

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 décembre 2007 (27.12.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/147976 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/46 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001027

(22) Date de dépôt international : 21 juin 2007 (21.06.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0605549 21 juin 2006 (21.06.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **VIR-
BAC SA** [FR/FR]; 1ère avenue, 2065M LID, F-06516 Car-
ros (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **DERRIEU,
Guy** [FR/FR]; 33, chemin du Lautin, Le Riviera Parc,
F-06800 Cagnes sur Mer (FR).

(74) Mandataire : **MACQUET, Christophe**; Macquet & As-
sociés, Arche des Dolines, 7, rue Soutrane, F-06560 Sophia
Antipolis (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



WO 2007/147976 A1

(54) Title: EFFERVESCENT GRANULES OR GRANULAR MATERIAL

(54) Titre : GRANULES OU GRANULES EFFERVESCENTS

(57) Abstract: The invention relates to effervescent granules or granular material comprising an effervescence-generating compound. The invention is characterized in that the granules or granular material also comprise(s) at least one gum and 1.0 to 50 mg of water per g of granules or granular material. The invention applies in particular to the preparation of supplemented feeds for animals.

(57) Abrégé : L'invention concerne des granules ou granulés effervescents comprenant un composé générateur d'effervescence. L'invention se caractérise en ce que les granules ou granulés comprennent en outre au moins une gomme et 1,0 à 50 mg d'eau par g de granules ou granulés. L'invention s'applique en particulier à la préparation d'aliments supplémentés pour animaux.

Granules ou granulés effervescents

La présente invention concerne des granules ou des granulés effervescents stables comprenant au moins un composé générateur d'effervescence. L'invention concerne en outre des utilisations de tels granules ou granulés ainsi que des aliments supplémentés incorporant ces granules ou granulés. Les granules ou granulés selon l'invention sont destinés à être dilués dans de l'eau pour ensuite, par exemple, être administrés par voie orale ou à usage topique.

L'obtention de compositions effervescentes formulées, c'est à dire de compositions telles que des granules ou granulés qui, à la différence d'un simple mélange de poudres, ont subi un changement de forme, et qui sont stables physiquement et chimiquement dans le temps, est une opération difficile à réaliser. En effet, de telles compositions perdent leur effervescence au cours de leur conservation. Ceci est dû, notamment, à l'initiation de la réaction qui conduit à l'effervescence en présence d'eau pendant les étapes de formulation des compositions et de leur mise en forme. C'est par exemple le cas des compositions effervescentes formulées divulguées dans les documents US 5,853,759 et EP 1 140 035.

Afin de compenser et de limiter la perte d'effervescence, un moyen classiquement retenu est d'augmenter la quantité de composés effervescents. Ainsi, en fin de conservation, une effervescence est toujours présente, même si elle est nettement moins importante qu'à l'origine. Une telle solution n'est cependant pas envisageable quand la quantité d'agent effervescent à introduire est faible par rapport aux autres constituants de la composition.

Un autre moyen retenu pour limiter la perte d'effervescence consiste à éviter de déclencher la

réaction d'effervescence en préparant les granules ou granulés à sec, c'est-à-dire sans la présence d'eau ou d'humidité. Cet autre moyen est mis en œuvre, par exemple, dans les documents WO 9116893 et WO 9115197. En
5 pratique, il est effectivement souhaitable de préparer les granules et granulés à sec lorsque les constituants de ceux-ci sont sensibles à l'humidité. Cela impose par contre de n'utiliser que des liants solubles dans des solvants autres que l'eau, comme les alcools par exemple,
10 pour effectuer des granulations humides. Toutefois, bien souvent, les granules ou granulés préparés à sec ne présentent pas une cohésion suffisante pour éviter un retour à la forme pulvérulente de départ. Or, le maintien de l'intégrité des granules ou granulés obtenus par
15 granulation ou compactage permet une meilleure dissolution de la composition dans l'eau. Cette intégrité est en outre requise par les consommateurs de granules ou granulés.

Considérant ce qui précède, un problème que se
20 propose de résoudre l'invention est de réaliser des granules ou des granulés effervescents, qui présentent un bon maintien de leur intégrité ainsi qu'une stabilité améliorée de leur effervescence dans le temps.

La solution proposée par l'invention a pour premier
25 objet des granules ou granulés effervescents comprenant un composé générateur d'effervescence, caractérisés en ce qu'ils comprennent en outre au moins une gomme préférentiellement biocompatible et 1,0 à 50 mg d'eau par g de granules ou granulés.

30 Elle a pour second objet l'utilisation de tels granules ou granulés dans le domaine pharmaceutique, vétérinaire, cosmétique, agricole ou horticole, de l'hygiène, ou de l'entretien, ainsi que leur utilisation pour la préparation d'aliments supplémentés liquides pour
35 animaux dans lesquels ils sont incorporés.

Enfin, elle a pour troisième objet un aliment supplémenté pour animaux incorporant de tels granules ou granulés.

Ainsi que cela a été expliqué plus haut, l'homme du
5 métier sait que la présence d'eau a pour effet
d'initialiser la réaction d'effervescence. Il en déduit
que les gommes selon l'invention, en particulier les
gommes naturelles ou non, qui présentent un pouvoir
collant en présence d'eau mais qui ne sont pas ou peu
10 solubles dans des solvants biocompatibles, ne devraient
pas pouvoir être utilisées pour améliorer la stabilité et
la cohésion de granules ou granulés effervescents. En
réalisant des granules ou granulés comportant à la fois
de l'eau, au moins une gomme et un composé générateur
15 d'effervescence, l'invention va donc à l'encontre de ce
préjugé de l'homme du métier.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la
description non limitative qui va suivre.

Les granules ou granulés selon l'invention
20 comprennent un ou plusieurs composés générateurs
d'effervescence. Ces composés peuvent être choisis
parmi : - les couples associant une source acide choisie
parmi l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide
malique, l'acide fumarique, l'acide adipique, l'acide
25 succinique, les anhydrides desdits acides, un sel d'acide
choisi parmi le phosphate monosodique, le pyrophosphate
disodique ou le sulfite sodique, les mélanges de ces
acides, anhydrides, et les sels acides ; et une source
carbonate choisie parmi le bicarbonate de sodium, le
30 carbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le
carbonate de potassium, le sesquicarbonate de sodium, les
dérivés d'acides aminés tels que ceux divulgués dans le
brevet US 3,392,195 comme le bicarbonate de glycine
sodique, le bicarbonate de diglycine sodique, le
35 bicarbonate de glycine sodique, le carbonate de diglycine

sodique, le bicarbonate d'arginine sodique, et les mélanges de ces derniers ou pour certains seul ; ou - le percarbonate de sodium, le perborate de sodium ou le carbonate de sodium.

5 Le ou les composés générateurs d'effervescence sont préférentiellement présents à la concentration au minimum de 50 mg par g de granules ou granulés. Encore plus préférentiellement, la concentration de tels composés est au minimum de 100 mg par g de granules ou granulés.

10 Dans les compositions selon l'invention, la ou les gommés sont des gommés naturelle(s) ou non, peu ou pas solubles dans les solvants biocompatibles autres que l'eau, c'est-à-dire, principalement, dans les alcools volatiles comme l'alcool éthylique ou l'alcool
15 isopropylique. Elles présentent en outre un pouvoir collant en présence d'eau, de manière à réaliser la cohésion des granules ou granulés.

Ces gommés peuvent être choisies parmi les gommés végétales comme la gomme d'acacia produite par Acacia
20 *Senega*[™] et *Acacia Seyal*[™], les carraghénanes, les alginates, les pectines, la gomme karaya, la gomme xanthane, ou le chitosan ou ses dérivés, l'acide hyaluronique, ou autres comme les polymères pullulan ou agar, ou le dextran, ou les celluloses et leurs dérivés
25 tels que la méthylcellulose ou l'hydroxypropylcellulose, les polymères de l'acide acrylique réticulés avec un éther allylique, tels que ceux connus sous le nom générique de carbomères, essentiellement constitués d'un carbomère ou d'un mélange de carbomères tels que les
30 polymères de l'acide acrylique réticulés avec des polyalkenyl éthers fabriqués par B.F. Goodrich[™] sous la dénomination Carbopol[™].

La ou les gommés sont préférentiellement présentes, dans les granules ou granulés effervescents, à la
35 concentration au minimum de 1 mg par g de granules ou

granulés. Préférentiellement, cette concentration est au minimum de 10 mg par g de granules ou granulés. Encore plus préférentiellement, elle est au minimum de 40 mg par g de granules ou granulés.

5 La quantité d'eau présente dans les granules ou granulés selon l'invention est comprise entre 1,0 et 50 mg par g de granules ou granulés, préférentiellement, entre 1,0 et 30 mg par g de granules ou granulés et, plus préférentiellement, entre 10 et 30 mg par g de granules
10 ou granulés.

Les solvants biocompatibles autres que l'eau peuvent être choisis parmi les solvants utilisés pour la granulation de composés dans les domaines pharmaceutique, vétérinaire, cosmétique, de l'élevage, agricole ou
15 horticole, de l'hygiène, ou alors, de l'entretien. Ils sont préférentiellement volatiles. Il s'agit par exemple de l'alcool éthylique, de l'alcool propylique ou de l'alcool isopropylique. Le solvant préférentiellement retenu est l'alcool isopropylique.

20 Les granules ou granulés selon l'invention peuvent par ailleurs contenir d'autres composés, dits composés secondaires, acceptables seuls ou associés dans le domaine envisagé. A titre d'exemple dans le domaine pharmaceutique ou vétérinaire, il peut s'agir de composés
25 de charge comme les sucres tels que le lactose, le saccharose ou les maltodextrines, comme les polyols tels que le sorbitol ou le mannitol, comme l'amidon, la cellulose microcristalline, un phosphate, des agents conservateurs comme l'acide benzoïque ou ses sels, de
30 préférence le sel de sodium, ou l'acide para hydroxybenzoïque, ou les esters de l'acide parahydroxybenzoïque de préférence les esters méthylique, éthylique, propylique ou butylique, ou leurs sels, de préférence les sels de sodium, utilisés seuls ou en association, l'acide
35 sorbique ou ses sels, de préférence le sel de potassium,

ou le chlorbutanol, des agents de mouillage tels que les anioniques comme le docusate de sodium ou le sulfate de lauryle sodique, des agents tensioactifs, tels que les non ioniques comme les polysorbates ou les polyoxamers, des agents viscosants tels que les gommes comme la gomme adragante ou les gommes d'acacia ou les carraghénanes ou l'acide alginique et ses sels, la gomme karaya, la gomme xanthane, ou le chitosan ou ses dérivés, des substances constituant un tampon comme les phosphates ou les citrates tels que les phosphates sodiques ou potassiques ou l'acide citrique ou ses sels, des agents osmotiques comme le chlorure de sodium ou le mannitol, des lubrifiants comme le dioctylsulfosuccinate de sodium, les polyéthylène glycols et leurs dérivés, le laurylsulfate de sodium, le benzoate de sodium.

Les granules ou granulés selon l'invention peuvent également contenir différents additifs tels que des arômes, des agents parfumants, des édulcorants appétibles, des colorants.

Les granules ou granulés effervescents selon l'invention trouvent des applications dans de nombreux domaines tels que les domaines alimentaire, pharmaceutique, vétérinaire, cosmétique, de l'élevage, agricole ou horticole, de l'hygiène, de l'entretien.

Dans le domaine cosmétique, pharmaceutique et/ou vétérinaire, les granules ou granulés effervescents selon l'invention contiennent un ou plusieurs principes actifs exerçant une activité pharmacologique. Par exemple, les granules ou granulés selon l'invention sont susceptibles de comprendre une ou plusieurs vitamines, minéraux et/ou oligo-éléments.

Par ailleurs, les granules ou granulés selon l'invention sont susceptibles de comprendre un ou plusieurs antibiotiques hydrosolubles à action générale ou locale. On peut citer, à titre d'exemple non

limitatif, comme antibiotique : le chlorhydrate de tétracycline. Les granules ou granulés selon l'invention peuvent aussi comprendre un ou plusieurs agents anthelminthiques ou anti-protozoaires hydrosolubles. On
5 peut citer à titre d'exemple non limitatif l'ivermectine, la milbemycine ou le fipronil.

Dans le domaine pharmaceutique ou cosmétique notamment, les granules ou granulés effervescents selon l'invention peuvent être destinés à une administration
10 par voie orale ou à un usage topique après dissolution dans de l'eau. Ils peuvent aussi subir une ou plusieurs étapes de formulation supplémentaires en vue d'obtenir une forme galénique plus adaptée à l'administration. En particulier, à titre d'exemple non limitatif, les
15 granules ou granulés effervescents selon l'invention peuvent subir un compactage pour une mise en forme de comprimés effervescents en évitant une trop forte force de compression, non nécessaire par la présence du liant afin de ne pas nuire à la vitesse de dissolution.

20 L'homme du métier veillera à ce que les constituants individuels des granules ou granulés selon l'invention soient compatibles entre eux.

Selon un mode de réalisation, les granules ou granulés selon l'invention sont préparés par granulation
25 au sein d'un granulateur. Pour ce faire, l'ensemble des composants pulvérulents, y compris la ou les gommes, et à l'exception, éventuellement, d'un composé générateur d'effervescence (un membre du couple acide/carbonate lorsqu'il s'agit d'un couple), sont tout d'abord
30 mélangés, soit au préalable, soit dans le granulateur quand il le permet, puis on effectue une pulvérisation d'un solvant organique dans lequel a été introduite, éventuellement, la quantité d'eau retenue, cette quantité d'eau étant susceptible de provenir par ailleurs des
35 composants eux-mêmes (eau résiduelle). Le solvant

organique est notamment un alcool, de préférence l'isopropanol. Après élimination de ce solvant par évaporation, des granules ou granulés sont ainsi obtenus.

Selon un autre mode de réalisation, les granules ou
5 granulés selon l'invention sont préparés au moyen d'un
granulateur à lit d'air fluidisé dans lequel la
composition est mise en suspension dans un courant d'air.
Un solvant organique non aqueux dans lequel a été
introduite la quantité d'eau retenue tel que décrit
10 précédemment est alors pulvérisé au moyen d'une buse.
Après élimination du solvant par évaporation des granules
ou granulés ainsi obtenus, les agglomérés résultants sont
calibrés.

Selon encore un autre mode de réalisation, les
15 granules ou granulés sont préparés par compactage au
moyen d'un compacteur dans lequel la composition, après
avoir été mélangée et sur laquelle la quantité d'eau a
été éventuellement très finement pulvérisée, est
immédiatement introduite dans le compacteur. Les
20 compactés résultants sont broyés puis calibrés.

L'invention inclut également, comme technique de
granulation ou de compactage, toute autre technique
connue de l'homme du métier permettant d'obtenir le même
résultat.

25 L'invention concerne un procédé de fabrication de
granulés effervescents comprenant au moins une gomme,
naturelle ou non, peu ou pas solubles dans les solvants
biocompatibles autres que l'eau, au moins un composé
générateur d'effervescence et de 1,0 à 50 mg d'eau par g
30 de la composition comprenant une étape de pulvérisation
d'un solvant organique non aqueux dans lequel a été
introduite la quantité d'eau retenue.

L'invention concerne aussi un tel procédé de
fabrication de granules ou granulés effervescents mis en
35 œuvre au moyen d'un granulateur à lit d'air fluidisé, le

solvant organique non aqueux dans lequel a été introduite la quantité d'eau retenue étant pulvérisé sur la composition mise en suspension dans un courant d'air au moyen d'une buse.

5 L'invention concerne par ailleurs un procédé de fabrication de granules ou granulés effervescents comprenant au moins une gomme, naturelle ou non, peu ou pas solubles dans les solvants biocompatibles autres que l'eau, au moins un composé générateur d'effervescence et
10 de 1,0 à 50 mg d'eau par g de granules ou granulés par compaction au moyen d'un compacteur dans lequel la quantité d'eau est finement pulvérisée sur le mélange des autres constituants avant compaction, les compactés résultants sont ensuite broyés et calibrés.

15 Les produits obtenus après granulation ou compactage et broyage, ont un diamètre supérieur à 50 μm et inférieur à 6 mm, préférentiellement compris entre 150 μm et 1 mm pour les granules et entre 2 mm et 6 mm pour les granulés.

20 Dans le domaine de l'alimentation animale et de la thérapeutique vétérinaire, la présente invention a aussi pour objet l'utilisation des granules ou granulés effervescents selon l'invention pour la préparation d'aliments supplémentés liquides (aqueux) ou de l'eau de
25 boisson supplémentée pour animaux.

Dans le milieu aquatique tel que les aquariums, mares ou bassins, on introduit les granules ou les granulés tels quels ce qui permet de traiter les organismes aquatiques (poissons, crustacés, plantes
30 aquatiques, mollusques, algues ...) par balnéation. De même on introduit les granules ou les granulés tels quels dans de l'eau pour les produits d'entretien, les cosmétiques comme les sels de bains, les produits agricoles ou horticoles.

Des études ont été réalisées afin de mettre en évidence les avantages des granules ou granulés selon l'invention, ainsi que leurs procédés de préparation. Les résultats de ces études sont reportés dans les exemples
 5 ci-après. Ceux-ci ne sont donnés qu'à titre d'illustration et ne doivent pas être considérés comme limitant l'invention.

EXEMPLE 1 : Préparation de granulés effervescents
 10 conformément à l'invention (granulés N°1) et comparatif
avec des granulés préparés selon l'art antérieur
(granulés N°2)

Les granulés N°1 et N°2 sont préparés à partir des
 15 composants listés dans le tableau suivant :

COMPOSANTS	GRANULES	
	N°1	N°2
Chlorure de sodium	4,70 g	4,70 g
Chlorure de potassium	3,00 g	3,00 g
Bicarbonate de sodium	13,40 g	13,40 g
Acide citrique	7,80 g	7,80 g
Lactose raffiné	47,73 g	47,73 g
Glycine	4,58 g	4,58 g
Ethyl vanilline	0,03 g	0,03 g
Poudre lactosérum spray	10,00 g	10,00 g
Gomme d'acacia	4,00 g	4,00 g
Farine de riz	1,00 g	1,00 g
Farine de caroube	1,00 g	1,00 g
Sélenométhionine (2000 ppm)	0,50 g	0,50 g
Vit E	1,76 g	1,76 g
Bactéries lactiques	0,50 g	0,50 g

Pour les granulés N°1, on mélange mécaniquement les différents composants à l'exception du bicarbonate de sodium. L'eau est vaporisée très finement sur le mélange
 20 sous agitation. Quant le mélange est apparemment sec (pas de trace d'eau apparente), on ajoute, dans une étape

ultérieure au mélange de la gomme et de l'eau, le bicarbonate de sodium. La granulation est effectuée par vaporisation de l'alcool isopropylique. Une fois que la granulation est terminée, le solvant est chassé sous vide avec un léger chauffage. Il apparaît que la teneur en eau des granulés, déterminée par perte à la dessiccation, est de 15 mg/g de granulés.

Pour les granulés N°2, on mélange mécaniquement l'ensemble des composants. Une fois que le mélange est réalisé, la granulation est effectuée par vaporisation de l'alcool isopropylique. Lorsque la granulation est terminée, le solvant est chassé sous vide avec un léger chauffage. On observe immédiatement que la granulation a été incomplète et que la composition se présente sous forme pulvérulente.

EXEMPLE 2 : Préparation de granules effervescents par compactage et broyage selon l'invention (granulés N°3) et comparatif avec des granules préparés selon l'art antérieur (granulés N°4)

Les granules N°3 et N°4 sont préparés à partir des composants listés dans le tableau suivant :

COMPOSANTS	GRANULES	
	N°3	N°4
Laponite	3,2 g	3,2 g
Chlorure de potassium	0,022 g	0,022 g
Iodure de potassium	0,0016 g	0,0016 g
Bromure de sodium	0,0032 g	0,0032 g
Chlorure de magnésium	0,042 g	0,042 g
Sulfate de magnésium	0,028 g	0,028 g
Bicarbonate de sodium	17,816 g	17,816 g
Acide citrique anhydre	10,184 g	10,184 g
Percarbonate de sodium	30,0 g	30,0 g
Lactose	29,7032 g	29,7032 g
Gomme d'acacia	4,0 g	4,0 g

PEG 6000	5,0 g	5,0 g
----------	-------	-------

Pour la préparation des granules N°3, on mélange mécaniquement les différents composants à l'exception du bicarbonate de sodium. L'eau est vaporisée très finement sur le mélange sous agitation. Quand le mélange est apparemment sec, c'est-à-dire lorsque qu'il n'y a pas de trace d'eau apparente, le compactage est effectué. Les produits compactés sont ensuite broyés puis calibrés par passage sur une grille de 4 mm. Il apparaît que la teneur en eau des granules, déterminée par perte à la dessiccation, est de 27 mg / g de granules.

Pour les granules N°4, on mélange mécaniquement les différents composants à l'exception du bicarbonate de sodium. Le compactage est effectué. Les produits compactés sont ensuite broyés et calibrés par passage sur une grille de 4 mm. On remarque immédiatement qu'au broyage on obtient presque exclusivement de la poudre.

EXEMPLE 3 : Evaluation de l'effervescence des granulés N°1.

L'évaluation de l'effervescence des granulés N°1 de l'Exemple 1 est effectuée par détermination du temps d'émission de bulles de gaz de 10 granulés de poids équivalent, voisin de 10 mg, mis dans 100 ml d'eau du robinet. A chaque temps de conservation, le résultat est exprimé en pourcentage, représentant le rapport du temps d'effervescence au temps envisagé par rapport au temps initial. On obtient alors le tableau suivant :

TEMPS DE CONSERVATION	%
t initial	100
t 14 jours	96
t 1 mois	94

t 2 mois	95
----------	----

Il apparaît que les granulés N°1 présentent une bonne stabilité dans le temps. Après 2 mois, 95% de l'effervescence initiale est conservée.

5

EXEMPLE 4 : Evaluation de l'effervescence des granules N°3.

L'évaluation de l'effervescence des granules N°3 obtenus par compactage suivi d'un broyage et calibrage, a été réalisée par détermination du temps d'émission de bulles de gaz de 5 granules de poids équivalent, voisin de 150 mg, mis dans 100 ml d'eau du robinet. A chaque temps de conservation, le résultat est exprimé en pourcentage, représentant le rapport du temps d'effervescence au temps envisagé par rapport au temps initial. On obtient alors le tableau suivant :

15

TEMPS DE CONSERVATION	%
t initial	100
t 14 jours	98
t 1 mois	97
t 2 mois	97

De même que pour les granulés N°1, il apparaît que les granules N°3 présentent une bonne stabilité dans le temps. Après 2 mois, 97% de l'effervescence initiale est conservée.

20

En définitive, la présence d'eau dans les granules ou granulés selon l'invention améliore de manière inattendue leurs propriétés physiques telles que la stabilité physique (cohésion ou maintien de l'intégrité de la forme granulée ou compactée), l'effervescence (maintien de la qualité effervescente) et la stabilité chimique de leurs

25

30

constituants en particulier celle des principes actifs dans le cas des granules ou granulés à usage cosmétique, pharmaceutique ou vétérinaire, d'hygiène ou d'environnement, de l'élevage, agricole ou horticole.

5 La plus grande stabilité physique due à la cohésion améliorée des granules ou granulés effervescents conduit à une moindre dégradation : moins de production de poudre par effritement des granulés ou granules (qui peuvent être obtenus par granulation ou compactage suivi ou non
10 d'un broyage et calibrage). Il y a ainsi une meilleure conservation de l'intégrité des compositions effervescentes. En outre, les granules et granulés selon l'invention ne perdent pas leur effervescence. Il est ainsi possible de les stocker pendant de plus longues
15 périodes de temps. Enfin, la meilleure stabilité physique et/ou la conservation du caractère effervescent entraînent une meilleure protection et une meilleure stabilité des constituants de ces compositions effervescentes. Ceci est utile pour tous les constituants
20 pour lesquels il s'avère important de garantir la quantité et la qualité apportée par la composition effervescente. En particulier, c'est important pour les principes actifs, notamment vis-à-vis des agressions extérieures dus aux facteurs environnementaux tels que la
25 chaleur ou l'humidité, ou vis-à-vis des opérations éventuelles de transformation (compactage par exemple) des compositions effervescentes sous forme de granulés effervescents ou de granules effervescentes.

REVENDEICATIONS

1. Granules ou granulés effervescents comprenant un
5 composé générateur d'effervescence, caractérisés en ce
qu'ils comprennent en outre au moins une gomme et 1,0 à
50 mg d'eau par g de granules ou granulés.

2. Granules ou granulés selon la revendication 1,
dans lesquels la gomme n'est pas ou peu soluble dans des
10 solvants biocompatibles autres que l'eau et présente un
pouvoir collant en présence d'eau.

3. Granules ou granulés selon l'une des
revendications 1 ou 2, dans lesquels la gomme est choisie
parmi la gomme d'acacia, les carraghénanes, les
15 alginates, les pectines, la gomme karaya, la gomme
xanthane, ou le chitosan ou ses dérivés, l'acide
hyaluronique, parmi les polymères pullulan ou agar, ou le
dextran, ou les celluloses et leurs dérivés, les
carbomères, seule ou associée avec d'autres gommes.

20 4. Granules ou granulés selon la revendication 3,
dans laquelle la gomme est la gomme d'acacia.

5. Granules ou granulés selon l'une des
revendications précédentes, dans lesquels la ou les
gommes sont présentes à la concentration au minimum de 1
25 mg par g de granules ou granulés, préférentiellement à la
concentration au minimum de 10 mg par g de granules ou
granulés et encore plus préférentiellement à la
concentration au minimum de 40 mg par g de granules ou
granulés.

30 6. Granules ou granulés selon l'une des
revendications précédentes, dans lesquels le composé
générateur d'effervescence représente au moins 50 mg par
g de granules ou granulés.

7. Granules ou granulés selon l'une des revendications précédentes comprenant de 10 à 30 mg d'eau par g de granules ou granulés.

5 8. Granules ou granulés selon l'une des revendications précédentes, comprenant en outre un ou plusieurs composés secondaires.

9. Granules ou granulés selon la revendication 8, dans lesquels le composé secondaire est le lactose.

10 10. Granules ou granulés effervescents selon l'une des revendications précédentes, susceptibles d'être obtenus selon un procédé de fabrication comprenant une étape de pulvérisation d'un solvant organique non aqueux dans lequel a été introduite la quantité d'eau retenue.

15 11. Granules ou granulés selon la revendication 10, caractérisés en ce que le procédé de fabrication est mis en œuvre au moyen d'un granulateur à lit d'air fluidisé, le solvant organique non aqueux dans lequel a été introduite la quantité d'eau retenue étant pulvérisé sur la composition mise en suspension dans un courant d'air
20 au moyen d'une buse.

12. Granules ou granulés selon l'une des revendications 1 à 9, susceptibles d'être obtenus par compaction au moyen d'un compacteur dans lequel la quantité d'eau est finement pulvérisée sur le mélange des
25 autres constituants avant compaction, les compactés résultants étant ensuite broyés et calibrés.

13. Utilisation de granules ou granulés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 dans le domaine pharmaceutique, ou vétérinaire, ou cosmétique, ou
30 agricole et horticole, ou de l'hygiène, ou de l'entretien.

14. Utilisation de granules ou granulés selon la revendication 13, en tant que médicament.

15. Utilisation de granules ou granulés selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation d'aliments
35

supplémentés liquides pour animaux dans lesquels on a incorporé lesdits granules ou granulés.

16. Utilisation de granules ou granulés selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation d'eau de
5 boisson supplémentée pour animaux dans lesquels on a incorporé lesdits granules ou granulés.

17. Aliment supplémenté pour animaux incorporant des granules ou granulés selon l'une des revendications 1 à 12.

10 18. Balnéation des organismes aquatiques par dissolution des granules ou granulés selon l'une des revendications 1 à 12 dans le milieu aquatique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/001027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/057995 A1 (SCHROEDER MARCO [DE] ET AL) 25 March 2004 (2004-03-25) page 1; example 4	1-16,18
X	US 2 984 543 A (SMITH PIERRE F ET AL) 16 May 1961 (1961-05-16) column 4, lines 50-66	17
Y	GB 2 217 598 A (CIBA GEIGY [CH]) 1 November 1989 (1989-11-01) example 3	1-16,18

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 novembre 2007

Date of mailing of the international search report

20/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

TRIFILIEFF-RIOLO, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/001027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004057995	A1	25-03-2004	NONE
US 2984543	A	16-05-1961	NONE
GB 2217598	A	01-11-1989	AT 400299 B 27-11-1995
			AT 69089 A 15-04-1995
			AU 3163489 A 28-09-1989
			BE 1001706 A3 13-02-1990
			CA 1323837 C 02-11-1993
			CH 675537 A5 15-10-1990
			DE 3909520 A1 05-10-1989
			DK 147189 A 26-09-1989
			ES 2010466 A6 01-11-1989
			FR 2628971 A1 29-09-1989
			GR 89100182 A 19-01-1990
			IE 61221 B1 19-10-1994
			IT 1232823 B 05-03-1992
			JP 1283219 A 14-11-1989
			JP 2774135 B2 09-07-1998
			NL 8900734 A 16-10-1989
			PT 90104 A 10-11-1989
			SE 8901003 A 26-09-1989

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°

PCT/FR2007/001027

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 INV. A61K9/46

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

 Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

 Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
 EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 2004/057995 A1 (SCHROEDER MARCO [DE] ET AL) 25 mars 2004 (2004-03-25) page 1; exemple 4	1-16,18
X	US 2 984 543 A (SMITH PIERRE F ET AL) 16 mai 1961 (1961-05-16) colonne 4, ligne 50-66	17
Y	GB 2 217 598 A (CIBA GEIGY [CH]) 1 novembre 1989 (1989-11-01) exemple 3	1-16,18

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *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
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 novembre 2007

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/11/2007

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

TRIFILIEFF-RIOLO, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/001027

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2004057995	A1	25-03-2004	AUCUN	
US 2984543	A	16-05-1961	AUCUN	
GB 2217598	A	01-11-1989	AT 400299 B	27-11-1995
			AT 69089 A	15-04-1995
			AU 3163489 A	28-09-1989
			BE 1001706 A3	13-02-1990
			CA 1323837 C	02-11-1993
			CH 675537 A5	15-10-1990
			DE 3909520 A1	05-10-1989
			DK 147189 A	26-09-1989
			ES 2010466 A6	01-11-1989
			FR 2628971 A1	29-09-1989
			GR 89100182 A	19-01-1990
			IE 61221 B1	19-10-1994
			IT 1232823 B	05-03-1992
			JP 1283219 A	14-11-1989
			JP 2774135 B2	09-07-1998
			NL 8900734 A	16-10-1989
			PT 90104 A	10-11-1989
			SE 8901003 A	26-09-1989