

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 987 560**

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

②① N° d'enregistrement national : **13 51274**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 9/00 (2013.01), A 61 K 9/20, A 23 L 1/30**

①②

DEMANDE DE CERTIFICAT D'UTILITE

A3

②② **Date de dépôt** : 14.02.13.

③③ **Priorité** : 14.02.12 IT PD2012A000036.

④③ **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 06.09.13 Bulletin 13/36.

⑤⑥ **Les certificats d'utilité ne sont pas soumis à la procédure de rapport de recherche.**

⑥③ **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

⑦① **Demandeur(s)** : SINTAL S.R.L. Société à responsabilité limitée — IT.

⑦② **Inventeur(s)** : BORTOLOTTO LUIGINO.

⑦③ **Titulaire(s)** : SINTAL S.R.L. Société à responsabilité limitée.

⑦④ **Mandataire(s)** : BLETRY & ASSOCIES Société par actions simplifiée.

⑤④ **MATRICE MINERALE POUR FORMES SOLIDES DE PREPARATIONS POUR L'ADMINISTRATION DE SUBSTANCES NUTRITIVES ET/OU PHARMACOLOGIQUES, UTILISATION DE LADITE MATRICE ET PROCEDE POUR LA REALISER.**

⑤⑦ La présente invention concerne une matrice minérale pour formes solides de préparations pour l'administration de substances nutritives et/ou pharmacologiques, l'utilisation de ladite matrice minérale et la procédure pour la réaliser.

La matrice minérale comprend :

- de l'eau dans un pourcentage compris entre 1 % et 50 % en poids de la matrice minérale,
- du chlorure de magnésium dans un pourcentage compris entre 5 % et 90 % en poids de la matrice minérale,
- de l'oxyde de magnésium dans un pourcentage compris entre 5 % et 80 % en poids de la matrice minérale.

Elle peut être utilisée pour réaliser des bols pour animaux ruminants, pellets, pastilles, comprimés et granulés.

FR 2 987 560 - A3



MATRICE MINÉRALE POUR FORMES SOLIDES DE
PRÉPARATIONS POUR L'ADMINISTRATION DE SUBSTANCES
NUTRITIVES ET/OU PHARMACOLOGIQUES, UTILISATION DE
LADITE MATRICE ET PROCÉDÉ POUR LA RÉALISER

La présente invention concerne une matrice minérale pour formes solides de préparations pour l'administration de substances nutritives et/ou pharmacologiques, l'utilisation de ladite matrice
5 minérale et la procédure pour la réaliser.

Cette matrice minérale et les préparations qui en résultent sont destinées à l'usage humain et animal.

Souvent, les animaux ont également besoin de l'administration de substances particulières, médicales
10 ou compléments alimentaires.

En général, la pratique consistant à compléter le régime par des concentrés alimentaires qui apportent à l'organisme des substances qui manquent à l'organisme lui-même, est très répandue aujourd'hui.

15 Les animaux ruminants adultes, par exemple, grâce à l'action de la microflore bactérienne ruminale arrivent à synthétiser les vitamines hydrosolubles du groupe B et la vitamine K, mais avec difficulté les vitamines liposolubles A, D et E, qui doivent être
20 introduites expressément avec le régime. Dans le cas particulier des vaches laitières, les niveaux de production élevés impliquent une augmentation sensible du besoin en vitamines, également hydrosolubles, qui doivent également être insérées dans le régime.

25 Le microbiote ruminal est également en mesure d'utiliser l'azote organique pour synthétiser les

protéines, en particulier l'urée est hydrolysée, par l'activité uréasique des micro-organismes ruminiaux, en anhydride carbonique et ammoniacque ; cette dernière est absorbée par les micro-organismes ruminiaux et transformée en protéine bactérienne. Toutefois, les parois de la panse sont perméables à l'ammoniacque, qui, si elle est présente en excès, peut provoquer une intoxication, même grave, de l'animal ; c'est pourquoi l'urée alimentaire disparaît rapidement de la panse, après l'ingestion et ainsi la synchronisation entre les processus de fermentation des carbohydrates et des fibres et la disponibilité de l'azote organique à utiliser pour la synthèse protéique des micro-organismes ruminiaux vient à manquer.

D'autres additifs nutritionnels à mettre à la disposition de l'organisme du ruminant peuvent être, outre les vitamines, des acides aminés, des oligo-éléments, des additifs zootechniques classés comme des promoteurs de la digestion, des stabilisateurs de la flore bactérienne intestinale, etc.

En général, les substances additives et/ou pharmacologiques sont faciles à trouver en poudre à mélanger aux aliments mais surtout, quand les animaux vivent au pâturage, comme les bovins et les ovins, elles sont difficiles à administrer, et encore plus si l'administration doit être répétée périodiquement dans le temps.

En variante, pour résoudre cet inconvénient, elles peuvent être administrées sous forme de barres à faire lécher à l'animal ou bien par l'ingestion de bols dans lesquels les additifs alimentaires et/ou autres

substances pharmacologiquement actives, hydrosolubles et/ou liposolubles, sont incorporées et qui les libèrent progressivement dans des délais prolongés.

En effet, ces bols sont des composés constitués en général d'une matrice, dans laquelle sont dispersés les additifs alimentaires et les substances biologiquement actives, pour lesquels un contrôle de la solubilité dans le temps est requis.

Afin d'obtenir une modulation de la cinétique de solubilité desdits éléments, on utilise habituellement aujourd'hui, pour constituer la matrice, des polymères de différentes natures, par exemple la résine végétale rosine (ou colophane), comme indiqué dans le brevet ayant le numéro de publication GB233452, ou bien quelques graisses hydrogénées, qui sont généralement utilisées pour véhiculer, par exemple, l'acide aminé méthionine et la vitamine B4 choline, en évitant la dégradation ruminale, ou encore certaines protéines comme la zéine sont utilisées, conformément au brevet ayant le numéro de publication US4066754.

Donc, les matrices aujourd'hui communément utilisées pour la réalisation de formes solides de préparations (comme des bols pour animaux ruminants, mais aussi des pellets, des pastilles, comprimés et granulés) à libération modifiée, pour l'administration de principes actifs alimentaires et pharmacologiques, sont de type non minéral.

Généralement, ces formes solides de préparation n'apportent à l'organisme aucune autre substance nutritive, si ce n'est celles incorporées expressément

dans la matrice, comme c'est souvent le cas, par exemple avec les bols pour animaux ruminants.

L'objet de la présente invention est de réaliser une matrice de type minéral, à utiliser pour des formes solides de préparations, qui soit en mesure de libérer des substances nutritives et d'autres substances additives et/ou pharmacologiques ajoutées, en en modulant la cinétique de solubilité et donc la vitesse de libération.

Dans le cadre de cette mission, un objectif de l'invention consiste à administrer aux animaux, de façon contrôlée et constante, des substances pharmacologiques et nutritives pour pallier les carences ou pour couvrir des besoins nutritionnels, par exemple par le biais de bols. Un autre but de l'invention consiste à proposer une matrice minérale qui soit utilisable pour réaliser tant des bols pour animaux ruminants que des pellets, pastilles, comprimés et granulés.

Un autre objectif de l'invention consiste à proposer une matrice minérale réalisable avec des composants faciles à trouver et avec des coûts plus bas que ceux utilisés aujourd'hui.

Cette tâche, ainsi que d'autres objectifs qui apparaîtront mieux par la suite, sont possibles grâce à une matrice minérale pour formes solides de préparations pour l'administration de substances nutritives et/ou pharmacologiques, caractérisée par le fait qu'elle comprend en poids :

- de l'eau dans un pourcentage compris entre 1 % et 50 % en poids,

- du chlorure de magnésium dans un pourcentage compris entre 5 % et 90 % en poids,

- de l'oxyde de magnésium dans un pourcentage compris entre 5 % et 80 % en poids.

5 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront davantage dans la description de trois variantes de réalisation préférées, mais non exclusives, de la matrice minérale selon l'invention et de quatre bols, réalisés avec la matrice minérale selon
10 l'invention, dont on illustre sur les schémas joints, à titre indicatif et non limitatif, l'évolution de la libération des substances qu'ils contiennent :

- la figure 1 illustre le graphique de la libération d'urée dans le temps, obtenu avec une
15 première composition de bol ;

- la figure 2 illustre les graphiques de la libération d'urée dans le temps, obtenu avec deux autres compositions de bol ;

- la figure 3 illustre le graphique de la
20 libération d'urée dans le temps obtenu avec une quatrième composition de bol.

De préférence, le chlorure de magnésium utilisé pour ces préparations est l'hexahydrate de sel et l'oxyde de magnésium est obtenu par la calcination du
25 carbonate de magnésium.

Plus précisément, selon une première variante possible, la matrice minérale comprend convenablement, en poids : de l'eau à 20 %, du chlorure de magnésium à 50 % et de l'oxyde de magnésium à 30 %.

Dans une seconde variante, la matrice minérale comprend, en poids, de l'eau à 30 %, du chlorure de magnésium à 10 % et de l'oxyde de magnésium à 60 %.

5 Dans une troisième variante, la matrice minérale comprend en poids, de l'eau à 8 %, du chlorure de magnésium à 84 % et de l'oxyde de magnésium à 8 %.

Avantageusement, la matrice minérale est enrichie de substances additives et/ou de substances pharmacologiquement actives.

10 En particulier, ces substances additives sont choisies parmi des groupes d'additifs organoleptiques, qui sont utilisés pour modifier l'arôme ou l'appétibilité d'une préparation, et qui peuvent être par exemple des substances aromatisantes comme des
15 arômes naturels, des substances synthétiques chimiquement définies ou des produits naturels botaniquement définis ; ou bien elles sont choisies dans des groupes d'additifs nutritionnels, qui sont utilisés pour pallier la carence en substances
20 particulières ou pour couvrir les besoins nutritionnels des animaux, comme par exemple, les vitamines et provitamines, les substances chimiques dont les effets sont similaires à ceux des vitamines, oligo-éléments, acides aminés et leurs sels, l'urée et ses dérivés ; ou
25 encore, elles peuvent être choisies dans des groupes d'additifs zootechniques, tels que, par exemple, des promoteurs de la digestion et des stabilisateurs de la flore intestinale ; ou bien parmi des additifs technologiques comme des conservateurs et des
30 antioxydants.

Plus particulièrement, les exemples indiqués ci-après avec les résultats et les diagrammes correspondants des essais effectués, montrent la libération d'urée de certains bols réalisés avec la première variante de matrice minérale, auxquels a été ajoutée de l'urée, comme additif nutritionnel.

La matrice minérale, dans certains des exemples de bol, est enrichie d'adjuvants de solubilisation choisis, en fonction des besoins, par exemple parmi les catégories suivantes : sucres ; oxydes et hydroxydes de sodium, potassium, calcium et magnésium ; sels de sodium, potassium, calcium et magnésium des acides chlorhydrique, phosphorique, sulfurique, carbonique ; silicates ; émulsionnants ; graisses et huiles.

Les substances additives ci-dessus, ainsi que les adjuvants ou autres substances ajoutées à la matrice, se présentent convenablement sous forme granulaire, et/ou en micro-gélules et/ou sous forme liquide et/ou nébulisée.

En outre, la matrice minérale utilisée pour réaliser les bols pour les animaux ruminants est convenablement revêtue d'une couche lipidique, de préférence constituée d'huile de palme hydrogénée ou d'autres huiles végétales hydrogénées ou bien de cires.

Ladite couche lipidique peut comprendre des composés minéraux ou bien, comme indiqué dans les exemples de bols, elle peut inclure des émulsionnants.

L'utilisation de la matrice fait également l'objet du brevet.

En effet, elle peut être utilisée pour réaliser des bols pour animaux ruminants, dont sont indiqués des exemples de réalisation.

Avantageusement, ladite matrice minérale peut également être utilisée pour réaliser des pellets, des pastilles, des comprimés et granulés, également destinés aux hommes et à d'autres animaux.

En outre, l'objet du brevet est constitué par un procédé qui comprend les phases suivantes pour réaliser la matrice ci-dessus :

- une phase de mélange de l'eau avec le chlorure de magnésium et avec l'oxyde de magnésium pour former un mélange ;

- une phase de prise, pendant laquelle le mélange durcit.

Le mélange des trois composants donne lieu à une pâte qui peut être plus ou moins fluide. Si la pâte est fluide, elle peut être coulée dans des moules pour la formation d'un bol, autrement elle peut être comprimée (ou également étirée lorsque l'on veut réaliser des pellets) ; en outre, la fluidité du mélange peut être modifiée par l'ajout d'autres ingrédients.

Si la matrice est enrichie de substances additives et/ou de substances pharmacologiquement actives et/ou adjuvants, le procédé comprend une phase ultérieure, qui suit la phase de mélange et précède la phase de prise, qui consiste à englober et à mélanger ces substances avec le mélange précédent.

Nous indiquons ci-après quelques exemples possibles de bol réalisés en utilisant la matrice minérale selon l'invention et les résultats

correspondants d'essais expérimentaux de solubilisation pour en vérifier la cinétique.

Dans une première composition, le bol présente une couche lipidique d'huile de palme hydrogénée dans un poids égal à 3 % du bol complet et, toujours en poids, il est composé à 25 % de la matrice minérale selon l'invention dans sa première variante et à 72 % d'urée sous forme granulaire.

Il a été testé dans une solution tampon de phosphate au pH 6,1 à 38°C, dans laquelle il s'est avéré en mesure de rendre l'urée disponible pendant environ 6 jours (comme illustré sur le graphique de la figure 1) avec une vitesse moyenne égale à environ 0,5 gramme par heure.

Dans une seconde composition, le bol est constitué à 23 % de son poids de ladite matrice minérale, à 72 % d'urée sous forme granulaire et pour les 2 % restants, de kaolin.

En outre, la couche lipidique d'huile de palme hydrogénée, dans ce cas également d'un poids égal à 3 %, comprend un émulsionnant, de préférence du ricinoléate de glycéryl-polyéthylène-glycol.

Selon une troisième composition, le bol diffère de la précédente par la présence d'hémi-hydrate de sulfate de calcium en remplacement du kaolin.

Ces deux bols ont été testés dans des conditions analogiques à la précédente, où ils ont présenté une vitesse moyenne de libération de l'urée égale respectivement à 2 grammes par heure et à 1 gramme par heure. Les résultats sont indiqués sur le graphique de la figure 2, par une ligne continue pour la seconde

composition et par une ligne en pointillés pour la troisième.

Enfin, selon une quatrième composition, le bol est constitué, à 50 % de son poids, de ladite matrice
5 minérale utilisée pour les bols précédents, à 20 % d'urée sous forme granulaire et à 26 % de micro-gélules d'urée, et il est revêtu, avec un poids égal à 4 %, de la couche lipidique d'huile de palme hydrogénée sans ajout d'émulsionnants.

10 Celui-ci a été testé dans une solution tampon de phosphate de pH 6,1, encore à 38°C, et comme on le voit sur le graphique illustré sur la figure 3, la libération d'urée se fait sur environ 20 jours, avec une vitesse moyenne égale à environ 68,8 mg/heure.

15 Les micro-gélules d'urée, qui ont un poids égal à 26 % du bol, correspondent à 13 % d'urée sous forme pure et collaborent à l'allongement du temps de libération, puisqu'elles sont caractérisées par une vitesse de solubilisation inférieure à l'urée
20 granulaire.

Il faut noter que la vitesse de solubilisation est également influencée par le pourcentage de matrice minérale dans le bol : en général, une augmentation du pourcentage de matrice minérale détermine un
25 allongement des temps de libération de l'urée.

En outre, les résultats des essais effectués ont été indiqués pour des bols réalisés avec la première version de matrice minérale obtenue, selon les pourcentages de composition décrits ci-dessus, mais ces
30 pourcentages peuvent également être modifiés, en fonction de la cinétique de solubilisation recherchée.

Il faut noter également que la matrice minérale résiduelle est très fragile dans les zones où l'urée se dissout, donc le bol se désagrège facilement et les constituants de la matrice entrent dans le cycle alimentaire normal du ruminant, en apportant à l'animal d'autres substances nutritives, notamment le magnésium.

En outre, le revêtement facilite l'introduction du bol dans la cavité buccale de l'animal et sa composition peut avoir une influence sur la cinétique de solubilisation de l'urée : comme on le voit en comparant les deux premières figures avec l'ajout de l'émulsionnant, le bol se dissout plus rapidement pendant les 24 premières heures, tandis qu'ensuite, l'inclinaison des courbes sur la figure 2 tend à s'approcher de celle obtenue pour le premier bol.

On a en pratique constaté que l'invention permettait d'atteindre les objets prévus, en réalisant une matrice minérale à utiliser pour des formes solides de préparations, qui est en mesure d'apporter à l'organisme des substances nutritives minérales et de contrôler la vitesse de solubilisation de substances additives ajoutées, comme cela a lieu pour l'urée dans les exemples de bols décrits.

Un autre avantage de la matrice minérale selon l'invention est lié au fait qu'elle permet de véhiculer, outre les additifs alimentaires, également des substances pharmacologiques actives.

En outre, les additifs et les substances pharmacologiquement actives peuvent être englobés dans la matrice minérale sous différentes formes (par exemple, liquides, granulaires ou granulaires avec

revêtement), puisqu'ils sont soumis au préalable à des traitements technologiques qui en modifient la cinétique de solubilisation, comme par exemple, le « spray cooling ».

5 Un autre avantage de la matrice minérale selon l'invention est qu'elle peut être utilisée pour la réalisation d'un bol destiné à un ruminant adulte de grande taille, comme par exemple une vache laitière, mais elle peut également être utilisée en poids
10 inférieur pour la réalisation de pellets, de comprimés, de pastilles et de granulés, également pour la consommation humaine, avec des modifications opportunes des substances ajoutées et l'emploi d'adjuvants différents en fonction du temps de libération.

15 En outre, les composants utilisés pour la matrice minérale sont faciles à trouver et de coûts relativement bas, donc l'utilisation de cette matrice favorise la production de bols, pellets, pastilles, comprimés et granulés à des coûts inférieurs par
20 rapport aux équivalents déjà connus.

L'invention, ainsi conçue, est susceptible de nombreuses modifications et variantes, toutes rentrant dans le cadre du concept inventif ; en outre, tous les composants pourront être remplacés par d'autres
25 équivalents, selon les exigences et l'état de la technique.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation ci-dessus décrits et représentés, à partir desquels on pourra prévoir
30 d'autres modes et d'autres formes de réalisation, sans pour autant sortir du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Matrice minérale pour formes solides de préparations pour l'administration de substances nutritives et/ou pharmacologiques, caractérisée par le fait qu'elle comprend en poids :

- 5 - de l'eau dans un pourcentage compris entre 1 % et 50 %, - du chlorure de magnésium dans un pourcentage compris entre 5 % et 90 %, - de l'oxyde de magnésium dans un pourcentage
10 compris entre 5 % et 80 %.

2. Matrice minérale, selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle comprend en poids :

- de l'eau à 20 %, - du chlorure de magnésium à 50 % ;
15 - de l'oxyde de magnésium à 30 %.

3. Matrice minérale, selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle comprend en poids :

- de l'eau à 30 %, - du chlorure de magnésium à 10 % ;
20 - de l'oxyde de magnésium à 60 %.

4. Matrice minérale, selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle comprend en poids :

- de l'eau à 8 %, - du chlorure de magnésium à 84 % ;
25 - de l'oxyde de magnésium à 8 %.

5. Matrice minérale, selon une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle est enrichie de substances additives et/ou de substances pharmacologiquement actives.

6. Matrice minérale, selon une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites substances additives et/ou substances pharmacologiquement actives ou autres substances ajoutées à ladite matrice minérale sont sous forme granulaire et/ou en micro-gélules et/ou sous forme liquide et/ou nébulisée.

7. Matrice minérale, selon une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites substances additives sont choisies dans des groupes d'additifs organoleptiques, d'additifs nutritionnels, d'additifs zootechniques.

8. Matrice minérale, selon une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdits additifs nutritionnels comprennent de l'urée.

9. Matrice minérale, selon une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle est enrichie en adjuvants de solubilisation.

10. Matrice minérale, selon une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle est revêtue d'une couche lipidique.

11. Utilisation de la matrice minérale selon les revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que ladite matrice minérale est utilisée pour la réalisation de bols pour animaux ruminants.

12. Utilisation de la matrice minérale selon les revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que ladite matrice minérale est utilisée pour la réalisation de pellets.

13. Utilisation de la matrice minérale selon les revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que ladite matrice minérale est utilisée pour la réalisation de pastilles.

5 14. Utilisation de la matrice minérale selon les revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que ladite matrice minérale est utilisée pour la réalisation de comprimés.

10 15. Utilisation de la matrice minérale selon les revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que ladite matrice minérale est utilisée pour la réalisation de granulés.

15 16. Procédé pour réaliser la matrice minérale selon les revendications 1 à 10, caractérisé par le fait qu'il comprend :

- une phase de mélange de ladite eau avec ledit chlorure de magnésium et ledit oxyde de magnésium, afin de former un mélange ;

20 - une phase de prise, pendant laquelle le mélange durcit.

25 17. Procédé selon une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisé par le fait que ladite phase de mélange est suivie d'une phase d'intégration et de mélange desdites substances additives et/ou desdites substances pharmacologiquement actives et/ou desdits adjuvants de solubilisation avec ledit mélange, ladite phase d'intégration et de mélange précédant ladite phase de prise.