

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 60146 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 38/16

(43) Date de publication :
31.10.2024

(21) N° Dépôt :
60146

(22) Date de Dépôt :
12.04.2023

(71) Demandeur(s) :
Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Route d'Immouzer BP 2626, 30000 FES (MA)

(72) Inventeur(s) :
Ananou Samir ; BOURAQQADI Meryem ; MANNI Laila

(74) Mandataire :
Ibnsouda saad

(54) Titre : **Gel à base de bactériocine pour le traitement des infections de la peau et des muqueuses causées par les mycobactéries**

(57) Abrégé : L'invention présente une formulation pharmaceutique de type gel, à usage cutané, pour le traitement des infections cutanées causées par les mycobactéries. Ce gel utilise les bactériocines comme un principe actif de base pour le traitement des formes cutanées de Mycobacterium.

Titre : Gel à base de bactériocine pour le traitement des infections de la peau et des muqueuses causées par les mycobactéries

Abrégé

L'invention présente une formulation pharmaceutique de type gel, à usage cutané, pour le traitement des infections cutanées causées par les mycobactéries. Ce gel utilise les bactériocines comme un principe actif de base pour le traitement des formes cutanées de *Mycobacterium*.

Titre : Gel à base de bactériocine pour le traitement des infections de la peau et des muqueuses causées par les mycobactéries

Description

▪ Domaine technique

La présente invention touche le domaine médical et pharmaceutique. Plus particulièrement, le traitement des formes cutanées causées par des mycobactéries.

▪ Description de l'état de la technique

Les documents (Carroll et al., 2010 ; Vidhyasagar et Jeevaratnam, 2013 ; Aguilar-Pérez et al., 2018 ; Santhi Sudha et Aranganathan, 2021 ; Martin et al., 2022 ; Mehta et al., 2022) divulguent des bactériocines actives, seules ou en combinaison avec d'autres antimicrobiens (sans formulations), sur les mycobactéries.

L'invention (WO2023041435-A1, 2023) concerne une composition contre les mycobactéries comprenant un peptide de bactériocine, ou un peptidomimétique, et/ou des antibiotiques choisis parmi les polykétides, les fluoroquinolones, les macrolides, les tétracyclines, les glycylyclines, les lactames, les carbapénèmes, et les aminoglycosides, ou une combinaison de ceux-ci, pour une utilisation dans laquelle l'administration de ladite composition est choisie parmi l'administration intra-pulmonaire, orale ou parentérale. Également, elle concerne une composition, formée d'un ou plusieurs composés antimicrobiens et/ou un solvant, pour désinfecter une surface contaminée par *Mycobacterium*.

L'invention (MX-2014001998-A, 2015) concerne l'utilisation d'un peptide synthétique comme un antibiotique contre *Mycobacterium tuberculosis*.

L'invention (CN108341869-A / WO2018121499-A1, 2018) propose un polypeptide recombinant à base de colicines pour prévenir l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*.

L'invention (EP-3129004-A1, 2017) concerne des formulations à base d'antibiotique ciprofloxacine liposomale ayant une activité contre les mycobactéries non tuberculeuses.

L'invention (EP-3086805-B1, 2018) concerne l'utilisation des endopeptidases pour le traitement d'infections à mycobacteria.

L'invention (WO-2020051151-A1, 2020) concerne des procédés de traitement des infections mycobacteriennes à base des composés de tétracycline.

L'invention (WO-2018186998-A1, 2018) concerne des formulations liposomales anti-infectieuses pour inhiber la formation de micro-agrégats de mycobactéries non tuberculeuses (MNT) et l'établissement d'un biofilm de MNT.

L'invention (CN-109757481-A, 2019) concerne la préparation d'un désinfectant, à base de l'acide lévulinique et le dodécylbenzènesulfonate de sodium, active contre *Mycobacterium tuberculosis*.

Le document (Thapa et al., 2021) divulgue des préparations d'hydrogels hybrides à base de la bactériocine Garvicine KS pour le traitement de *Staphylococcus aureus* SARM des plaies infectées. Également, le document (Reczyńska-Kolman et al., 2021) divulgue une préparation gélifiée à base de la nisine pour le traitement de *Streptococcus pyogenes* au niveau des plaies infectées.

Le document (Sundara Rajan et al., 2014) divulgue un hydrogel à base de la subtilosine pour le traitement des infections vaginales causées par *Gardnerella vaginalis*.

L'invention (WO-2014006253-A1, 2014) concerne divers préparations pharmaceutiques (incluant un gel) à base de la bactériocine AS-48 et du lysozyme pour le traitement des infections cutanées causées par *Staphylococcus aureus* et *Propionibacterium acnes*.

L'invention (US-9248159-B2, 2016) concerne un gel d'utilisation topique actif vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* (MRSA).

L'invention (CN-103356692-A, 2013) concerne une préparation d'un gel (à base de la gélatine, du chitosane, un acide aminé et du chlorure de diméthylodécyl[3-(triméthoxysilyl)propyl] ammonium) pour le traitement de la vaginite et d'autres maladies gynécologiques.

L'invention (CN104531572-B, 2017) concerne un traitement à base d'injection sous-cutanée d'une bactériocine produite par *Pantoea* active vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*.

L'invention (AU2021334377-A1 / WO2022047292-A1, 2023) concerne une composition pharmaceutique aérosolisée à base d'amikacine administrée via nébuliseur pour le traitement d'une infection pulmonaire à *Mycobacterium avium* complex.

L'invention (SE-1650188-A1, 2017) concerne l'utilisation des bactériocines pour le traitement de la parodontite buccale.

L'invention (KR-20100059668-A, 2010) concerne une préparation pharmaceutique à base de bactériocine pour le traitement de la mammite bovine causée par les staphylocoques.

L'invention (EP-0424484-B1, 1994) concerne des compositions pharmaceutiques (composées de la lysostaphine, une bactériocine, un agent de chélation, et un tensio-actif) pour le traitement des staphylocoques.

Les inventions (US-5304540-A, 1994) et (EP-0623024-A1, 1994) concernent une composition, à base de bactériocine et d'agents de chélation, pour le traitement des bactéries responsables de troubles du tractus gastro-intestinal (les bactéries à gram négatif, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridia*, *Bacillus*, *Bacteroides*, et *Yersinia*).

▪ Exposé de l'invention

Le genre *Mycobacterium* appartient à l'ordre des *Corynebacteriales* et constitue le seul genre de la famille des *Mycobacteriaceae* qui regroupe plus de 200 espèces nommées (Daffé et Marrakchi, 2019; Gupta, 2022). Les mycobactéries sont des bâtonnets à gram-positifs, acido-alcool-résistants, aérobies, non sporulés, non mobiles, légèrement incurvés ou droits, dont la taille des cellules varie de 0,2 à 0,6 µm de largeur et de 1 à 10 µm de longueur, avec un pourcentage élevé en G+C génomique (61-71 % molaire) (Natarajan *et al.*, 2020). Elles occupent plusieurs niches écologiques, la plupart sont des saprophytes inoffensifs retrouvées généralement dans le sol et l'eau, mais certaines sont pathogènes pour l'Homme, notamment *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, et *Mycobacterium tuberculosis* (l'agent causal de la tuberculose) (Bachmann *et al.*, 2020; Franco-paredes *et al.*, 2021).

La tuberculose est une infection chronique et progressive, qui affecte le plus souvent les poumons, mais qui peut aussi avoir des manifestations extra pulmonaires, y compris des formes cutanées, avec une phase latente (asymptomatique) et une phase active. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on estime que 10,6 millions de personnes ont contracté la maladie en 2021, soit une recrudescence de 4,5 % par rapport à 2020, et que 1,6 million de personnes sont décédées de la tuberculose. En cas de tuberculose, un traitement standard de six mois, composé de quatre médicaments antituberculeux (isoniazide, rifamycine, pyrazinamide et éthambutol) est prescrit. Toutefois, le taux de tuberculose pharmacorésistante a augmenté de 3 % entre 2020 et 2021. La tuberculose multirésistante (TB-MR) peut être traitée et guérie à son tour par des médicaments de deuxième intention, qui sont toutefois plus limités et nécessitent

l'administration à long terme (jusqu'à deux ans de traitement) de médicaments à la fois coûteux et toxiques (WHO, 2022).

Par conséquent, le criblage de nouveaux agents anti-mycobactériens ayant des mécanismes d'action différents est indispensable pour la lutte contre la maladie.

Une option intéressante consiste à utiliser les bactériocines naturellement produites par les bactéries, particulièrement les bactériocines issues des bactéries lactiques. En effet, les bactériocines sont des peptides antimicrobiens, synthétisés par des bactéries par voie ribosomique et secrétés dans le milieu extracellulaire. Elles sont des métabolites primaires ayant une activité prometteuse contre les germes pathogènes (Ananou et al., 2007 ; Ananou, 2016).

Dans ce sens, plusieurs bactériocines ont été décrites actives vis-à-vis des mycobactéries (Carroll et al., 2010 ; Vidhyasagar et Jeevaratnam, 2013 ; Aguilar-Pérez et al., 2018 ; Santhi Sudha et Aranganathan, 2021 ; Martin et al., 2022 ; Mehta et al., 2022).

Toutefois, aucune formulation pharmaceutique à base de bactériocines, de type gel, n'a été décrite pour le traitement des mycobactéries. Particulièrement, pour le traitement des formes cutanées des mycobactéries (qui peut inclure les infections causées par les formes cutanées de *Mycobacterium* responsables de la tuberculose humaine).

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce brevet d'invention, dont l'objectif est la description d'une préparation pharmaceutique de type hydrogel, à usage topique/cutané, active contre les mycobactéries (*Mycobacterium smegmatis* et *M. aurum*), comportant une solution de bactériocines.

▪ Brève description des figures

La figure 1 présente l'activité antimicrobienne des gels formulés à base des bactériocines, **A)** Gel L3 ; **B)** Gel OF71 ; **C)** Gel Témoin, détectée par la méthode de diffusion en gélose vis-à-vis de *Mycobacterium*.

▪ Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne une préparation pharmaceutique de type gel à base de bactériocine, pour le traitement des infections de la peau et des muqueuses causées par les mycobactéries, composée du suivant :

- a. Une solution de bactériocine ; et
- b. Un agent gélifiant approprié.

Selon l'invention, le gélifiant peut être du Carboxyméthylcellulose.

Le rapport carboxyméthylcellulose / bactériocines dans ladite préparation pharmaceutique, est d'une proportion comprise entre 1 et 5%, m/v, idéalement d'environ 2%, m/v.

A température ambiante, le carboxyméthylcellulose est ajouté (à une proportion de 2%, m/v) à la solution liquide de bactériocine. Puis, le mélange est homogénéisé jusqu'à l'obtention d'un gel uniforme.

La méthode de diffusion en gélose est utilisée pour détecter et évaluer l'activité antimicrobienne ainsi que la stabilité du gel préparé vis-à-vis des souches indicatrices des mycobactéries (*Mycobacterium smegmatis* et *Mycobacterium aurum*).

D'après l'invention, le gel obtenu est de type hydrogel. Selon un mode de réalisation préférentiel le carboxyméthylcellulose est ajouté à une proportion de 2% (m/v), et la solution de bactériocine utilisée est purifiée et dépourvue de cellules productrices.

Selon un mode de réalisation préférentiel de cette invention, les souches productrices de bactériocines peuvent être des bactéries lactiques ainsi que d'autres bactéries bactériocinogéniques.

Selon un mode de réalisation préférentiel de cette invention, le gel obtenu dudit bactériocine est préférentiellement conservé sous réfrigération.

Le gel de bactériocine ainsi produit pourra être utilisé comme un traitement topique des infections de la peau et des muqueuses causées par les mycobactéries.

Exemple : Gels à base des bactériocines L3 et OF71

Tout d'abord, nous avons produit les bactériocines -selon la méthode décrite par (Ananou et al., 2020)- en utilisant les souches *Enterococcus faecalis* L3 et *Lactococcus lactis* OF71 (produisant respectivement l'entéroïne L3 et la bactériocine OF71). La production des

bactériocine est réalisée à l'aide d'un bioréacteur de paillasse (capacité 1L) sous une température d'incubation de 30°C durant 24h.

Par la suite, la récupération et la purification des bactériocines (soit l'entérotoxine L3 ou bien la bactériocine OF71) est réalisée en utilisant une chromatographie d'échange de cation sur Carboxymethyl Sephadex CM-25 (Sigma-Aldrich, Germany). Postérieurement, la fraction de bactériocine semi-purifiée est soumise à une purification par une chromatographie d'exclusion par filtration sur gel de Sephadex G-25 (Sigma-Aldrich), suivi d'une élimination des cellules microbiennes par filtration sur filtre de 0,22 µm (Millipore).

Finalement, à température ambiante, le carboxyméthylcellulose (Campo Bética) est ajouté (à une proportion de 2%, m/v) à la solution liquide de bactériocine (ayant une activité de 200 UA/mL). Le mélange est homogénéisé jusqu'à l'obtention d'un gel uniforme.

Le gel ainsi obtenu est soumis à une évaluation de sa stabilité (sous réfrigération et à température ambiante) et de son activité antimicrobienne vis-à-vis des souches indicatrices des mycobactéries (*Mycobacterium smegmatis* MC₂-155 et *Mycobacterium aurum* A⁺) en utilisant la méthode de diffusion en gélose.

D'après l'invention, le gel obtenu est de type hydrogel à base d'un principe actif de type bactériocine. Selon un mode de réalisation préférentiel, le carboxyméthylcellulose est ajouté à une proportion de 2% (m/v), et la solution de bactériocine utilisée est purifiée et dépourvue de cellules productrices.

Selon un mode de réalisation préférentiel de cette invention, les souches productrices de bactériocines peuvent être des bactéries lactiques ainsi que d'autres bactéries bactériocinogéniques.

Selon un mode d'application préférentiel de cette invention, le gel obtenu dudit bactériocine est préférentiellement appliqué pour le traitement des infections de la peau et des muqueuses causées par les mycobactéries (le genre *Mycobacterium*).

Selon un mode de réalisation préférentiel de cette invention, le gel obtenu dudit bactériocine est préférentiellement conservé sous réfrigération ou à température ambiante.

▪ Application industrielle

Selon l'invention, cette préparation pharmaceutique peut être produite à échelle industrielle pour le traitement des formes cutanées des mycobactéries, particulièrement, les formes cutanées de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, et *Mycobacterium africanum* responsables de la tuberculose humaine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aguilar-Pérez C, Gracia B, Rodrigues L, Vitoria A, Cebrián R, Deboosère N, Song OR, Brodin P, Maqueda M, Aínsa JA. 2018. Synergy between circular bacteriocin AS-48 and Ethambutol against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 62: e00359-18. doi: 10.1128/AAC.00359-18.

Ananou Samir. 2016. Les bactériocines des bactéries lactiques: anciens antimicrobiens pour de nouvelles applications. Ed. Editions Universitaires Européennes, Omniscriptum, Allemagne. ISBN: 978-3-8416-1885-6.

Ananou, S., Lotfi, S., Azdad, O., Nzoyikorera, N. 2020. Production, recovery and characterization of an enterocin with anti-listerial activity produced by *Enterococcus hirae* OS1. *Applied Food Biotechnology*, 7, 103-114. doi : 10.22037/afb.v7i2.27582.

Ananou S, Maqueda M, Martínez-Bueno M, Valdivia E. 2007. Biopreservation, an ecological approach to improve the safety and shelf-life of foods. In: Mendenez-Vilas A, editor. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*. p. 475-486.

Bachmann NL, Salamzade R, Manson AL, Whittington R, Sintchenko V, Earl AM and Marais BJ. 2020. Key Transitions in the Evolution of Rapid and Slow Growing Mycobacteria Identified by Comparative Genomics. *Front. Microbiol.* 10:3019. doi: 10.3389/fmicb.2019.03019

Carroll J, Draper LA, O'Connor PM, Coffey A, Hill C, Ross RP, Cotter PD, O'Mahony J. 2010. Comparison of the activities of the lantibiotics nisin and lactacin 3147 against clinically significant *Mycobacteria*. *Int J Antimicrob Agents* 36: 132-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.03.029.

Daffé, M. and Marrakchi, H. 2019. Unraveling the structure of the mycobacterial envelope. *Microbiol Spectr* 7(4): GPP3-0027-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0027-2018

Franco-Paredes, C., Chastain, D. B., Allen, L., & Henao-Martínez, A. F. 2018. Overview of Cutaneous Mycobacterial Infections. *Current tropical medicine reports*, 5(4): 228–232. doi:10.1007/s40475-018-0161-7.

Gupta, R. S. 2022. Microbial Taxonomy: How and Why Name Changes Occur and Their Significance for (Clinical) Microbiology. *Clinical Chemistry*, 68 :1 , pp. 134–137. doi: 10.1093/clinchem/hvab188.

Martin A, Bland MJ, Rodriguez-Villalobos H, Gala JL, Gabant P. 2022. Promising antimicrobial activity and synergy of bacteriocins against *Mycobacterium tuberculosis*. *Microb Drug Resist*. 18. doi: 10.1089/mdr.2021.0429.

Mehta K, Sharma P, Mujawar S, Vyas A. 2022. Role of antimicrobial peptides in treatment and prevention of *Mycobacterium tuberculosis*: A Review. *Int J Pept Res Ther*. 28:132. doi: 10.1007/s10989-022-10435-9.

Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. 2020. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 67(3):295-311. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005.

Reczyńska-Kolman K, Hartman K, Kwiecień K, Brzychczy-Włoch M, Pamuła E. 2021. Composites based on gellan gum, alginate and nisin-enriched lipid nanoparticles for the treatment of infected wounds. *Int J Mol Sci*. 23: 321. doi: 10.3390/ijms23010321.

Santhi Sudha S, Aranganathan V. 2021. Experimental elucidation of an antimycobacterial bacteriocin produced by ethnomedicinal plant-derived *Bacillus subtilis* (MK733983). *Arch Microbiol*. 203: 1995-2006. doi: 10.1007/s00203-020-02173-7.

Sundara Rajan S, Cavera VL, Zhang X, Singh Y, Chikindas ML, Sinko PJ. 2014. Polyethylene glycol-based hydrogels for controlled release of the antimicrobial subtilisin for prophylaxis of bacterial vaginosis. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 2747-53. doi: 10.1128/AAC.02446-14.

Thapa RK, Winther-Larsen HC, Ovchinnikov K, Carlsen H, Diep DB, Tønnesen HH. 2021. Hybrid hydrogels for bacteriocin delivery to infected wounds. *Eur J Pharm Sci*. 166:105990. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105990.

Vidhyasagar V, Jeevaratnam K. 2013. Bacteriocin activity against various pathogens produced by *Pediococcus pentosaceus* VJ13 isolated from Idly batter. *Biomed Chromatogr*. 27:1497-502. doi: 10.1002/bmc.2948.

WHO, World Health organization. 2022. Global tuberculosis report 2022. Geneva, licence: cc bY-Nc-sa 3.0 iGo.

AU2021334377-A1 / WO2022047292-A1, 2023. Methods for treating newly diagnosed *Mycobacterium avium* complex lung infections. MANGE KEVIN; YUEN DAYTON; JUMADILOVA ZHANNA.

CN-103356692-A, 2013. Composite antibacterial gel and preparation method thereof. LU KANG; CHEN JINTAO; WEI JIANA; HUANG JIANWEI; WANG ZHIHONG

CN104531572-B, 2017. Disperse *Pantoea* capable of producing bacteriocin and screening method and application thereof. WEI HONGPING; TENG TIESHAN; YANG HANG; YU JUNPING.

CN108341869-A / WO2018121499-A1, 2018. Drug used for preventing *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium tuberculosis* infection, and applications thereof. QIU XIAOQING.

CN-109757481-A, 2019. A kind of efficient disinfectant, preparation method and purposes for killing mycobacterium tuberculosis. ZHOU LI.

EP-0424484-B1, 1994. Nouvelles compositions de bactériocine utilisées en tant que bactéricides améliorés à large spectre, et procédés de prévention et de traitement d'infections. PETER BLACKBURN, SARA-ANN GUSIK, JUNE POLAK, STEPHEN D. RUBINO.

EP-0623024-A1, 1994. Compositions pharmaceutiques à base de bactériocine. PETER BLACKBURN, STEVEN J PROJAN, EDWARD B GOLDBERG.

EP-3086805-B1, 2018. Utilisation de glycyl-glycine endopeptidase pour le traitement d'infections à *Mycobacteria*. GERALD W. FISCHER, RICHARD F. SCHUMAN.

EP-3129004-A1, 2017. Formulations de ciprofloxacine liposomale ayant une activité contre les mycobactéries non tuberculeuses. Igor Gonda, James Blanchard, David C. Cipolla, Luis Eduardo Moreira BERMUDEZ.

KR-20100059668-A, 2010. A bacteriocin from *Lactococcus lactis* nk34 and therapeutic composition comprising of the same against bovine mastitis. PAIK HYUN DONG; LEE NA KYOUNG; JUNG SUK CHAN; KIM JONG MAN; KIM JAE MYUNG; PARK YONG HO; JANG KEUM CHAN; NAM HYANG MI.

MX-2014001998-A, 2015. Use of synthetic peptides as antibiotics against *Mycobacterium tuberculosis* and further pathogen bacteria. RODRIGUEZ SOLIS ALEXIS JOAVANY, VILLEGAS VILLARREAL ELBA CRISTINA, CORZO BURGUETE GERARDO ALFONSO.

SE-1650188-A1, 2017. Using bacteriocins in the prevention and treatment of periodontitis. BENGTTSSON TORBJOERN, KHALAF HAZEM.

US-5304540-A, 1994. Pharmaceutical bacteriocin compositions and methods for using the same. PETER BLACKBURN, STEVEN J. PROJAN, EDWARD B. GOLDBERG.

US-9248159-B2, 2016. MRSA bactericidal topical gel. ROBERT STANLEY BERMAN, ROBERT STANLEY BERMAN.

WO-2014006253-A1, 2014. Composition for treating bacterial infections of the skin and mucous membranes. ANANOU S., VALDIVIA MARTINEZ E., MAQUEDA ABREU M., MARTINEZ BUENO M., CEBRIAN CASTILLO R.

WO-2018186998-A1, 2018. Formulations liposomales anti-infectieuses pour inhiber la formation de micro-agrégats de mycobactéries non tuberculeuses (MNT) et l'établissement d'un biofilm de MNT. IGOR GONDA, JAMES BLANCHARD, DAVID C. CIPOLLA, LUIZ EDUARDO MOREIRA BERMUDEZ.

WO-2020051151-A1, 2020. Procédés de traitement d'infections mycobactériennes à l'aide de composés de tétracycline. Michael Henry CYNAMON, Michael P. DRAPER, Judith N. STEENBERGEN, S. Ken TANAKA.

WO-2023041435-A1, 2023. Bacteriocin for applications against *Mycobacterium*. MARTIN ANANDI; GABANT PHILIPPE.

Revendications

1. Préparation pharmaceutique à usage topique pour le traitement des infections causées par les mycobactéries, caractérisée en ce qu'elle est de type hydrogel et comporte :
 - a. Une solution de bactériocine; et
 - b. Un agent gélifiant approprié.
2. Préparation pharmaceutique, caractérisée en ce que le gélifiant est du carboxyméthylcellulose.
3. Préparation pharmaceutique, selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le rapport carboxyméthylcellulose / bactériocines est d'une proportion comprise entre 1 et 5%, m/v.
4. Préparation pharmaceutique, selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le rapport carboxyméthylcellulose / bactériocines est idéalement d'une proportion d'environ 2%, m/v.
5. Préparation pharmaceutique, selon les revendications 1, 2 et 3, caractérisée en ce que la bactériocine utilisée peut être issue d'une bactérie lactique ainsi que d'autres bactéries bactériocinogéniques.
6. Préparation pharmaceutique, selon les revendications 1, 2, 3 et 4, caractérisée en ce que la solution de bactériocine utilisée est purifiée et dépourvue de cellules productrices.
7. Préparation pharmaceutique, selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est active et stable pour le traitement des infections de la peau et des muqueuses.
8. Préparation pharmaceutique, selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle présente une activité contre les infections cutanées causées par les mycobactéries.
9. Préparation pharmaceutique, selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle peut être utilisée pour le traitement topique des formes cutanées des infections de la peau et des muqueuses causées par les mycobactéries, incluant les formes cutanées de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, et *Mycobacterium africanum* responsables de la tuberculose humaine.

Dessins

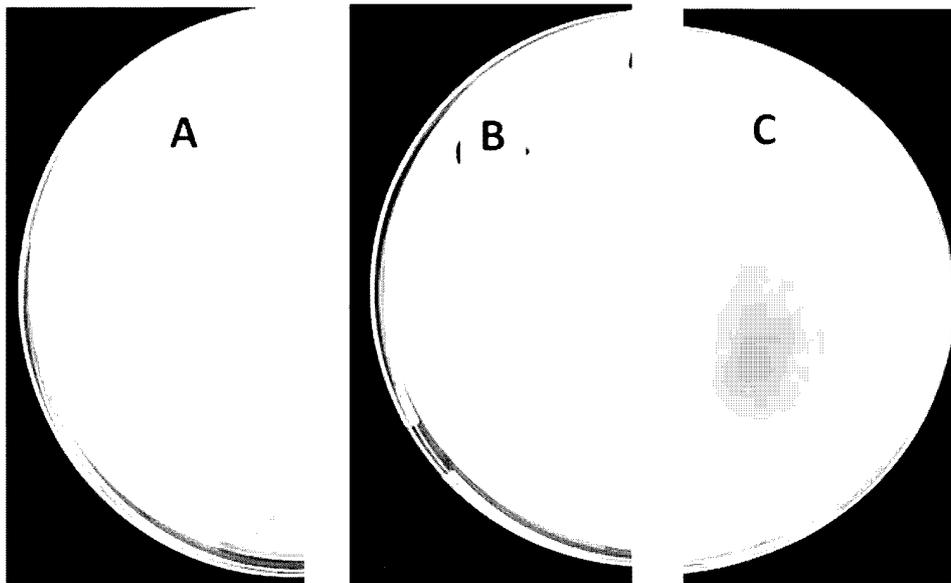
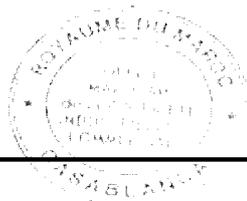


Figure 1. Activité antimicrobienne des gels à base des bactériocines L3 et OF71 détectée par la méthode de diffusion en gélose vis-à-vis de *Mycobacterium*. **A)** Gel L3 ; **B)** Gel OF71 ; **C)** Gel Témoin.

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée
par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 60146	Date de dépôt : 12/04/2023
Déposant : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah	
Intitulé de l'invention : Gel à base de bactériocine pour le traitement des infections de la peau et des muqueuses causées par les mycobactéries	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté	
<input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur : LAHCHIMI Fatima Zahra	Date d'établissement du rapport : 22/08/2023
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
12 Pages
- Revendications
9
- Planches de dessin
1 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K 38/16

CPC : A61K 38/16

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, ScienceDirect, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	WO2023041435A1; SYNGULON S A [BE]; 23/03/2023	1-9
Y	WO2022195112A1 ; SORTIE BIOSCIENCE [FR] ; 22/09/2022	1-9

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications aucune Revendications 1-9	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2023041435A1

D2 : WO2022195112A1

1. Nouveauté

Aucun des documents de l'art antérieur ne divulgue l'ensembles des caractéristiques techniques des revendications 1-9. Par conséquent, l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive

Le document D1 est considéré comme l'art antérieur le plus proche de l'objet de la revendication 1, il divulgue une composition comprenant un peptide de bactériocine pour une utilisation dans le traitement, la prévention et/ou le retardement d'une infection et/ou d'une maladie chez un sujet, ladite infection et/ou maladie étant provoquée par une bactérie du genre Mycobacterium.

L'objet de revendication 1 diffère du document D1 en ce que la formulation pharmaceutique à base de bactériocines est de type hydrogel et en ce que l'agent gélifiant utilisé est le carboxyméthylcellulose.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre est considéré comme la fourniture d'une préparation sous forme galénique hydrogel pour une application topique contre les affections cutanées causés par une bactérie du genre Mycobactérium.

La solution proposée n'est pas inventive. Le document D2 décrit une composition comprenant une bactériocine pour son utilisation dans le traitement de l'éruption acnéiforme, différentes formulations sont divulguées tel que les formes gels avec le carboxyméthylcellulose utilisé comme agent gélifiant.

En partant des divulgations des documents de l'art antérieur, il aurait été évident pour l'homme de métier de combiner les documents D1 et D2 pour arriver à la préparation revendiquée sans faire preuve d'esprit inventif.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-9 n'apportent aucune caractéristique supplémentaire donnant un avantage technique à ladite invention. Par conséquent, l'objet desdites revendications n'est pas inventif au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.