. Il peut accompagner les produits alimentaires traditionnels, tels que la charcuterie. Il peut être ajouté à des préparations chaudes en étant alors utilisé comme le beurre à des températures moyennes de 25 à 60°C. Enfin, il peut également servir comme agent de cuisson pour diverses denrées alimentaires, telles que les viandes ou les légumes.

Notre faux beurre est difficile à caractériser. Ce que nous savons c'est qu'il contient environ 43% de matière grasse végétale. Autrement, il a le même aspect, c'est-à-dire une structure amorphe, que le beurre classique. Regardez vous-même sur les photos de microscopie électronique ci-dessous :



Beurre

Faux beurre / substitut de beurre

Ainsi qu'on l'a vu précédemment, un mélange de crème, crue ou pasteurisée, et de coprah pur hydrogéné ou de colza hydrogéné conduit à un produit final dont la texture et le goût sont en tout point comparables au beurre. Les caractéristiques avantageuses d'un tel produit sont liées d'une part au choix de la matière première végétale et d'autre part, aux conditions de mise en œuvre du procédé. En effet celui-ci, après le mélangeage direct de la crème et de la matière grasse végétale, prévoit une homogénéisation sous pression qui permet de lier de manière très intime les deux constituants du mélange. Dans la suite du procédé c'est ce mélange homogénéisé qui est pasteurisé puis soumis à un barattage.

Le procédé peut être mis en œuvre de manière discontinue ou continue en particulier au cours de la butyrication, qui peut être réalisée avec une baratte discontinue ou un butyrateur continu. Il se prête de manière extrêmement intéressante à une production continue, la seule précaution à prendre étant de prévoir avant l'opération de butyrication, un bac tampon permettant d'absorber les à-coups de la production.

Mon mari, qui est bricoleur, a mis au point une installation pour la mise en œuvre du procédé décrit ci-dessus, l'installation comprenant, en série :

- au moins une cuve de mélangeage sous agitation recevant la crème de lait et la matière grasse végétale;
- un homogénéisateur sous pression;

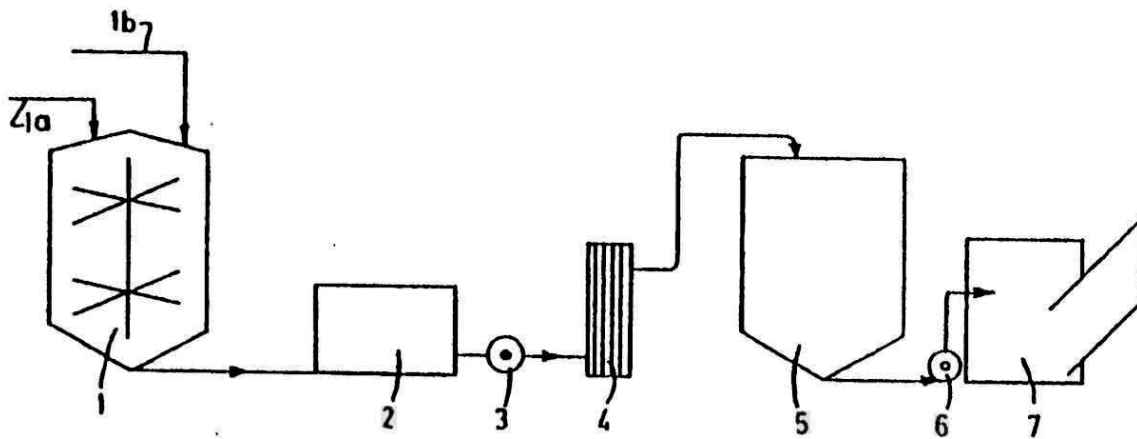
- un pasteurisateur-refroidisseur;
- un bac tampon;
- un butyrateur de type classique en beurrerie, continu ou non, ainsi que des dispositifs complémentaires en soi connus de moulage, de magasinage et de conditionnement du produit sortant du butyrateur.

On notera que l'installation combine des moyens simples et éprouvés dans la technique laitière. Des aspects importants de l'installation sont l'homogénéisateur et le butyrateur.

On peut utiliser, à titre d'homogénéisateur, n'importe quel appareil capable de soumettre le mélange crème-matière grasse végétale aux pressions indiquées précédemment. Des appareils actuellement disponibles et qui conviennent aux besoins de notre procédé sont les vannes homogénéisatrices, qui comprennent une pompe de pression et un ensemble séparé avec diaphragme réglable d'homogénéisation. Un autre type d'appareil convenable est un homogénéisateur compact avec pompe intégrée à l'ensemble d'homogénéisation, lequel comprend une tête d'homogénéisation, rotative ou fixe. Un exemple d'homogénéisateur à tête rotative, disponible sous la marque "RANNIE" a fourni de bons résultats pratiques.

On peut utiliser tout butyrateur continu ou discontinu (baratte) déjà connu pour la production du beurre. On a obtenu de bons résultats avec un butyrateur continu disponible sur le marché sous la dénomination AHLBORN type 2500. Il va sans dire que les conditions de barattage (puissance, débit, température) devront être adaptées à la nature de la matière grasse végétale utilisée et à son pourcentage dans le mélange. De tels ajustements sont à la portée de tous les fabricants de beurre.

Je vous joins ci-dessous un schéma du dispositif que mon mari a conçu pour réaliser le faux beurre.



- 1 : bac de mélange
- 2 : homogénéisateur sous pression
- 3 : pompe
- 4 : pasteurisateur
- 5 : bac tampon
- 6 : pompe
- 7 : butyrateur

Sur le schéma, 1a représente la crème et 1b la matière grasse végétale.

Mon mari s'est inspiré de la brochure que je joins à ce courrier, mais ce dispositif est innovant et d'une belle esthétique distinctive. Il nous faut le protéger coûte que coûte. Ceci est notamment important d'un point de vue commercial. Je crois que c'est possible de réaliser cela, merci de vos conseils.

Je vous décris ci-dessous la manière selon laquelle nous avons fabriqué notre faux beurre.

#### 1- Beurre à base de coprah

Dans une installation du type représenté ci-dessus, on a introduit dans le bac 1 de la crème de lait de vache 1a crue, titrant 32% en masse de matière grasse. L'acidité de la crème était voisine de 12° Dornic. La crème 1a a été, au préalable, portée à une température d'environ 40°C. On a introduit une matière grasse végétale constituée de coprah hydrogéné pur 1b. Les quantités respectives de crème 1a et de la matière végétale 1b introduites dans le bac 1 sont telles que le mélange titre finalement 45% de matière grasse totale, ce qui correspond sensiblement à 80,4% en poids de crème à 32% de matière grasse et à 19,6% en poids de coprah pur hydrogéné. Pour permettre un mélange satisfaisant le courant 1b de matière grasse végétale est porté au préalable à 60°C. Le mélange sortant du bac 1 se trouve ainsi porté à une température moyenne de 50°C.

Le mélange du bac 1 passe ensuite dans l'homogénéisateur 2 où il subit une pression d'environ 15 bars. Dans cet exemple l'homogénéisateur est du type "RANNIE".

La pompe 3 reprend le produit sortant de l'homogénéisateur 2 et le fait passer sur un pasteurisateur où il est chauffé à 95°C pendant 35 secondes environ. A la sortie du pasteurisateur 4, le produit est introduit dans un bac-tampon 5. Par la pompe 6 il est introduit dans un butyrateur 7 où il subit un barattage en continu ou non. Dans l'exemple choisi, le barattage continu était réalisé sur un butyrateur AHLBORN type 2500.

Le produit traité dans le butyrateur 7 peut de manière classique dans la fabrication du beurre, recevoir divers additifs destinés à satisfaire à certains besoins. Par exemple, on peut procéder à une injection dans le corps du butyrateur d'un mélange lactique acidifiant et d'un mélange aromatisant. Si l'on désire un produit demi-sel on peut introduire une saumure ou du sel sec, si l'appareil le permet.

Le moulage du produit final est réalisé à la sortie du butyrateur 7 de toute manière connue, de même que le magasinage et le conditionnement qui sont effectués dans des conditions similaires à celles du beurre.

Un produit obtenu conformément à l'exemple ci-dessus présente les caractéristiques suivantes:

- Humidité 15 à 18%
- Matière grasse (MG) 80 à 83%
- Non gras 1,2 à 2,4%
- Point de fusion (phase grasse) 32°
- pH 5,10 à 5,60
- Diamètre des globules de la phase émulsionnée: 5 microns/10 microns

Des compositions caractéristiques du produit sont les suivantes:

COMPOSITION DES ACIDES GRAS PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE

C 10 4,7%  
C 10' 0,2%  
C 12 24,5%  
C 12' 0,2%  
C 14 ISO 0,1%  
C 14 15,7%  
C 14' 0,6%  
C 15 ISO 0,2%  
C 15 ANTE ISO 0,3%  
C 15 0,7%  
C 16 ISO 0,2%  
C 16 23,2%  
C 16' 0,9%  
C 17 ISO 0,3%  
C 17 ANTE ISO 0,3%  
C 17 0,4%  
C 17' 0,2%  
C 18 9,8%  
C 18' 14,0%  
C 18" 2,1%  
C 18''' 1,0%  
C 20 0,2%  
C 20' 0,2%

COMPOSITION DES GLYCERIDES PAR POIDSMOLECULAIRE

C 26 0,2%  
C 28 0,2%  
C 30 0,4%  
C 32 0,7%  
C 34 2,0%  
C 36 7,6%  
C 38 11,6%  
C 40 16,1%  
C 42 15,5%  
C 44 10,8%  
C 46 8,4%  
C 48 6,9%  
C 50 6,7%  
C 52 7,3%  
C 54 5,6%

## 2- Beurre à base d'huile de Colza

On a opéré comme dans l'Exemple 1 de beurre à base de coprah ci-dessus, mais en utilisant de l'huile de colza hydrogéné comme matière grasse végétale à la place d'huile de coprah hydrogéné. Le produit obtenu dans ce cas présente les caractéristiques suivantes:

- Humidité 15 à 18%
- Matière grasse (MG) 80 à 83%
- Non gras 1,2 à 2,4%
- Point de pression 31°C
- pH 5,10 à 5,6
- Diamètre des globules de la phase émulsionnée 5 à 10 µm

Des compositions caractéristiques du produit sont les suivantes: Composition des acides gras par chromatographie en phase gazeuse:

- C 4 - Acide butyrique 1,3%
- C 6 - Acide caproïque 0,95%
- C 8 - Acide caprylique 0,6%
- C1 0 - Acide caprique 1,7%
- C 12 - Acide laurique 2,3%
- C 14 - Acide myristique 6,7%
- C 16 - Acide palmitique 21,1%
- C' 16 - Acide palmitoléique 1,2%
- C 18 - Acide stéarique 10,2%
- C' 18 - Acide oléique 52,6%
- C"1 8 - Acide linoléique 0,55%
- C''' 18 - Acide linolénique 0,8%

Nous pensons que vous avez tout en votre possession pour protéger au mieux notre procédé, et notre dispositif qui semble particulièrement innovant.

Je souhaiterai vous communiquer autre chose.

Récemment nous avons eu un gros problème au sein de notre exploitation. Les réfrigérateurs servant à la conservation du faux beurre ont subi une panne générale de sorte que tout notre stock d'un mois s'est retrouvé liquéfié du fait de la température approchant les 50°C. Les systèmes de refroidissement ont soufflé de l'air chaud au lieu de souffler de l'air froid.

Nous avons fait appel à des agents de nettoyage que nous ne connaissions pas, faute de pouvoir financièrement faire appel à ceux habituels, et ceux-ci, plutôt que de se débarrasser des produits gras liquides vers une zone de recyclage, ont épandu une partie dans l'un des enclos de notre exploitation.

Mon mari ne s'en est pas rendu compte de suite, et a bien évidemment laissé une partie des vaches y paître.

Après 10 jours, nous avons remarqué que l'herbe était jaune et nous avons immédiatement rapatrié les vaches placées dans l'enclos à l'étable. Nous sommes en train de nous retourner contre ces agents de nettoyage qui ont saccagé l'enclos. Quelle affaire !

Il semble que les pluies récentes dans la région aient lessivé le terrain et que la contamination ait été éliminée. Nous avons pu voir dans le bassin de rétention des eaux de pluie que des traces grasses étaient présentes, et nous avons compris ce qu'il s'était passé.

Mais les grandes pluies du printemps, si elles ont nettoyé le terrain ont, comme l'année dernière, amené une série de problèmes. Outre les fuites dans le toit, un épisode de maladie des pattes a contaminé notre exploitation et un bon nombre de nos vaches ont développé des lésions de Mortellaro.

La maladie de Mortellaro est une dermatite digitée bactérienne, c'est-à-dire une maladie de la peau des pieds des bovins liée à la colonisation de bactéries pathogènes spécifiques. Il s'agit d'une maladie très fréquente et très contagieuse. Une fois introduite dans un troupeau, elle provoque des épisodes récurrents de boiteries, et son éradication est quasi impossible. Elle est souvent sous-diagnostiquée car elle est difficile à détecter au départ. Les animaux n'ont pas de problème locomoteur ou alors il est peu visible, et pourtant la lésion est là et déjà infectieuse. Si l'humidité est trop grande, les plaies se développent.

La maladie de Mortellaro provoque une inflammation de la peau de la couronne des onglons le plus souvent sur les pattes arrière.

Un des moyens de traiter les pattes des animaux est l'utilisation d'antibiotiques, mais ce traitement n'est pas compatible avec le label bio de notre exploitation.

Nous avons pu constater que notre troupeau a été sérieusement affecté par des boiteries de type maladie de Mortellaro, mais que de manière très surprenante, les vaches qui ont pu dans le champ souillé n'avaient aucune lésion. Notre faux beurre, quand il est ingéré, a donc un effet thérapeutique.

Nous avons essayé de traiter certaines vaches atteintes par la maladie de Mortellaro avec notre faux beurre en l'appliquant directement sur les lésions, et nous avons pu constater une régression significative des plaies sur les pattes, voire même une disparition totale.

Ceci est vraiment impressionnant. Nous en avons parlé avec mon mari, et nous pensons continuer de traiter nos vaches avec notre faux beurre, afin d'éviter à l'avenir les problèmes de maladie de Mortellaro. Nous hésitons encore à l'appliquer sur les pattes ou à mélanger le faux beurre dans le fourrage destiné aux vaches.

Nous vous serions reconnaissants si vous pouviez rédiger et déposer une demande de brevet en France, afin de protéger nos innovations.

Nous allons demain au salon savoyard de la laiterie, et nous avons préparé un prospectus décrivant notre procédé et notre dispositif. Nous sommes avec mon mari disponibles pour répondre à vos questions.

Mon petit frère Jean, qui connaît un peu les brevets, a trouvé les deux documents ci-joints (**Document D1** et **Document D2**) qui selon lui peuvent vous être utiles.

Dernier détail, Colchique, une de nos plus belles vaches, faisait partie des vaches qui ont pu dans le pré souillé par le faux beurre fondu. Colchique, dans les prés, a tendance à être un peu folle et à s'amuser en se roulant dans l'herbe avant de paître. Nous ne savons toujours pas pourquoi elle fait cela. Cette vache est un vrai clown. Elle a même été l'animation du salon de



l'agriculture cette année, mais n'a gagné aucun prix. C'est Belinda, la vache d'un GAEC de tarentaise qui a remporté le grand prix. Si vous la voyez, vous la reconnaîtrez, elle a les yeux bleus Belinda, ce qui est très rare chez les bovins.

Évidemment, nous n'avons pas pu empêcher Colchique et, malheureusement, elle s'est roulée dans les souillures grasses. Nous avons pu remarquer que sa peau était lisse et brillante comme un jeune veau, après l'avoir nettoyée des traces de gras. Mon mari m'a même dit qu'elle avait dû utiliser ma crème de jour pour être aussi belle.

Aussi, nous sommes-nous dit que nous pourrions utiliser notre faux beurre comme crème cosmétique. Est-il possible de protéger également cet aspect ? Ce serait vraiment intéressant pour nous.

J'en ai fini avec les détails.

Nous attendons votre retour en tant que spécialiste du domaine.

Bien cordialement

Marguerite Your-Senard  
co-gérante

PS : Je crois savoir que nous devons désigner un propriétaire pour un brevet. Comme le GAEC n'est pas une entreprise au sens strict car il n'a pas encore reçu son agrément préfectoral, et que mon mari et moi-même avons développé le beurre, en tant que gérants non-salariés, pouvons-nous désigner le GAEC comme propriétaire ?

PS 2 : Colchique avait une petite plaie propre sur l'oreille, suite à une griffure dans les mûriers. Cette plaie n'a pas disparue lorsqu'elle s'est roulée dans l'herbe.





## Annexe aux recommandations dans la Confédération (mai 2023)

### Fabrication du beurre

Il est essentiel d'utiliser de la crème, et seulement de la crème.

Dans un premier temps, l'émulsion huile dans l'eau (H/E) de la crème à baratter doit être «éclatée» et la graisse du lait alors libérée doit s'agglomérer en grains de beurre (cf. figure). Les grains de beurre sont ensuite énergiquement malaxés afin d'obtenir une émulsion H/E dispersée le plus finement possible. La taille des gouttelettes d'eau ne devrait pas dépasser 10 µm afin de pouvoir garder une faible croissance des germes dans le beurre. Si une rupture de structure survient, c'est-à-dire si des gouttelettes d'eau s'agglomèrent pour former de grosses gouttes, le risque d'altération est très élevé. Il est donc primordial de respecter scrupuleusement le processus.

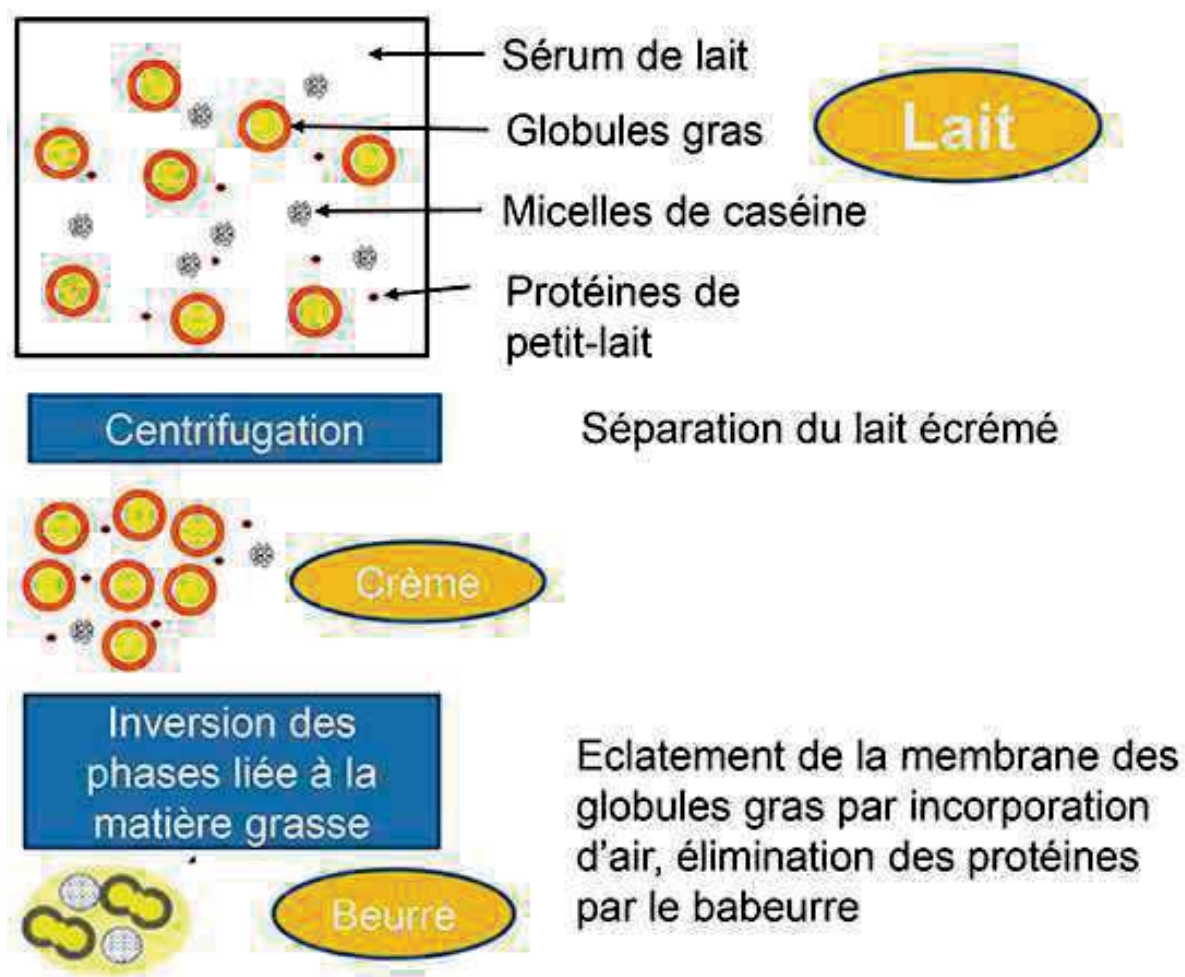


Figure: Fabrication du beurre à partir de crème: la membrane de globules gras éclate sous l'action du traitement mécanique et la graisse de lait s'agglomère en grains de beurre, une inversion des phases a lieu : huile dans eau à eau dans huile.



L'éclatement de l'émulsion de la crème et la formation des grains de beurre se font à une température de 10 à 15°C. La température est choisie de telle sorte que le rapport entre phase solide et phase liquide de la graisse du lait soit de 1:1, ce qui permet une bonne formation du grain du beurre.



Afin d'éviter tout durcissement, il ne faut pas que le beurre se réchauffe trop durant la phase de barattage ni durant la suite de la transformation. Comme de récentes études l'ont montré, il est même intéressant d'utiliser un malaxeur réfrigéré pour que le beurre puisse être emballé à 11°C, voire moins. Le beurre est même souvent entreposé quelques jours à 2-3°C avant d'être emballé. Le beurre stocké est ensuite transformé dans des homogénéisateurs à beurre et des malaxeurs («double-extrudeuses à vis»). Ces techniques sont si performantes que la maturation physique de la crème n'est plus forcément nécessaire sans que ce soit préjudiciable à la tartinabilité du beurre.

## Procédé de barattage

On utilise plusieurs procédés pour fabriquer le beurre. Les plus courants sont:

- Traitement par lots (baratte):  
La crème à baratter est battue pendant 30 à 45 minutes avec un apport d'air jusqu'à la formation de grains de beurre et à la séparation du babeurre. Les grains de beurre sont généralement lavés à l'eau. On malaxe ensuite jusqu'à la formation d'une masse de beurre la plus homogène possible et jusqu'à ce que le babeurre restant se répartisse en fines gouttes dans la phase lipidique.

- Barattage continu:

La crème versée en continu par une pompe est battue rapidement au moyen de pales rotatives (500 à 3000 min<sup>-1</sup> ; cf. figures). Après env. 30 secondes, l'«éclatement» de l'émulsion de crème a lieu. Se forment alors des grains de beurre et du babeurre. La plupart du babeurre s'écoule et le reste est incorporé dans le beurre par malaxage. Après plusieurs étapes de malaxage, le beurre est malaxé jusqu'à devenir une masse homogène. Dans une dernière phase de transformation, on peut ajouter, selon la sorte de beurre, des suspensions de sels ainsi que des concentrés d'acide lactique et d'arômes correctement dosés (Procédé NIZO).

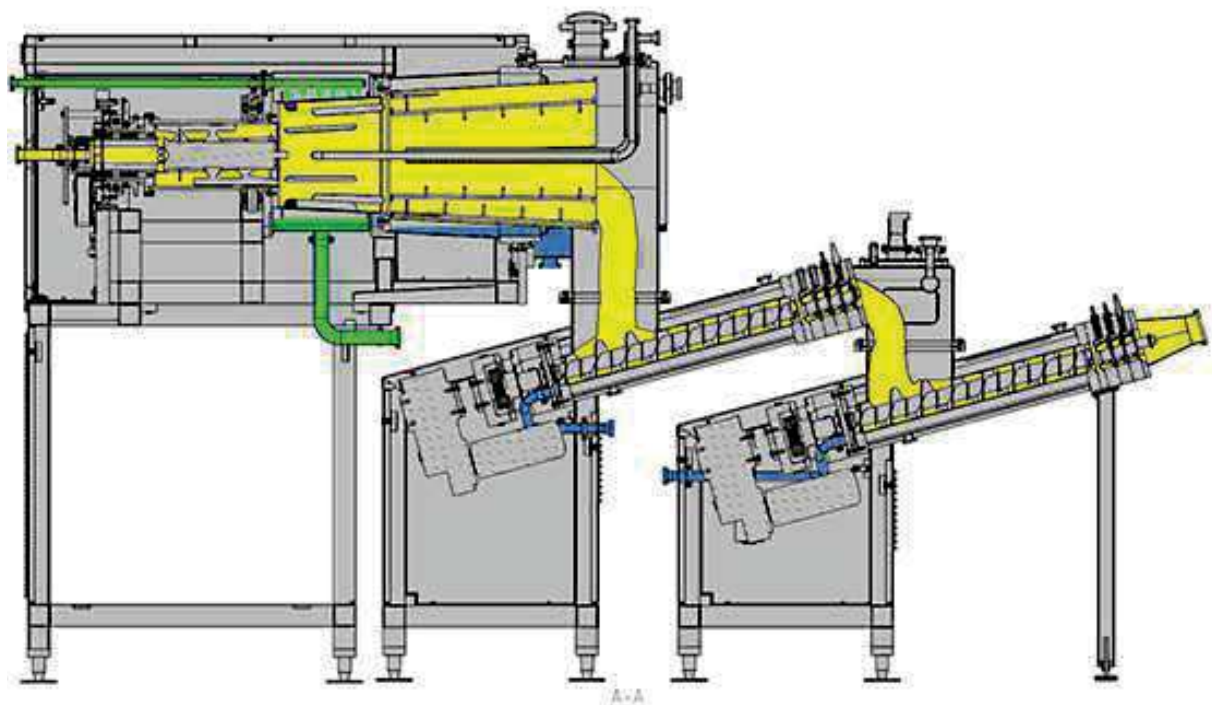


Figure: schéma du fonctionnement d'une baratte à beurre travaillant en continu (figure: Egli AG, Bütschwil)

Cylindre supérieur:	Barattage	Flux des produits et des fluides:
Cylindre médian:	Après-barattage et zone de pré-malaxage	jaune: crème - beurre bleu: babeurre
Transition cylindre médian-inférieur:	Dosage du concentré de bactéries lactiques et d'arômes	vert: eau glacée
Cylindre inférieur:	Malaxeur	

- Procédé Alfa:

On ajuste la teneur en MG souhaitée du beurre que l'on désire fabriquer (en règle générale 82%) puis on chauffe. C'est sous l'effet d'un refroidissement brusque, dit de choc, que l'inversion des phases a lieu dans un refroidisseur à racleurs installé à cet effet. Le beurre est ensuite travaillé dans un malaxeur rotatif. On obtient souvent un beurre dur et cassant qui doit être retravaillé dans des homogénéisateurs à beurre. Les

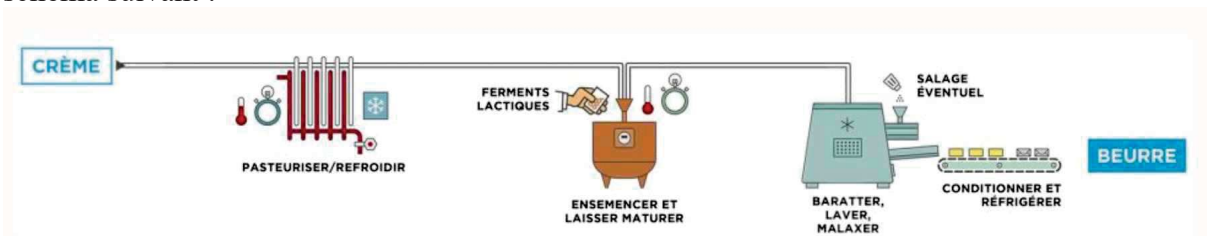
produits beurriers allégés, les préparations beurrières ou les produits reconstitués sont souvent fabriqués dans des installations combinées (procédé Alfa). Pour fabriquer du beurre reconstitué, on utilise généralement le procédé Alfa après le mélange des matières premières. La fabrication de produits beurriers à partir de certaines matières premières telles que la graisse du lait, le lait écrémé, le babeurre, la culture starter et d'autres composants du lait est surtout utilisée dans la production industrielle.

La plus faible teneur en graisse du beurre technologiquement possible s'élève à 610-620 g/kg.

Pour fabriquer des produits avec des teneurs en MG encore plus basses, il faut avoir recours à des technologies particulières et des protéines, des agents épaississants, des émulsifiants et éventuellement ajouter d'autres substances. En principe, la crème acidifiée tout comme la crème douce peuvent être transformées en beurre avec tous les procédés. Pour pouvoir utiliser les avantages du babeurre doux, qui se conserve bien, le beurre est de plus en plus souvent produit selon le procédé NIZO. Dans la phase finale du procédé NIZO, le beurre produit à base de crème douce est transformé dans la baratte en beurre à base de crème acidifiée au moyen de concentrés d'acide lactique et d'arômes. La dénomination de ce beurre est soit «beurre acidifié», «beurre légèrement acidifié». L'avantage de ce procédé est que le babeurre doux qui en résulte peut être nettement mieux exploité que le babeurre acide (fabrication de poudre, boissons au babeurre, lait écrémé).

## Dispositifs de fabrication du beurre conventionnels

Plusieurs dispositifs sont disponibles au sein de la Confédération. La fabrication suit le schéma suivant :



Les dispositifs agréés sont tous composés de :

- au moins une cuve de mélangeage sous agitation recevant la crème de lait
- un homogénéisateur;
- un pasteurisateur-refroidisseur;
- un bac tampon; et
- une barate.

La performance de ces dispositifs peut être améliorée au moyen de pompes entre homogénéisateur et le pasteurisateur et entre le bac tampon et la barate.

Des améliorations sont bien évidemment possibles. En particulier au sein de l'homogénéisateur, il est courant de munir le dispositif d'un régulateur de pression afin de faire varier la pression sur le produit. Des pressions de l'ordre de 10 à 20 bars sont généralement utilisées, même si la pression utilisée par les fabricants est de 15 bars.



[54] **FILLED CREAM, BUTTER-LIKE PRODUCT  
MADE THEREFROM AND METHOD OF  
MANUFACTURING THEM**

[75] Inventor: Glen G. Cramer, New Brighton,  
Minn.

[73] Assignee: Madison Creamery, Inc., St. Paul,  
Minn.

[21] Appl. No.: 128,587

[22] Filed: Mar. 10, 1980

[51] Int. Cl.<sup>3</sup> ..... A23L 1/19; A23D 3/00

[52] U.S. Cl. .... 426/585; 426/586;  
426/604

[58] Field of Search ..... 426/580, 585, 586, 603,  
426/604

[56] References Cited

### U.S. PATENT DOCUMENTS

2,526,302	10/1950	Turgasen .....	426/603
3,266,904	8/1966	Duin et al. ....	426/604
3,314,798	4/1967	Graves .....	426/586
3,505,077	4/1970	Bratland .....	426/417 X
3,519,436	7/1970	Bauer et al. ....	426/603 X
3,746,551	7/1973	McNaught .....	426/603 X
3,840,682	10/1974	Kubota et al. ....	426/602 X
3,922,376	11/1975	Strinning et al. ....	426/603

3,962,464	6/1976	Sozzi .....	426/603 X
4,000,332	12/1976	Strinning et al. ....	426/603
4,051,269	9/1977	Strinning .....	426/603
4,091,121	5/1978	Hawley .....	426/603

### FOREIGN PATENT DOCUMENTS

953601	3/1964	United Kingdom .....	426/604
1066703	4/1967	United Kingdom .....	426/585

*Primary Examiner*—Robert A. Yoncoskie

*Attorney, Agent, or Firm*—Merchant, Gould, Smith,  
Edell, Welter & Schmidt

[57] **ABSTRACT**

A method for producing a solid, butter-like, churned emulsion and the product produced by the method is described. The invention relates to a margarine sometimes called "churned margarine" and contains less than 20% by weight of water dispersed uniformly through a partially hydrogenated vegetable oil fatty phase. Another aspect of the invention relates to a method for preparing a filled cream and the resulting filled cream. The so called "churned margarine" can have low levels of cholesterol and high levels of unsaturation and is produced by churning the filled cream.

**11 Claims, No Drawings**

# FILLED CREAM, BUTTER-LIKE PRODUCT MADE THEREFROM AND METHOD OF MANUFACTURING THEM

## TECHNICAL FIELD

This invention relates to a method for producing a solid, butter-like, churned emulsion and the product produced by this method. An aspect of this invention relates to a type of margarine sometimes called "churned margarine", i.e. a solid emulsion containing less than 20% by weight of water uniformly distributed through a continuous fatty phase containing a major amount of partially hydrogenated vegetable oil, which emulsion is obtained by churning a so-called filled cream made by blending a milky phase with the partially hydrogenated vegetable oil. Still another aspect of this invention relates to a method for making a "filled cream" which is relatively stable at refrigeration temperatures (e.g. 0°-15° C.) and the resulting filled cream. Still another aspect of this invention relates to a churned margarine product having a high level of unsaturation, a low level of cholesterol, but also having many of the physical properties of either batch-churned or continuously churned butter.

## PRIOR ART

Most conventional margarine is made from vegetable oil which has been at least partially hydrogenated and emulsified with mono- and diglycerides, lecithin, and the like. Typically, margarine or similar butter substitutes contain an aqueous phase blended with the vegetable oil or fat phase. To be accurately described as "margarine", such products should contain less than 20% by weight of water.

Although conventional margarine has been widely accepted as a butter substitute, ordinary consumers and margarine experts alike can sense differences in texture and other properties—not only between butter and margarine generally, but even between different types of margarine. In addition, the nutritional content and biological effects of butter and margarine can be significantly different. Some types of margarine contain no protein or carbohydrates, although they may be high in polyunsaturates and extremely low in cholesterol. Butter contains both protein and carbohydrates, but is relatively high in cholesterol and low in polyunsaturated fatty acid residues. According to the U.S. Department of Agriculture Handbook No. 8, butter contains only about two grams of linoleic acid residues per 100 grams of total product or about 2.35 grams of linoleic acid per 100 grams of fatty phase in the butter. Typical margarines, on the other hand, contain 14 grams of this unsaturated acid per 100 grams product or, assuming 85% fat, about 16.4 grams per 100 grams fatty phase. Most of the fats in butter are C<sub>4</sub> through C<sub>24</sub> triglycerides which are substantially saturated, e.g. glyceryl stearate and the like. In addition, because of its method of manufacture, true butter is an extremely "tight" emulsion, i.e. one in which the aqueous phase containing water and milk solids is very finely and very uniformly dispersed through the generally saturated fatty phase. The milk solids in butter help to contribute the distinctive flavor which can be very difficult to match with conventional margarine. When cooled (e.g. to 4°-8° C.) the composition and structure of butter tend to give it a relatively hard character which may be somewhat inconvenient for spreading but which lends itself very conveniently

to modern packaging techniques, wherein a large mass of churned and "worked" butter is formed ("printed") into block-like solids typically weighing from 100 to 500 grams each. (For bakeries and other bulk users of butter, packaging procedures may be quite different, however.) In addition to its hardness at refrigeration temperatures, another property of butter which facilitates its handling and packaging is its waxy character and its slipperiness at the surface.

In the late 1940's, an effort was made by researchers to discover a method for making a butter substitute which would combine some of the advantages of butter with the advantages of margarine and be relatively free of the disadvantages of both. One basic concept developed during this research effort involved the idea of forming an artificial cream containing a fatty phase dispersed in a milky phase. The hope was that the artificial cream could be churned in a manner analogous to a true (dairy) cream until, as in the manufacture of true butter, the fatty phase would "break" or agglomerate, resulting in the formation of macroscopic (e.g. pea-sized) granules which could be "worked" to form a water-in-oil emulsion similar to butter.

It was found that such an artificial cream (known in the art as a "filled cream") could be made in this manner and converted into a butter substitute of the type known as "churned margarine". However, the method steps involved in the formation of the filled cream are complex and difficult to control.

A U.S. Pat. No. 2,526,302, to Turgasen, issued Oct. 17, 1950 is believed to contain a typical disclosure of "churned margarine" and methods for making it. The process described by Turgasen can be briefly summarized as follows:

(a) hydrogenated vegetable oil is mixed with a milk-like phase at moderately elevated temperatures,

(b) the fatty phase (the hydrogenated vegetable oil) is dispersed in the milky phase through the use of steam and pressure followed by a partial vacuum,

(c) the resulting artificial cream is cooled to a temperature below the solidification or congealing temperature of the fatty phase (e.g. to a temperature below 10° C.), and the cooled, filled cream is churned until "break", i.e. until aggregation of the fat globules, resulting in a reversal of phase relationship,

(d) the pea-sized granules obtained after "break" are washed, salted, and worked in the manner of churned butter, thereby obtaining a butter-like product which can be "printed" (run through a block-forming and packaging machine) in a manner similar to true butter.

Despite the fact that the results of Turgasen's research were published in the patent literature in October of 1950, churned margarine made from filled cream appears to have had an almost negligible commercial success, particularly when one considers that churned margarine is potentially far less expensive than true butter and could probably be competitive in cost with conventional margarine. Apparently, Turgasen's work has proved to be difficult to reproduce on a commercial scale, despite efforts by at least one large corporation with expertise in food technology. In relatively recent years, further attempts have been made to produce a well-controlled churned margarine generally along the lines of the Turgasen process. One of the steps taken by various workers in this field has been the stabilization of the filled cream with lipophilic food modifiers or emulsifiers such as those used in the manufacture of conven-

tional margarine, e.g. lecithin and mono- and diglycerides. Still another improvement has involved the use of more sophisticated application of the steam and vacuum treatments, thereby obtaining a more refined oily phase. For example, it has been found that the vacuum treatment can be applied more gradually (e.g. in stages). Further improvements in economics have been made through the careful selection of raw materials for the milky phase of the churned margarine. The milk by-product of batch-churned or continuously-churned butter is sometimes called "buttermilk"—not to be confused with the cultured milk sold to consumers who prefer the distinctive characteristics of this type of milk. In the field of butter manufacture, "buttermilk" is essentially a waste product which contains a relatively small amount of butterfat (typically not more than 1% or, at most, about 1.1% by weight), the butterfat solids being somewhat different from conventional milk solids because of the churning action during butter manufacture. This churning action is believed to break up any fat/protein complexes which tend to occur in natural or whole milk. A typical "buttermilk" contains about 3% by weight of lactose, about 0.3–1% by weight of the churned butterfat (more typically at least 0.5% (by weight), about 0.5 to 1% by weight of ash, and about 2–4% by weight of proteinaceous material. Being substantially a by-product material, most "buttermilk" is dried and sold for use in foods and animal feeds. Accordingly, liquid "buttermilk" from the continuous or batch churns of the butter industry is an economically attractive raw material which helps to keep the cost of churned margarine competitive with conventional margarine. Generally following the principles of churned margarine technology, filled creams of about 30% by weight emulsified fatty phase have been made and converted into a butter-like product on a semi-commercial scale. This butter-like product is initially too soft to be "printed" in the same manner as butter; however, after storage at refrigeration temperatures, some "printing" has been achieved. Unfortunately, the results of "printing" are not uniformly reliable, and some of the product has had to be sold in bulk form. Even more significant, the "break" time of the emulsified filled cream has appeared to be neither consistent nor sufficiently short. Long "break" times in excess of 60 minutes have often been encountered, placing the economics of churned margarine production out of reach. In some instances, the product which "breaks" has lacked the hardness of butter. In other cases, the product has turned rancid in a relatively short time.

In an effort to mitigate these problems, better in-plant humidity control has been used, and churning has been commenced at lower temperatures (as compared to those reported in the Turgasen patent). Despite these modifications and improvements in manufacturing technique, short, consistent "break" times have proved to be elusive, and the rheology of the product obtained after breaking has not been entirely satisfactory for handling and "printing". For example, the product is sometimes too soft and other times lacks the surface slipperiness of butter.

The patent literature relating to the field of margarine manufacture is vast. In addition to the aforementioned Turgasen patent, the following U.S. patents are believed to be representative: U.S. Pat. No. 3,746,551 (McNaught), issued July 17, 1973; U.S. Pat. No. 3,962,464 (Sozzi), issued June 8, 1976; U.S. Pat. No. 4,000,332 (Strinning et al), issued Dec. 28, 1976; U.S.

Pat. No. 4,051,269 (Strinning et al), issued Sept. 27, 1977; U.S. Pat. No. 4,091,121 (Hawley), issued May 23, 1978; U.S. Pat. No. 3,266,904 (Duin et al), issued Aug. 16, 1966; U.S. Pat. No. 3,922,376 (Strinning et al), issued Nov. 25, 1975.

Accordingly, churned margarine appears to have the potential of providing a more butter-like taste and texture as compared to conventional margarine, but commercialization of the churned margarine technology has been hampered by the lack of consistent results on a commercial scale. For churned margarine to challenge conventional margarine effectively, the process for making the filled cream and converting it to agglomerates should preferably provide consistent moisture content below 20% by weight, short, consistent break times (preferably less than 60 minutes), consistent texture and taste, good shelf life, "printability" with conventional "soft" printers and preferably also by "hard" printers, good filled-cream stability (i.e. little or no "pre-churning" or premature agglomeration or breaking of the emulsion), and the ease of handling which comes from slipperiness at the exposed surfaces of the solid emulsion product. It is believed to be particularly difficult to obtain short, consistent break times without running the risk of "pre-churning". Pre-churning or premature agglomeration can result in coating of pipes and coolers—at times even to the point of causing a shut-down in the processing equipment. It is believed that total elimination of emulsifiers from the filled cream increases the risk of pre-churning to levels which are unacceptable if the process of making churned margarine is to be practiced on a commercial scale. On the other hand, an incorrectly selected or incorrectly balanced emulsifier system can have undesirable effects upon the final product and unpredictable effects upon the break time.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been found that a consistently satisfactory solid, butter-like, churned emulsion containing less than 20% by weight of water uniformly distributed through a continuous fatty phase containing a major amount of partially hydrogenated vegetable oil can be obtained by a method comprising the steps of:

(a) forming an emulsified, at least partially pasteurized filled cream of about 25–40% by weight fatty phase content from a mixture comprising the fatty phase, certain emulsifiers compatible with the fatty phase, and a milky phase, the forming step being carried out by

(1) blending the fatty phase, the emulsifiers, and the milky phase at temperatures above the melting point of the fatty phase,

(2) subjecting this blend to generally dry steam under superatmospheric pressure to disperse the fatty phase in the milk and provide a degree of pasteurization, and

(3) subjecting the resulting dispersion to subatmospheric pressure;

(b) churning the emulsified, at least partially pasteurized filled cream until the fatty phase begins to "break" or agglomerate, thereby forming macroscopic agglomerates of a butter-like material; and

(c) forming the agglomerates into a solid, butter-like churned emulsion of the type which has been referred to as "churned margarine".

More consistent results are obtained when the butterfat content of the milky phase is greater than about 1.1% by weight, based on the total weight of this phase. Accordingly, if a low-butterfat milk is used in the process, the



normally preferred approach is to increase the butterfat content with a suitable dairy product. Butter has been found to be unsuitable for this purpose, and cream is vastly preferred. The emulsifiers are added in amounts sufficient to facilitate emulsification of the fatty phase in the milky phase and to maintain the fatty phase in a generally stably emulsified condition without interfering with the ability of the fatty phase to agglomerate and form macroscopic agglomerates after about 8 to 60 minutes of churning. The preferred emulsifiers are lecithin and vegetable fatty acid mono- and diglycerides. Commercial glycerolyses and hydrolyses of fats and oils or other manufacturing techniques tend to produce mono- and diglyceride mixtures which can be used in this invention, but such mixtures are preferably used in combination with a relatively pure monoglyceride of a vegetable fatty acid, e.g. a monoglyceride containing less than about 10% by weight of diglyceride and/or triglyceride contaminants or impurities. The combined amount of the lecithin, monoglyceride, and diglyceride is preferably less than 1 part by weight for each 100 parts by weight of the partially hydrogenated vegetable oil in the fatty phase, and the ratio of the total weight of monoglyceride emulsifier and diglyceride emulsifier to the weight of lecithin emulsifier is preferably less than about 2.5:1, e.g. less than 2:1.

Stated another way, this invention involves a method for making an emulsified filled cream suitable for use in the manufacture of churned margarine. Typical steps in the manufacture of the filled cream itself include:

(a) blending, at about 40°-60° C., about 40 to 70 parts by weight of partially hydrogenated vegetable oil (preferably soybean oil) and an emulsifying amount of an emulsifier system with each 100 parts by weight of the milky phase,

(b) subjecting the resulting blend to generally dry steam under superatmospheric pressure for about 3 to about 5 seconds to disperse the hydrogenated oil in the milky phase, and

(c) subjecting the resulting dispersion to subatmospheric pressure to form the resulting emulsified filled cream. The filled cream is an important intermediate product which can, if necessary, be shipped under appropriate conditions to a facility where churning equipment is available. Preferably, however, the filled cream is churned into the butter-like product within the same production plant.

The churned margarine obtained according to this process can be characterized by its taste and texture (which, according to some observers, is virtually indistinguishable from butter), its relatively high iodine number (level of unsaturation) in comparison to butter, its relatively low cholesterol as compared to butter, its excellent behavior in cooking and baking, its long shelf life, its fatty acid profile (which, of course, is quite different from that of butter), its "printability", and various other desirable properties.

#### DETAILED DESCRIPTION

The broad outline of the process of this invention corresponds substantially to the churned margarine manufacture technique described in the previously-cited Turgasen U.S. Pat. No. 2,526,302. The major departures from the Turgasen technique include the following. First, and perhaps most important, the present invention makes use of an emulsifier system for the filled cream which is finely tuned to achieve a number of objectives, some of which might tend to pull the

skilled technician in opposite directions. For example, "pre-churning" can be avoided by lowering the interfacial tension between the water (milky) phase and the oil phase to a value below 10 dynes per centimeter, as explained by Powrie et al in a chapter entitled "Food Dispersions" from *Principles of Food Science*, Part 1, Food Chemistry, Ed. by O. R. Fennema, Marcel Dekker, Inc., N.Y., 1976, particularly pages 544, 547, and 548. The monoglyceride emulsifiers are particularly effective for this purpose. On the other hand, it has now been found that too low an oil/water interfacial tension can lead to inconsistent and/or unduly long break times. Not only can an excessive break time have a drastically unfavorable effect upon production rate of churned margarine, it can also adversely affect the quality of the product emerging from the churn. Second, it is by no means certain that Turgasen contemplates the conditions and emulsification steps which facilitate making a filled cream from a milky phase and partially hydrogenated soybean oil or fatty phases comprising a major amount of hydrogenated soybean oil. Cottonseed oil has been used as an additive to other oils to promote a decrease in set-up time and to improve handling properties. In the present invention, the use of cottonseed oil as an additive or as the principal component of the oily or fatty phase of the filled cream is optional. Pure or substantially pure partially hydrogenated soybean oil can be utilized if desired. Depending upon one's location with respect to vegetable oil or vegetable fat suppliers, the economics of churned margarine production can favor various types of vegetable oil or fat. In the southern United States, for example, cottonseed oil is more likely to be available from local suppliers. In more northern areas, soybean oil is more available. To have a process suitable for use in major butter and margarine manufacturing centers of the midwestern and northern United States, it may be a practical necessity to design a process effective with the more difficult-to-handle vegetable fats such as hydrogenated soybean oil.

As noted previously, the Turgasen technique has been improved by workers in the field of margarine or butter manufacture. Considerable work has been done with emulsifier systems, albeit with spotty and sometimes unsatisfactory results. The pressurized steam treatment, vacuum treatment, cooling, and churning steps of the Turgasen process have also been worked upon and improved, and, generally speaking, these improvements can be useful and beneficial for optimizing the process and product of this invention, even though they form no part of the invention per se. For example, it has been found that the steam temperature of 250° F. (Example 1 of Turgasen) can be lowered somewhat, so long as the steam remains generally dry and heated to a temperature above 100° C. The time required for the steam treatment is variable only within rather narrow limits. Standard flash pasteurization conditions are generally considered to be 132° C. for 5 seconds. To achieve an adequate kill of microorganisms, it is desirable to approach "flash pasteurization" conditions, at least in duration, if not in temperature. (As noted previously, the temperature can actually be lower than 250° F. or 121° C., if desired). A degree of pasteurization can be achieved with as little as 3 seconds of steam treatment at 100°-125° C. For lower steam temperatures, it can be desirable to increase the duration of steam treatment to 5 seconds or more. Extremely lengthy steam treatments which could denature protein are, of course, to be avoided. So long as the steam temperature and



pressure during the superatmospheric steam treatment is sufficient to achieve dispersion of the oily or fatty phase in the milky phase and provide a degree of pasteurization, however, the conditions generally utilized in the prior art can be considered adequate. The prior art vacuum conditions and cooling conditions can also be utilized, if sufficiently gradual to provide a well-controlled product with adequate butter-like properties. The filled cream is preferably cooled to refrigeration temperatures (e.g. below 10° C.) before churning. Vigorous agitation in the churn up to and beyond "break" is also preferred. For example, it is preferable to continue churning in high gear until the globules or granules are larger than a millimeter or two (referred to by Turgasen as "pea size" granules).

The major focus of this invention relates to the formulation of the filled cream. A filled cream is typically described in terms of its fatty phase content. Thus, a "30% filled cream" comprises 30% by weight of a fatty phase and 70% by weight of an aqueous or milky phase, the fatty phase being emulsified in the milky phase to provide an essentially oil-in-water (O/W) type of emulsion. It is technically possible to practice this invention by preparing a filled cream containing less than 30% by weight hydrogenated vegetable oil. However, such lower-percent filled creams are less desirable economically, since they produce less churned margarine per churning. If the process of this invention is carried out with a continuous churn on a continuous basis, the lower-percent filled creams are less of a disadvantage. Even with a continuous or semi-continuous process, however, the higher-percent filled creams can be economically advantageous. If the fat content is increased beyond 40% by weight, however, the process becomes more difficult to manage.

The fatty phase, the emulsifiers generally associated with the fatty phase, and the milky phase will now be described in greater detail.

#### THE FATTY PHASE

Naturally occurring animal and dairy fats are usually highly saturated and hence have low iodine numbers and a very low content of polyunsaturated and monounsaturated carboxylic acid residues. The naturally occurring carboxylic acids generally have even numbers of carbon atoms and straight aliphatic chains attached to the COOH group. The heaviest concentrations of these naturally occurring aliphatic carboxylic acids occur in the C<sub>4</sub> to C<sub>30</sub> range, with most of the higher carboxylic acids having 24 carbons or less. Much of the texture and other characteristics of naturally occurring oils and fats of the triglyceride type are most commonly affected by the content of C<sub>12</sub> to C<sub>20</sub> straight-chain aliphatic carboxylic acid residues having even numbers of carbon atoms. The most abundant saturated acids are lauric, myristic, palmitic, and stearic. The most common unsaturated acids from fats and oils typically also occur in the C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub> range of carbon atom content and can have from one to three or more double bonds in the aliphatic chain. One common indicator of unsaturation is the presence of C<sub>18</sub> unsaturated fatty acid residues, e.g. oleic acid (which has a 9,10-double bond), linoleic acid (which has 9,10- and 12,13-double bonds), and linolenic acid (which has 9,10-, 12,13-, and 15,16-double bonds).

The degree of unsaturation is an important factor in determining the physical as well as chemical properties of both glycerides (e.g. the triglycerides, which are the typical naturally occurring fats and oils) and the fatty

acid residues obtained from glycerides. The degree of unsaturation of a fat or oil can be measured by the iodine value, which is the number of grams of iodine that combine with 100 grams of fat or oil. The iodine value of the fat of animals is influenced by the animals' diet. Iodine values of beef tallow can be as low as about 30 and are rarely much above 50. For most types of vegetable oil, the iodine value, prior to any hydrogenation, is typically well above 50 or even 80, e.g. 100-145. (Oils occurring in various types of marine life can have high iodine numbers also.) In addition, there can be a striking influence of climate on the level of unsaturation in oils obtained from vegetation or plant sources, whereby the same type of vegetation could produce an oil with an iodine number varying all the way from, say, 85 to as high as 190.

Dairy cattle tend to produce milk with butterfat solids having very low linolenic acid and linoleic acid residue content. According to the U.S. Department of Agriculture Handbook No. 8, butter contains 2 grams of linoleic acid residue per 100 grams of product. Assuming 15 to 20% moisture in the butter, the linoleic acid content would range from about 2.35 to about 2.5 grams per 100 grams of butterfat. As noted previously, conventional margarine is said to contain 14 grams of linoleic acid per 100 grams of product.

A typical analysis of a churned margarine made according to this invention shows the following fatty acid profile:

Fatty Acid	Percent by Weight of Fatty Phase
Myristic	trace
Palmitic	12
Stearic	7
Oleic	67
Linoleic	13.5
Linolenic	0.3

The foregoing percentages are approximations and can vary depending upon the nature and degree of hydrogenation of the vegetable oil used in the process for making the filled cream. By means of thorough hydrogenation, both vegetable and animal oils and fats can be reduced to iodine numbers below 30 and even substantially to zero. However, there is believed to be no advantage in reducing the iodine number of the vegetable fat used in the process of this invention below 50 or even below 60 or 70. Because of the suspected connection between saturated fats and arterial disease, iodine values above 70 are preferred, e.g. 80 or more. At least partial hydrogenation of soybean oil and similar vegetable oils is needed, however, in order to bring the Wiley melting point and the congealing point within the desired range. If the Wiley melting point and the congealing point are too low, the partially hydrogenated material will behave more like an oil than a fat. If, on the other hand, these melting or solidification points are too high, the ultimately obtained churned margarine may be too hard at butter-keeping temperatures and may be difficult to spread when taken directly from the refrigerator. Ideally, a butter substitute product should spread at least as easily as butter when the product is at a temperature of about 5° C. A product which will not spread easily at 10° or 20° C. could be very undesirable. Difficulty in spreading is encountered when the Wiley melting point is 40° C. or higher. Some difficulty may be encountered even with vegetable fat having a Wiley

melting point in the range of 35°–40° C. or even slightly lower. The optimum Wiley melting point appears to be below 33° C., and the optimum congeal point appears to be below 30° C., consistent with the need for sufficient hydrogenation to provide a fat-like material rather than an oil which would be liquid at room temperature, e.g. 20°–25° C.

Partially hydrogenated soybean oil having an iodine number below 85 is particularly preferred for use in this invention. This type of vegetable fat is readily available in a high quality form from a number of suppliers. If desired, the partially hydrogenated soybean oil can be blended with other vegetable oils having similar fatty acid profiles, melting point, congeal points, etc. From the standpoint of economics, such blends preferably comprise a major amount of the hydrogenated soybean oil.

### THE EMULSIFIER SYSTEM

Lecithin combined with the mono- and diglycerides of C<sub>12</sub>–C<sub>22</sub> aliphatic carboxylic or fatty acids makes up an emulsifier system which is commonly used in food technology and oftentimes in the manufacture of margarine. Mono- and diglycerides of both animal and vegetable fatty acids have been used in food technology; however, vegetable fatty acid glycerides are preferred in the context of this invention to insure greater shelf life for the churned margarine product. Some workers in the field prefer to refer to these glycerides as "food conditioners" rather than emulsifiers, due to the variety of effects upon food products resulting from the use of these compounds. Although this invention is not bound by any theory, it is believed that the preferred glycerides do, however, serve an emulsifying function in the manufacture of filled cream and the churned margarine made from the cream. For example, it presently appears that partially hydrogenated soybean oil-based filled creams will "pre-churn" at temperatures below about 10° C. in the absence of any deliberately added emulsifiers. (Natural constituents in the milky phase do contribute some emulsifying effects; however, this invention contemplates the deliberate or intentional addition of emulsifiers.)

As is known in the art, mono- and diglycerides can be obtained from triglyceride starting materials. It is difficult to provide a pure monoglyceride or pure diglyceride from the usual starting materials by conventional techniques. However, the mono- and diglycerides can be separated, e.g. by distillation. As a result, mono/diglyceride mixtures having a monoglyceride content ranging from about 40% or less up to 93 or 95% or more can be obtained through purification or separation techniques which shift the mono- or diglyceride content in one direction or another. A mono/diglyceride mixture containing, for example, less than about 10% of the diglycerides can be considered to behave almost in the manner of a pure monoglyceride. Due to the greater hydrophilic character provided by the two free hydroxyl groups, monoglycerides behave differently as compared to diglycerides or even as compared to mono/diglyceride mixtures containing less than, say, 70% by weight monoglyceride. Even pure monoglyceride, however, may lack sufficient hydrophilic character to dissolve or even disperse readily in water. This lack of easy dispersibility in water is particularly true of monoglycerides of C<sub>18</sub> acids which are mostly or fully saturated. In short, the mono- and diglycerides used in this invention have sufficient lipophilic character to

become associated with the fatty phase of the filled cream. A good way to measure the balance between hydrophilic and lipophilic character for emulsifiers of this type is to determine the HLB value, i.e. the hydrophobe-lipophile balance. Glyceride emulsifiers used in this invention typically have an HLB value below 5 and typically above 1.0, e.g. about 2 to about 4.

Distilled monoglycerides which come close to being pure glyceryl monostearate (e.g. 93% of the monostearate or higher) are commercially available. Because of the distillation step, these monoglycerides tend to be free of some of the usual contaminants, including alkaline catalysts, and may be relatively low in unsaturated fatty acid residues, free glycerin, etc. Typical HLB values for these monoglycerides are less than 4.0 but greater than 3.5. Because of the two free hydroxyls, these monoglycerides tend to form micelles in oil and may also bring about gelation of oil when present in high concentrations. Some of the commercially available materials are sufficiently well hydrogenated to have an iodine value well below that of beef fat. Further hydrogenation or selection of more saturated starting materials can reduce the iodine number below 10 and provide a material with a melting range which is primarily or entirely above 50° C. At 50° C., 0.5% by weight of such monoglyceride emulsifiers have the ability to reduce the interfacial tension of a soybean oil-in-water emulsion by more than 5 dynes per centimeter, e.g. from about 29.5 or 30 dynes per centimeter to 20–25 dynes/cm. The C<sub>18</sub> chain of these glycerides provides adequate oil compatibility, while the two free hydroxyls contribute some affinity for a water phase despite the relative inability of these compounds and mixtures to disperse readily in water. A suitable distilled monoglyceride is available under the commercial designation "RIKEN Type S (V)", available from the Riken Company of Japan. Like other preferred monoglycerides used in this invention, "RIKEN S (V)" comes very close to being a pure glyceryl monostearate obtained from vegetable oil sources. According to product specification, this commercially available emulsifier or food conditioner contains at least 93% by weight of monoglyceride, substantially the balance of the material being diglyceride.

The mono-/diglyceride mixtures preferred for use in this invention are also obtained from vegetable oil sources and are soluble (above their melting points) in vegetable oil. Typical HLB values for these mixtures are lower than for the relatively pure monoglycerides and can approach, for example, 2.5, depending upon the monoglyceride content. If the monoglyceride content is below about 40% by weight, extremely low HLB values are obtained, e.g. below 2.8 or even below 2.5. As the monoglyceride content is increased to 70% by weight or more, the HLB value approaches that of the pure monoglyceride, e.g. 3.5 or higher. The preferred mono/diglyceride mixtures used as a component of the emulsifier system of this invention contain less than 55% total monoglyceride, e.g. 40–52%. With the significant diglyceride content of these mixtures, they tend to help stabilize the filled cream without unduly lengthening the break time. The monoglyceride content, on the other hand, appears to have a more pronounced effect upon break time. For example, if one part per hundred or more of pure monoglyceride were added to the fatty phase of the filled cream, along with any other emulsifiers which might be present, break times would be totally out of reach of commercial practicality, and the



resulting agglomerated material emerging from the churn would bear very little similarity to butter or even conventional margarine. It is considered very surprising that such a small amount of an emulsifier component can have such a drastic effect upon a batch of filled cream.

The iodine value of the mono/diglyceride mixture need not be below that of beef fat or even lard. For example, an iodine value of 60-80 is satisfactory.

Lecithin is well known to food technologists as an edible and digestible surfactant and emulsifier of natural origin. This naturally-occurring emulsifier has been used in the food industry in general and in margarine in particular. Chemically, lecithin is phosphatidylcholine, a mixture of the diglycerides of stearic, palmitic, and oleic acids, linked to the choline ester of phosphoric acid. Commercial grades of lecithin typically contain 2.2% phosphorous. Various commercially available lecithin emulsifiers can be used in this invention, including those obtained from readily available vegetable materials or crops such as soybeans. Naturally-occurring lecithin can include unsaturated C<sub>18</sub> carboxylic acid residues as well as C<sub>20</sub> and C<sub>22</sub> acid residues. Synthetic lecithin has been produced, including synthetic L-alpha-(distearoyl) lecithin and L-alpha-(dipalmitoyl) lecithin. These various lecithins are insoluble in water, but have some hydrophilic character by virtue of the internal salt (choline ester of phosphoric acid) structure, as evidenced by a tendency to swell in water. Typical iodine values for lecithin are in the range of 90-100. To achieve good dispersion or solution of lecithin in vegetable fat, moderately elevated temperatures are preferred.

The amount of total emulsifier system used in the context of this invention (e.g. the amount of a mixture comprising a lecithin component, a mono/diglyceride component, and a relatively pure, e.g. greater than 90%, monoglyceride component) should be carefully controlled. For best results in preparing a stable filled cream with a manageable churn time or break time, the amount of emulsifier system (i.e. deliberately added emulsifiers, exclusive of any naturally-occurring emulsifiers) is less than about 1 part by weight per 100 parts by weight of the partially hydrogenated vegetable oil in the fatty phase. In addition, it is preferred that the ratio of the total weight of monoglyceride emulsifier and diglyceride emulsifier (i.e. mono/diglyceride mixtures, substantially pure monoglyceride, etc.) to the weight of lecithin be less than about 2.5:1. One preferred way to provide these amounts and ratios is to add to each 100 parts by weight of the partially hydrogenated soybean oil the following amounts:

about 0.2 to 0.5 part of the lecithin emulsifier;  
about 0.15 to 0.45 part of a mono/diglyceride mixture comprising mono- and diglycerides of vegetable fatty acids (this mixture preferably has an HLB value in the range of about 2.5 to 3.5 and normally contains at least about 30% by weight of the diglyceride); and

about 0.06-0.3 part of a purified monoglyceride of a vegetable fatty acid, exclusive of any diglyceride contaminant; thus, for example, to determine the amount of a typical commercial "monoglyceride" emulsifier product, one would typically disregard from about 1 to about 10% by weight of the commercial product, this portion being a diglyceride contaminant or the like.

Thus, for example, the weight ratio of the lecithin emulsifier to the mono/diglyceride mixture can range from about 1:1 to 2:1, and the ratio of the lecithin emul-

sifier to the purified monoglyceride can range from about 1:1 to 6:1. Particularly good results can be obtained when the amount of the lecithin emulsifier ranges from about 0.25 to about 0.35 part by weight per 100 parts by weight of the partially hydrogenated soybean oil. Still another way of viewing the ratios between the various types of emulsifiers is to provide that at least about one-third (about 33% by weight) of the emulsifier system will preferably be the lecithin, and the balance of the system will be substantially made up of the mono- and diglycerides. (Again, for the sake of clarity, natural substances present in milk serum or the like are not included in this description of the emulsifier system, since these natural substances-including proteins, phospholipids, and the like-are not deliberately added.) Considering this balance of the emulsifier system, which will typically comprise 67% or less of the total system, the monoglycerides and diglycerides will generally be used in roughly equal amounts with variations from equality possible in either direction for either type of glyceride. As noted previously, the break time or churn time of the emulsion can be particularly sensitive to the level of monoglyceride content, and hence this component of the total system will normally be less than 33% by weight, a typical range being 25-33% by weight. The diglycerides will normally not be introduced into the emulsifier system as purified compounds but rather in the form of the aforementioned mono/diglyceride mixture.

When considering the emulsifier system to consist essentially of lecithin+the mono/diglyceride component+the monoglyceride component, optimum ratios by weight include the following (lecithin: mono/diglyceride:monoglyceride) 6:5:4, 6:4:5, 6:5:5, 6:4:4, 6:5:3, and 6:3:3.

The ratios 6:3:4 and 6:3:5 are normally less preferred, since the relatively higher amount of monoglyceride compared to the mono/diglyceride component can cause the emulsifier system to be too hydrophilic for the purposes of this invention. A lecithin:monoglyceride ratio as high as 6:1 can be used when the amount of the mono/diglyceride mixture is greater than the amount of purified monoglyceride. On the other hand, a 6:4:5 ratio works extremely well in practice, since, for some reason, the mono/diglyceride component is not overpowered by the slightly larger monoglyceride component. Excellent results can also be obtained with the 6:5:4 ratio. Stated another way, assuming at least about 33% by weight of lecithin in the total emulsifier system, about 25-33% by weight of each of the aforementioned two glyceride components (mono/di and purified mono) provides optimum results.

#### THE MILKY PHASE

An objective of the method of this invention is to introduce into the filled cream, and hence the churned margarine, a quantity of natural dairy materials which will help to provide butter-like taste and properties. Among the naturally-occurring materials which may make a contribution to taste and properties are butterfat (sometimes called milkfat) and the diverse group of substances subsumed by the heading "solids-not-fat". Among these non-fat solids are proteins, phospholipids, and carbohydrates. Because of the salt-like structure of some of these materials, there is a significant ash content which typically comprises calcium phosphate. Although this invention is not bound by any theory, it is believed to be important that the fatty solids in the

milky phase be in a stably dispersed, oil-in-water type of state rather than in a continuous phase such as may occur in true butter or in water-in-oil emulsions. It presently appears that the highly-dispersed state of the butterfat in buttermilk (the butter churn by-product) offers some advantages over skim milk and whole milk. It is theorized that the churning of butter, which produces the buttermilk by-product, breaks up the complex protein-fat-phospholipid structure of the tiny, substantially colloidal globules in the cream introduced into a continuous or batch churn for making butter. As a result, the proteins and phospholipids are, it is believed, at least somewhat disassociated from these complexes and are more active or more able to contribute stabilizing effects upon a filled cream of this invention and the resulting churned margarine. Except for this apparent disassociation of the complex solids in buttermilk, this churned by-product is similar to low-fat milk typically containing about 0.3 to about 1% by weight of butterfat. It naturally follows from this that low-fat or even skim milk can be used in the process of this invention, provided the butterfat content is adjusted to more than 1.1% by weight using an appropriate source of dispersed or colloidal butterfat solids, e.g. dairy cream having a butterfat content in excess of 10% by weight, e.g. 30 or 40%. So-called whole milk having a butterfat content in the range of about 3 to about 5% by weight can be used in the process without any adjustment in butterfat content; however, whole milk is more expensive than buttermilk, and, surprisingly, does not provide as good a churned margarine as does buttermilk—perhaps because the globules in whole milk are still in the complexed state, as explained previously. It follows that cream of 10–60% by weight butterfat content could also be used as the sole component of the milky phase but would have the same disadvantages as whole milk.

The amount of milk or milk-like ingredients used to make a filled cream of this invention varies in accordance with several factors. Among these factors is the level of milkfat or butterfat in the principal milk or milk-like ingredient and in any ingredients used to adjust the butterfat level. Another factor is the desired weight ratio of milky phase to oily phase. To form a stable oil-in-water (O/W) emulsion, the amount of aqueous phase (in this case the milky phase) should be large enough to insure that it will be continuous. The literature of emulsion chemistry abounds with examples of oil-in-water emulsions where the amount of oily or fatty phase is actually larger than the amount of water phase, but it presently appears that there is no advantage in attempting to form a filled cream containing more than 50% fatty material. A useful filled cream can be made containing 25% by weight of fatty phase content, but the optimum fatty content appears to be in the range of 30 to 40% by weight. This range of fatty content is economically desirable and can be manageable from the standpoint of pre-churning problems and other handling problems, particularly when the emulsifier system is optimized for HLB value and other factors discussed previously. When using either buttermilk or other low-fat milk to make the filled cream, the preferred weight/weight ratio (buttermilk:hydrogenated vegetable oil) is normally within the range of 1:1 to 2:1, the optimum level tending to fall somewhere within the range of 1.5:1 to about 1.95:1. The amount of 10–60% butterfat cream added to these two ingredients will of course depend upon the butterfat level of the cream. Given most commercially available cream

sources, the amount of cream added will typically be at least 0.3 parts per 100 parts of buttermilk up to about 1 part per 100 parts buttermilk. As a result, the portion of the fatty phase of the ultimately obtained churned margarine product which will comprise butterfat will typically be greater than 1% by weight, preferably in the range of 1.5–5% by weight. It is considered surprising that this relatively small content of butterfat can have such a significant impact upon the properties of the churned margarine. It is also considered advantageous that the amount of butterfat needed to achieve this result is so small, particularly from the standpoint of the resulting low cholesterol and high iodine numbers which characterize churned margarine products of this invention.

#### OTHER INGREDIENTS

As is known in the art, it can be advantageous to add vitamins, preservatives, microorganism cultures (for flavor), other flavoring items such as salt, and the conventional additives used in the margarine industry. Among the useful preservatives are butylated hydroxyanisole, various benzoates, tocopherols, and the like.

The basic process steps of the invention have already been described in some detail. Except for the formation of the filled cream, these processing steps bear some resemblance to techniques used in the butter industry to make butter by a batch or semi-continuous process. It has also been found that the so-called "chilled buttermilk system" described by Robicheaux in U.S. Pat. No. 3,107,740, issued Nov. 5, 1963 is useful in the manufacture of churned margarine, even though the Robicheaux process was originally developed for the butter industry.

The principle and practice of this invention is illustrated in the following non-limiting Examples wherein all parts and percentages are by weight unless otherwise indicated.

#### EXAMPLE 1

The partially hydrogenated soybean oil utilized to make the filled cream was obtained from the Honey-mead Company of Mankato, Minn., U.S. The Wiley melting point of this hydrogenated material was 88° F. The milky phase was obtained by utilizing buttermilk (a churned by-product) of 1.0% butterfat content. The butterfat level was adjusted upwardly with fresh cream varying from 30 to 40% butterfat. The amounts used of these various components are set forth below.

Partially hydrogenated soybean oil:	235 gallons
Buttermilk:	390 gallons
Cream, added to buttermilk:	22 lbs.

The emulsifier system used with the foregoing mixture was added to the hydrogenated soybean oil (i.e. before the addition of the buttermilk and cream) and was made up of the following amounts of lecithin, mono/diglyceride mixture, and distilled monoglyceride of at least 93% monoglyceride content:

Lecithin:	6 lbs.
Mono/diglyceride mixture (ATMUL 86K, registered trademark of ICI Americas Inc. for mono- and	

-continued

diglycerides with 0.02% butylated hydroxy anisole and 0.01% citric acid added as preservatives, flash point and fire point above 300° F.; melting point, approximately 117° F.; iodine value, approximately 70; total monoglycerides, alpha and beta forms, approximately 48%; HLB value, 2.8; free glycerine, less than 1.5%; free fatty acid, less than 1%; and water, less than 0.5%); Distilled monoglycerides ("RIKEN", type S[V], trade designation for vegetable oil-based monoglyceride containing at least 93% monoglyceride content and an iodine value less than 2);

4 lbs.

5 lbs.

The saturated fat index (SFI) of the partially hydrogenated soybean oil was

10° C. (50° F.):

28-30

21° C. (70° F.):

17.5 minimum

33° C. (92° F.):

3.5 maximum

45

Sodium hydroxide was added to raise the pH of the milky phase in the conventional manner.

A filled cream was made from the foregoing ingredients by first stirring the ingredients together at 46°-60° C. (without necessarily achieving any complete dispersion) and subjecting the resulting blend to steam followed by vacuum and cooling, as in the aforementioned Turgasen U.S. Pat. No. 2,526,302. The temperature of the dry steam was 220° F., and the steam was under 25 lbs. per square inch of pressure. The mixture was subjected to this steam treatment for 4.5 to 5 seconds, followed by release of the pressure in a reduced pressure zone. The resulting well-dispersed product was further treated in a second reduced pressure zone and then cooled very gradually to 46°-48° F. (7.5°-9° C.) for churning, although cooling to 42°-43° F. was also used successfully. The churn was run in high gear (i.e. at 28 revolutions per minute) until "break", which occurred 48 minutes after commencement of the churning. The high gear churning was continued after break until the granules reached pea size. The granules were then

treated according to the aforementioned "chilled buttermilk system". The chilled product was tempered at refrigeration temperatures for two days at 40° F. before "printing". The product printed very well. Its initial and final moisture content are reported in the first Table of data in Example 2.

## EXAMPLE 2

The purpose of this Example was to investigate the effect of various emulsifier systems upon moisture content and "break" time. In all of the following Tests, the partially hydrogenated soybean oil of Example 1 was utilized. The buttermilk combined with the partially hydrogenated soybean oil contained 0.9 to 1.0% butterfat. In all of the Tests, the amount of partially hydrogenated soybean oil per batch was 235 gallons, the amount of buttermilk was 390 gallons, and NaOH was used to adjust the pH in the usual manner. The temperature of the filled cream entering the churn is normally kept within the range of 46°-48° F. (7.5°-9° C.); however, in Tests A-L this temperature was 42°-43° F. (5.5°-6° C.). The steam treatment in each Test was 4.5 seconds/220° F. (105° C.). Initial moisture content was above 13% but below 16%. Additional moisture (from sprayed buttermilk) was worked into the product, so that the final moisture content was consistently above 15% but below 19%.

## EFFECT OF EMULSIFIER SYSTEM ON CHURN TIME

Test	Added Cream, lbs.	Percent Butterfat	Added Lecithin, lbs.	Added Mono/Diglyceride Mixture, lbs.	Added Mono-glyceride, lbs.	Churn Time, Minutes	Moisture, initial %	Moisture, Final %
Example 1	22	40	6	4	5	48	14.4	16.5
A	17	40	6	3	3	25	14.2	16.4
B	17	40	6	5	3	33	15.3	17.8
C	17	40	6	5	3	32	14.3	17.9
D	15	43	6	6	1	11	13.8	15.3
E	16	40	6	7	1	9	14.3	16.5
F	16	40	6	8	1	10	14.0	16.9
G	16/11.5	43/56	6	5	5	89	14.4	16.6
H	24	56	6	6	5	63	14.6	16.5
I	24	56	6	5	4	49	15.0	—
J	24	56	6	5	3	54	14.6	16.5
K	24	56	6	6	3	36	15.1	16.6
L	24	56	6	5	4	45	15.3	16.5

Assuming for the sake of simplicity that the monoglyceride component is virtually pure monoglyceride and the mono/diglyceride mixture contains at least 40 wt.-% monoglyceride, the combined diglyceride and monoglyceride amounts vs. churn time would be as follows:

Test	Diglyceride		Combined Monoglyceride		Break Time
	lbs.	phr*	lbs.	phr*	
Ex. 1	2.4	0.13	6.6	0.37	48
A	1.8	0.10	4.2	0.24	25
B	3	0.17	5	0.28	33
C	3	0.17	5	0.28	32
D	3.6	0.20	3.4	0.19	11
E	4.2	0.23	3.8	0.22	9
F	4.8	0.27	4.2	0.24	10
G	3	0.17	7	0.40	89
H	3.6	0.20	7.4	0.42	63
I	3	0.17	6	0.34	49
J	3	0.17	5	0.28	54
K	3.6	0.20	5.4	0.31	36



-continued

Test	Diglyceride		Combined Monoglyceride		Break Time
	lbs.	phr*	lbs.	phr*	
L	3	0.17	6	0.34	45

\*parts per 100, based on 100 parts hydrogenated soybean oil.

Thus, the optimum range of total monoglyceride content appears to be about 0.25 (preferably 0.28) to about 0.4 phr, and the optimum diglyceride content appears to be somewhere within the range of about 0.1 to about 0.3 phr. Both of these ranges assume a lecithin content of 0.34 phr. Accordingly, the total emulsifier system, including lecithin, would amount to less than 1.5 phr and normally less than 1.0 phr, since the ideal break time is in the range of 25-50 minutes. The optimum total of the monoglycerides and diglycerides would then be less than 0.5 phr.

What is claimed is:

1. In a method for producing a solid, butter-like, churned emulsion containing less than about 20% by weight of water distributed through a continuous fatty phase, comprising the steps of

(a) preparing a mixture comprising vegetable fat and milk,

(b) subjecting the mixture resulting from step (a) to steam under superatmospheric pressure to disperse the vegetable fat in the milk followed by subjecting said dispersion to subatmospheric pressure to form an emulsified filled cream, and

(c) cooling the filled cream to a temperature below the solidification temperature of the vegetable fat, and churning the cooled, filled cream in a churning zone until the dispersed vegetable fat begins to agglomerate, thereby forming macroscopic agglomerates of a butter-like material and forming said agglomerates into said solid butter-like emulsion;

the improvement which comprises:

controlling the timing of the forming of said agglomerates to a duration within the range of 8 to 60 minutes by including within said filled cream a combination of emulsifiers which comprises, per 100 parts by weight of said vegetable fat, about 0.2-0.5 part of a lecithin emulsifier, about 0.15-0.45 part of a mono-diglyceride mixture comprising mono and diglycerides of C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> vegetable fatty acids, said mixture having an HLB value in the range of about 2.5-3.5 and containing at least about 30% by weight of diglyceride, and about 0.06-0.3 part of a purified monoglyceride of a C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> vegetable fatty acid, exclusive of any diglyceride contaminant thereof.

2. A method according to claim 1 wherein the milk used in said step (a) comprises the milk by-product of

butter manufacture having a measurable butterfat content not exceeding about 1% by weight.

3. A method according to claim 1 wherein said vegetable fat is hydrogenated soybean oil having an iodine number above 50 and below about 85.

4. A method according to claim 1 wherein the weight ratio of said lecithin emulsifier to said monodiglyceride mixture ranges from about 1:1 to 2:1 and the ratio of lecithin emulsifier to said purified monoglyceride is about 1:1 to 6:1.

5. A method according to claim 4 wherein the amount of said lecithin emulsifier ranges from about 0.25 to about 0.35 part by weight per 100 parts by weight of said partially hydrogenated soybean oil.

6. A method according to claim 1 wherein the HLB value of said monoglyceride emulsifier and said mixed mono and diglyceride emulsifier is less than about 5.

7. The solid, butter-like product made according to the process of claim 1.

8. In a method for making a filled cream, suitable for use in the manufacture of a solid, butter-like, churned emulsion, comprising the steps of:

(a) preparing a mixture comprising vegetable fat and milk, and

(b) subjecting the mixture resulting from step (a) to steam under superatmospheric pressure to disperse the vegetable fat in the milk followed by subjecting said dispersion to subatmospheric pressure to form an emulsified filled cream, wherein the improvement comprises:

preparing said filled cream of such stability that agglomeration of said cream can be effected in not greater than 60 minutes of churning, said preparing being carried out by including in said filled cream a combination of emulsifiers which comprises, per 100 parts by weight of said vegetable fat, about 0.2-0.5 part of a lecithin emulsifier, about 0.15-0.45 part of a mono-diglyceride mixture comprising mono and diglycerides of C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> vegetable fatty acids, said mixture having an HLB value in the range of about 2.5-3.5 and containing at least about 30% by weight of diglyceride, and

about 0.06-0.3 part of a purified monoglyceride of a C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> vegetable fatty acid, exclusive of any diglyceride contaminant thereof.

9. A filled cream made according to the process of claim 8.

10. A method according to claim 8 wherein said filled cream is made into a solid, butter-like product by:

(c) churning said filled cream in a churning zone at least until its emulsified state breaks, 25-50 minutes after commencement of churning, and

(d) obtaining said solid, butter-like product from said churning zone.

11. A method according to claim 10 wherein the lecithin emulsifier is obtained from soybeans.

\* \* \* \* \*

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

## BREVET D'INVENTION

P.V. n° 145.559

Classification internationale :

N° 1.573.970

23 c 15/00



**Procédé de préparation d'un produit alimentaire à partir de crème provenant du lait de vache.**

M. IVAN TAGE HENRY OLSSON résidant en Suède.

**Demandé le 27 mars 1968, à 13<sup>h</sup> 48<sup>m</sup>, à Paris.**

Délivré par arrêté du 2 juin 1969.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 28 du 11 juillet 1969.)

(Demande de brevet déposée en Suède le 31 mars 1967, sous le n° 4.448/1967, au nom du demandeur.)

A une température donnée, le beurre obtenu par barattage de la crème provenant du lait de vache varie suivant le fourrage donné aux vaches, étant donné que la nature de ce fourrage a une influence sur la composition des matières grasses du lait. C'est ainsi qu'en été, lorsque les vaches sont au pré, le beurre est en général relativement mou, tandis que, au cours de la période où les vaches sont à l'étable, ce beurre est relativement ferme, bien qu'il soit encore possible de faire varier sa consistance dans une certaine mesure à l'aide d'un traitement spécial de la crème. En général, le beurre d'été présente une consistance qui permet de l'étendre à une température de 10 à 15 °C, mais le beurre d'hiver est en général encore trop dur à cette température pour être facilement étendu. Cependant, dans les ménages, on préfère conserver le beurre dans des réfrigérateurs; ainsi le beurre d'été, à la température de 6 à 8 °C du réfrigérateur, et le beurre d'hiver, à un degré encore plus élevé, sont trop durs et ne peuvent être étendus de façon satisfaisante. Par refroidissement à basse température du beurre d'été, puis par travail dans un mélangeur après l'avoir fait fondre à environ 5 °C, il est possible de préparer un beurre que l'on peut étendre à la température du réfrigérateur; ce procédé est cependant complexe et peu économique.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet un procédé de fabrication d'un produit alimentaire dont la matière première est constituée pour la plus grande partie par de la crème et qui est baratté de la même façon que dans la fabrication du beurre; ce produit est destiné à être utilisé de la même façon que le beurre, mais, à température donnée, on peut l'étendre plus facilement que du beurre obtenu par barattage exclusivement de la même sorte de crème; ce produit alimentaire se conserve en outre mieux que le beurre et en toute objectivité on peut à peine faire la différence avec

du beurre ordinaire en ce qui concerne son apparence, sa texture, son odeur et son goût.

Le procédé conforme à l'invention consiste à mélanger avec la crème à baratter, et à baratter avec celle-ci, une huile végétale raffinée à base de triglycérides, de préférence de l'huile de soja, dans une proportion égale ou supérieure à 5 %, de préférence comprise entre 15 et 25 % et au plus égale à 30 %, par rapport à la teneur en matières grasses du produit que l'on obtient par barattage du mélange.

La description suivante d'un exemple donné à titre non limitatif a uniquement pour but de bien faire comprendre comment la présente invention peut être mise en pratique.

On remplit une cuve de fabrication de beurre d'un modèle courant en laiterie avec de la crème à laquelle on a mélangé de l'huile de soja raffinée dans une proportion égale à environ 20 % de la teneur en matières grasses du produit alimentaire que l'on obtient en barattant le mélange de la même façon que l'on baratte dans cette cuve du beurre à partir de la même sorte de crème. Ce produit obtenu s'étend facilement à une température de 6 à 8 °C et il présente les mêmes apparences, texture, odeur et goût que du beurre baratté de la même façon exclusivement à partir de la même sorte de crème. On constate aussi que sa durée de conservation est beaucoup plus importante que celle d'un tel beurre; on pense que cette conservation est due au fait que l'huile végétale que l'on mélange avec la crème contient des tocophérols et peut-être aussi d'autres substances qui, dans l'environnement prédominant du produit préparé conformément à la présente invention, agissent comme anti-oxydants naturels. On peut appliquer le procédé de l'invention d'abord au barattage d'une crème acidifiée en milieu bactériologique, puis ensuite au barattage d'une crème acidifiée en milieu chimique ou non acidifiée, avec, avant barattage, mélange à la crème

d'une quantité importante d'une huile végétale raffinée, ainsi qu'il a été indiqué plus haut.

#### RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet un procédé de fabrication d'un produit alimentaire dont la matière première est constituée pour la plus grande partie par de la crème provenant du lait de vache et qui est baratté de la même façon que dans la fabrication du beurre, ce produit étant destiné à être utilisé de la même façon que le beurre, mais pouvant, à température donnée, être étendu plus facilement que du beurre obtenu par barattage exclusivement de la même sorte de crème, ce produit alimentaire se conservant en outre mieux que le beurre, ce procédé consistant à mélanger avec la

crème à baratter, et à barrater avec celle-ci, une huile végétale raffinée à base de triglycérides dans une proportion comprise entre 5 % et 30 % par rapport à la teneur en matières grasses du produit que l'on obtient par barattage du mélange; ce procédé peut en outre présenter les particularités suivantes :

1° On mélange l'huile à la crème dans une proportion de 15 à 25 % par rapport à ladite teneur;

2° L'huile que l'on ajoute à la crème est une huile de soja;

3° On ajoute l'huile de soja à la crème dans une proportion d'environ 20 % par rapport à ladite teneur.

IVAN TAGE HENRY OLSSON



# Instructions aux candidats

## DEUXIÈME ÉPREUVE ÉCRITE

Dans cette épreuve, le candidat doit supposer qu'il a reçu de son client le courrier annexé au sujet, qui comporte la description d'un problème relatif à la validité, à la contrefaçon et/ou à la procédure de délivrance d'un brevet applicable au territoire français, ainsi qu'une copie au moins partielle de ce brevet, le cas échéant, des renseignements et/ou documents reflétant l'état de la technique le plus pertinent et des agissements contestés dont le client a connaissance à l'égard du brevet en question.

Le candidat doit accepter les faits exposés dans le sujet de l'épreuve et fonder ses réponses sur ces faits. Il décide sous sa propre responsabilité s'il fait usage de ces faits, et dans quelle mesure. Le candidat doit admettre que l'état de la technique, dans le domaine spécifique de l'invention qui fait l'objet du brevet précédemment évoqué, est effectivement celui qui est indiqué dans le sujet et/ou les documents annexes, et que cet état de la technique, le cas échéant complété des connaissances générales nécessaires sur lesquelles il pourrait s'appuyer de façon implicite, est exhaustif.

Il est demandé au candidat de rédiger, sous la forme d'une consultation, un avis sur le problème soumis par son client, en y incluant l'indication de toutes solutions et procédures qu'il pourrait recommander à ce dernier.

Le candidat devra, dans la rédaction de cet avis, identifier de façon complète et non ambiguë les bases factuelles et juridiques de ses conclusions, veiller à exposer clairement le raisonnement qui l'y conduit, et évaluer l'efficacité prévisible de chacune des voies et/ou possibilités de solution qu'il aura envisagée, en les hiérarchisant par degré de pertinence et d'efficacité, afin d'aider son client dans sa prise de décision.

Pour des raisons d'efficacité de rédaction et de lisibilité de cette consultation, il est recommandé au candidat d'éviter de recopier de longs extraits des documents annexés au sujet ou de textes législatifs ou réglementaires, les éléments de fait ou de droit nécessaires à la compréhension de l'argumentation étant de préférence identifiés par localisation des pages et paragraphes pertinents de ces documents et par référence aux numéros des articles applicables.

*Examen de Qualification Français*  
*Session 2023 - Mention brevet d'invention*

*Sujet de Chimie - Deuxième épreuve écrite*

*Durée : 5 heures*

**Début du sujet**

- [1] La société NAIVE dont le siège est situé à PARIS, vous contacte car elle a reçu récemment une lettre de mise en demeure de la société ANTIBIOS SA, à propos d'un produit AMOX pour lequel elle envisage la commercialisation.
- [2] Le responsable est serein car le brevet EP2910344 cité dans cette lettre a été étudié et considéré comme non valable par son service de développement.
- [3] De plus, il n'a encore rien commercialisé mais seulement annoncé le lancement de son produit AMOX en France, en Italie et en Allemagne et demandé le prix en France auprès du Comité économique des produits de santé (CEPS).
- [4] Lors d'une réunion, il vous donne les informations suivantes :
- [5] Le lancement a été annoncé pour août 2023 en France, en Italie et en Allemagne.
- [6] Le produit est fabriqué en Inde.
- [7] L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est une AMM obtenue par une procédure communautaire.
- [8] Seuls les lots pour les études nécessaires à l'obtention de l'AMM ont été importés en France, les autres lots étant stockés à Malte dans l'attente du lancement.
- [9] Néanmoins il vous précise que lesdits lots produits pour les études nécessaires à l'obtention de l'AMM, qui sont encore disponibles, seront commercialisés lors du lancement.
- [10] Il vous communique le brevet et 3 documents d'art antérieur D1\_Jalal, D2\_FR2620332A1 et D3\_EP0330284A2 qui ont conduit son service de

développement à considérer que le brevet EP2910344 n'était pas valable et que rien ne s'opposait au lancement de son produit AMOX.

[11] Il vous communique également la composition du produit AMOX qu'il s'apprête à commercialiser :

Le produit est un comprimé à désintégration et dissolution rapides.

Ingrédients	Pourcentage
<b>Granulés</b>	
Amoxicilline trihydratée	85
Cellulose dispersible dans l'eau	3
<b>Excipients pour le comprimé</b>	
Goût Orange	1.6
Saccharine	1
Starch X 500	4
Polyvinyl pyrrolidone réticulée	4
Stéarate de magnésium	1,4

[12] Selon vos premières vérifications en réunion sur les bases de données, le brevet EP2910344 est validé en France, en Italie et en Allemagne et les annuités sont régulièrement payées.

[13] A l'issue de la réunion, votre client vous demande s'il doit répondre à la lettre de mise en demeure, quels sont les risques pour la France, l'Italie et l'Allemagne et ce qu'il peut faire pour sécuriser ses lancements.

[14] Il vous interroge également sur les possibilités que pourraient avoir la société ANTIBIOS de renforcer sa position.

***Vous répondrez aux questions de votre client en structurant votre réponse selon le plan ci-après.***

**I      Analyse de la contrefaçon et des risques associés      environ 8 points**

Donnez votre analyse complète sur la matérialité et les éventuels actes de contrefaçon actuels ou à venir dont pourrait être accusée la société NAIVE et citez les bases légales sur lesquelles vous fondez vos réponses.

**II      Analyse de la validité      environ 8 points**

Sur la base des informations à votre disposition, vous effectuerez une analyse de la validité de l'objet des revendications du brevet *EP2910344B1 (nouveau et activité inventive)*.

Il conviendra également d'analyser les moyens à la disposition du titulaire pour éventuellement renforcer sa position.

**III – Actions judiciaires et évaluation des sanctions potentielles      environ 4 points**

- a) Détaillez à votre client quels sont les risques pour la France, l'Italie et l'Allemagne. Notamment, détaillez les actions possibles qui pourraient être engagées à l'encontre de la société NAIVE et les sanctions possibles qui pourraient être prononcées et ce devant les différentes juridictions devant lesquelles la société ANTIBIOS pourrait agir et citez les bases légales sur lesquelles vous fondez vos réponses.
- b) Listez les actions possibles qui peuvent être engagées par la société NAIVE à l'encontre du brevet EP2910344 et ce devant les différentes juridictions devant lesquelles la société NAIVE pourrait agir et citez les bases légales sur lesquelles vous fondez vos réponses.
- c) Formulez vos recommandations à la société NAIVE sur une éventuelle réponse à la lettre de mise en demeure.

- d) Formulez vos recommandations à la société NAIVE pour sécuriser son lancement.

***Pièces jointes :***

EP2910344B1 (9 pages)°

D1-Jalal-J. pl Pharmaceutical Sciences Vol. 61, No. 9, September 1972 (3 pages)

D2-FR2620332 (12 pages)

D3-EP0330284 (7 pages)

***Fin du sujet***



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) **EP 2 910 344 B1**

**PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention  
of the grant of the patent:  
**16.04.2012 Bulletin 2012/16**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/16**, A61K 9/20

(21) Application number: **06929241.4**

(86) International application number:  
**PCT/EP2006/003250**

(22) Date of filing: **19.06.2006**

(87) International publication number:  
**WO2007/001114 (15.01.2007 Gazette 2007/02)**

**(54) GRANULATE FOR THE PREPARATION OF FAST-DISINTEGRATING AND FAST-DISSOLVING  
COMPOSITIONS CONTAINING A HIGH AMOUNT OF DRUG**

GRANULATE FÜR DIE VORBEREITUNG VON SCHNELLZERFALLENDE UND  
SCHNELLLESENDEZUBEREITUNGEN MIT HOHEM ANTEIL AN WIRKSTOFF

GRANULES DESTINES A LA PREPARATION DE COMPOSITIONS A HAUT POUVOIR DE  
DESINTEGRATION ET DE DISSOLUTION, A TENEUR ELEVEE EN MEDICAMENT

(84) Designated Contracting States:  
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR**

(56) References cited:  
**EP-A- 0 330 284  
FR-A- 2 318 621**

(30) Priority: **03.07.2005 EP 05201829  
20.12.2005 US 1170421**

(43) Date of publication of application:  
**28.04.2008 Bulletin 2008/17**

(73) Proprietor: **ANTIBIOS SA (NL)**

(72) Inventors:

**DUPONT LEON  
MARTIN François**

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

**EP 2 910 344B1**

## Description

[0001] The present invention relates to a granulate, containing an active ingredient, having a solubility in water of 1: >10, in admixture with a water dispersible cellulose, and fast-disintegrating and fast-dissolving compositions, containing the said granulate.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] It is well-known that for an effective treatment of diseases high doses of drugs and especially of antimicrobial compounds may have to be administered. In addition thereto there is a need to reduce the dosing frequency from 4 or 3 times daily to twice or once daily in order to increase patient compliance. The daily dose of a drug may thus be divided over 1 or 2 instead of 3 or 4 doses, which means that the amount of drug per dosage-form has to be increased. Some drugs, depending on their potency and pharmacokinetic properties can be suitably incorporated in so-called modified-release preparations. Other drugs, such as e.g. amoxicillin, appear to provide the best bioavailability when incorporated in compositions having an immediate release of the active ingredient only (Scand. J. Gastroenterol. (1996) 31(1), pages 49-53). Since it is not convenient for a patient to take at the same time two or more small preparations containing the same medicament instead of one large preparation, especially not for the elderly who normally have to take multiple medications, there always has been a need for such easily swallowable dosage-forms, containing a maximum amount of drug and a minimum amount of excipients and still having the desired fast-disintegrating and fast-dissolving properties. Numerous attempts to realise such dosage-forms have been undertaken since the seventies, but as it appeared the compositions and manufacturing methods developed were applicable to certain selected drugs only.

[0003] A formulation technique which is generally applicable to different drugs, having a solubility in water of less than 10% is disclosed in EP-0330284-B. The drug is blended with 20-100 wt% of a cellulose product, which is micro-crystalline cellulose, microfine cellulose or a mixture thereof, and granulated with an aqueous solution, containing up to 0.5 wt% of a wet granulation binding agent, all percentages based on the weight of the active ingredient. After drying and sieving the granules they may be blended with suitable excipients, such as disintegrants, lubricants and flavours, to obtain fast-disintegrating tablets.

[0004] The problem to be solved by the present invention was to provide a composition or manufacturing method, which would be generally applicable to all kinds of active ingredients having a solubility in water of less than 10%, in order to obtain fast-disintegrating and fast-dissolving compositions, containing a high amount of the active ingredient, while using conventional production equipment.

## SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] The object of the present invention is to provide a granulate, containing an active ingredient, having a solubility in water of 1:>10, in admixture with  $\leq 15$  wt%, most preferably 2-5 wt%, of a water dispersible cellulose, the percentage based on the weight of the said granulate. In particular, the invention relates to a granulate for the preparation of fast-disintegrating and fast-dissolving compositions, containing an active ingredient, having a solubility in water of 1:>10, in admixture with a water dispersible cellulose, which is a mixture of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose, **characterised in that** the water dispersible cellulose is present in an amount of  $\leq 15$  wt%, the percentage based on the weight of the granulate. Preferably, the granulate contains 2-5 wt% of the water dispersible cellulose. Preferably, the water dispersible cellulose contains 10.5-11.5% of sodium carboxymethyl cellulose.

[0006] Another object of the present invention is to provide fast-disintegrating and fast-dissolving compositions, containing the said granulate. In particular, the invention relates to a fast-disintegrating and fast-dissolving composition, containing at least one granulate according to the invention in admixture with a first disintegrant and a second disintegrant and further pharmaceutically acceptable excipients, and optionally a drug or a compound, enhancing the activity of the active ingredient incorporated in the granulate. Preferably, one or more of the granulates according to the invention are present in a total amount of  $\geq 80$  wt%, in admixture with 2-8 wt% of a first disintegrant and 2-8 wt% of a second disintegrant, the percentages based on the weight of the composition, and the first disintegrant and the second disintegrant are present in a ratio of 1:1. Preferably, the first disintegrant is microcrystalline cellulose, microfine cellulose or a mixture thereof and the second disintegrant is starch or a starch derivative, cross-linked polyvinylpyrrolidone or low-substituted hydroxypropyl cellulose

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0007] It has now been found that by making a blend of an active ingredient, having a solubility in water of 1:>10, in admixture with  $\leq 15$  wt% of a water dispersible cellulose, the percentage based on the weight of the granulate, granulating the blend with water or an aqueous solution and subsequent drying of the wet granulate a granulate is obtained which can be advantageously used for the preparation of fast-disintegrating and fast-dissolving compositions.

**[0008]** The water dispersible cellulose to be used is a mixture of microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, e.g. in the U.S. Pharmacopoeia/National Formulary. Microcrystalline cellulose is a partially purified depolymerised form of  $\alpha$ -cellulose and is obtained by treating pulps derived from fibrous plant material with dilute mineral acid solutions. The acid preferentially attacks the less ordered or amorphous regions of the cellulose polymer chain, thereby exposing and freeing the crystalline sites which form cellulose crystallite aggregates. The reaction mixture is washed to remove the degraded byproducts, the resulting wet-cake freed of water and spray-dried to form dry porous particles having a broad size distribution. Microcrystalline cellulose is a white, odorless, tasteless, relatively free-flowing powder, insoluble in water, organic solvents, dilute alkalis and dilute acids. It finds wide use as a pharmaceutical excipient, viz. as a binder/ diluent in the manufacture of tablets by direct compression and wet granulation, as a tablet disintegrant, as a tablet glidant/ anti-adherent and as a capsule diluent. Microcrystalline cellulose is commercially available in different particle size grades with different properties, e.g. Avicel® PH 101 and 102. Carboxymethyl cellulose sodium is prepared by the action of sodium monochloro acetate on alkalised cellulose. It is a white to faintly yellow, colorless, hygroscopic powder or granular material and is commercially available in a number of different grades with respect to degree of substitution, viscosity, particle size etc.. It is well-known as a suspending and/or viscosity increasing agent and a wet granulation binding agent. The cross-linked product finds use as a tablet disintegrant. The water dispersible celluloses are colloidal forms of microcrystalline cellulose, prepared by chemical depolymerisation of highly purified wood pulp, the original crystalline areas of the fibres being combined with sodium carboxymethyl cellulose and spray-dried. These also find wide use as a pharmaceutical and cosmetic excipient, viz as an oil-in-water emulsifier, an emulsion or foam stabilising agent, as a suspending agent in pharmaceutical suspensions (ready-made as well as reconstitutable suspension) and as a thickening agent. The water dispersible celluloses are also regarded as excellent excipients in compositions, which are prepared by wet granulation and subsequent extrusion and spheronisation, because the sodium carboxymethyl cellulose component improves the binding properties and the plasticity of the mass to be extruded. The water dispersible celluloses thus can be advantageously used in the preparation of compositions having a sustained-release of the active ingredient. Four types of the said celluloses have been marketed under the trade names Avicel® RC-501 (containing 9-10% of sodium carboxymethyl cellulose), Avicel® RC-581 (containing 10.5-11.5% of sodium carboxymethyl cellulose), Avicel® RC-591 (containing 10.5-11.5% of sodium carboxymethyl cellulose) and Avicel® CL-611 (containing 14.5-15.5% of sodium carboxymethyl cellulose). All types are hygroscopic powders, which are insoluble in organic solvents and dilute acids, and partially soluble in both dilute alkali and water (due to the sodium carboxymethyl cellulose component). In view of the above-mentioned properties, it is surprising that all four types may be used to prepare the granulate according to the invention, which allows for the preparation of fast-disintegrating compositions, having a fast release of the active ingredient. Of the above-mentioned grades preferably the Avicel® RC 581 type is used and most advantageously the Avicel® RC 591 type is incorporated in the granulate. The water dispersible celluloses can be used in an amount up to  $\leq 15$  wt% based on the weight of the granulate, but preferably the said cellulose is used in a concentration of between 1 and 7.5 wt% and more advantageously in a concentration ranging from 2 to 5 wt%, all percentages based on the weight of the granulate. Surprisingly, in the present inventors' experience the preparation of a granulate out of an active ingredient and corresponding amounts of microcrystalline cellulose or sodium carboxymethyl cellulose respectively, did not result in fast-disintegrating and fast-dissolving compositions.

**[0009]** The active ingredients, to be incorporated in the granulate, have a solubility in water of  $1:>10$  at room temperature, but preferably the solubility is  $1:\geq 100$ . Advantageously the active ingredient is a drug which has to be administered in a high doses to be effective. Examples of such drugs are antimicrobial compounds in general, selected from the group of beta-lactam compounds, such as the penicillins (amoxicillin, ampicillin) and cephalosporins (cefactor); the group of macrolides, such as erythromycin and josamycin; the group of sulphonamides, such as sulphamethoxazole; the group of hydroxyquinolones and quinolones, such as ciprofloxacin; the group of imidazoles and nitroimidazoles, such as metronidazole and tinidazole; and various other compounds, such as nalidixic acid and nitrofurantoin. However other drugs, not belonging to the antimicrobial compounds, can also be successfully granulated according to the present invention: antacids, such as hydrotalcite, analgesic and anti-inflammatory drugs, such as ibuprofen, acetaminophen and acetylsalicylic acid, antidiabetic agents, such as tolbutamide, antimalarials, such as amodiaquine hydrochloride, tuberculostatics and tuberculocides, such as rifampicin, anticonvulsants; such as carbamazepine, and dopaminergic agents, such as levodopa. Alternatively the active ingredient is a non-drug, but a compound which is able to enhance the efficacy of a drug if co-administered (either simultaneously or consecutively) with it. An example thereof is a beta-lactamase inhibitor, such as clavulanic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which showed a significantly improvement of the efficacy of a beta-lactam antibiotic compound. The high active ingredient content of the granulate also allows for combining active ingredients, such as drugs, in the same granulate, if no objections as to incompatibilities arise.

**[0010]** The granulates according to the present invention are prepared according to conventional wet granulation methods. Preferably the active ingredient and water dispersible cellulose are blended in a suitable mixer, which may be a planetary mixer, a high shear or a high speed mixer. Mixing times depend on the specific apparatus used. Thereafter water or an aqueous solution is added until the material is sufficiently moistened. This may be done in the mixer used for blending the components or alternatively the powder blend may be transferred to a fluidised bed granulator, wherein the aqueous solution is sprayed onto the materials. The amount of water used may range from 20 to 30 wt%, based on the weight of the granulate. After partial drying the wet mass is passed through a first screen and subsequently further dried in



a fluidized bed dryer at an air inlet temperature of between 40 and 60°C. After drying the granules until the required free moisture content, these are passed through a second screen. Alternatively the wet mass is transferred to a fluidized bed dryer without wet screening. After drying the granules are passed through a first and a second screen and optionally a third screen respectively.

**[0011]** Whereas many of the above-mentioned active ingredients have unsatisfactory flow-properties, the granulates according to the invention have sufficient to good flow properties. Due to a good bulk volume and a proper Hausner ratio they can be easily processed into compositions. Disintegration and dissolution behaviour of the granulates are also satisfactory.

**[0012]** The granulates according to the invention are very versatile in their applications. Optionally after addition of suitable excipients, such as lubricants, flow-promoters, anti-adherents, etc., the granulates can be filled into capsules or sachets. The compositions, based on the above granulate, preferably contain the granulate in an amount of  $\geq 80$  wt% in order to obtain high-dosed compositions. However, due to the high active ingredient content and limited number of excipients required for obtaining fast-disintegrating and fast-dissolving compositions, blending of a granulate containing a particular active ingredient with another active ingredient external to the granulate can be very favourable in case a combination of drugs or a combination of a drug and a compound enhancing the drug's activity is to be considered. It goes without saying that the granulate can also be incorporated in a dosage-form together with a greater part of excipients. This might be very favourable in case taste-masking of an active ingredient is required.

**[0013]** In order to prepare fast-disintegrating and fast-dissolving compositions, containing a high amount of drug, the granulate is advantageously blended with a first disintegrant and a second disintegrant. The first disintegrant is preferably a cellulose product, which is microcrystalline cellulose (Avicel® PH- 101, Avicel® PH 102), microfine cellulose or a mixture thereof. The second disintegrant may be starch, such as Starch-X 1500®, or a starch derivative, such as sodium starch glycolate, but is preferably selected from the group of superdisintegrants, such as cross-linked polyvinylpyrrolidone and low-substituted hydroxypropyl cellulose. Both the first and the second disintegrant are advantageously added in an amount ranging from about 2, e.g. 1.5 wt%, to 8 wt%, more preferably 3-6 wt%, the percentage based on the weight of the composition. The ratio of the amount of the first and the second disintegrant in the composition may range from  $<4:1$  to  $1:4$ , but preferably is  $1:1$ . The compositions may additionally contain flavours, sweetening agents, such as saccharinic acid, the sodium salt thereof or aspartame, lubricants, such as colloidal silicon dioxide, stearic acid or a salt thereof, but preferably such excipients are added in an amount of less than 4 wt%, the percentage based on the weight of the composition.

**[0014]** Alternatively, fast-disintegrating and fast-dissolving compositions can be prepared out of two granulates, containing a different active ingredient. It can also be advantageous to prepare a granulate out of some of the excipients to be added to the granulate according to the invention. E.g. by means of dry granulating methods a granulate can be advantageously prepared out of the flavours, sweetening agents and one or both of the disintegrants. Optionally the granulate can be blended with a drug or a compound which enhances the activity of the active ingredient incorporated in the granulate, such as a beta-lactamase inhibitor in case the intra-granular active ingredient is a beta-lactam compound.

**[0015]** By fast disintegration is meant a disintegration time in water of room temperature (20°C) of less than 2 minutes and preferably less than one minute. For the assessment thereof the method according to the European Pharmacopoeia is used however with a further modification of the movement (22 mm instead of 55 mm), simulating a users' situation. Fast dissolution is to be considered as  $>95\%$  of the drug dissolved in a suitable dissolution medium, e.g. as prescribed in the U.S. Pharmacopoeia 1995 for each particular drug, of 37°C after 30 minutes. Preferably 90% of the drug has been dissolved after 10 minutes (same conditions).

**[0016]** The compositions according to the present invention show many advantages. In a bioequivalence study an amoxicillin- and a cefaclor-containing tablet according to the present invention, either taken as such or after prior dispersal in water, have proved to be equivalent to commercially available compositions. By using the high-dosed granulate a considerable reduction of the volume of the dosage-form has been achieved. The reduced size is desirable both from a manufacturing and handling standpoint and a patient acceptability standpoint. The advantages thereof are manifold: a patient can more easily swallow a tablet composition, as a consequence of which patient compliance will be increased. Due to the reduction of the amount of excipients to be used, the new compositions also have advantages both from an economical point of view, such as considerable savings on production costs and a reduction of packaging materials, and from an environmental point of view, such as a reduction of waste from e.g. aluminum and polyvinyl-chloride, which packaging materials cannot be recycled.

**[0017]** The following examples further illustrate the invention.

#### EXAMPLES

##### Example 1

**[0018]** 970 g of cefaclor (as monohydrate) and 30 g of dispersible cellulose (Avicel®RC591) were mixed for 5 minutes in a planetary mixer. Gradually about 320 ml of water was added to this blend and mixing was continued for another 5 minutes. The wet granulate was dried in a fluidised bed dryer at an air inlet temperature of 50 °C and subsequently sieved through a 1.00 mm and 0.630 mm screen respectively.

Example 2

[0019] 864 g of the granulate obtained according to example 1 was mixed with 98 g of a mixture of microcrystalline cellulose and cross-linked polyvinylpyrrolidone (1:1), flavours and sweetening agents in a TURBULA-mixer for 10 minutes. After a lubricant was added mixing was continued for another 3 minutes and the mixture was compressed into tablets, having a mean weight of 625 mg.

[0020] The tablets obtained had the following characteristics:

Friability	<0.01%
Hardness	6.9 kP
Mean tablet weight	627 mg
Disintegration time (in water of 20°C)	22 seconds
Dissolution	98% cefaclor dissolved after 10 minutes
	99% cefaclor dissolved after 30 minutes

Example 3

[0021]

Cefaclor monohydrate	524.0 mg
dispersible cellulose (Avicel®RC591)	15.7 mg
microcrystalline cellulose	13.5 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	13.5 mg
flavour	9.1 mg
sweetening agent	9.1 mg
lubricants	9.2 mg

[0022] A granulate and tablets were prepared out of the above components according to the methods described in examples 1 and 2. The tablets so obtained had the following characteristics:

Friability	<0.01%
Hardness	7.4 kP
Mean tablet weight	597 mg
Disintegration time (in water of 20°C)	100 seconds
Dissolution	92 % cefaclor dissolved after 10 minutes
	96 % cefaclor dissolved after 30 minutes

Example 4

[0023]

Amoxicillin (as trihydrate)	86.9 %
dispersible cellulose (Avicel®RC591)	2.6 %
cross-linked polyvinylpyrrolidone	3.8 %
microcrystalline cellulose	3.8 %
flavours	1.6 %
sweetening agent	1.0 %
lubricant	0.4 %

[0024] A granulate and tablets were prepared out of the above components according to the methods described in examples 1 and 2. The tablets obtained in this way had the following characteristics:

disintegration time (in water of 20° C)	48-50 seconds
Dissolution	98.5% of amoxicillin dissolved after 30 minutes

(continued)

Mean tablet weight	1330 mg
Hardness	20kP
Friability	<0.01%

Example 5

**[0025]** A granulate and tablets were prepared according to the methods described in examples 1 and 2 out of the same components as mentioned in example 4, but amoxicillin trihydrate was also substituted by another drug selected from ampicillin anhydrate, acetaminophen, sulphamethoxazole, ibuprofen and ciprofloxacin. The tablets obtained in this way had the following characteristics:

drug	hardness(kP)	disintegration time in water of 20°C(s)	dissolution (% after 10 minutes)	disssolution (% after 30 minutes)
amoxicillin trihydrate	7.5	45	92.0	97.2
ampicillin anhydrate	7.1	41	86.7	97.2
acetaminophen	3.7	25	93.7	102.0
sulphamethoxazole	7.3	36	66.9	86.2 (after 20 minutes)
ibuprofen	5.5	54	98.0	101.8
ciprofloxacin	6.0	32	95.9	99.3
Note: the dissolution of all tablets, except for the amoxicillin-containing ones, was assessed according to the methods described in the USP '95.				

Example 6

**[0026]** Like in example 5 a granulate and tablets were prepared according to the methods described in examples 1 and 2 out of the same components as mentioned in example 4, but amoxicillin trihydrate was also substituted by another drug selected from ampicillin anhydrate, sulphamethoxazole, erythromycin ethyl succinate and ciprofloxacin. The tablets obtained in this way had the following characteristics:

drug	hardness (kP)	disintegration time in water of 20°C(s)	hardness (kP)	disintegration time in water of 20°C(s)
amoxicillin trihydrate	10.4	47	14.7	47
ampicillin anhydrate	10.6	40	15.4	59
sulphamethoxazole	10.1	57	13.8	66
erythromycin ethyl succinate	10.6	67	13.9	111
ciprofloxacin	9.1	34	14.1	65

Example 7

**[0027]** A granulate and tablets were prepared according to the methods described in examples 1 and 2 out of the components as mentioned in example 4. but another type of dispersible cellulose was used. The tablets obtained in this way had the following characteristics:

type of dispersible cellulose	hardness (kP)	disintegration time in water of 20°C (s)
Avicel® RC-591	20	48-50
Avicel® RC-501	6.8	77
Avicel® CL-611	6.4	93

**[0028]** These results show that the type of dispersible cellulose used, and in particular the % of sodium carboxymethylcellulose, significantly impacts the disintegration time, the best results being obtained with Avicel® RC-591.

5 Example 8

**[0029]** A granulate and tablets were prepared according to the methods described in examples 1 and 2 out of the components as mentioned in example 4, but the ratio of amoxicillin trihydrate and dispersible cellulose (Avicel® RC-591) in the granulate was varied. The tablets so obtained had the following characteristics:

10

15

<u>ratio amoxicillin trihydrate/ dispersible cellulose (Avicel® RC-591)</u>	<u>hardness (kP)</u>	<u>disintegration time in water of 20°C (s)</u>
95/5	7.3	77
92.5/7.5	7.1	87
85/15	6.5	127

Example 9

20

**[0030]**

25

granulate (= amoxicillin trihydrate/ dispersible cellulose (Avicel®RC591) 95/5)	84.1 %
cross-linked polyvinyl pyrrolidone	6.3 %
microcrystalline cellulose	6.3 %
flavours	1.6 %/0
sweetening agent	1.0 %/0
lubricant	0.7 %

30

**[0031]** A granulate and tablets were prepared according to the methods described in examples 1 and 2 out of the above components. The tablets so obtained had the following characteristics:

35

<u>hardness (kP)</u>	<u>disintegration time in water of 20°C (s)</u>
7	52-56
11	56-61
18	58-62

## Claims

1. Granulate for the preparation of fast-disintegrating and fast-dissolving compositions, containing an active ingredient, having a solubility in water of  $1:>10$ , in admixture with a water dispersible cellulose, which is a mixture of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose, **characterised in that** the water dispersible cellulose is present in an amount of  $\leq 15$  wt%, the percentage based on the weight of the granulate.
2. Granulate according to claim 1, **characterised in that** it contains 2-5 wt% of the water dispersible cellulose.
3. Granulate according to claim 1 or claim 2, **characterised in that** the water dispersible cellulose contains 10.5-11.5% of sodium carboxymethyl cellulose.
4. Fast-disintegrating and fast-dissolving composition, containing at least one granulate according to any one of claims 1-3 in admixture with a first disintegrant and a second disintegrant and further pharmaceutically acceptable excipients, and optionally a drug or a compound, enhancing the activity of the active ingredient incorporated in the granulate.
5. Composition according to claim 4, **characterised in that** one or more of the granulates according to any one of claims 1-3 are present in a total amount of  $\geq 80$  wt%, in admixture with 2-8 wt% of a first disintegrant and 2-8 wt% of a second disintegrant, the percentages based on the weight of the composition, and the first disintegrant and the second disintegrant are present in a ratio of 1:1.
6. Composition according to claim 5, **characterised in that** the first disintegrant is microcrystalline cellulose, microfine cellulose or a mixture thereof and the second disintegrant is starch or a starch derivative, cross-linked polyvinylpyrrolidone or low-substituted hydroxypropyl cellulose.

## Patentansprüche

1. Granulat zur Herstellung von schnell zerfallenden und sich schnell auflösenden Zusammensetzungen, die einen Wirkstoff, der in Wasser eine Löslichkeit von  $1:>10$  aufweist, zusammen mit einer in Wasser dispergierbaren Zellulose, die eine Mischung aus mikrokristalline Zellulose und Natriumcarboxymethyl-Zellulose ist, enthalten, **dadurch gekennzeichnet, dass** die in Wasser dispergierbare Zellulose in einer Menge  $\leq 15$  Gew.-% vorliegt, wobei die Prozentzahlen auf das Gewicht des Granulats bezogen sind.
2. Granulat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** es 2-5 Gew.-% der in Wasser dispergierbaren Zellulose enthält.
3. Granulat nach Anspruch 1 or Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die in Wasser dispergierbare Zellulose 10.5-11.5% Natriumcarboxymethyl-Zellulose enthält.
4. Schnell zerfallende und sich schnell auflösende Zusammensetzung enthaltend mindestens ein Granulat nach einem der Ansprüche 1-3 zusammen mit einem ersten Sprengmittel und einem zweiten Sprengmittel und weiteren pharmazeutisch annehmbaren Trägern und gegebenenfalls ein Arzneimittel oder eine Verbindung, das bzw. Die die Aktivität des in das Granulat eingearbeiteten Wirkstoffs erhöht.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das bzw. Die Granulat€ nach einem der Ansprüche 1-5 in einer Menge von  $\geq 80$  Gew.-% zusammen mit 2-8 Gew.-% des ersten Sprengmittels und 2-8 Gew.-% des zweiten Sprengmittels vorliegen, wobei die Prozentzahlen auf das Gewicht der Zusammensetzung bezogen sind, und das erste Sprengmittel und das zweite Sprengmittel in einem Verhältnis von 1:1 vorliegen.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** das erste Sprengmittel mikrokristalline Zellulose, mikrofeine Zellulose oder ein Gemisch daraus ist und das zweite Sprengmittel Stärke oder ein Stärke-derivat, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon oder niedrig-substituierte Hydroxypropyl-Zellulose ist.

## Revendications

1. Granulé destiné à la préparation de compositions à désintégration rapide et à dissolution rapide, contenant un ingrédient actif, ayant une solubilité dans l'eau de  $1:>10$ , en mélange avec une cellulose dispersible dans l'eau qui est un mélange d'une cellulose microcristalline et de carboxyméthylcellulose sodique, **caractérisé en ce que** la cellulose dispersible dans l'eau est présente en une quantité de  $\leq 15\%$  en poids, le pourcentage étant basé sur le poids du granulé.

2. Granulé suivant la revendication 1, **caractérisé en ce** qu'il contient 2 à 5% en poids de cellulose dispersible dans l'eau.

3. Granulé suivant la revendication 1 ou la revendication 2, **caractérisé en ce que** la cellulose dispersible dans l'eau contient 10,5-11,5% de carboxyméthylcellulose sodique.

4. Composition à désintégration rapide et à dissolution rapide, contenant au moins un granulé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, en mélange avec un premier désintégrant et un deuxième désintégrant et des excipients pharmaceutiquement acceptables et, facultativement, un médicament ou un composé, augmentant l'activité de l'ingrédient actif incorporé au granulé.

5. Composition suivant la revendication 4, **caractérisée en ce** qu'un ou plusieurs des granulés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3 sont présents en une quantité totale de  $\geq 80\%$  en poids. en mélange avec 2 à 8% en poids d'un premier désintégrant et 2 à 8% en poids d'un deuxième désintégrant, les pourcentages étant basés sur le poids de la composition, et le premier désintégrant et le deuxième désintégrant sont présents en un rapport de 1:1.

6. Composition suivant la revendication 5, **caractérisée en ce que** le premier désintégrant est la cellulose microcristalline, la cellulose microfine ou un mélange de celles-ci et **en ce que** le deuxième désintégrant est l'amidon ou un dérivé de l'amidon, la polyvinylpyrrolidone réticulée ou l'hydroxypropyl-cellulose faiblement substituée.

## Tablet Granulations Composed of Spherical-Shaped Particles

IBRAHIM M. JALAL, HENRY J. MALINOWSKI, and WILLIAM E. SMITH<sup>▲</sup>

**Abstract** □ A novel pelletizing process, spheronization, was used to prepare spherical particles for use in tablet compression. Di-basic calcium phosphate, acetaminophen, magnesium hydroxide, and sulfadiazine granulations were prepared and compressed into acceptable tablets. Tests showed that the spheronizing process resulted in an improved granulation flow rate and narrow particle-size distribution as compared to a conventionally processed wet granulation. Granulation reproducibility and change of size distribution with processing time were also studied. Tablets were compressed from all granulations, and hardness and disintegration times were determined.

**Keyphrases** □ Spheronization--preparation of spherical particles for tablet compression, compared to conventional wet granulation method □ Granulation--effect of spheronization on flow rate and particle-size distribution, compared to conventional wet method □ Tablet granulations--spheronization method compared to conventional wet granulation, hardness, disintegration times

Spherical particles formed using pelletizing equipment<sup>1</sup>, described by Conine and Hadley (1) and Reynolds (2), afford several possible advantages over conventional wet granulations. This process of spheronizing, they reported, should result in faster drying times, shorter and less complex processing, minimal dust and cross-contamination, and optimal flow rate.

In the early stages of investigating the properties of these spherical particles, it was observed that spheres could be prepared using only 10-20% inactive ingredients. Obviously, this process might present advantages in preparing granulations for large dose medications.

This report compares data obtained from a wet granulation of a common tablet diluent, dibasic calcium phosphate, by conventional and pelletizing techniques. In addition, three different granulations consisting of 95% active ingredient and 5 % binder were prepared and evaluated. Tablets were compressed from both conventional and pelletized granulations and compared with respect to hardness and disintegration properties.

Previous work (3, 4) showed microcrystalline cellulose to be an acceptable binder for the wet granulation process. Tablets compressed from granules containing microcrystalline cellulose binder exhibit acceptable disintegration characteristics without addition of a disintegrating agent. Microcrystalline cellulose as a dry binder for tablets was investigated in detail by Fox *et al.* (4) and Shangraw *et al.* (5).

### EXPERIMENTAL

**Materials**—Microcrystalline cellulose<sup>2</sup>, dibasic calcium phosphate<sup>3</sup>, magnesium hydroxide NF<sup>3</sup>, sulfadiazine USP<sup>4</sup>, acetaminophen NF<sup>5</sup>, acetaminophen NF micropowder<sup>6</sup>, and magnesium stearate USP<sup>7</sup> were used.

**Manufacturing and Testing Procedures**—The binder (microcrystalline cellulose) and active ingredient (or placebo diluent) were combined in a blender<sup>8</sup>. Purified water was added until the material was sufficiently wetted. The amount used was held constant for each particular formulation.

For the conventionally processed wet granulations, the wet mass, 500-600 ml. of water/kg. of dry granulation, was passed through an 8-mesh screen, spread on trays, and dried overnight at 40°. The dried granulations were forced through a 12-mesh screen and, in the case of sulfadiazine only, lubricated with 1 % magnesium stearate. Approximately 500 tablets of each were compressed on the single-punch tablet press<sup>9</sup> using 0.8-cm. (0.33-in.) standard concave punches.

The granulations to be pelletized were blended, wetted with purified water (400-500 ml./kg. of dry ingredients), passed through the extruder equipped with either 0.5- or 1.0-mm. screens, and transferred to the Marumerizer for 60 sec. The resulting spheres were dried (lubricated in the case of sulfadiazine only) and compressed into tablets as already described.

Tests performed on the dried, unlubricated granulations included the following: flow rate, using 500 g. of granulation allowed to pass through the standard funnel described in Table I; sieve analysis utilizing a sieve shaker<sup>10</sup>, number six setting, for 5 min. with a 200-g. sample size; and final moisture content, determined on a moisture determination balance<sup>11</sup> (5.5-w. lamp setting for 15 min. with standard 10-g. sample). All tests were performed in triplicate and showed reasonable reproducibility.

Hardness and disintegration time of the resulting tablets were determined; the reported values represent an average of tests on three and six tablets, respectively.

### RESULTS AND DISCUSSION

Spherical particles and tablets from pelletized material were successfully prepared containing 95% dibasic calcium phosphate, magnesium hydroxide, sulfadiazine, or acetaminophen. All of the granulations were also prepared by the conventional wet granulation process, and a comparison of the results showed that pelletizing increased flow rate from 38 to 102% and provided a narrower particle-size distribution and much less fines. Up to 80% of a pelletized granulation may be contained in one sieve fraction (Table I).

Since 1.0-mm. screens were used in the extruder, it would be expected that, with the pelletized granulations, the 16-20-mesh

<sup>1</sup> Extruder type EXDS-60 and Marumerizer type Q-230, available from Elanco Products Co., a division of Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind.

<sup>2</sup> Avicel RC-501, FMC Corp., Marcus Hook, Pa.

<sup>3</sup> Mallinckrodt Chemical Works, Jersey City, N. J.

<sup>4</sup> American Cyanamid Co., Pearl River, N. Y.

<sup>5</sup> Amend Drug and Chemical Co., New York, N. Y.

<sup>6</sup> S. B. Penick and Co., New York, N. Y.

<sup>7</sup> Ruger Chemical Co., Irvington, N. Y.

<sup>8</sup> Erweka KU1, Chemical and Pharmaceutical Industry Co., Inc., New York, N. Y.

<sup>9</sup> Stokes model E.

<sup>10</sup> Cenco-Meinzner, Central Scientific Co., Chicago, Ill.

<sup>11</sup> Model 6010, Ohaus Scale Corp., Union, N. J.



Table I-Properties of Granulations and Tablets Prepared by Conventional (CWG) versus Pelletizing (P) Wet Granulation Techniques<sup>a</sup>

Test	Dibasic -Calcium Phosphate- CWG P		-Magnesium Hydroxide- CWG P		-Sulfadiazine <sup>b</sup> - CWG P		-Acetaminophen- CWG P	
Sieve analysis, % w/w <sup>c</sup>								
8 mesh	0.0	6.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.4
8-16 mesh	37.5	35.1	30.8	0.1	21.6	2.2	23.7	0.5
16-20 mesh	19.7	46.1	22.3	38.9	23.7	76.3	29.0	15.7
20-40 mesh	19.0	12.0	30.3	60.4	24.6	21.1	23.9	81.6
40-80 mesh	10.0	0.1	12.7	0.5	14.8	0.3	12.9	1.7
80-100 mesh	1.6	0.0	0.6	0.0	2.8	0.0	1.6	0.0
>100 mesh	12.2	0.7	3.3	0.0	12.6	0.0	8.9	0.0
Flow rate <sup>d</sup> , g./sec.	14.3	24.5	13.4	19.7	8.2	16.6	13.1	18.1
Tablet hardness, kg. <sup>e</sup>	7.8	7.0	9.5	5.0	9.0	3.5	7.0	5.5
Disintegration time, min <sup>f</sup>	1.0	1.0	0.8	0.3	3.5	6.5	1.3	1.5

<sup>a</sup> Process conditions for all runs: extruder speed, 50 r.p.m.; Marumerizer speed, 1000 r.p.m.; residence time of segments for spheronizing, 60 sec.; final water content, 1-1.5 %; binder, 5% Avicel RC 501; and extruder screen, 1.0 mm. <sup>b</sup> 1% magnesium stearate USP. <sup>c</sup> U. S. Standard sieves, rated 2.38 mm. (8), 1.19 mm. (16), 0.84 mm. (20), 0.42 mm. (40), 0.177 mm. (80), and 0.149 mm. (100), respectively. <sup>d</sup> Grams of granulation per second flowing through 1.27-cm. (0.5-in.) diameter orifice of a conical funnel. (A flow rate of 10.0 g./sec. was considered the minimum acceptable rate.) <sup>e</sup> Stokes hardness tester. <sup>f</sup> USP Vanderkamp apparatus.

Table II-Reproducibility of Granulations and Tablets Prepared by Conventional (CWG) versus Pelletizing (P) Wet Granulation Techniques<sup>a</sup>

Test	Dibasic Calcium Phosphate				Magnesium Hydroxide			
	CWG	CWG	P	P	CWG	CWG	P	P
Sieve analysis, % w/w <sup>b</sup>								
8 mesh	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8-16 mesh	41.5	37.5	3.0	3.8	26.5	30.8	0.3	0.1
16-20 mesh	18.4	19.7	79.6	77.0	22.9	2.3	24.7	38.9
20-40 mesh	19.7	19.0	17.3	19.2	31.6	30.3	72.8	60.4
40-80 mesh	10.7	10.0	0.0	0.1	12.7	12.7	2.1	0.5
80-100 mesh	1.4	1.6	0.0	0.0	1.0	0.6	0.1	0.0
>100 mesh	8.3	12.2	0.0	0.0	5.3	3.3	0.0	0.0
Flow rate <sup>c</sup> , g./sec.	16.1	14.3	22.1	25.5	12.5	13.4	20.8	19.7
Tablet hardness, kg. <sup>d</sup>	7.8	7.8	7.8	7.0	10.5	9.5	5.0	5.0
Disintegration time, min. <sup>e</sup>	1.0	1.0	0.5	1.0	0.5	0.8	0.3	0.3

<sup>a</sup> Process conditions for all runs: binder, 5% Avicel RC 501; extruder speed, 50 r.p.m.; Marumerizer speed, 1000 r.p.m.; residence time of segments for spheronizing, 60 sec.; final water content, 1-1.5%; and extruder screen, 1.0 mm. <sup>b</sup> U. S. Standard sieves, rated 2.38 mm. (8), 1.19 mm. (16), 0.84 mm. (20), 0.42 mm. (40), 0.177 mm. (80), and 0.149 mm. (100), respectively. <sup>c</sup> Grams of granulation per second flowing through a 1.27-cm. (0.5-in.) diameter orifice of a conical stainless steel funnel. (A rate of 10.0 g./sec. was considered the minimum acceptable value.) <sup>d</sup> Stokes hardness tester. <sup>e</sup> USP Vanderkamp apparatus.

fraction would contain the largest percentage of particles. This was true for the dibasic calcium phosphate and sulfadiazine pelletized granulations, whereas the magnesium hydroxide and acetaminophen pelletized granulations had the largest percentage of particles on the next smaller size sieve fraction, which is somewhat smaller than the screen size used in the extruder.

Table II shows the reproducible size distribution and minimal amount of fines that may be expected from replicate pelletizing experiments. These preliminary trials indicate that this technique may provide an efficient, rapid process for preparing tablet granu-

lations of large dose medicinals, which frequently require special processing and compacting equipment to provide acceptable tablets. The spheronizing step also gives evidence of affording a more convenient way of lubricating the granulation because lubricant may be added into the Marumerizer immediately after formation of the spheres. Pelletizing of materials may also provide an advantage in reduced drying time requirements. The materials used in this study were dried to a water content of 1.0-1.5% in 6-7 hr. of heating at an oven temperature of 40°, compared to 18 hr. for conventional wet granulation. In addition, the cake formed is easily broken without use of granulating equipment.

The Marumerizer utilizes screens with openings varying from 0.5 to 3.0 mm. While little data have been accumulated using the largest size, all results seem to indicate that pelletized granulations can be prepared in which 95% or more of the particles, by weight, occur in two consecutive sieve fractions. Table III shows the effect of residence time in the Marumerizer on size distribution. These sizes appear to be characteristic for a particular screen size over a wide variety of conditions and for a variety of active ingredients.

These preliminary studies will be expanded to determine the process variables that are significant in forming pelletized spheres suitable for tableting, capsule filling, or coating and to propose control tests that are meaningful in relation to providing products with desirable drug availability.

## REFERENCES

- (1) J. W. Copine and H. R. Hadley, *Drug Cosmet. Ind.*, 106, 38 (1970).

Table III-Change of Size Distribution with Residence Time in the Marumerizer, Percent by Weight<sup>a</sup>

Sieve Fraction <sup>b</sup>	1 Minute	2 Minutes	5 Minutes
12-16	0.08	0.09	0.17
16-20	0.08	0.18	0.42
20-30	1.43	1.40	1.60
30-40	27.37	36.39	50.97
40-60	67.58	59.02	43.79
60-80	2.84	2.26	2.00
80-100	0.30	0.40	0.70
>100	0.30	0.26	0.25
Flow rate, g./sec.	23.3	23.3	23.3

<sup>a</sup> Process conditions: acetaminophen micropowder, 95%; Avicel RC-501, 5%; final moisture content, 1.5 %; extruder screen, 0.5 mm.; extruder speed, 50 r.p.m.; and Marumerizer speed, 1200 r.p.m. <sup>b</sup> U. S. Standard sieves.



- (2) A. D. Reynolds, *Mfg. Chem. Aerosol News*, **41**, 40(1970).  
(3) H. J. Malinowski, M.S. thesis, Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, Pa., 1971.  
(4) D. C. Fox, M. D. Richman, G. E. Reier, and R. F. Shangraw, *Drug Cosmet. Ind.*, **92**, 161(1963).  
(5) G. E. Reier and R. F. Shangraw, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 510 (1966).

#### ACKNOWLEDGMENTS AND ADDRESSES

Received January 31, 1972, from the *Department of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA 19104*  
Accepted for publication May 12, 1972.

▲ To whom inquiries should be directed.

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

**2 620 332**

(21) N° d'enregistrement national :

**88 11790**

(51) Int Cl• : A 61 K 9/16.

(12)

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

(22) Date de dépôt : 9 septembre 1988.

(30) Priorité : US, 11 septembre 1987, n° 95.498.

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 11 du 17 mars  
1989.

(60) Références à d'autres documents nationaux

(71) Demandeur(s) : *E.R. SQUIBB & SONS INC..*  
*Société constituée sous les lois de l'Etat de*  
*Delaware. — US.*(72) Inventeur(s) : John Russell Howard ; Anne Marie De-  
largy.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : **Cabinet William J. Rezac.**

(54) Composition pharmaceutique à forte teneur en médicament, et procédé pour la préparer.

(57) Composition pharmaceutique sous la forme de perles préparées par une technique d'extrusion-sphéronisation et contenant plus de 80% en poids de médicament, moins de 15 % en poids de liant-plastifiant non lipophile, tel que la cellulose microcristalline, pour donner la plasticité nécessaire au traitement, un excipient à base d'amidon tel que le glycolate d'amidon sodique ou l'amidon pré-gélatinisé pour réguler la répartition de l'eau et du liquide et empêcher ainsi une agglomération pendant le traitement, et un liant soluble dans l'eau tel que la gélatine hydrolysée pour rendre les perles finales moins friables. Pendant le traitement, on ajoute un agent de granulation tel qu'un mélange d'éthanol et d'eau pour améliorer les propriétés du mélange et maîtriser le processus de sphéronisation. Un procédé de préparation des perles est également décrit.

Le médicament peut être l'érythromycine ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A FORTE TENEUR EN MEDICAMENT,  
ET PROCEDE POUR LA PREPARER

La présente invention concerne une composition pharmaceutique sous la forme de perles ou de sphéroïdes, qui contiennent plus de 80 % en poids de médicament et qui sont préparés par un procédé perfectionné d'"extrusion-sphéronisation".

L'extrusion-sphéronisation est une technique relativement complexe utilisée pour la préparation de produits pharmaceutiques sous la forme de perles ou de sphéroïdes (0,5 à 1,5 mm de diamètre). Le procédé de fabrication consiste à mélanger à sec le médicament et des excipients, à granuler la masse à l'état humide (aqueux ou non aqueux), à extruder à travers une grille dont les pores ont une grosseur bien définie, et à "sphéroniser". Pendant le processus d'extrusion, la masse humide est formée et tassée en cordons cylindriques. Pour obtenir des sphères, on place ces cordons cylindriques dans un "sphéroniseur", qui est tout simplement un appareil contenant un disque tournant. Les cordons cylindriques se brisent sous l'effet du disque tournant, et les petits cordons se transforment en sphères, par un effet de roulage-liage.

On admet, que pour pouvoir subir ce processus, le mélange de médicament et d'excipients doit faire preuve d'un haut degré de plasticité afin de permettre au processus d'extrusion et de sphéronisation (déformation) d'avoir lieu. Pour obtenir la plasticité voulue, on ajoute au mélange de l'Avicel (cellulose microcristalline, combinée ou non avec de la carboxyméthylcellulose sodique). De plus, le liquide utilisé pour la formation de la masse humide augmente la plasticité du mélange ; plus la masse est humide, plus le mélange devient plastique. Toutefois, les niveaux de liquide doivent être maîtrisés avec soin car, pendant la sphéronisation d'un extrudé trop humide, il se produira une agglomération.

On a constaté que, pour qu'un mélange de médicament et d'excipients parvienne à un degré de plasticité acceptable pour permettre au processus d'extrusion et de sphéronisation d'avoir lieu, le mélange ne doit pas contenir plus de 75 à 80 % en poids du médicament, et ne doit pas contenir moins de 15 à 20 % d'une cellulose microcristalline.

Bien que la technique antérieure, décrite ci-dessus, d'extrusion-sphéronisation soit satisfaisante pour produire des perles dont les teneurs en médicament vont jusqu'à 75 à 80 %, il subsiste un besoin pour des perles contenant plus de 80 % de médicament. Ainsi, par exemple, on a constaté que des perles d'érythromycine contenant de 70 à 75 % d'érythromycine et de 15 à 20 % de cellulose microcristalline peuvent ne pas avoir la vitesse voulue de dissolution du médicament du fait de la présence des grandes quantités de cellulose microcristalline ; de plus, la dose de médicament ne se logerait pas aisément dans une capsule ou gélule de taille 0.

Conformément à la présente invention, il est fourni une composition pharmaceutique nouvelle qui peut contenir 80 % ou plus de médicament, qui possède la vitesse de dissolution voulue et que l'on peut préparer sans difficulté par des techniques d'extrusion-sphéronisation. Cela est en réalité surprenant et inattendu dans la mesure où, jusqu'à présent, on pensait que des perles contenant 80 % de médicament ou plus ne pouvaient être obtenues aisément en raison de problèmes de plasticité pendant l'extrusion, et/ou de problèmes d'agglomération pendant la sphéronisation.

La composition pharmaceutique selon la présente invention se présentera sous la forme de perles contenant plus de 80 % environ en poids de médicament, moins de 15 % environ en poids, et de préférence moins de 10 % environ en poids, de liant-plastifiant non lipophile, tel que la cellulose microcristalline (combinée ou non avec de la carboxyméthylcellulose sodique), pour avoir la vitesse voulue de dissolution du médicament, un excipient à base d'amidon, tel que le glycolate d'amidon sodique ou l'amidon pré-gélatinisé pour

lier et plastifier le mélange et pour réguler la distribution de l'eau et des liquides et empêcher ainsi une agglomération pendant le traitement, et facultativement un  
5 liant soluble dans l'eau, tel que la gélatine hydrolysée, pour réduire la friabilité des perles finales. Comme on le verra ci-après, pendant le traitement, on ajoute un agent de granulation, tel qu'un mélange d'éthanol et d'eau, pour améliorer les propriétés du mélange.

10 En outre, conformément à la présente invention, il est fourni un procédé de préparation de la composition pharmaceutique décrite ci-dessus, sous la forme de perles, procédé qui comporte les opérations consistant à mélanger le médicament avec un liant-plastifiant dont la quantité  
15 représente moins de 15 % environ du poids du produit final, et avec un excipient à base d'amidon et facultativement un liant soluble dans l'eau et un agent de granulation (aqueux et/ou non aqueux tel que le mélange eau-éthanol) pour former une masse humide, à extruder cette masse humide pour  
20 former un extrudé, et à sphéroniser l'extrudé pour former des perles. On peut ensuite sécher les perles et facultativement les revêtir de la façon décrite ici.

On a constaté avec surprise qu'en la présence du liant-plastifiant, tel que la cellulose microcristalline (combinée ou non avec de la carboxyméthylcellulose sodique), en quantités  
25 inférieures à 15 % environ et de préférence inférieures à 10 % en poids environ, la plasticité de la masse humide est réduite mais on obtient la vitesse souhaitable de dissolution des perles ; en présence de l'excipient à base d'amidon tel que le glycolate d'amidon sodique, les propriétés du mélange, y compris sa  
30 plasticité, sont améliorées au point d'assurer une extrusion et une sphéronisation efficaces sans agglomération ; en présence du liant soluble dans l'eau tel que la gélatine hydrolysée, le niveau du liquide est maîtrisé au point d'éviter une agglomération pendant la sphéronisation, et  
35 en présence de l'agent de granulation aqueux et/ou non aqueux, on obtient une maîtrise encore  
40

meilleure du processus de sphéronisation. Ainsi, le mélange décrit ci-dessus prend des propriétés qui permettent aussi bien une extrusion qu'une sphéronisation maîtrisée du produit. On obtient ce résultat même en présence de fortes teneurs en médicament, d'au moins 80 % en poids ou plus, même si l'on utilise des quantités extrêmement petites de liant-plastifiant tel que la cellulose microcristalline.

Les perles selon l'invention contiendront d'environ 80 à environ 96 % en poids de médicament, et de préférence d'environ 80 à environ 94 % en poids de médicament. Les médicaments qui peuvent être utilisés ici comprennent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris les dérivés de proline substitués.

Les perles selon l'invention peuvent contenir d'autres médicaments qui sont absorbées dans la partie supérieure de l'intestin, y compris des agents anti-hypertenseurs que la nifédipine et le vérapamil, des diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide, le bendrofluméthiazide ou la chlorthalidone, des bêta-bloquants tels que le chlorhydrate de propranolol ou l'aténolol, et des anti-infectieux tels que l'érythromycine, les bêta-lactames, les pénicillines, d'autres macrolides ou lincosamides.

Le liant-plastifiant non lipophile sera présent en quantité comprise dans l'intervalle d'environ 1 à environ 12 % ou plus (mais moins de 15 %) du poids de la perle, et de préférence d'environ 2 à environ 8 % du poids de la perle. Un liant-plastifiant que l'on préfère utiliser pour les perles de l'invention sera la cellulose microcristalline, combinée ou non avec de la carboxyméthylcellulose sodique. En un tel cas, le liant peut en même temps servir d'excipient. Cependant, on peut utiliser d'autres liants, soit isolément soit en association avec des excipients connus. Ces liants peuvent être des polymères hydrophiles ou des hydrocolloïdes formés de substances polymères gonflant dans l'eau, telles que les polymères cellulosiques et les gommes.

L'excipient à base d'amidon est présent pour améliorer les propriétés générales du mélange, y compris la qualité de la masse humide à extruder et de l'extrudé résultant, et pour permettre la maîtrise de la sphéronisation. On pose en

théorie que l'excipient à base d'amidon influe sur la disponibilité de l'humidité dans le mélange. Pendant l'extrusion, une quantité suffisante d'eau (ou d'autre liquide) est disponible pour plastifier et lubrifier le mélange. Toutefois, pendant la sphéronisation, l'excipient à base d'amidon semble empêcher ou ralentir l'accumulation de l'eau ou du liquide à la surface de la perle, interdisant ainsi l'agglomération.

L'excipient à base d'amidon sera présent en quantité comprise dans l'intervalle d'environ 0,5 à environ 12 % du poids de la perle, et de préférence d'environ 1 à environ 10 % du poids de la perle. L'excipient à base d'amidon que l'on préfère utiliser dans les perles de l'invention sera le glycolate d'amidon sodique.

Le liant soluble dans l'eau est présent à titre facultatif pour réduire le niveau du liquide dans la masse à extruder, pour améliorer la plasticité et pour assurer que l'agglomération ne se produira pas pendant la sphéronisation, et aussi pour produire des perles qui sont moins friables que les perles préparées jusqu'à présent.

Ainsi, dans des formes de réalisation préférées, le liant soluble dans l'eau sera présent en quantité comprise dans l'intervalle d'environ 0,2 à environ 5 %, et de préférence d'environ 0,5 à environ 3 % du poids de la perle. Des exemples de liants solubles dans l'eau que l'on peut utiliser ici comprennent, mais ne se limitent pas à la gélatine hydrolysée, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose à faible viscosité, la gélatine hydrolysée ayant la préférence.

Le liant soluble dans l'eau facultatif sera dissous dans un liquide de granulation qui est de préférence l'eau



ou une solution d'éthanol dans l'eau contenant de 0 à environ 75% en poids d'éthanol, et de préférence de 0 à environ 30% en poids d'éthanol. On peut utiliser d'autres liquides de granulation, y compris l'alcool isopropylique, le méthanol ou un autre solvant organique convenable.

Une perle préférée, conformément à la présente invention, comportera un noyau contenant d'environ 80 à environ 95 % en poids de médicament, d'environ 2 à environ 5 % en poids de cellulose microcristalline (combinée ou non avec de la carboxyméthylcellulose sodique), d'environ 2 % à environ 5 % en poids d'excipient à base d'amidon, tel que le glycolate d'amidon sodique ou l'amidon pré-gélatinisé, et facultativement d'environ 0,5 à environ 3,5 % en poids d'un liant soluble dans l'eau qui est de préférence la gélatine hydrolysée (tous ces pourcentages étant basés sur le poids du noyau).

Des charges inertes facultatives qui peuvent être présentes comprennent le lactose, le saccharose, le mannitol, le xylitol et des charges similaires.

Pour former les petites perles selon le procédé de l'invention, on mélange soigneusement le médicament et des excipients définis avec un agent de granulation tel que l'eau ou le mélange éthanol-eau (jusqu'à 3:1) contenant facultativement un liant soluble dans l'eau tel que la gélatine hydrolysée, en utilisant par exemple un mélangeur classique pour former une masse humide. Ensuite, on extrude la masse humide, en utilisant par exemple un extrudeur de type Nica, Luwa ou autre, pour former un extrudé que l'on fait ensuite passer dans un appareil de sphéronisation, tel que ceux du type Nica, Luwa ou autre, qui transforme l'extrudé en perles de granulométrie appropriée. On peut ensuite sécher les perles dans une étuve à plateaux ou par séchage en lit fluidisé. Le cas échéant, on peut revêtir les perles, par exemple d'une solution ou d'une dispersion de feuillogène et de plastifiant, par revêtement à la cuve, revêtement en lit fluidisé, ou par un procédé similaire.

On peut garnir avec les perles ainsi formées des capsules ou des gélules à paroi dure pour obtenir des formes pharmaceutiques administrées en dose unique ou en doses fractionnées d'environ 5 à 300 mg, de préférence d'environ 6,25 à environ 250 mg, de une à quatre fois par jour.

Les exemples suivants représentent des formes de réalisation préférées de la présente invention. Sauf indication contraire, toutes les températures sont exprimées en degrés Celsius.

#### Exemple 1

On a préparé une forme de perles contenant 92,5 % d'érythromycine et ayant la composition suivante, de la façon décrite ci-dessous.

		Quantité en %
<u>Ingrédient</u>		<u>en poids</u>
	Erythromycine	92,5
	Glycolate d'amidon sodique (Primojel)	3
20	Cellulose microcristalline	
	(liant-plastifiant Avicel pH 101)	3,5
	Gélatine hydrolysée (liant ajouté dans le liquide de granulation sous la forme d'une solution à 5 % poids/volume	1
25	On a mélangé les ingrédients précédents et on les a malaxés en utilisant un mélange d'eau et de 25 % d'éthanol comme liquide de granulation, dans un mélangeur planétaire, pour former une masse humide. On a fait passer cette masse humide dans un extrudeur Nica E140 pour former un extrudé	
30	(diamètre 1 mm environ). On a ensuite faite passer l'extrudé dans un sphéroniseur Nica pour former des perles. On a ensuite séché les perles à 50°C dans une étuve à plateaux ou dans un séchoir à lit fluide. On a garni avec les perles ainsi formées des capsules pharmaceutiques à paroi dure pour obtenir une	
35	forme pharmaceutique selon l'invention.	

Exemple 2

- 5 On a préparé une forme de perles d'érythromycine  
ayant la composition suivante, de la façon décrite  
dans l'Exemple 1.

	<u>Ingrédient</u>	<u>% en poids</u>
	Erythromycine base USP	87,5
	Glycolate d'amidon sodique	2
10	Amidon prégélatinisé	7
	Cellulose microcristalline	3,5
	combinée avec de la carboxyméthylcellulose sodique (Avicel CL-611)	

- 15 On a fabriqué le noyau de la façon décrite dans  
l'Exemple 1, excepté que l'on a utilisé de l'eau comme  
liquide de granulation.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique sous la forme de perles à forte teneur en médicament, comprenant un médicament dont la quantité représente plus de 80 % environ du poids de la composition, un liant-plastifiant non lipophile dont la quantité représente d'environ 1 à environ 15 % du poids de ladite composition, un excipient à base d'amidon dont la quantité représente d'environ 0,5 à environ 12 % du poids de ladite composition, et facultativement un liant soluble dans l'eau.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité dudit médicament représente d'environ 80 à environ 95 % du poids de ladite composition.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité dudit liant-plastifiant non lipophile représente d'environ 2 à environ 12 % du poids de la composition, et la quantité de l'excipient à base d'amidon représente d'environ 1 à environ 10 % du poids de la composition.
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité du liant soluble dans l'eau représente d'environ 0,2 à environ 5 % du poids de la composition.
5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient à base d'amidon est le glycolate d'amidon sodique, l'amidon de maïs, la croscarmellose, l'amidon prégélatinisé, la polyvinylpyrrolidone réticulée, ou un mélange des précédents.
6. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament est l'érythromycine ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament est le captopril ou l'érythromycine, ledit liant-plastifiant est la cellulose microcristalline, combinée ou non avec de la carboxyméthylcellulose sodique, ledit excipient à base d'amidon est le glycolate d'amidon sodique ou l'amidon prégélatinisé, et ledit liant soluble dans l'eau est la gélatine hydrolysée.

9. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous la forme de perles contenant plus de 80 % en poids environ de médicament, qui consiste à former une masse humide de médicament, de liant-plastifiant non lipophile, d'excipient à base d'amidon, et facultativement de liant soluble dans l'eau avec un liquide de granulation, à extruder ladite masse humide pour former un extrudé, puis à mettre ledit extrudé sous la forme de perles, et à sécher lesdites perles.

10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que ledit liant-plastifiant est la cellulose microcristalline, combinée ou non avec de la carboxyméthylcellulose sodique, ledit excipient à base d'amidon est le glycolate d'amidon sodique, et ledit liant soluble dans l'eau est la gélatine hydrolysée.



11 Publication number:

**0 330 284**  
**A2**

12

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 89200430.0

51 Int. Cl.4: **A61K 9/16 , A61K 9/20**

22 Date of filing: 20.02.89

30 Priority: 25.02.88 EP 88200346

43 Date of publication of application:  
30.08.89 Bulletin 89/35

64 Designated Contracting States:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

71 Applicant: **GIST-BROCADES N.V.**  
**Wateringseweg 1**  
**NL-2611 XT Delft(NL)**

72 Inventor: **Olthoff, Margaretha**  
**Hamarskjöldlaan 129**  
**NL-2286 HA Rijswijk(NL)**  
Inventor: **Dijkgraaf, Bernardus Leonardus**  
**Johannes**  
**Boomkleverstraat 52**  
**NL-2623 GW Delft(NL)**  
Inventor: **Akkerboom, Piet Johannes**  
**Dr. J.W. Paltelaan 48**  
**NL-2712 RT Zoetermeer(NL)**

74 Representative: **Lavy, Uriel et al**  
**Gist-Brocades NV Patents and Trademarks**  
**Dept. Wateringseweg 1 P.O. Box 1**  
**NL-2600 MA Delft(NL)**

54 **Pharmaceutical granulate.**

57 A wet granulate is provided containing a therapeutically useful substance having a water solubility 10 wt% or less and microcrystalline or microfine cellulose or a mixture of both, characterised in that substantial amounts of wet binders are avoided.

Tableting mixtures with the new granulate possess a good flow pattern and may be compressed to tablets which show an excellent disintegration behaviour.

**EP 0 330 284 A2**



## PHARMACEUTICAL GRANULATE

The invention relates to a pharmaceutical granulate having improved flow properties from which tablets of improved disintegration behaviour and other dosage forms can be obtained.

5 Background of the invention

The action of drugs is based on the presence of an active principle, a therapeutically useful substance. As a rule, the active principle should be mixed with other substances, which themselves may be therapeutically active or are needed as adjuvants for the manufacture of a proper dosage form. When  
10 powders are involved in the manufacture of dosage forms, it is important that they have good flow properties. Many therapeutically useful compounds, however, cannot easily be processed to dosage forms, particularly tablets or capsules, because they have an inherently unsatisfactory flow behaviour. Therefore, according to well established pharmaceutical practice, before tableting, those substances are first converted into a granulate which possesses the desired flow properties.

15 The present invention involves a process of wet granulation, whereby the active principle is mixed with a granulation liquid, which often is water, and whereby special granulation adjuvants may be added. According to well known procedures, a wet mass is passed through a sieve grit, dried, milled and sieved. The thus resulting granulate may be used e.g. as ingredient in a tableting mixture, but when capsules are chosen as the dosage form the granulate can be used as such.

20 In order to lend the granules a solid consistency, according to standard practice, a wet binding substance (wet binder) should be added to the granulation mixture, especially when the granulate is to contain a relatively large amount of active principle. Further information on this can be found e.g. in H.A. Lieberman and L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms (1980), Vol. I, pp 113-116 ("Wet granulation") or in L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L. Kanig, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., pp  
25 320-324 ("Wet Granulation"). Examples of wet binders are acacia gum, gelatin, polyvinylpyrrolidone, starch (paste and pre-gelatinized), sodium alginate and alginate derivatives, sorbitol, glucose and other sugars, tragacanth and soluble celluloses like methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylcellulose. Wet binders are usually applied in a granulation mixture in amounts of 1-10 wt% with respect to the active principle. Although the use of a wet binding substance for  
30 granulation is considered necessary to obtain a good granulate, it has appeared that tablets prepared from such granulates show a poor disintegration behaviour when immersed in water. This may be a disadvantage from the biological absorption viewpoint. The therapeutically useful substance is released from fast disintegrating tablets in a very short time, with the effect that the absorption and the therapeutic action begins earlier and higher initial drug concentrations in the body are attained.

35 The aim of the present invention is to provide a good quality granulate which, although containing a relatively large amount of active substance, may be further processed to solid tablets having a satisfactory disintegration behaviour.

40 Summary of the invention

It has now surprisingly been found that, by the use of wet granulation, a good quality granulate can be made from a therapeutically useful substance, present in high concentrations, but having limited solubility in water of less than 10 wt%, together with a cellulose product which can be microcrystalline cellulose or  
45 microfine cellulose or a mixture of both, but without the addition of a substantial amount of a wet binding substance. The granulate of the invention passes uninterruptedly flow cup orifices not wider than 12 mm and often even less.

50 Details of the invention

In order to obtain the new granulate, use is made of the wet granulation processes which are well known in the art. The invention can be used with many kinds of therapeutically useful substances, such as beta-lactam antibiotics, tetracyclines, steroids, etc., provided that their solubility in water is less than 10 wt% and preferably less than 5 wt%. For example the following therapeutically useful substances may be



successfully granulated according to the present invention:

amiodarone, amoxicillin, cimetidine, chloramphenicol, cotrimoxazol, doxycycline monohydrate, erythromycine ethyl succinate, flumequine, furazolidone, hydrotalcite, ibuprofen, indomethacin, L-dopa, naproxen, paracetamol, penicillin-V acid, pipemidic acid, piroxicam, progesterone, proligestone, oxytetracycline dihydrate, sulfamethoxazole, sulindac, spironolactone, theophylline and trimethoprim.

The granulation mixture is preferably prepared by first mixing the active principle with microcrystalline cellulose or microfine cellulose or a mixture of both. Microcrystalline cellulose is the common name for purified, partially depolymerized cellulose occurring as a crystalline powder, comprising porous particles. It is a widely used adjuvant, known e.g. under the brand name AVICEL. Some AVICEL grades, particularly AVICEL RC-581, contain the wet binder sodium carboxymethylcellulose in an amount of about 11 wt%. But according to the present invention only microcrystalline cellulose with less than 10 wt%, if any wet binder (preferably AVICEL PH-102) is used. Microfine cellulose, e.g. ELCEMATM, also known as powdered cellulose, is a mechanically processed alpha-cellulose derived from fibrous plant materials. It is a common pharmaceutical binder and disintegrant. In this specification "cellulose product" refers to microcrystalline cellulose and microfine cellulose and to mixtures of them.

The cellulose product may be employed in amounts of 20-100 wt%, preferably 35-45 wt% based on the weight of the therapeutically useful substance.

Various granulation liquids are known and may be used, e.g. methylene chloride and isopropyl alcohol, but preferably water is used. The amount of granulation liquid may be 40-135 wt%, preferably 60-90 wt%, based on the weight of the therapeutically useful substance.

The use of a wet binding substance, such as those described above, in the granulation mixture should be avoided or at least restricted to an amount of not more than 0.5 wt%, preferably to less than 0.1 wt% based on the weight of the therapeutically active substance. Otherwise the disintegration behaviour of the tablets prepared from the granulate is adversely affected.

Whereas many of the above-mentioned therapeutically useful substances have unsatisfactory flow properties, resulting in tableting mixtures which are hard to process, the new granulate and the mixtures made with the new granulate have a substantially improved flow pattern. According to a standard test, as described below, the narrowest flow cup orifice through which the powder can uninterruptedly flow is not wider than 12 mm and often even less.

The invention granulate as such disperses rapidly in water. Also tablets made from the granulate, with the optional addition of one or more adjuvants, show a very good disintegration behaviour when immersed in water of about 20 °C, normally resulting within 60 seconds in an excellent suspension which is free of coarse lumps.

The flow behaviour of the granulates according to the invention and of the tableting mixtures containing those granulates can be quantified by using as parameter the orifice diameter of a funnel like cup, denoted as flow cup, through which the powder flows uninterruptedly. If a powder can flow uninterruptedly through an orifice of 2.5 mm its flow behaviour is rated "excellent".

The cylindrical glass cups have a length of about 65 mm and a diameter of about 39 mm and are silicone lined. The bottom is conically shaped with a central round orifice and makes an angle of about 135° with the wall of the cup. The cups are partially (about half) filled with powder. The test procedure allows to start the powder running by tapping at the flow-cup, but after that the powder should uninterruptedly flow out of the cup till empty. The applied ratings are:

Cup number	Free flow through Orifice	Rating of flow
1	2.5 mm	excellent
2	5.0 mm	good
3	8.0 mm	fair
4	12.0 mm	passable
5	18.0 mm	poor

The invention is further illustrated by the following examples, which should however not be construed as a limitation of the invention.

All percentages, unless otherwise indicated, are based on the weight of the therapeutically active substance.

The indicated dispersion times refer to tablets made with the granulate according to the formulation of Example 28 and using water of about 20 °C for disintegration.

cps means centipoise

low-substituted hydroxypropylcellulose is denoted by LH 11 or 1-HPC.

5

Examples 1-27

The pharmaceutical substances according to the following tables were mixed with either 40 wt% (Table 1), or 100 wt% (Table 2) microcrystalline cellulose (AVICEL PH-102) and the amount of water as mentioned in Tables 1 and 2. The resulting wet mass was sieved through a 2 mm mesh sieve and dried in a fluidized bed dryer at about 60 °C for about one hour. The resulting dry granulate was sieved through a 0.8 mm mesh sieve and collected.

15

Example 28

The granulates obtained according to the previous examples were used to press tablets in the usual way using the following mixture

20

25

90.25 g	granulate
1.45 g	microcrystalline cellulose
5.34 g	low-substituted hydroxypropylcellulose
2.00 g	flavours
0.16 g	colloidal silica gel
0.80 g	magnesium stearate

30

Each tableting mixture was passed through the flow cups of the test to determine the smallest flow cup orifice through which each mixture could still uninterruptedly flow. The results are set out in the above Tables 1 and 2.

The resulting 15 mm tablets had a hardness of 100-150 N and a disintegration time as shown in the above Tables 1 and 2. This time was assessed employing the usual USP disintegration tester (ERWEKA).

35

40

45

50

55

Table 1

Example	Therapeutically useful compound with 40 wt% AVICEL PH-102	Gran. liq. wt%	Tableting mixture flow orifice (mm)	Granulate flow orifice (mm)	Tablet dispersion time* (sec)
1	amiodarone	64	5	5	45
2	amoxicillin	64	5	5	50
3	cimetidine	70	5	5	25
4	chloramphenicol	77	5	5	25
5	cotrimoxazol	64	8	12	25
6	doxycycline monohydrate	64	2	2	20
7	flumequine	75	2	2	25
8	furazolidone	64	5	5	30
9	hydrotalcite	118	5	5	10
10	ibuprofen	84	5	12	40
11	indomethacin	81	5	5	25
12	L-dopa	84	5	5	20
13	paracetamol	91	5	5	25
14	penicillin-V ac	64	2	2	20
15	pipemidic acid	77	5	5	20
16	piroxicam	84	5	8	20
17	progesterone	65	5	5	40
18	proligestone	71	2	2	25
19	oxytetracycline dihydrate	64	2	2	35
20	sulfamethoxazol	71	5	12	20
21	sulindac	94	5	5	20
22	spironolactone	70	2	2	20
23	theophylline	64	2	2	20

\* in water of about 20 °C

Table 2

Example	Therapeutically useful compound with 100 wt% AVICEL PH-102	Gran. liquid wt%	Tableting mixture flow orifice (mm)	Gran. flow orifice (mm)	Tablet dispersion time* (mm)
24	erythromycine ethyl succinate	133	8	12	50
25	naproxen	133	5	5	25
26	piroxicam	110	5	5	20
27	trimethoprim	133	8	12	30

\* in water of about 20 °C

Example 29

200 g of amoxicillin trihydrate were mixed with 80 g of microfine cellulose (ELCEMA G400) and 150 ml of water. The resulting wet mass was kneaded for 20 minutes, sieved through a 2 mm mesh sieve and dried in a fluidized bed drier at about 60 °C for about one hour until the granulate contained not more than 10.5 wt% of water. The resulting dry granulate was sieved through a 0.8 mm sieve and collected.

Example 30



5

10

50 g	granulate from Example 29
3.09 g	microfine cellulose (ELCEMA G400)
3.09 g	1-HPC
0.1 g	colloidal silica gel
0.56 g	saccharin
0.62 g	flavours
0.47 g	magnesium stearate

The granulate was mixed for 10 minutes with the other excipients, after which the resulting mixture was compressed into tablets on a rotary press. The prepared 960 mg tablets had a hardness of 106 N and disintegrated in water of 20 °C within 40 seconds.

20

Example 31

25

100 g	amoxicillin containing granulate from Example 2
6.18 g	microcrystalline cellulose (AVICEL PH-102)
6.18 g	cross-linked polyvinylpyrrolidone (KOLLIDON CL)
0.19 g	colloidal silica gel
0.93 g	magnesium stearate

Following the procedure of Example 30, 955 mg tablets were obtained having a hardness of 107 N and a disintegration time of 26 seconds in water of 20 °C.

35

40

45

50

55

## Claims

1. Pharmaceutical granulate comprising a therapeutically useful substance having a solubility in water of less than 10 wt%, and a cellulose product, which is microcrystalline cellulose or microfine cellulose of a mixture of both, characterised in that 0-0.5 wt%, based on the therapeutically useful substances, of a wet binding substance is present and in that the granulate can uninterruptedly flow through a flow cup orifice not wider than 12 mm.
2. Granulate according to claim 1, characterised in that at least 50 wt% of the granulate consists of the therapeutically useful substance.
3. Granulate according to claim 1 or 2, characterised in that it contains 0-0.1 wt% of a wet binding substance based on the therapeutically useful substance.
4. Granulate according to any one of claims 1-3, characterised in that the therapeutically useful substance has a solubility in water of less than 5 wt%.
5. Granulate according to any one of claims 1-4, characterised in that it contains 20-100 wt%, preferably 35-45 wt% of the cellulose product based on the therapeutically useful substance.
6. Granulate according to any one of claims 1-5, characterised in that the therapeutically useful substance is an amphoteric beta-lactam antibiotic.
7. Granulate according to any one of claims 1-5, characterised in that the therapeutically useful substance is a tetracycline antibiotic.
8. Granulate according to any one of claims 1-5, characterised in that the therapeutically useful substance is hydrotalcite.
9. Process for the preparation of a granulate according to any one of claims 1-8 comprising
  - a. mixing the constituting components with a granulation liquid to a wet mass,
  - b. processing the wet mass to a granulate which is subsequently dried,
 characterised in that the granulation liquid is water.
10. Pharmaceutical dosage form containing or prepared with the granulate according to any one of claims 1-8 or the granulate prepared according to claim 9.



# Instructions aux candidats

## Épreuve orale

Le choix du secteur technique est effectué par le candidat au moment de l'inscription (mécanique/électricité ou chimie/pharmacie).

Pour cette épreuve, il est remis au candidat le sujet composé soit d'une note décrivant les éléments du contexte à étudier, soit d'une décision de justice à commenter. Il peut être remis également le texte du brevet en cause, les documents de l'art antérieur (en langue française, anglaise ou allemande) et l'objet suspecté d'être contrefaisant ou une description ou une représentation de celui-ci.

L'épreuve orale consiste en un exposé, suivi d'un entretien avec la commission d'examen, sur l'acquisition et l'exploitation d'un brevet en France, notamment sur les aspects techniques, juridiques et/ou contentieux d'un problème de validité, de propriété et/ou de contrefaçon. Lors de l'entretien, des questions concernant la déontologie professionnelle, l'application des conventions européennes ou internationales et des règlements et directives communautaires ainsi que les droits étrangers prévus au règlement de l'examen pourront être posées. Pour la session 2023 les pays sont : Allemagne et Etats-Unis d'Amérique.

Le candidat dispose de 1h30 pour préparer le sujet qu'il traitera devant le jury pendant environ 30 minutes, sans toutefois que cela excède 45 minutes, questions comprises.

Enfin, à la fin de l'épreuve, le candidat ne devra conserver aucun document écrit ou note personnelle, et devra restituer les documents ou objets qui lui ont été éventuellement remis pour analyse.

## SUJET N°1

**EPREUVE ORALE CHIMIE / PHARMACIE**

Votre client, Madame LAPODOUSSE, était responsable marketing dans une entreprise cosmétique, la société JELEVAUX, société spécialisée dans le soin capillaire, et en particulier à base d'aloë vera.

Dans le cadre du développement de plusieurs nouveaux produits, elle a eu l'occasion d'échanger longuement avec les équipes de Recherche et Développement de JELEVAUX. Ces discussions ont réveillé en elle l'envie de travailler dans le domaine de la recherche scientifique. Elle a donc décidé, parallèlement à son travail, de suivre des cours du soir afin d'obtenir un diplôme universitaire en sciences cosmétiques, diplôme qui lui a été délivré en décembre 2018.

Madame LAPODOUSSE a toujours été intéressée par les substances naturelles et a toujours aimé essayer de préparer ses propres cosmétiques. Grâce à ses nouvelles connaissances, elle a développé chez elle une crème à base de beurre de karité et d'acide hyaluronique. Cette crème, en plus d'être agréable à appliquer et de laisser une peau douce et souple après son application, permet d'accélérer remarquablement la cicatrisation des plaies cutanées.

En mars 2019, Madame LAPODOUSSE a démissionné de son poste de responsable marketing chez JELEVAUX pour se consacrer pleinement à la recherche scientifique et à la cosmétique. Parallèlement, elle a procédé, le 28 mars 2019, au dépôt d'une enveloppe SOLEAU à son nom décrivant une composition comprenant 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique. Le 30 mars 2019, elle a créé sa propre entreprise, nommée PODOUSSE & CO, société par actions simplifiée, où elle occupe le poste de gérante.

Le 18 juin 2019, Madame LAPODOUSSE, après avoir réalisé des tests complémentaires prouvant les effets de sa composition, a déposé une demande de brevet français (ci-après nommée « FR1 ») auprès de l'INPI afin de couvrir sa composition à base de beurre de karité et d'acide hyaluronique. Elle a déposé cette demande en son nom propre et en celui de PODOUSSE & CO.

Cette demande décrit et revendique également le procédé de fabrication de la composition, ayant enfin trouvé comment rendre soluble l'acide hyaluronique dans le beurre de karité.

En novembre 2019, Madame LAPODOUSSE a été contactée par une entreprise de cosmétique de luxe, la société LE PRE, qui était très intéressée par son invention après discussions lors du forum cosmétique « SOIS BELLE ». LE PRE souhaitait la recruter afin d'intégrer son équipe de recherche. Consciente qu'une telle opportunité pourrait ne pas se représenter, elle a décidé d'accepter l'offre et est donc devenue chargée de recherche chez LE PRE, et a pris ses fonctions le 1<sup>er</sup> décembre 2019.

Le 18 juin 2020, une demande de brevet européen (ci-après nommée « EP1 ») revendiquant la priorité de la demande FR1 a été déposée aux noms conjoints de PODOUSSE & CO et de LE PRE. Le contenu de EP1 est identique à celui de FR1. Cette demande vise à protéger la composition.

Elle a également déposé le même jour une demande de brevet Européen EP1' revendiquant la priorité de FR1 également aux noms conjoints de PODOUSSE & CO et de LE PRE. Cette demande est identique à EP1 et revendique le procédé.

La mention de la délivrance du brevet européen dérivant de EP1 a été publiée le 25 mai 2023.

La mention de la délivrance du brevet dérivant de EP1' a été publiée le 2 juin 2023.

Aucune demande d'effet unitaire et aucune dérogation à la compétence exclusive de la juridiction unifiée du brevet n'ont été déposées.

Sur la base des travaux de recherche de Madame LAPODOUSSE, LE PRE a commencé, à partir de mars 2021, à commercialiser une crème sous la référence « SKINCATRICE » comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, 38% en poids de beurre de karité et 1.3% en poids d'acide

hyaluronique. Cette crème est fabriquée selon le procédé permettant la solubilisation du beurre de karité dans une solution d'acide hyaluronique. En dessous de 25% en poids de beurre de karité, la crème déphase et le gras se sépare de la fraction aqueuse. Au-dessus de 40%, il y a une prise de masse trop rapide et la crème ne peut plus s'étaler correctement.

Le brevet français FR1 a, quant à lui, été délivré le 1<sup>er</sup> avril 2021.

Quelques jours plus tard, Madame LAPODOUSSE a reçu un courrier de son ancien employeur JELEVAUX, la sommant de leur rétrocéder les deux inventions et de faire tout le nécessaire pour que ces trois brevets soient à leur nom.

Lors d'une veille documentaire, les équipes de LE PRE ont identifié le brevet européen « EP-Z » déposé par la société « SKINZ » le 23 octobre 2019 couvrant des compositions cosmétiques comprenant 10 à 22% en poids de beurre de karité et 1 à 5% en poids d'acide hyaluronique, et une composition cosmétique comprenant de 22 à 40% de beurre de cacao et de 1 à 5% d'acide hyaluronique. Cette demande a été publiée le 19 juillet 2020, et délivré le 28 février 2021. Les validations ont été réalisées dans tous les grands Etats européens.

LE PRE a acheté ces compositions commercialisées par SKINZ, et a pu déterminer par ingénierie inverse leur contenu. Il semble, au vu des données de microscopie électronique que SKINZ a réussi à rendre soluble l'acide hyaluronique dans beurre de karité et le beurre de cacao.

SKINZ fabrique et commercialise parallèlement une composition, par l'intermédiaire de son licencié « LE CAILLOU DEBOUT » composé de 26% de beurre de karité et 2,5% d'acide hyaluronique.

D'ailleurs, Madame LAPODOUSSE apprend que LE CAILLOU DEBOUT a déposé le 18 avril 2019 une demande de brevet français FR-CD, délivrée en septembre 2021, qui protège une composition comprenant une huile végétale et de l'acide hyaluronique.

Parallèlement, LE PRE a identifié les activités de la société PEAUREPAIR qui produit en France du beurre de karité et de l'acide hyaluronique qui sont ensuite exportés vers les Etats-Unis afin d'y produire et commercialiser une crème présentée comme ayant des propriétés hydratantes et cicatrisantes. La crème commercialisée dans ce cadre rencontre un franc succès et génère un chiffre d'affaires significatif pour la société PEAUREPAIR.

Madame LAPODOUSSE, accompagnée de la société LE PRE, vous contacte aujourd'hui afin de les assister dans les démarches visant à faire valoir leurs droits vis-à-vis de PEAUREPAIR, et à se défendre vis-à-vis de SKINZ. Pour des raisons financières toute action à l'encontre des tiers ne pourront être engagées qu'en mars 2024. Toutefois, Madame LAPODOUSSE veut se préparer dès maintenant.

### Questions :

1 / Dans un premier temps, vos clients ont peur d'une action intentée par LE CAILLOU DEBOUT. Ils souhaitent engager une déclaration de non-contrefaçon contre la société LE CAILLOU DEBOUT en invoquant le contenu de l'enveloppe SOLEAU déposée par Madame LAPODOUSSE le 28 mars 2019.

Quelles sont les conditions de fond et de forme à remplir pour engager une telle déclaration ?

Quelles sont ses conséquences ? Cette action vous semble-t-elle fondée ?

Quels sont les risques qu'encourent vos clients en commercialisant la crème SKINCATRICE en France ?

2 / Vos clients souhaitent parallèlement intenter une action en contrefaçon à l'encontre de la société PEAUREPAIR, et de SKINZ.

De telles actions ont-elles des chances d'aboutir ?

Sur la base de quel(s) titre(s) vos clients seraient-ils susceptibles d'agir ?

Documents

- Brevet FR1 : FR 19 51000
- Brevet EP1 : EP 4 000 001 B1
- Brevet EP1' : EP 4 000 002 B1
- Brevet EP-Z – revendications EP-Z
- Brevet FR-CD – revendications

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
**INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
—  
COURBEVOIE  
—

①① N° de publication : **3 100 000**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)  
②① N° d'enregistrement national : **19 51000**  
⑤① Int Cl<sup>8</sup> :

⑫

**BREVET D'INVENTION****B1**

⑤④ **COMPOSITION DERMATOLOGIQUES A BASE DE BEURRE DE KARITE ET D'ACIDE HYALURONIQUE**

②② **Date de dépôt :** 28 juin 2019

③③ **Priorité :**

④③ **Date de mise à la disposition du public  
de la demande** 20.12.2020 Bulletin 20/12

④⑤ **Date de la mise à disposition du public du  
brevet d'invention :** 01.04.2021 Bulletin 21/04

⑤⑥ **Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche :**

*Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑥ **Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :**

○ **Demande(s) d'extension :**

⑦① **Demandeur(s) :** LAPODOUSSE Marie-Claude,  
LAPODOUSSE & CO, société par actions simplifiée  
- FR

⑦② **Inventeur(s) :** LAPODOUSSE Marie-Claude,

⑦③ **Titulaire(s) :** LAPODOUSSE Marie-Claude,  
LAPODOUSSE & CO, société par actions simplifiée  
- FR

⑦④ **Mandataire(s) :**

FR 3 025 636 - B1



## Description

### Titre de l'invention : COMPOSITION DERMATOLOGIQUES A BASE DE BEURRE DE KARITE ET D'ACIDE HYALURONIQUE

#### Domaine technique

- 5 L'invention appartient au domaine des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques à base de composés naturels, et possédant des activités biologiques cicatrisantes.

#### Etat de la technique

- 10 Le beurre de karité est une huile végétale comestible extraite des fruits du karité (*Vitellaria paradoxa*), un arbre poussant principalement dans les savanes arborées de l'Afrique de l'Ouest et centrale. Il est constitué de 16 acides gras saturés et insaturés dans des proportions variables selon le pays d'origine. Cette teneur élevée en acides gras insaponifiables lui confère d'excellentes propriétés hydratantes et permet de maintenir l'élasticité de la peau.

- 15 L'acide hyaluronique (HA) est un glycosaminoglycane largement présent dans les tissus conjonctif, épithélial et nerveux. C'est l'un des principaux composants de la matrice extracellulaire, et il contribue de façon significative à la prolifération et à la migration des cellules. Il est utilisé depuis de nombreuses années en médecine, particulièrement en médecine esthétique, pour ses propriétés dans l'hydratation et la cohésion des tissus.

- 20 Dans la présente invention, l'inventeur a découvert que l'ajout d'une faible quantité d'acide hyaluronique au beurre de karité permettait d'obtenir une composition possédant des propriétés cicatrisantes remarquables, grâce à un effet synergétique entre le beurre de karité et l'acide hyaluronique.

#### Résumé de l'invention

- La présente invention a pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique.
- 25 La présente invention porte également sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.
- 30 Selon un autre aspect, la présente invention porte également sur l'utilisation cosmétique non-thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour l'hydratation de la peau.
- 35 Enfin, la présente invention porte sur un procédé de solubilisation de l'acide hyaluronique dans du beurre de karité, ledit procédé comprenant une étape dans laquelle de l'acide hyaluronique est mélangé sous agitation continue et constante avec du beurre de karité porté à une température entre 50 et 60°C en présence d'au moins une saponine.

#### Description détaillée de l'invention

- 40 De manière surprenante, l'inventeur a découvert que l'association de deux composants naturels : le beurre de karité et l'acide hyaluronique, dans des compositions dermatologiques permettait non seulement d'hydrater la peau, mais aussi d'améliorer sa cicatrisation. Cet effet est particulièrement lié à une certaine proportion entre ces deux composants.



Aussi, la présente invention porte sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable :

- 1,0 à 50% en poids de beurre de karité ; et

- 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique.

- 5 Le reste est constitué d'ingrédients dermatologiquement et physiologiquement acceptables pour fabriquer une crème, une pommade, un baume, un gel ou une forme similaire qui peut être appliquée sur la peau et qui y reste pendant le temps nécessaire entre deux applications.

Tous les pourcentages indiqués dans la présente description sont des pourcentages massiques.

- 10 Le **beurre de karité** est composé principalement de triglycérides, d'acides gras, des esters de cire et d'actifs dont des vitamines (A, D, E), des esters résineux, des phytostérols et du latex. Il peut être préparé à l'aide de techniques d'extraction connues de l'homme de l'art. Les véhicules d'extraction du *Vitellaria paradoxa* peuvent inclure l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le chloroforme et l'eau, ou tout autre solvant et l'eau. Le beurre de karité peut, par exemple, être celui ayant la dénomination INCI Butyrospermum Parkii Butter, telle que celui vendu sous la référence
- 15 Sheasoft® par AarhusKarlshammer.

La composition selon la présente invention comprend de 1,0% à 50% de beurre de karité, préférentiellement entre 25,0% et 45,0% de beurre de karité, et encore plus préférentiellement entre 30,0 et 40,0% de beurre de karité. De manière particulièrement avantageuse, la composition comprend 38% de beurre de karité.

- 20 L'**acide hyaluronique** (n° CAS 9004-61-9) est de préférence un acide hyaluronique hydrolysé d'une masse moléculaire ne dépassant pas 400 kDa, et de préférence comprise entre 10 et 300 kDa. Il peut se présenter sous la forme d'un sel physiologiquement acceptable, tel que le sel de sodium. On préfère utiliser un acide hyaluronique présentant une masse moléculaire comprise entre 10 et 100 kDa, et encore plus préférentiellement entre 20 et 50 kDa.

- 25 La masse moléculaire de l'acide hyaluronique peut être déterminée selon la pharmacopée européenne à partir des viscosités intrinsèques mesurées à l'aide d'un viscosimètre Ubbelohde à 25°C pour des solutions à différentes concentrations d'acide.

- La composition selon la présente invention comprend de 0,05% à 2,5% d'acide hyaluronique, préférentiellement entre 0,1% et 2,0% d'acide hyaluronique, et encore plus préférentiellement entre
- 30 0,75% et 1,5 % d'acide hyaluronique. De manière particulièrement avantageuse, la composition comprend 1,3% d'acide hyaluronique.

- Le présent inventeur a démontré qu'une composition comprenant entre 1,0 et 50% de beurre de karité, particulièrement entre 25,0 et 45,0% de beurre de karité, et entre 0,05 à 2,5% d'acide hyaluronique, particulièrement entre 0,1% et 2,0% d'acide hyaluronique permettait d'obtenir des
- 35 effets cicatrisants remarquables. L'effet cicatrisant est obtenu plus rapidement lorsque le pourcentage de beurre de karité utilisé dépasse les 25,0% en poids. Une teneur en beurre de karité supérieure à 25,0% a un effet optimal sur la croissance de fibroblastes de derme humain.

- La composition selon l'invention comporte avantageusement uniquement du beurre de karité et de l'acide hyaluronique en tant que principes actifs, mais on peut ajouter d'autres principes actifs
- 40 sélectionnés dans le groupe constitué par les antibiotiques, les antiseptiques, les antimycosiques, les anti-inflammatoires, les antalgiques à application topique, les antalgiques à effet systémique. Elle se présente avantageusement sous la forme d'une crème, pommade, baume ou d'un gel.

Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention peut comprendre en outre comme ingrédient de la glycérine. La glycérine, ou glycérol, ou propan-1,2,3-triol est classiquement utilisée comme agent hydratant, solvant et lubrifiant dans les produits cosmétiques.

5 Dans encore un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention peut comprendre en outre comme ingrédient du D-Panthénol ou dexpanthénol ou provitamine B5. Le D-Panthénol est un anti-inflammatoire et un puissant hydratant qui redonne souplesse et élasticité à la peau. En raison de ses propriétés, il est communément utilisé dans les préparations cosmétiques pour la peau.

10 La composition selon l'invention comprend généralement, outre les composants décrits précédemment, un **milieu physiologiquement acceptable**, c'est-à-dire qui convient à une utilisation en contact avec la peau humaine sans risque de toxicité, d'incompatibilité, d'instabilité, de réponse allergique et notamment qui ne provoque pas de sensations d'inconfort (rougeurs, tiraillements, picotements). L'homme du métier saura quels composés utiliser pour formuler la composition selon la présente invention. De tels composés incluent classiquement des additifs, solvants, humectants, tensioactifs ou encore agents gélifiants/épaississants.

15 La composition selon la présente invention peut être utilisée avantageusement pour le traitement ou la prévention des plaies et irritations cutanées chez les mammifères. La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel : les tissus des mammifères sont capables de réparer des lésions localisées. L'apparition d'une plaie induit dans l'organisme des processus biologiques et active le système vasculaire et le tissu conjonctif. Cela aboutit à une cicatrisation avec ré-épithélialisation du  
20 tissu de remplacement. On distingue classiquement la cicatrisation primaire, ou de première intention et la cicatrisation secondaire, ou de seconde intention. Généralement, la cicatrisation de première intention se produit pour une plaie réalisée par un objet tranchant, et par conséquent à bords nets et bien apposés, en l'absence d'infection. La cicatrisation de seconde intention concerne les plaies avec perte de substance et/ou infection, qui empêchent la réunion des bords de la plaie. La  
25 fermeture de la plaie est dans ce dernier cas obtenue par production de nouveaux tissus, i.e. les tissus de granulation.

La cicatrisation d'une plaie comporte trois phases successives : la phase exsudative, la phase proliférative avec développement du tissu de granulation, la phase de différenciation avec maturation cellulaire, développement de la cicatrice et épithélialisation. Dans la phase exsudative, des  
30 phénomènes inflammatoires se produisent : immédiatement après le traumatisme débutent des sécrétions à partir de vaisseaux sanguins et lymphatiques. La coagulation est induite par activation de la thrombokinasé qui est libérée et il en résulte la formation de fibrine. L'augmentation de la perméabilité capillaire favorise le passage de plasma sanguin avec anticorps, leucocytes et macrophages vers la région traumatisée. Les tissus nécrosés, les corps étrangers et les microbes sont  
35 éliminés et détruits.

Quelques jours après la blessure, l'organisme commence à produire du tissu de granulation. Les fibroblastes produisent des mucopolysaccharides qui permettront la production de collagène permettant la synthèse de la nouvelle matrice. Simultanément, de nouveaux vaisseaux sanguins, les néocapillaires se développent dans cette matrice pour assurer la nutrition du tissu nouvellement  
40 formé. Dans les plaies les plus importantes, les néocapillaires se présentent à la surface de la plaie avec un aspect de granulation rouge vif.

Entre le sixième et le dixième jour en moyenne, débute la phase de différenciation avec maturation cellulaire, développement de la cicatrice et épithélialisation. L'épithélialisation marque la fin de la cicatrisation.

L'inventeur a trouvé que la composition selon l'invention a un effet positif sur la cicatrisation, notamment sur la néovascularisation et sur la maturation du tissu de granulation. Ces effets permettent également d'améliorer la fonction barrière, et donc l'hydratation de la peau.

- 5 Aussi, selon un autre aspect, la présente invention porte sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.

L'invention couvre également une utilisation cosmétique non-thérapeutique une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour hydrater la peau.

- 10 L'inventeur a trouvé que la composition selon la présente invention peut être utilisée avec bénéfice chez les mammifères, par exemple chez l'être humain, chez les espèces équine, canine, féline, caprine, ovine, bovine.

- 15 Selon un autre aspect, la présente invention porte également sur un procédé de solubilisation de l'acide hyaluronique dans du beurre de karité, comprenant une étape dans laquelle de l'acide hyaluronique est mélangé sous agitation continue et constante avec du beurre de karité porté à une température entre 50 et 60°C en présence d'au moins une saponine.

L'inventeur a en effet découvert qu'il était avantageusement possible de solubiliser l'acide hyaluronique dans le beurre de karité en présence de saponines. L'ajout de saponines permet de créer une liaison intime entre les molécules grasses du beurre de karité et l'acide hyaluronique.

- 20 Le beurre de karité et l'acide hyaluronique sont tels que définis ci-dessus.

- Les **saponines** ou saponosides sont un groupe de molécules détergentes et émulsifiantes, naturellement produites par certaines familles de plantes et d'animaux. Les saponines sont des hétérosides complexes appartenant aux terpènes cycliques ou aux stéroïdes. Elles ont une structure amphiphile qui les rend tensioactives. Dans le cadre de la présente invention, la saponine peut être
- 25 toute saponine connue de l'homme du métier, particulièrement celles issues de plantes telles que la *Saponaria officinalis*, l'*Hedera helix*, le *Sapindus saponaria*, le *Sapindus mukorossi*, la *Phytolacca dodecandra*, la *Quillaja saponaria*, le *Koeleria paniculata*, l'*Aesculus hippocastanum* ou les plantes de la famille des Solanacées.

- 30 Selon un mode de réalisation préféré, la saponine utilisée dans le cadre de la présente invention est la saponine de la *Saponaria officinalis*.

Dans le cadre du procédé selon la présente invention, la saponine est avantageusement ajoutée dans des proportions représentant 0,01 à 0,1% en poids du beurre de karité, de manière préférée 0,03 à 0,07% en poids du beurre de karité, de manière encore plus préférée 0,05% en poids du beurre de karité.

- 35 Dans le cadre de la présente invention, l'acide hyaluronique est ajouté au beurre de karité en présence de saponine sous agitation continue et constante.

Le beurre de karité est avantageusement porté à une température de 50 à 60°C, préférentiellement à 55°C.

L'invention est à présent illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

- 40 **EXEMPLES**

Pour la préparation de la composition selon l'invention, on a utilisé du beurre de karité issu de l'agriculture biologique commercialisée par la société AarhusKarlshammer. L'acide hyaluronique utilisé est de l'acide hyaluronique hydrolysé (n° CAS 9004- 61-9) présentant une distribution de masse moléculaire dans l'intervalle 20-50 KDa, commercialisé par la société Soliance sous la marque

5 Primalhydral 50™ sous la forme d'une poudre ; cette poudre a été dissoute dans une phase aqueuse.

L'objectif de cette étude était de démontrer l'effet cicatrisant d'une formulation selon l'invention type crème, prévue pour une utilisation en tant que crème cicatrisante pour le traitement topique de la

peau.

- 10 La crème a été formulée en associant d'acide hyaluronique avec du beurre de karité dans les quantités suivantes : 38% en poids de beurre de karité et 1.3% en poids d'acide hyaluronique. Le beurre de karité est chauffé à une température de 65°C. On y ajoute 0,05% en poids par rapport au poids de beurre de karité présent dans le mélange de saponine. Le mélange est mélangé sous agitation continue et constante pendant 10 minutes. On ajoute ensuite l'acide hyaluronique au
- 15 mélange, toujours sous agitation continue et constante. Le mélange a été maintenu en agitation et une phase liquide contenant les conservateurs a été rajoutée en dernier.

La composition totale était (pourcentages massiques par rapport la masse totale) :

- 38 % de beurre de karité,
- 20 - 1,3% d'acide hyaluronique ;
- émulsifiants (parmi lesquels : saponines, PEG, glycéryl stéarate, arachidyl glycoside), stabilisateurs d'émulsion et agents de contrôle de viscosité (parmi lesquels : sodium acrylate, alcool arachidique) 11 %,
- conservateurs 1% ;
- 25 - eau 48,7%.

L'étude de cicatrisation a été réalisée sur un modèle de plaies dermo-épidermiques (punch de 8 mm de diamètre) chez le rat Wistar en testant les 4 formulations suivantes :

- Le groupe 1 (G1) a reçu une solution d'acide hyaluronique (Formulation 1).
- Le groupe 2 (G2, groupe témoin) a reçu du sérum physiologique (Formulation 2).
- 30 - Le groupe 3 (G3) a reçu la composition selon l'invention (Formulation 3).
- Le groupe 4 (G4) a reçu du beurre de karité (Formulation 4).

Afin de démontrer l'effet de l'association de l'acide hyaluronique et du beurre de karité, les quantités respectives d'acide hyaluronique et de beurre de karité utilisées dans la formulation selon l'invention (formulation 3) ont été testées séparément pour apprécier l'effet de l'addition de ces deux composés

35 (formulation 1 pour l'acide hyaluronique et formulation 4 pour le beurre de karité). Le groupe témoin (G2) a été traité avec du sérum physiologique (formulation 2). Afin de vérifier l'effet de la composition selon l'invention, les paramètres suivants ont été étudiés :

- la vitesse et la qualité de la cicatrisation chez le rat,
- Le développement du tissu de granulation, représenté sur les figures 2a à 2h,
- 40 - L'angiogenèse, tel que représenté sur les figures 2a à 2h.

Chaque animal a été soumis au test suivant :

- 5      - Génération des plaies : 2 punches (réalisés à l'emporte pièce) paravertébraux de 8 mm de diamètre sur chaque flanc de l'animal.
- Suivi de la cicatrisation :
  - o Renouvellement des pansements : tous les 2 jours,
  - o lectures et photos à chaque renouvellement.
- 10     - Traitement : Application des différentes formulations testées à D0, D2 et D4 (où Dx indique le x-ième jour qui suit la génération de la plaie).
 

Des photographies macroscopiques ont été analysées avec un logiciel d'image (Image J64) qui permet de mesurer la surface non cicatrisée de chaque plaie pour établir la planimétrie et la vitesse de cicatrisation en fonction du temps.
- 15     La courbe de planimétrie des différents groupes obtenue montre une différence significative entre les groupes 1 (acide hyaluronique), 3 (formulation selon l'invention) et 4 (beurre de karité) vis-à-vis du groupe 2 témoin (sérum physiologique).
 

A partir de D7, le groupe 3 (formulation selon l'invention) se distingue nettement du groupe 4 (beurre de karité seul) et du groupe 1 (acide hyaluronique). Il en est de même à D9.
- 20     Au niveau macroscopique, la formulation selon l'invention présente donc un effet sur la fermeture des plaies supérieur à celui de l'acide hyaluronique seul et du beurre de karité seul.

## Revendications

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable de 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle la composition comprend entre 25,0% et 45,0% de beurre de karité, préférentiellement entre 30,0 et 40,0% de beurre de karité.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la composition comprend 38% de beurre de karité.
- 10 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend entre 0,1% et 2,0% d'acide hyaluronique, préférentiellement entre 0,75% et 1,5 % d'acide hyaluronique
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend 1,3% d'acide hyaluronique.
- 15 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'acide hyaluronique est un acide hyaluronique hydrolysé d'une masse moléculaire ne dépassant pas 400 kDa, de préférence comprise entre 10 et 300 kDa.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.
- 20 8. Utilisation cosmétique non-thérapeutique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour l'hydratation de la peau.
9. Procédé de solubilisation de l'acide hyaluronique dans du beurre de karité, ledit procédé comprenant une étape dans laquelle de l'acide hyaluronique est mélangé sous agitation continue et constante avec du beurre de karité porté à une température entre 50 et 60°C en présence d'au moins une saponine.
- 25 10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel ladite au moins une saponine comprend la saponine de la *Saponaria officinalis*.
11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, dans lequel ladite au moins une saponine est présente dans des proportions représentant 0,01 à 0,1% en poids du beurre de karité.
- 30 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, dans lequel le beurre de karité est porté à 55°C.



(19)



(11)

**EP 4 000 001 B1**

(12)

## FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention  
de la délivrance du brevet:

**25.05.2023 Bulletin 2023/22**

(51) Int Cl.:

(21) Numéro de dépôt: **201000001.0**

(22) Date de dépôt: **28.06.2020**

(86) Numéro de dépôt international:

(87) Numéro de publication internationale:

(54) **COMPOSITION DERMATOLOGIQUES A BASE DE BEURRE DE KARITE ET D'ACIDE  
HYALURONIQUE**

DERMATOLOGICAL COMPOSITION BASED ON SHEA BUTTER AND HYALURONIC  
HYALURONIC ACID

DERMATOLOGISCHE ZUSAMMENSETZUNG AUF BASIS VON SHEABUTTER UND  
HYALURONSÄURE

(84) Etats contractants désignés:

**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB  
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO  
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

(72) Inventeurs:

• **LAPODOUSSE, Marie-Claude**  
**22560 Pleumeur Bodou (FR)**

(30) Priorité: **28.06.2019 FR 195100**

(43) Date de publication de la demande:  
**31.12.2020 Bulletin 2020/52**

(74) Mandataire:

(73) Titulaire: **LAPODOUSSE & CO**  
**53810 Changé (FR)**  
**LE PRE**  
**61120 Vimoutier (FR)**

(56) Documents cités:

**WO-A1-98/47374 WO-A1-2013/178947**  
**WO-A1-2014/151837 FR-A1- 3 026 643**

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

## Description

### Titre de l'invention : COMPOSITION DERMATOLOGIQUES A BASE DE BEURRE DE KARITE ET D'ACIDE HYALURONIQUE

#### Domaine technique

- 5 L'invention appartient au domaine des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques à base de composés naturels, et possédant des activités biologiques cicatrisantes.

#### Etat de la technique

- 10 Le beurre de karité est une huile végétale comestible extraite des fruits du karité (*Vitellaria paradoxa*), un arbre poussant principalement dans les savanes arborées de l'Afrique de l'Ouest et centrale. Il est constitué de 16 acides gras saturés et insaturés dans des proportions variables selon le pays d'origine. Cette teneur élevée en acides gras insaponifiables lui confère d'excellentes propriétés hydratantes et permet de maintenir l'élasticité de la peau.

- 15 L'acide hyaluronique (HA) est un glycosaminoglycane largement présent dans les tissus conjonctif, épithélial et nerveux. C'est l'un des principaux composants de la matrice extracellulaire, et il contribue de façon significative à la prolifération et à la migration des cellules. Il est utilisé depuis de nombreuses années en médecine, particulièrement en médecine esthétique, pour ses propriétés dans l'hydratation et la cohésion des tissus.

- 20 Dans la présente invention, l'inventeur a découvert que l'ajout d'une faible quantité d'acide hyaluronique au beurre de karité permettait d'obtenir une composition possédant des propriétés cicatrisantes remarquables, grâce à un effet synergétique entre le beurre de karité et l'acide hyaluronique.

#### Résumé de l'invention

- La présente invention a pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique.
- 25 La présente invention porte également sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.
- Selon un autre aspect, la présente invention porte également sur l'utilisation cosmétique non-thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 30 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour l'hydratation de la peau.
- Enfin, la présente invention porte sur un procédé de solubilisation de l'acide hyaluronique dans du beurre de karité, ledit procédé comprenant une étape dans laquelle de l'acide hyaluronique est mélangé sous agitation continue et constante avec du beurre de karité porté à une température entre 35 50 et 60°C en présence d'au moins une saponine.

#### Description détaillée de l'invention

- De manière surprenante, l'inventeur a découvert que l'association de deux composants naturels : le beurre de karité et l'acide hyaluronique, dans des compositions dermatologiques permettait non seulement d'hydrater la peau, mais aussi d'améliorer sa cicatrisation. Cet effet est particulièrement 40 lié à une certaine proportion entre ces deux composants.

Aussi, la présente invention porte sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable :

- 1,0 à 50% en poids de beurre de karité ; et

- 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique.

- 5 Le reste est constitué d'ingrédients dermatologiquement et physiologiquement acceptables pour fabriquer une crème, une pommade, un baume, un gel ou une forme similaire qui peut être appliquée sur la peau et qui y reste pendant le temps nécessaire entre deux applications.

Tous les pourcentages indiqués dans la présente description sont des pourcentages massiques.

- 10 Le **beurre de karité** est composé principalement de triglycérides, d'acides gras, des esters de cire et d'actifs dont des vitamines (A, D, E), des esters résineux, des phytostérols et du latex. Il peut être préparé à l'aide de techniques d'extraction connues de l'homme de l'art. Les véhicules d'extraction du *Vitellaria paradoxa* peuvent inclure l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le chloroforme et l'eau, ou tout autre solvant et l'eau. Le beurre de karité peut, par exemple, être celui ayant la dénomination INCI Butyrospermum Parkii Butter, telle que celui vendu sous la référence  
15 Sheasoft® par AarhusKarlshammer.

La composition selon la présente invention comprend de 1,0% à 50% de beurre de karité, préférentiellement entre 25,0% et 45,0% de beurre de karité, et encore plus préférentiellement entre 30,0 et 40,0% de beurre de karité. De manière particulièrement avantageuse, la composition comprend 38% de beurre de karité.

- 20 L'**acide hyaluronique** (n° CAS 9004-61-9) est de préférence un acide hyaluronique hydrolysé d'une masse moléculaire ne dépassant pas 400 kDa, et de préférence comprise entre 10 et 300 kDa. Il peut se présenter sous la forme d'un sel physiologiquement acceptable, tel que le sel de sodium. On préfère utiliser un acide hyaluronique présentant une masse moléculaire comprise entre 10 et 100 kDa, et encore plus préférentiellement entre 20 et 50 kDa.

- 25 La masse moléculaire de l'acide hyaluronique peut être déterminée selon la pharmacopée européenne à partir des viscosités intrinsèques mesurées à l'aide d'un viscosimètre Ubbelohde à 25°C pour des solutions à différentes concentrations d'acide.

- La composition selon la présente invention comprend de 0,05% à 2,5% d'acide hyaluronique, préférentiellement entre 0,1% et 2,0% d'acide hyaluronique, et encore plus préférentiellement entre  
30 0,75% et 1,5 % d'acide hyaluronique. De manière particulièrement avantageuse, la composition comprend 1,3% d'acide hyaluronique.

- Le présent inventeur a démontré qu'une composition comprenant entre 1,0 et 50% de beurre de karité, particulièrement entre 25,0 et 45,0% de beurre de karité, et entre 0,05 à 2,5% d'acide hyaluronique, particulièrement entre 0,1% et 2,0% d'acide hyaluronique permettait d'obtenir des  
35 effets cicatrisants remarquables. L'effet cicatrisant est obtenu plus rapidement lorsque le pourcentage de beurre de karité utilisé dépasse les 25,0% en poids. Une teneur en beurre de karité supérieure à 25,0% a un effet optimal sur la croissance de fibroblastes de derme humain.

- La composition selon l'invention comporte avantageusement uniquement du beurre de karité et de l'acide hyaluronique en tant que principes actifs, mais on peut ajouter d'autres principes actifs  
40 sélectionnés dans le groupe constitué par les antibiotiques, les antiseptiques, les antimycosiques, les anti-inflammatoires, les antalgiques à application topique, les antalgiques à effet systémique. Elle se présente avantageusement sous la forme d'une crème, pommade, baume ou d'un gel.

Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention peut comprendre en outre comme ingrédient de la glycérine. La glycérine, ou glycérol, ou propan-1,2,3-triol est classiquement utilisée comme agent hydratant, solvant et lubrifiant dans les produits cosmétiques.

5 Dans encore un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention peut comprendre en outre comme ingrédient du D-Panthénol ou dexpanthénol ou provitamine B5. Le D-Panthénol est un anti-inflammatoire et un puissant hydratant qui redonne souplesse et élasticité à la peau. En raison de ses propriétés, il est communément utilisé dans les préparations cosmétiques pour la peau.

10 La composition selon l'invention comprend généralement, outre les composants décrits précédemment, un **milieu physiologiquement acceptable**, c'est-à-dire qui convient à une utilisation en contact avec la peau humaine sans risque de toxicité, d'incompatibilité, d'instabilité, de réponse allergique et notamment qui ne provoque pas de sensations d'inconfort (rougeurs, tiraillements, picotements). L'homme du métier saura quels composés utiliser pour formuler la composition selon la présente invention. De tels composés incluent classiquement des additifs, solvants, humectants, tensioactifs ou encore agents gélifiants/épaississants.

15 La composition selon la présente invention peut être utilisée avantageusement pour le traitement ou la prévention des plaies et irritations cutanées chez les mammifères. La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel : les tissus des mammifères sont capables de réparer des lésions localisées. L'apparition d'une plaie induit dans l'organisme des processus biologiques et active le système vasculaire et le tissu conjonctif. Cela aboutit à une cicatrisation avec ré-épithélialisation du  
20 tissu de remplacement. On distingue classiquement la cicatrisation primaire, ou de première intention et la cicatrisation secondaire, ou de seconde intention. Généralement, la cicatrisation de première intention se produit pour une plaie réalisée par un objet tranchant, et par conséquent à bords nets et bien apposés, en l'absence d'infection. La cicatrisation de seconde intention concerne les plaies avec perte de substance et/ou infection, qui empêchent la réunion des bords de la plaie. La  
25 fermeture de la plaie est dans ce dernier cas obtenue par production de nouveaux tissus, i.e. les tissus de granulation.

La cicatrisation d'une plaie comporte trois phases successives : la phase exsudative, la phase proliférative avec développement du tissu de granulation, la phase de différenciation avec maturation cellulaire, développement de la cicatrice et épithélialisation. Dans la phase exsudative, des  
30 phénomènes inflammatoires se produisent : immédiatement après le traumatisme débutent des sécrétions à partir de vaisseaux sanguins et lymphatiques. La coagulation est induite par activation de la thrombokinasé qui est libérée et il en résulte la formation de fibrine. L'augmentation de la perméabilité capillaire favorise le passage de plasma sanguin avec anticorps, leucocytes et macrophages vers la région traumatisée. Les tissus nécrosés, les corps étrangers et les microbes sont  
35 éliminés et détruits.

Quelques jours après la blessure, l'organisme commence à produire du tissu de granulation. Les fibroblastes produisent des mucopolysaccharides qui permettront la production de collagène permettant la synthèse de la nouvelle matrice. Simultanément, de nouveaux vaisseaux sanguins, les néocapillaires se développent dans cette matrice pour assurer la nutrition du tissu nouvellement  
40 formé. Dans les plaies les plus importantes, les néocapillaires se présentent à la surface de la plaie avec un aspect de granulation rouge vif.

Entre le sixième et le dixième jour en moyenne, débute la phase de différenciation avec maturation cellulaire, développement de la cicatrice et épithélialisation. L'épithélialisation marque la fin de la cicatrisation.

L'inventeur a trouvé que la composition selon l'invention a un effet positif sur la cicatrisation, notamment sur la néovascularisation et sur la maturation du tissu de granulation. Ces effets permettent également d'améliorer la fonction barrière, et donc l'hydratation de la peau.

- 5 Aussi, selon un autre aspect, la présente invention porte sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.

L'invention couvre également une utilisation cosmétique non-thérapeutique une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour hydrater la peau.

- 10 L'inventeur a trouvé que la composition selon la présente invention peut être utilisée avec bénéfice chez les mammifères, par exemple chez l'être humain, chez les espèces équine, canines, félines, caprins, ovines, bovins.

- 15 Selon un autre aspect, la présente invention porte également sur un procédé de solubilisation de l'acide hyaluronique dans du beurre de karité, comprenant une étape dans laquelle de l'acide hyaluronique est mélangé sous agitation continue et constante avec du beurre de karité porté à une température entre 50 et 60°C en présence d'au moins une saponine.

L'inventeur a en effet découvert qu'il était avantageusement possible de solubiliser l'acide hyaluronique dans le beurre de karité en présence de saponines. L'ajout de saponines permet de créer une liaison intime entre les molécules grasses du beurre de karité et l'acide hyaluronique.

- 20 Le beurre de karité et l'acide hyaluronique sont tels que définis ci-dessus.

- Les **saponines** ou saponosides sont un groupe de molécules détergentes et émulsifiantes, naturellement produites par certaines familles de plantes et d'animaux. Les saponines sont des hétérosides complexes appartenant aux terpènes cycliques ou aux stéroïdes. Elles ont une structure amphiphile qui les rend tensioactives. Dans le cadre de la présente invention, la saponine peut être
- 25 toute saponine connue de l'homme du métier, particulièrement celles issues de plantes telles que la *Saponaria officinalis*, l'*Hedera helix*, le *Sapindus saponaria*, le *Sapindus mukorossi*, la *Phytolacca dodecandra*, la *Quillaja saponaria*, le *Koeleria paniculata*, l'*Aesculus hippocastanum* ou les plantes de la famille des Solanacées.

- 30 Selon un mode de réalisation préféré, la saponine utilisée dans le cadre de la présente invention est la saponine de la *Saponaria officinalis*.

Dans le cadre du procédé selon la présente invention, la saponine est avantageusement ajoutée dans des proportions représentant 0,01 à 0,1% en poids du beurre de karité, de manière préférée 0,03 à 0,07% en poids du beurre de karité, de manière encore plus préférée 0,05% en poids du beurre de karité.

- 35 Dans le cadre de la présente invention, l'acide hyaluronique est ajouté au beurre de karité en présence de saponine sous agitation continue et constante.

Le beurre de karité est avantageusement porté à une température de 50 à 60°C, préférentiellement à 55°C.

L'invention est à présent illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

- 40 **EXEMPLES**

Pour la préparation de la composition selon l'invention, on a utilisé du beurre de karité issu de l'agriculture biologique commercialisée par la société AarhusKarlshammer. L'acide hyaluronique utilisé est de l'acide hyaluronique hydrolysé (n° CAS 9004- 61-9) présentant une distribution de masse moléculaire dans l'intervalle 20-50 KDa, commercialisé par la société Soliance sous la marque Primalhydral 50™ sous la forme d'une poudre ; cette poudre a été dissoute dans une phase aqueuse.

L'objectif de cette étude était de démontrer l'effet cicatrisant d'une formulation selon l'invention type crème, prévue pour une utilisation en tant que crème cicatrisante pour le traitement topique de la peau.

- 10 La crème a été formulée en associant d'acide hyaluronique avec du beurre de karité dans les quantités suivantes : 38% en poids de beurre de karité et 1.3% en poids d'acide hyaluronique. Le beurre de karité est chauffé à une température de 65°C. On y ajoute 0,05% en poids par rapport au poids de beurre de karité présent dans le mélange de saponine. Le mélange est mélangé sous agitation continue et constante pendant 10 minutes. On ajoute ensuite l'acide hyaluronique au
- 15 mélange, toujours sous agitation continue et constante. Le mélange a été maintenu en agitation et une phase liquide contenant les conservateurs a été rajoutée en dernier.

La composition totale était (pourcentages massiques par rapport la masse totale) :

- 38 % de beurre de karité,
- 20 - 1,3% d'acide hyaluronique ;
- émulsifiants (parmi lesquels : saponines, PEG, glycéryl stéarate, arachidyl glycoside), stabilisateurs d'émulsion et agents de contrôle de viscosité (parmi lesquels : sodium acrylate, alcool arachidique) 11 %,
- conservateurs 1% ;
- 25 - eau 48,7%.

L'étude de cicatrisation a été réalisée sur un modèle de plaies dermo-épidermiques (punch de 8 mm de diamètre) chez le rat Wistar en testant les 4 formulations suivantes :

- Le groupe 1 (G1) a reçu une solution d'acide hyaluronique (Formulation 1).
- Le groupe 2 (G2, groupe témoin) a reçu du sérum physiologique (Formulation 2).
- 30 - Le groupe 3 (G3) a reçu la composition selon l'invention (Formulation 3).
- Le groupe 4 (G4) a reçu du beurre de karité (Formulation 4).

Afin de démontrer l'effet de l'association de l'acide hyaluronique et du beurre de karité, les quantités respectives d'acide hyaluronique et de beurre de karité utilisées dans la formulation selon l'invention (formulation 3) ont été testées séparément pour apprécier l'effet de l'addition de ces deux composés (formulation 1 pour l'acide hyaluronique et formulation 4 pour le beurre de karité). Le groupe témoin (G2) a été traité avec du sérum physiologique (formulation 2). Afin de vérifier l'effet de la composition selon l'invention, les paramètres suivants ont été étudiés :

- la vitesse et la qualité de la cicatrisation chez le rat,
- Le développement du tissu de granulation, représenté sur les figures 2a à 2h,
- 40 - L'angiogenèse, tel que représenté sur les figures 2a à 2h.



Chaque animal a été soumis au test suivant :

- 5      - Génération des plaies : 2 punches (réalisés à l'emporte pièce) paravertébraux de 8 mm de diamètre sur chaque flanc de l'animal.
- Suivi de la cicatrisation :
  - o Renouvellement des pansements : tous les 2 jours,
  - o lectures et photos à chaque renouvellement.
- 10     - Traitement : Application des différentes formulations testées à D0, D2 et D4 (où Dx indique le x-ième jour qui suit la génération de la plaie).
- Des photographies macroscopiques ont été analysées avec un logiciel d'image (Image J64) qui permet de mesurer la surface non cicatrisée de chaque plaie pour établir la planimétrie et la vitesse de cicatrisation en fonction du temps.
- 15     La courbe de planimétrie des différents groupes obtenue montre une différence significative entre les groupes 1 (acide hyaluronique), 3 (formulation selon l'invention) et 4 (beurre de karité) vis-à-vis du groupe 2 témoin (sérum physiologique).
- A partir de D7, le groupe 3 (formulation selon l'invention) se distingue nettement du groupe 4 (beurre de karité seul) et du groupe 1 (acide hyaluronique). Il en est de même à D9.
- 20     Au niveau macroscopique, la formulation selon l'invention présente donc un effet sur la fermeture des plaies supérieur à celui de l'acide hyaluronique seul et du beurre de karité seul.

## Revendications

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle la composition comprend entre 25,0% et 45,0% de beurre de karité, préférentiellement entre 30,0 et 40,0% de beurre de karité.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la composition comprend 38% de beurre de karité.
- 10 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend entre 0,1% et 2,0% d'acide hyaluronique, préférentiellement entre 0,75% et 1,5 % d'acide hyaluronique
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend 1,3% d'acide hyaluronique.
- 15 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'acide hyaluronique est un acide hyaluronique hydrolysé d'une masse moléculaire ne dépassant pas 400 kDa, de préférence comprise entre 10 et 300 kDa.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.
- 20 8. Utilisation cosmétique non-thérapeutique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour l'hydratation de la peau.

(19)



(11)

**EP 4 000 002 B1**

(12)

**FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**(45) Date de publication et mention  
de la délivrance du brevet:**02.06.2023 Bulletin 2023/24**

(51) Int Cl.:

(21) Numéro de dépôt: **201000002.9**(22) Date de dépôt: **28.06.2020**

(86) Numéro de dépôt international:

(87) Numéro de publication internationale:

(54) **PROCEDE DE PRODUCTION D'UNE COMPOSITION DERMATOLOGIQUES A BASE DE  
BEURRE DE KARITE ET D'ACIDE HYALURONIQUE**PROCESS FOR PRODUCING A DERMATOLOGICAL COMPOSITION BASED ON SHEA  
BUTTER AND HYALURONIC ACIDVERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER DERMATOLOGISCHEN ZUSAMMENSETZUNG  
AUF DER BASIS VON SHEA-BUTTER UND HYALURONISCHER HYALURONSÄURE

(84) Etats contractants désignés:

**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB  
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO  
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

(72) Inventeurs:

- **LAPODOUSSE, Marie-Claude**  
**22560 Pleumeur Bodou (FR)**

(30) Priorité: **28.06.2019 FR 195100**(43) Date de publication de la demande:  
**31.12.2020 Bulletin 2020/52**

(74) Mandataire:

(73) Titulaire: **LAPODOUSSE & CO**  
**53810 Changé (FR)**  
**LE PRE**  
**61120 Vimoutier (FR)**

(56) Documents cités:

**WO-A1-98/47374 WO-A1-2013/178947**  
**WO-A1-2014/151837 FR-A1- 3 026 643**

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

## Description

### Titre de l'invention : PROCEDE DE PRODUCTION D'UNE COMPOSITION DERMATOLOGIQUES A BASE DE BEURRE DE KARITE ET D'ACIDE HYALURONIQUE

#### Domaine technique

- 5 L'invention appartient au domaine des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques à base de composés naturels, et possédant des activités biologiques cicatrisantes.

#### Etat de la technique

- 10 Le beurre de karité est une huile végétale comestible extraite des fruits du karité (*Vitellaria paradoxa*), un arbre poussant principalement dans les savanes arborées de l'Afrique de l'Ouest et centrale. Il est constitué de 16 acides gras saturés et insaturés dans des proportions variables selon le pays d'origine. Cette teneur élevée en acides gras insaponifiables lui confère d'excellentes propriétés hydratantes et permet de maintenir l'élasticité de la peau.

- 15 L'acide hyaluronique (HA) est un glycosaminoglycane largement présent dans les tissus conjonctif, épithélial et nerveux. C'est l'un des principaux composants de la matrice extracellulaire, et il contribue de façon significative à la prolifération et à la migration des cellules. Il est utilisé depuis de nombreuses années en médecine, particulièrement en médecine esthétique, pour ses propriétés dans l'hydratation et la cohésion des tissus.

- 20 Dans la présente invention, l'inventeur a découvert que l'ajout d'une faible quantité d'acide hyaluronique au beurre de karité permettait d'obtenir une composition possédant des propriétés cicatrisantes remarquables, grâce à un effet synergétique entre le beurre de karité et l'acide hyaluronique.

#### Résumé de l'invention

- La présente invention a pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique.
- 25 La présente invention porte également sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.
- 30 Selon un autre aspect, la présente invention porte également sur l'utilisation cosmétique non-thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour l'hydratation de la peau.
- 35 Enfin, la présente invention porte sur un procédé de solubilisation de l'acide hyaluronique dans du beurre de karité, ledit procédé comprenant une étape dans laquelle de l'acide hyaluronique est mélangé sous agitation continue et constante avec du beurre de karité porté à une température entre 50 et 60°C en présence d'au moins une saponine.

#### Description détaillée de l'invention

- 40 De manière surprenante, l'inventeur a découvert que l'association de deux composants naturels : le beurre de karité et l'acide hyaluronique, dans des compositions dermatologiques permettait non seulement d'hydrater la peau, mais aussi d'améliorer sa cicatrisation. Cet effet est particulièrement lié à une certaine proportion entre ces deux composants.

Aussi, la présente invention porte sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable :

- 1,0 à 50% en poids de beurre de karité ; et

- 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique.

- 5 Le reste est constitué d'ingrédients dermatologiquement et physiologiquement acceptables pour fabriquer une crème, une pommade, un baume, un gel ou une forme similaire qui peut être appliquée sur la peau et qui y reste pendant le temps nécessaire entre deux applications.

Tous les pourcentages indiqués dans la présente description sont des pourcentages massiques.

- 10 Le **beurre de karité** est composé principalement de triglycérides, d'acides gras, des esters de cire et d'actifs dont des vitamines (A, D, E), des esters résineux, des phytostérols et du latex. Il peut être préparé à l'aide de techniques d'extraction connues de l'homme de l'art. Les véhicules d'extraction du *Vitellaria paradoxa* peuvent inclure l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le chloroforme et l'eau, ou tout autre solvant et l'eau. Le beurre de karité peut, par exemple, être celui ayant la dénomination INCI Butyrospermum Parkii Butter, telle que celui vendu sous la référence
- 15 Sheasoft® par AarhusKarlshammer.

La composition selon la présente invention comprend de 1,0% à 50% de beurre de karité, préférentiellement entre 25,0% et 45,0% de beurre de karité, et encore plus préférentiellement entre 30,0 et 40,0% de beurre de karité. De manière particulièrement avantageuse, la composition comprend 38% de beurre de karité.

- 20 L'**acide hyaluronique** (n° CAS 9004-61-9) est de préférence un acide hyaluronique hydrolysé d'une masse moléculaire ne dépassant pas 400 kDa, et de préférence comprise entre 10 et 300 kDa. Il peut se présenter sous la forme d'un sel physiologiquement acceptable, tel que le sel de sodium. On préfère utiliser un acide hyaluronique présentant une masse moléculaire comprise entre 10 et 100 kDa, et encore plus préférentiellement entre 20 et 50 kDa.

- 25 La masse moléculaire de l'acide hyaluronique peut être déterminée selon la pharmacopée européenne à partir des viscosités intrinsèques mesurées à l'aide d'un viscosimètre Ubbelohde à 25°C pour des solutions à différentes concentrations d'acide.

- La composition selon la présente invention comprend de 0,05% à 2,5% d'acide hyaluronique, préférentiellement entre 0,1% et 2,0% d'acide hyaluronique, et encore plus préférentiellement entre
- 30 0,75% et 1,5 % d'acide hyaluronique. De manière particulièrement avantageuse, la composition comprend 1,3% d'acide hyaluronique.

- Le présent inventeur a démontré qu'une composition comprenant entre 1,0 et 50% de beurre de karité, particulièrement entre 25,0 et 45,0% de beurre de karité, et entre 0,05 à 2,5% d'acide hyaluronique, particulièrement entre 0,1% et 2,0% d'acide hyaluronique permettait d'obtenir des
- 35 effets cicatrisants remarquables. L'effet cicatrisant est obtenu plus rapidement lorsque le pourcentage de beurre de karité utilisé dépasse les 25,0% en poids. Une teneur en beurre de karité supérieure à 25,0% a un effet optimal sur la croissance de fibroblastes de derme humain.

- La composition selon l'invention comporte avantageusement uniquement du beurre de karité et de l'acide hyaluronique en tant que principes actifs, mais on peut ajouter d'autres principes actifs
- 40 sélectionnés dans le groupe constitué par les antibiotiques, les antiseptiques, les antimycosiques, les anti-inflammatoires, les antalgiques à application topique, les antalgiques à effet systémique. Elle se présente avantageusement sous la forme d'une crème, pommade, baume ou d'un gel.

Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention peut comprendre en outre comme ingrédient de la glycérine. La glycérine, ou glycérol, ou propan-1,2,3-triol est classiquement utilisée comme agent hydratant, solvant et lubrifiant dans les produits cosmétiques.

5 Dans encore un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention peut comprendre en outre comme ingrédient du D-Panthénol ou dexpanthénol ou provitamine B5. Le D-Panthénol est un anti-inflammatoire et un puissant hydratant qui redonne souplesse et élasticité à la peau. En raison de ses propriétés, il est communément utilisé dans les préparations cosmétiques pour la peau.

10 La composition selon l'invention comprend généralement, outre les composants décrits précédemment, un **milieu physiologiquement acceptable**, c'est-à-dire qui convient à une utilisation en contact avec la peau humaine sans risque de toxicité, d'incompatibilité, d'instabilité, de réponse allergique et notamment qui ne provoque pas de sensations d'inconfort (rougeurs, tiraillements, picotements). L'homme du métier saura quels composés utiliser pour formuler la composition selon la présente invention. De tels composés incluent classiquement des additifs, solvants, humectants, tensioactifs ou encore agents gélifiants/épaississants.

15 La composition selon la présente invention peut être utilisée avantageusement pour le traitement ou la prévention des plaies et irritations cutanées chez les mammifères. La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel : les tissus des mammifères sont capables de réparer des lésions localisées. L'apparition d'une plaie induit dans l'organisme des processus biologiques et active le système vasculaire et le tissu conjonctif. Cela aboutit à une cicatrisation avec ré-épithélialisation du  
20 tissu de remplacement. On distingue classiquement la cicatrisation primaire, ou de première intention et la cicatrisation secondaire, ou de seconde intention. Généralement, la cicatrisation de première intention se produit pour une plaie réalisée par un objet tranchant, et par conséquent à bords nets et bien apposés, en l'absence d'infection. La cicatrisation de seconde intention concerne les plaies avec perte de substance et/ou infection, qui empêchent la réunion des bords de la plaie. La  
25 fermeture de la plaie est dans ce dernier cas obtenue par production de nouveaux tissus, i.e. les tissus de granulation.

La cicatrisation d'une plaie comporte trois phases successives : la phase exsudative, la phase proliférative avec développement du tissu de granulation, la phase de différenciation avec maturation cellulaire, développement de la cicatrice et épithélialisation. Dans la phase exsudative, des  
30 phénomènes inflammatoires se produisent : immédiatement après le traumatisme débutent des sécrétions à partir de vaisseaux sanguins et lymphatiques. La coagulation est induite par activation de la thrombokinasé qui est libérée et il en résulte la formation de fibrine. L'augmentation de la perméabilité capillaire favorise le passage de plasma sanguin avec anticorps, leucocytes et macrophages vers la région traumatisée. Les tissus nécrosés, les corps étrangers et les microbes sont  
35 éliminés et détruits.

Quelques jours après la blessure, l'organisme commence à produire du tissu de granulation. Les fibroblastes produisent des mucopolysaccharides qui permettront la production de collagène permettant la synthèse de la nouvelle matrice. Simultanément, de nouveaux vaisseaux sanguins, les néocapillaires se développent dans cette matrice pour assurer la nutrition du tissu nouvellement  
40 formé. Dans les plaies les plus importantes, les néocapillaires se présentent à la surface de la plaie avec un aspect de granulation rouge vif.

Entre le sixième et le dixième jour en moyenne, débute la phase de différenciation avec maturation cellulaire, développement de la cicatrice et épithélialisation. L'épithélialisation marque la fin de la cicatrisation.



L'inventeur a trouvé que la composition selon l'invention a un effet positif sur la cicatrisation, notamment sur la néovascularisation et sur la maturation du tissu de granulation. Ces effets permettent également d'améliorer la fonction barrière, et donc l'hydratation de la peau.

- 5 Aussi, selon un autre aspect, la présente invention porte sur une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.

L'invention couvre également une utilisation cosmétique non-thérapeutique une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable 1,0 à 50% en poids de beurre de karité et 0,05 à 2,5% en poids d'acide hyaluronique, pour hydrater la peau.

- 10 L'inventeur a trouvé que la composition selon la présente invention peut être utilisée avec bénéfice chez les mammifères, par exemple chez l'être humain, chez les espèces équine, canines, félines, caprins, ovines, bovins.

- 15 Selon un autre aspect, la présente invention porte également sur un procédé de solubilisation de l'acide hyaluronique dans du beurre de karité, comprenant une étape dans laquelle de l'acide hyaluronique est mélangé sous agitation continue et constante avec du beurre de karité porté à une température entre 50 et 60°C en présence d'au moins une saponine.

L'inventeur a en effet découvert qu'il était avantageusement possible de solubiliser l'acide hyaluronique dans le beurre de karité en présence de saponines. L'ajout de saponines permet de créer une liaison intime entre les molécules grasses du beurre de karité et l'acide hyaluronique.

- 20 Le beurre de karité et l'acide hyaluronique sont tels que définis ci-dessus.

- Les **saponines** ou saponosides sont un groupe de molécules détergentes et émulsifiantes, naturellement produites par certaines familles de plantes et d'animaux. Les saponines sont des hétérosides complexes appartenant aux terpènes cycliques ou aux stéroïdes. Elles ont une structure amphiphile qui les rend tensioactives. Dans le cadre de la présente invention, la saponine peut être
- 25 toute saponine connue de l'homme du métier, particulièrement celles issues de plantes telles que la *Saponaria officinalis*, l'*Hedera helix*, le *Sapindus saponaria*, le *Sapindus mukorossi*, la *Phytolacca dodecandra*, la *Quillaja saponaria*, le *Koeleria paniculata*, l'*Aesculus hippocastanum* ou les plantes de la famille des Solanacées.

- 30 Selon un mode de réalisation préféré, la saponine utilisée dans le cadre de la présente invention est la saponine de la *Saponaria officinalis*.

Dans le cadre du procédé selon la présente invention, la saponine est avantageusement ajoutée dans des proportions représentant 0,01 à 0,1% en poids du beurre de karité, de manière préférée 0,03 à 0,07% en poids du beurre de karité, de manière encore plus préférée 0,05% en poids du beurre de karité.

- 35 Dans le cadre de la présente invention, l'acide hyaluronique est ajouté au beurre de karité en présence de saponine sous agitation continue et constante.

Le beurre de karité est avantageusement porté à une température de 50 à 60°C, préférentiellement à 55°C.

L'invention est à présent illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

- 40 **EXEMPLES**

Pour la préparation de la composition selon l'invention, on a utilisé du beurre de karité issu de l'agriculture biologique commercialisée par la société AarhusKarlshammer. L'acide hyaluronique utilisé est de l'acide hyaluronique hydrolysé (n° CAS 9004- 61-9) présentant une distribution de masse moléculaire dans l'intervalle 20-50 KDa, commercialisé par la société Soliance sous la marque

5 Primalhydral 50™ sous la forme d'une poudre ; cette poudre a été dissoute dans une phase aqueuse.

L'objectif de cette étude était de démontrer l'effet cicatrisant d'une formulation selon l'invention type crème, prévue pour une utilisation en tant que crème cicatrisante pour le traitement topique de la

peau.

- 10 La crème a été formulée en associant d'acide hyaluronique avec du beurre de karité dans les quantités suivantes : 38% en poids de beurre de karité et 1.3% en poids d'acide hyaluronique. Le beurre de karité est chauffé à une température de 65°C. On y ajoute 0,05% en poids par rapport au poids de beurre de karité présent dans le mélange de saponine. Le mélange est mélangé sous agitation continue et constante pendant 10 minutes. On ajoute ensuite l'acide hyaluronique au
- 15 mélange, toujours sous agitation continue et constante. Le mélange a été maintenu en agitation et une phase liquide contenant les conservateurs a été rajoutée en dernier.

La composition totale était (pourcentages massiques par rapport la masse totale) :

- 38 % de beurre de karité,
- 20 - 1,3% d'acide hyaluronique ;
- émulsifiants (parmi lesquels : saponines, PEG, glycéryl stéarate, arachidyl glycoside), stabilisateurs d'émulsion et agents de contrôle de viscosité (parmi lesquels : sodium acrylate, alcool arachidique) 11 %,
- conservateurs 1% ;
- 25 - eau 48,7%.

L'étude de cicatrisation a été réalisée sur un modèle de plaies dermo-épidermiques (punch de 8 mm de diamètre) chez le rat Wistar en testant les 4 formulations suivantes :

- Le groupe 1 (G1) a reçu une solution d'acide hyaluronique (Formulation 1).
- Le groupe 2 (G2, groupe témoin) a reçu du sérum physiologique (Formulation 2).
- 30 - Le groupe 3 (G3) a reçu la composition selon l'invention (Formulation 3).
- Le groupe 4 (G4) a reçu du beurre de karité (Formulation 4).

Afin de démontrer l'effet de l'association de l'acide hyaluronique et du beurre de karité, les quantités respectives d'acide hyaluronique et de beurre de karité utilisées dans la formulation selon l'invention (formulation 3) ont été testées séparément pour apprécier l'effet de l'addition de ces deux composés

35 (formulation 1 pour l'acide hyaluronique et formulation 4 pour le beurre de karité). Le groupe témoin (G2) a été traité avec du sérum physiologique (formulation 2). Afin de vérifier l'effet de la composition selon l'invention, les paramètres suivants ont été étudiés :

- la vitesse et la qualité de la cicatrisation chez le rat,
- Le développement du tissu de granulation, représenté sur les figures 2a à 2h,
- 40 - L'angiogenèse, tel que représenté sur les figures 2a à 2h.

Chaque animal a été soumis au test suivant :

- 5      - Génération des plaies : 2 punches (réalisés à l'emporte pièce) paravertébraux de 8 mm de diamètre sur chaque flanc de l'animal.
- Suivi de la cicatrisation :
  - o Renouvellement des pansements : tous les 2 jours,
  - o lectures et photos à chaque renouvellement.
- 10     - Traitement : Application des différentes formulations testées à D0, D2 et D4 (où Dx indique le x-ième jour qui suit la génération de la plaie).
 

Des photographies macroscopiques ont été analysées avec un logiciel d'image (Image J64) qui permet de mesurer la surface non cicatrisée de chaque plaie pour établir la planimétrie et la vitesse de cicatrisation en fonction du temps.
- 15     La courbe de planimétrie des différents groupes obtenue montre une différence significative entre les groupes 1 (acide hyaluronique), 3 (formulation selon l'invention) et 4 (beurre de karité) vis-à-vis du groupe 2 témoin (sérum physiologique).
 

A partir de D7, le groupe 3 (formulation selon l'invention) se distingue nettement du groupe 4 (beurre de karité seul) et du groupe 1 (acide hyaluronique). Il en est de même à D9.
- 20     Au niveau macroscopique, la formulation selon l'invention présente donc un effet sur la fermeture des plaies supérieur à celui de l'acide hyaluronique seul et du beurre de karité seul.

## Revendications

1. Procédé de solubilisation de l'acide hyaluronique dans du beurre de karité, ledit procédé comprenant une étape dans laquelle de l'acide hyaluronique est mélangé sous agitation continue et constante avec du beurre de karité porté à une température entre 50 et 60°C en présence d'au moins une saponine.  
5
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ladite au moins une saponine comprend la saponine de la *Saponaria officinalis*.
3. Procédé selon la revendication 9 ou 10, dans lequel ladite au moins une saponine est présente dans des proportions représentant 0,01 à 0,1% en poids du beurre de karité.  
10
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, dans lequel le beurre de karité est porté à 55°C.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'acide hyaluronique est un acide hyaluronique hydrolysé d'une masse moléculaire ne dépassant pas 400 kDa, de préférence comprise entre 10 et 300 kDa.  
15

## **Revendications des brevets EP-Z et FR-CD**

## Revendications de EP-Z

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable de 10 à 40% en poids d'une huile végétale et 1 à 5% en poids d'acide hyaluronique.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, où l'huile végétale est du beurre de karité ou du beurre de cacao.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la composition comprend 26% de beurre de karité et 2,5% d'acide hyaluronique.
- 10 4. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la composition comprend 10 à 22% de beurre de cacao et de 1 à 5% d'acide hyaluronique.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour son utilisation dans le traitement des plaies cutanées.
6. Utilisation cosmétique non-thérapeutique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour l'hydratation de la peau.



## **Revendications de FR-CD**

1. Composition comprenant un mélange d'une huile végétale et d'acide hyaluronique.
2. Composition selon la revendication 1, où l'huile végétale est du beurre de karité ou du beurre de cacao.
- 5
6. Utilisation de la composition selon la revendication 1 ou 2, pour la lubrification des surfaces, notamment des surfaces des dispositifs médicaux.

## EQF BREVETS – MENTION CHIMIE -SESSION 2023

### SUJET n° 2

Vous exercez dans un Cabinet en France.

Vous venez de recevoir un courrier du Directeur juridique de l'un de vos clients, le laboratoire pharmaceutique MOPHARMA SAS, domicilié en France.

Ce courrier vous annonce la signature d'un contrat de cession d'un portefeuille de brevets (demandes et brevets délivrés) détenu par une société de droit néerlandais ANTALPHARMA située à la Haye et ayant un établissement en France.

Par ce contrat MOPHARMA SAS a acquis la totalité du portefeuille de demandes et brevets de la société ANTALPHARMA.

Le portefeuille de brevets acquis par MOPHARMA SAS comprend des demandes et des brevets portant sur des principes actifs et des formulations dans le domaine du traitement de la douleur et comprend également quelques demandes et brevets traitant de dispositifs d'injection.

Les titres étaient gérés en interne par la société néerlandaise et des confrères intervenaient ponctuellement sur les dossiers.

Il semble d'après le Directeur juridique de MOPHARMA SAS qu'aucune disposition n'ait été prise depuis l'entrée en vigueur de la JUB et du brevet unitaire.

Après quelques échanges avec le Directeur juridique et les services de Recherche et Développement (RD) de MOPHARMA SAS, vous avez à votre disposition les éléments ci-après listés et l'ensemble des dossiers et familles.

*Pour chaque famille ci-après citée, vous devrez formuler des recommandations éventuellement calculer les délais qui vont arriver à échéance et signaler les éventuelles difficultés.*

***Chacune des parties peut être traitée indépendamment des autres parties, il n'y a aucun lien entre les problématiques évoquées dans les différentes parties.***

*Vous devrez préciser si les dépôts sont réguliers, quelles peuvent être les conséquences s'ils ne le sont pas et expliciter les démarches à entreprendre pour mettre les familles en ordre.*

*Vous devrez pour chacun des dossiers prévoir les formalités à accomplir suite à la cession intervenue.*

*Vous devrez également si nécessaire, faire des recommandations pour chacune d'elles vis-à-vis des nouvelles dispositions dues à l'entrée en vigueur de la JUB.*

*Bien entendu vous pouvez demander si cela vous apparaît nécessaire des compléments d'information sur des points particuliers à votre client. Il conviendra dans votre réponse de préciser quelles informations sont nécessaires et pourquoi.*

- **Le contrat**

Il est rédigé en langue anglaise et signé par signature électronique le 8 octobre 2023.

- **Partie n°1**

**Famille 1 :**

Un brevet français déposé au nom de la société ANTALPHARMA de droit néerlandais, est en cours d'opposition devant l'INPI par un CPI.

Un avis d'instruction a été émis le 30 septembre 2023, cet avis est défavorable.

Quelles actions doivent être entreprises pour assurer la continuité du dossier ?

Dans une lettre de mise en demeure, ce brevet français a été opposé à la société PHARMALGIC dès sa délivrance ainsi que la demande européenne correspondante en cours d'examen.

La délivrance de la demande européenne est ralentie par de multiples observations de tiers anonymes qui sont a priori basées sur des documents d'art antérieur pertinents comme ceux cités dans le mémoire d'opposition.

Quel est votre avis sur les démarches entreprises par ANTALPHARMA et que conseillez-vous à votre client ?

Si le brevet européen est délivré, quelles actions pourra entreprendre la société PHARMALGIC ?

- **Partie n°2**

**Famille 2 :**

Cette famille comprend deux demandes de brevet déposées uniquement en France.

Les services de recherches vous ont expliqué que les 2 demandes de brevets français de la société ANTALPHARMA portent sur des dispositifs qui sont très proches de ceux d'INJECTSYSTEM, à qui la société MOPHARMA SAS achète ses dispositifs d'injection.

En outre, la société INJECTSYSTEM est une société cliente du Cabinet.

Que devez-vous faire avant la prise en charge de ces dossiers ?

- **Partie n°3**

### **Famille 3 :**

4 brevets EP délivrés en 2017, 2018, 2019 et 2020 portant sur des principes actifs antalgiques (nouvelles molécules) ont été déposés tous les 4 en 2015 au nom de l'établissement situé en France sous priorité chacun d'une demande française déposée en 2014.

Les 4 brevets français prioritaires sont délivrés et maintenus en vigueur.

Les 4 brevets européens ont été validés en France, en Belgique, au Royaume Uni, en Allemagne, en Italie, en Espagne, en Suisse, aux Pays Bas et en Pologne.

Les services de R&D vous ont par ailleurs informé de l'imminence de l'obtention d'une AMM au niveau Européen pour un des principes actifs couvert par le brevet délivré en 2018 et le brevet français prioritaire correspondant.

Quelles sont les actions à accomplir et à planifier pour régulariser les dossiers et préparer les futures actions.

- **Partie n°4**

### **Famille 4 :**

Cette famille comprend une demande de brevet français et une demande européenne qui en revendique la priorité.

**4.1** La demande européenne est en cours de délivrance, la réponse à la notification selon la R71(3) a été déposée le 10 octobre 2023.

Votre client souhaite un brevet à effet unitaire, mais également une protection en Espagne et en Pologne quelles sont les étapes à prévoir compte tenu de la cession étant intervenue le 8 octobre 2023 ?

**4.2** Les annuités de la demande de brevet français pour laquelle vous venez de recevoir une notification vous informant que l'instruction de la demande est arrivée à son terme en date du 15 octobre, arrivaient à échéance en septembre et n'ont pas été payées compte tenu de l'imminence de la délivrance du brevet européen ; est ce justifié ?

**4.3** Les revendications de la demande française qui vont être délivrées portent sur un principe actif et des compositions qui le comprennent pour l'administration par voie intraveineuse dans le traitement de la douleur post opératoire.

Les revendications de la demande européenne qui vont être délivrées portent sur principe actif, des compositions qui le comprennent pour des applications par voie intraveineuse et également orale et des applications thérapeutiques dans le traitement de la douleur postopératoire et des douleurs chroniques.

Or, en cours d'étude clinique, des posologies citées dans les deux demandes française et européenne dans des modes préférentiels pour le traitement de la douleur post opératoire se sont effectivement révélées beaucoup plus efficaces que les autres dans le traitement de la douleur post opératoire.

Lesdites posologies consistent en l'administration de doses de 0,05 à 0,1 mg par kg de principe actif aux patients, une heure après l'intervention puis 4 heures après la première administration et ensuite une fois par jour.

**Que conseillez-vous à votre client ?**

**Des protections complémentaires peuvent-elles être obtenues ?**

- **Partie n°5**

**Famille 5 :**

Cette famille comporte un brevet français, une demande européenne et une demande US, actuellement en cours d'examen.

Un chercheur de ANTALPHARMA qui a quitté la société suite à l'arrêt du programme de recherche a envoyé une lettre à MOPHARMA SAS durant la négociation, en expliquant avec un dossier qui semble bien motivé qu'il aurait dû être désigné comme inventeur.

Que pouvez-vous conseiller à votre client ?

Quels sont les risques encourus pour les demandes dans chacune des Etats ?

Quelles sont les éventuelles formalités à accomplir ?



**RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



**+33 (0)1 56 65 89 98**



INPI France

**inpi**