



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

51 Int. Cl.3: A 23 K 1/18  
A 61 K 47/00



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

12 FASCICULE DU BREVET A5

11

633 688

21 Numéro de la demande: 9234/78

73 Titulaire(s):  
Eastman Kodak Company, Rochester/NY (US)

22 Date de dépôt: 01.09.1978

72 Inventeur(s):  
Clarence C. Dannelly, Kingsport/TN (US)  
Richard Earl Ardell, Kingsport/TN (US)  
Gary Edward Paar, Kingsport/TN (US)

24 Brevet délivré le: 31.12.1982

74 Mandataire:  
Kirker & Cie, Genève

45 Fascicule du brevet  
publié le: 31.12.1982

54 Granulés indégradables dans la panse des ruminants.

55 On décrit des granulés pour ruminants.

Les granulés, destinés à être administrés par voie orale, comprennent un noyau de substance active et un enrobage qui est insoluble dans les sécrétions de la panse et soluble dans les sections suivantes de l'appareil digestif de l'animal. Cet enrobage contient un polymère filmogène ayant au moins un groupe basique amino et une teneur en azote de 3/100 à 14/100 en masse, ce polymère étant soluble en moins de 24 h dans les sécrétions de la panse, et une substance hydrophobe, présente dans l'enrobage à raison de 5/100 à 75/100 de la masse du polymère. L'enrobage représente de 5/100 à 50/100 de la masse des granulés et à une température de collage d'au moins 50°C.

Application à l'obtention de granulés indégradables dans la panse des ruminants et contenant des substances nutritives ou médicamenteuses.

## REVENDICATIONS

1. Granulés destinés à être administrés par voie orale à des ruminants, comprenant un noyau, formé d'une substance ayant un pH supérieur à 5,5 et assimilable par les ruminants après rumination, et un enrobage qui est insoluble dans les sécretions de la panse et soluble, après rumination, dans les sections suivantes de l'appareil digestif de l'animal, cet enrobage étant caractérisé en ce qu'il comprend :

a) une substance polymère filmogène contenant au moins un groupe basique amino et ayant une teneur en azote comprise entre 3/100 et 14/100 de la masse moléculaire du polymère, ladite substance polymère étant soluble en moins de 24 h dans les sécrétions aqueuses de la panse qui ont un pH supérieur à 5,5, et

b) une substance hydrophobe dispersée dans ladite substance polymère et choisie dans le groupe constitué par les acides gras contenant de 12 à 32 atomes de carbone, les sels d'aluminium de ces acides et les acides polycarboxyliques comprenant de 10 à 22 atomes de carbone par groupe carboxyle et ayant une masse moléculaire de 400 à 1000, la substance hydrophobe étant présente dans l'enrobage à raison de 5/100 à 75/100 de la masse de la substance polymère et l'enrobage représentant de 5/100 à 50/100 de la masse des granulés et ayant une température de collage d'au moins 50°C.

2. Granulés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que la substance polymère est le propionomorpholinobutyrate de cellulose.

3. Granulés conformes à la revendication 1, caractérisé en ce que la substance polymère est un copolymère de vinylpyridine et de styrène.

4. Granulés conformes à la revendication 3, caractérisés en ce que la substance polymère est un copolymère comprenant 80/100 en masse de 2-méthyl-5-vinylpyridine et 20/100 en masse de styrène.

5. Granulés conformes à l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que la substance hydrophobe est le dioléate d'aluminium.

6. Granulés conformes à l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que la substance hydrophobe est l'acide stéarique.

7. Granulés conformes à l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que la substance hydrophobe est l'acide dimère.

8. Granulés conformes à l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que l'enrobage contient une substance en paillettes qui est de l'aluminium, du talc, du graphite ou du mica pulvérisé.

La présente invention est relative à des granulés destinés à être administrés par voie orale à des ruminants et qui, après avoir traversé la panse, produisent leur effet dans la caillette et/ou l'intestin de ces ruminants. Plus particulièrement, l'invention concerne des granulés qui comprennent, d'une part, un noyau constitué par une substance nutritive ou une substance thérapeutique et, d'autre part, une coque ou en enrobage continu qui enveloppe le noyau et le protège contre les effets de l'environnement de la panse, mais qui perd sa continuité dans le milieu plus acide de la caillette, ce qui rend la substance du noyau utilisable par l'animal.

Chez les ruminants, les aliments ingérés passent d'abord dans la panse où ils sont prédigérés ou dégradés par fermentation. Au cours de cette fermentation, les aliments ingérés peuvent être régurgités vers la bouche, en passant par le bonnet, et ils sont imprégnés de salive et ruminés. Après un temps de fermentation qui est réglé par des processus naturels et qui varie suivant l'animal et le genre de nourriture, l'absorption des substances nutritives digérées commence et elle se continue dans les sections suivantes de l'appareil digestif de l'animal. Ce processus est décrit en détail par D. C. Church dans «*Digestive Physiology and Nutrition of Ruminants*», vol. 1, O.S.U. Book Stores, Inc., Corvallis, Oregon, E.U.A.

La panse, qui est la plus grande des quatre poches composant

l'estomac des ruminants, joue un rôle important dans la dégradation métabolique des aliments ingérés, grâce à l'action de micro-organismes qui s'y trouvent. La nourriture ingérée demeure habituellement dans la panse pendant un délai variant de 6 à 30 h environ, ou même plus longtemps dans certains cas, au cours duquel elle est soumise à une dégradation métabolique par les micro-organismes de la panse. Les protéines ingérées sont, pour une grande partie, transformées en peptides et en aminoacides solubles, et utilisées par les micro-organismes de la panse. Lorsque le contenu de la panse passe dans la caillette et l'intestin, la masse microbienne est digérée, ce qui fournit des protéines au ruminant. L'équilibre nutritionnel naturel du ruminant est donc avant tout fonction de la composition et de la population microbiennes.

Lorsqu'on prépare des substances nutritives et des substances thérapeutiques destinées à des ruminants, il est important de protéger les substances actives contre les effets de l'environnement de la panse, c'est-à-dire contre la dégradation microbienne et les effets d'un pH de 5,5 environ, de manière que les substances actives restent intactes jusqu'à leur arrivée dans la partie spécifique de l'appareil digestif où a lieu l'adsorption. Il est connu que l'on peut augmenter la production de viande, de laine et/ou de lait si les aminoacides essentiels sont protégés contre l'action des micro-organismes présents dans la panse et restent disponibles pour adsorption directe par l'animal, plus en aval des voies gastro-intestinales.

Les matériaux qui protègent les substances actives contre toute dégradation par le contenu de la panse doivent résister à toute attaque par les sécrétions de la panse qui contiennent des enzymes ou des micro-organismes, mais ces matériaux doivent être tels que les substances actives soient rapidement disponibles en présence des sécrétions plus acides de la caillette, à un pH compris dans l'intervalle physiologique normal d'environ 2 à environ 3,5. Pour que l'enrobage ou l'encapsulage des substances actives dans des matériaux soit plus aisés, ces matériaux doivent être solubles dans certains solvants organiques utilisés dans les techniques d'enrobage.

En raison du fait que les protéines ont tendance à se dégrader dans la panse, on a proposé de traiter les substances nutritives contenant des protéines et destinées à des ruminants, de manière à permettre leur transit par la panse vers la caillette sans dégradation microbienne. Parmi les procédés proposés, on peut citer l'enrobage des protéines, par exemple par des graisses et des huiles végétales, le traitement thermique des protéines, la modification des protéines avec divers composés tels que le formaldéhyde, des esters acétyléniques, des polymères d'anhydrides ou d'acides carboxyliques non saturés et des halogénures de phosphonitriles, etc. Il est bien connu que toutes les protéines que l'on trouve dans le milieu vivant animal ou végétal sont des composés chimiques formés par différentes combinaisons de plus de vingt aminoacides, le nombre et la disposition de ces acides étant fixes dans une protéine donnée.

L'organisme de la plupart des animaux peut normalement synthétiser douze de ces acides, en quantités propres à la nutrition, à partir d'autres substances; mais les dix aminoacides essentiels restants ne sont pas synthétisés en quantités suffisantes et ils doivent être ingérés directement par l'animal. Les proportions d'arninoacides dans une protéine donnée ne pouvant varier, l'arninoacide essentiel qui est le moins abondant limite la quantité de cette protéine que l'animal peut produire. En conséquence, pour tout aliment donné, il y a un aminoacide essentiel particulier qui limite la production de protéine contenant cet aminoacide essentiel, à moins que, bien entendu, deux ou davantage de ces aminoacides soient limitatifs.

La connaissance des principes ci-dessus conduit à la préparation d'aliments pour les non-ruminants qui fournissent la quantité optimale d'arninoacides, et elle a permis d'obtenir des accroissements notables de la production de protéines. Chez les ruminants, les protéines et les aminoacides des aliments sont, de façon inégale, dégradés en ammoniac et en divers composés organiques par fermentation microbienne dans les deux premières poches de l'estomac (la panse et le bonnet). Les bactéries et les protozoaires présents dans ces organes utilisent ces métabolites pour croître et se multiplier

et les protéines microbiennes ainsi formées passent dans la caillette, qui correspond à l'estomac des non-ruminants, où elles sont partiellement digérées. Ce processus se termine par adsorption des aminoacides dans l'intestin grêle.

De même, il est bien connu que les substances thérapeutiques sont plus efficaces lorsqu'elles sont protégées contre les sécrétions de la panse. On pourra consulter à ce sujet, par exemple, les brevets des Etats-Unis d'Amérique N°s 3041243, 3697640, 3169200 et 3275518.

Les substances polymères contenant au moins un groupe basique amino et ayant une teneur en azote comprise entre 3/100 et 14/100 de la masse moléculaire du polymère, comme le propionomorpholino-butyrate de cellulose et les copolymères de styrène et de 2-méthyl-5-vinylpyridine, ne conviennent pas pour l'enrobage des noyaux formés de substances nutritives ou thérapeutiques pour ruminants ayant un pH supérieur à 5,5. Ces substances polymères sont trop solubles dans les sécrétions de la panse et n'assurent pas une protection adéquate des noyaux dans la panse, protection qui est nécessaire pour que les substances formant les noyaux soient utilisées dans la caillette et/ou l'intestin.

La présente invention concerne des granulés destinés à être administrés par voie orale à des ruminants. Ces granulés sont formés d'un noyau et d'un enrobage protecteur, qui contient une substance polymère comprenant un groupe basique amino et ayant une teneur en azote comprise entre 3/100 et 14/100 et qui assure la protection adéquate des substances formant le noyau contre les sécrétions de la panse.

Les granulés suivant l'invention, destinés à être administrés par voie orale à des ruminants, comprennent un noyau contenant une substance active, ayant une valeur de pH supérieure à 5,5 et assimilable par le ruminant après rumination, et un enrobage qui est insoluble dans les sécrétions de la panse et soluble, après rumination, dans les sections suivantes de l'appareil digestif de l'animal, cet enrobage étant caractérisé en ce qu'il comprend :

a) une substance polymère filmogène comprenant au moins un groupe basique amino et ayant une teneur en azote comprise entre 3/100 et 14/100 de la masse moléculaire du polymère, ladite substance polymère étant soluble en moins de 24 h dans les sécrétions aqueuses de la panse qui ont un pH supérieur à 5,5, et

b) une substance hydrophobe dispersée dans ladite substance polymère, la substance hydrophobe étant choisie dans le groupe constitué par les acides gras contenant de 12 à 32 atomes de carbone, les sels d'aluminium de ces acides et les acides polycarboxyliques comprenant de 10 à 22 atomes de carbone par groupe carboxyle et ayant une masse moléculaire de 400 à 1000, la substance hydrophobe étant présente dans l'enrobage à raison de 5/100 à 75/100 de la masse de la substance polymère et l'enrobage représentant de 5/100 à 50/100 de la masse des granulés et ayant une température de collage d'au moins 50°C.

L'enrobage suivant l'invention présente les caractéristiques désirées de protection et de libération du noyau des granulés. Il comprend un mélange d'au moins une substance polymère et d'au moins une substance hydrophobe. La substance polymère forme une matrice pratiquement continue et constitue de 25/100 à 95/100, de préférence de 50/100 à 95/100, de la masse de l'enrobage. Généralement, les noyaux les plus acides et les plus solubles nécessitent de plus grandes proportions de substance polymère, tandis que les noyaux les plus basiques et les moins solubles nécessitent de plus faibles proportions de substance polymère, ces proportions étant toujours comprises dans l'intervalle précité. La substance hydrophobe est dispersée dans la matrice polymère et représente de 75/100 à 5/100, de préférence de 50/100 à 5/100, de la masse de l'enrobage.

Le matériau d'enrobage résiste aux conditions qui règnent dans la panse et il libère le noyau des granulés dans la caillette. Cet enrobage est donc capable de résister à un pH de 5,5 pendant au moins 24 h. Le matériau d'enrobage libère le noyau, soumis dans la caillette ou l'intestin à l'action de sécrétions dont le pH est de 3,5 environ, après un délai variant de 10 min environ à 6 h environ. La libération du noyau peut survenir soit parce que l'enrobage devient perméable aux

sécrétions, soit parce qu'il est dissous ou désagrége. En outre, le matériau d'enrobage doit pouvoir supporter le stockage à une température et/ou une humidité relativement élevées sans risque notable d'agglomération.

### 5 Granulés

Les granulés préparés suivant l'invention sont destinés à être administrés aux ruminants par voie orale. Les granulés ont des dimensions appropriées, leur diamètre étant compris, par exemple, entre 1,27 et 19 mm environ. Ils doivent avoir, en outre, une densité convenable, c'est-à-dire une densité spécifique de 1 à 1,4 environ et présenter des caractéristiques acceptables en ce qui concerne l'odeur, le goût, le toucher, etc. Les granulés comprennent un noyau et une coque ou enveloppe continue, dans laquelle le noyau est complètement enrobé. Leur forme n'est pas critique, mais elle est habituellement sphérique pour faciliter l'enrobage.

### Noyau

Le noyau est constitué d'une substance qui, après passage dans la panse, est assimilable par le ruminant, dans la caillette et/ou l'intestin. Normalement, le noyau est constitué d'une substance solide qui a été formée en particules, par exemple par un procédé de granulation. Si on le souhaite, on peut arrondir les noyaux par un moyen usuel, notamment par roulage. Le noyau doit présenter une consistance suffisante pour demeurer intact au cours des manipulations, en particulier durant l'enrobage. Parmi les substances appropriées, on peut citer les substances thérapeutiques et nutritives diverses, par exemple des antibiotiques, des substances relaxantes, des médicaments, des substances antiparasites, des aminoacides, des protéines, des sucres, des carbohydrates, etc. Le noyau contient aussi éventuellement une charge inerte, par exemple de l'argile.

On a trouvé que l'action protectrice de l'enrobage pour le noyau est en relation avec le pH et la solubilité dans l'eau du noyau. La présente invention est applicable à des noyaux dont le pH est supérieur à 5,5.

La liste ci-dessous indique quelques aminoacides utilisables pour former les granulés suivant l'invention, leur pH et leur solubilité.

Solubilité des aminoacides et pH des solutions saturées		
	Solubilité g/100 g d'eau à 25°C	pH
DL-Alanine	16,7	6,2
L-Arginine	21,6	11,8
DL-Méthionine	4,0	5,7
L (-)-Tyrosine	0,05	7,3

Des protéines d'origines diverses sont utiles pour la mise en œuvre de l'invention. En général, les protéines sont des polymères formés de diverses combinaisons d' aminoacides. Une telle protéine est une substance amphoterre qu'on peut mettre en solution ou en suspension dans les milieux liquides, soit plus acides, soit plus basiques que cette protéine.

On peut préparer de la manière suivante un noyau prêt à être enrobé. On mélange la substance nutritive et la substance thérapeutique ou analogue avec de l'eau, des liants et parfois des substances minérales inertes qu'on ajoute pour ajuster la densité spécifique du granulé, puis on extrude ou on roule la masse pâteuse obtenue de manière à obtenir des particules de dimensions convenables. Pour renforcer les granulés, on ajoute des liants adhésifs tels que des gommes végétales non toxiques, des amidons, des dérivés de la cellulose, des gommes animales et d'autres substances utilisées comme agents épaisseurs de produits alimentaires et dans la fabrication des comprimés. Des adjutants minéraux peuvent être utilisés pour ajuster le pH ou la densité spécifique des granulés; ce sont, par exemple, des pigments non toxiques insolubles tels que des sulfates, des oxydes et des carbonates de métaux présentant une

densité relativement élevée. La densité des granulés est de préférence comprise entre 1,0 et 1,4. Lorsqu'on a obtenu des granulés de dimensions appropriées, on les sèche pour en extraire l'eau. On procède ensuite à l'enrobage en mettant les granulés en contact avec une solution du matériau d'enrobage dans un solvant ou un mélange de solvants. On utilise habituellement comme solvants les alcools inférieurs, les cétones, les esters, les hydrocarbures et les hydrocarbures chlorés.

#### Enrobage

Le matériau d'enrobage est capable de former, par évaporation du solvant, une pellicule continue autour du noyau. Il résiste à l'action des sécrétions de la panse et il libère le noyau du granulé dans la caillette. Le matériau d'enrobage doit donc supporter sans dommage, pendant un délai de 6 à 30 h, un pH compris entre 5,5 et 6. Il doit libérer le noyau après avoir été mis en contact, dans la caillette, avec un milieu dont le pH est compris entre 2 et 3,3. La libération du noyau doit survenir au cours du séjour dans la caillette ou plus en aval dans l'intestin, mais en tout cas au cours des 6 h suivant le contact avec un milieu dont le pH est égal ou inférieur à 3,5. La libération du noyau peut se faire par extraction de la substance dispersée de son enveloppe de polymère, par exemple par dissolution, désintégration ou gonflement de celle-ci. Le matériau d'enrobage doit être acceptable du point de vue physiologique, c'est-à-dire qu'il ne doit pas perturber la santé ni les fonctions corporelles normales des ruminants.

En outre, le matériau d'enrobage doit supporter un stockage à une température et/ou une humidité relativement élevée, sans risque notable d'agglomération. On définit à cet effet la température de collage du matériau qui est la température à laquelle se produit, entre les particules enrobées, une adhérence suffisante pour provoquer la rupture de la couche d'enrobage lorsqu'on sépare de force les particules enrobées maintenues au contact les unes des autres pendant 24 h, par application d'une force de 0,25 kg/cm<sup>2</sup>. Cette température de collage doit être supérieure à 50°C. Par ailleurs, le matériau d'enrobage est de préférence soluble ou dispersable dans les solvants organiques présentant un point d'ébullition de 40 à 140°C, de manière à permettre le recours aux procédés d'enrobage usuels, tels que l'enrobage par pulvérisation. Parmi les solvants particulièrement appropriés, on peut citer le chlorure de méthylène, le chloroforme, l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le toluène, l'isopropanol ou des mélanges de ces solvants.

L'enrobage suivant l'invention comprend un mélange d'au moins une substance polymère et d'au moins une substance hydrophobe, comme indiqué précédemment.

#### Polymère

Les polymères utiles dans les couches d'enrobage suivant l'invention comprennent ceux qui, en association avec la substance hydrophobe décrite ci-après, sont acceptables du point de vue physiologique et résistent à un pH supérieur à 5,5, mais sont capables de libérer le noyau des granulés à un pH inférieur à 3,5, à la température corporelle normale des ruminants, c'est-à-dire 37°C.

Le terme polymère englobe les polymères, les copolymères ou les mélanges de polymères et/ou de copolymères comprenant des groupes amino basiques, qui ont une teneur en masse d'azote comprise entre 3/100 et 14/100 et qui ont des masses moléculaires comprises entre 5000 et 300 000. Si les groupes amino basiques sont aliphatiques, la teneur en azote des groupes amino est comprise entre 3/100 et 10/100. Les groupes amino basiques peuvent aussi être aromatiques, soit attachés directement aux noyaux aromatiques, soit faisant partie d'un noyau aromatique; dans ce cas, la teneur en azote dans les groupes amino est comprise entre 6/100 et 14/100.

Les polymères possédant les caractéristiques ci-dessus peuvent être des substances d'origine naturelle modifiées, ou des homopolymères ou des interpolymères de condensation, ou des mélanges de ces différentes substances. La substance polymère comprend au moins un polymère, un copolymère ou un mélange de polymères choisis

dans le groupe constitué par les dérivés cellulosiques tels que le propionomorpholinobutyrate de cellulose, les copolymères dans lesquels l'un des monomères est l'acrylonitrile, la vinylpyridine, le vinylcarbazole, la vinylquinoléine et la 5-vinylpyrazoline; les copolymères contenant des monomères azotés et des monomères tels que le styrène, le méthylstyrène, le vinyltoluène, les esters et les amides d'acide méthacrylique ou d'acide acrylique, l'éthylène, le propylène, le butadiène, l'acétate de vinyle, le propionate de vinyle et le stéarate de vinyle.

Ce groupe comprend aussi des polymères de condensation préparés à partir de diacides tels que les acides phtalique, téréphthalique et succinique, et d'alcools polyfonctionnels, qui sont des polyesters dans lesquels soit le motif acide, soit le motif glycol peut contenir un atome d'azote basique n'ayant pas réagi durant la polymérisation, mais qui est sensible à des variations de pH. En outre, des polymères de condensation peuvent aussi être obtenus par réaction de diacides identiques ou analogues à ceux cités ci-dessus avec des amines polyfonctionnelles: il s'agit alors de polyamides contenant des atomes d'azote basiques n'ayant pas réagi au cours de la polymérisation. Ce groupe comprend encore des polymères préparés en faisant réagir un polymère initial avec un composé azoté organique ou minéral, par exemple un polybutadiène dont on a fait réagir la double liaison résiduelle avec de l'ammoniaque. On choisit de préférence les copolymères des différents isomères et dérivés de la vinylpyridine avec un ou plusieurs des monomères cités ci-dessus, par exemple un copolymère de 2-méthyl-5-vinylpyridine et d'acrylonitrile (65/100-35/100 en masse), un copolymère de 2-méthyl-5-vinylpyridine et de styrène tel que le copolymère comprenant 80/100 en masse de 2-méthyl-5-vinylpyridine et 20/100 en masse de styrène. Ces polymères sont disponibles dans le commerce et peuvent être obtenus par des techniques classiques bien connues.

#### Substance hydrophobe

Des substances hydrophobes acceptables sur le plan physiologique et compatible avec le polymère sont disponibles dans le commerce. Il est important que le polymère et la substance hydrophobe, si on en utilise, soient suffisamment compatibles pour que la pellicule conserve son intégrité dans la panse, mais permette l'imprégnation du noyau par les sécrétions de la caillette lorsque le granulé a atteint ce comportement de l'estomac.

Il n'y a pas lieu ici d'émettre une théorie particulière sur l'amélioration du fonctionnement des pellicules d'enrobage contenant des substances hydrophobes. Toutefois, on pense que les substances hydrophobes améliorent la protection parce qu'elles diminuent la susceptibilité globale de la pellicule d'enrobage aux milieux aqueux de caractère faiblement acide. En outre, les polymères contiennent suffisamment de groupes azotés basiques pour que leur comportement soit différent dans la panse et dans la caillette dont les pH respectifs sont différents et, compte tenu de la nature polaire de ces polymères, on pense qu'il est nécessaire que la susceptibilité de l'enrobage pour l'eau soit diminuée, en particulier lorsque le noyau est acide et/ou est très soluble dans l'eau. Bien entendu, le mode d'action des substances hydrophobes peut être sujet à certaines variations dans le cadre de la théorie générale exposée ci-dessus.

Comme substances hydrophobes intéressantes, on peut en particulier citer les acides gras contenant de 10 à 32 atomes de carbone, tels que les acides laurique, oléique, stéarique, palmitique et linoléique. Il est bien connu que ces substances sont insolubles dans l'eau en raison de leur longue chaîne hydrocarbonée, mais il est connu aussi qu'elles réagissent avec l'eau par suite de la nature polaire de leur groupe carboxylique. Le groupe carboxylique de l'acide gras peut réagir avec le groupe azoté basique de l'un des polymères définis ci-dessus pour former une liaison saline faible. Cette liaison assure en même temps la fixation de l'acide gras dans la matrice polymère. La chaîne hydrocarbonée de l'acide gras, à cause de son caractère hydrophobe, rend la matrice polymère résistante à l'eau et, par suite, diminue le gonflement de la pellicule polaire sensible à l'eau. Le

résultat est que, à la fois, l'intérieur et la surface de la matrice sont résistants à l'eau pour un pH supérieur à 5,5. Toutefois, si le pH descend en dessous de 4,5 et surtout en dessous de 3,5, l'affinité du groupe azoté basique pour l'eau et les ions hydrogène l'emporte sur l'accroissement de la résistance à l'eau. La pellicule d'enrobage réagit avec l'acide ambiant et perd suffisamment sa capacité de barrière pour permettre au noyau de se dissiper dans le milieu ambiant.

Des acides carboxyliques polyfonctionnels de ce type peuvent être obtenus à partir de produits naturels ou par synthèse. Parmi les acides organiques de synthèse à caractère hydrophobe, on peut citer aussi les acides mono- et polyfonctionnels contenant des groupes silicone ou fluorocarbonés, avec, entre ces groupes et le ou les groupes carboxyliques, une chaîne d'au moins 4 atomes. Cette classe comprend aussi les sels métalliques polyvalents non toxiques, des acides cités ci-dessus, par exemple les stéarates, les oléates, les palmitates, les dimérates de métaux tels que l'aluminium et le fer, ainsi que les sels de calcium, de magnésium et de zinc des homologues cristallins de plus grande masse moléculaire des mêmes acides. Lorsque le cation est trivalent (aluminium et fer ferrique), le rapport molaire entre l'acide organique et l'ion métallique est 2 à 1, ou 3 à 1, et l'acide peut être n'importe quel acide monoacide comprenant un groupe carboxylique et au moins 10 atomes de carbone dans le radical attaché au groupe carboxylique. Lorsque l'ion métallique est divalent (fer ferreux, calcium, magnésium ou zinc), l'acide peut être mono- ou polycarboxylique et le rapport entre l'ion métallique et le nombre des atomes de carbone extérieurs au groupe carboxylique est au moins de 1 à 26.

On peut ajouter à l'enrobage des cires et des résines naturelles ou synthétiques. On choisit dans ce cas des cires et des résines dont la masse moléculaire est comprise entre 500 et 2000, dont la tension superficielle critique est inférieure à 31 dyn/cm, telle qu'on la détermine par la méthode de Zisman décrite dans «Contact Angle Wettability and Adhesion», «Advances in Chemistry», Series 43, édité par Robert F. Gould, publié par The American Chemical Society, 1963, chapitre 1, et dont la solubilité dans l'enrobage est inférieure à 5/100. Ces cires et ces résines sont dispersées dans la pellicule d'enrobage à raison de quantités représentant jusqu'à 2 fois leur limite de solubilité et jusqu'à 30/100 de la masse totale de la matrice polymère. On peut ainsi utiliser la cire d'abeille, la cire de pétrole, le dammar, les résines phénoliques, la colophane et les composés polyhydrocarbonés de faible masse moléculaire modifiés par l'anhydride maléique.

On peut en outre utiliser comme substance hydrophobe des polymères dont la masse moléculaire est comprise entre 2000 et 10 000 et dont la tension superficielle critique est de 31 dyn/cm selon la mesure définie ci-dessus. Ces polymères sont solubles ou compatibles avec la pellicule d'enrobage à raison de moins de 5/100 en masse et ils sont présents dans la pellicule à raison de quantités représentant jusqu'à 2 fois leur limite de solubilité et jusqu'à 30/100 de la masse de la pellicule. Des polymères intéressants sont ceux contenant des groupes silicone dans les chaînes principales ou dans des chaînes latérales et ceux contenant des groupes fluorocarbonés dans des chaînes latérales. Comme substances hydrophobes, on peut utiliser encore un ou plusieurs acides polycarboxyliques contenant de 10 à 22 atomes de carbone par groupe carboxyle et ayant une masse moléculaire supérieure à 300. Des mélanges de ces acides et/ou de ces sels sont également utiles.

Quelle que soit sa nature, la substance hydrophobe doit être soluble, ou doit pouvoir être dispersée sous forme colloïdale dans le solvant servant à l'enrobage lorsqu'on utilise un tel solvant.

D'après ce que l'on croit, la substance hydrophobe, lorsqu'elle est utilisée en phase dispersée dans la pellicule polymère protectrice, permet:

- a) de réduire la mouillabilité de l'enrobage et, par conséquent, l'attaque initiale par l'eau,
- b) de réduire le volume total d'enrobage affecté par l'eau, et
- c) d'augmenter le cheminement perméable que l'eau doit accomplir pour parvenir jusqu'au noyau.

Les exemples suivants permettent une meilleure compréhension de l'invention. Les exemples s'appuient sur des essais *in vitro* où l'on simule les conditions qui existent chez les ruminants, ce qui permet l'étude des granulés enrobés sans qu'il soit nécessaire de recourir à

des animaux vivants. On a déterminé par des essais *in vivo* que les essais faits dans les milieux aqueux utilisés dans les exemples et qui simulent les conditions de température, de pH, etc., qui règnent dans la panse et dans la caillette, fournissent des données fiables pour ce qui est de la protection fournie par les couches d'enrobage dans la

panse et de la dégradabilité de ces couches dans la caillette. Il est connu que des substances nutritives telles que des aninoacides et des protéines, qu'on peut utiliser pour former le noyau, sont assimilables par l'animal lorsqu'elles se trouvent dans l'intestin en aval de la

panse.

<sup>15</sup> *Exemple 1 (témoin)*

On mélange 600 g de monochlorhydrate de lysine sous forme de poudre fine, 60 g de cellulose microcristalline en particules de 62  $\mu$  et 6 g de gomme arabique, de façon à obtenir un mélange pratiquement homogène. On ajoute ensuite 195 g d'eau, on brasse jusqu'à obtenir une pâte de consistance plastique. On extrude cette pâte et on la fragmente en particules cylindriques d'environ 2,4 mm de long et 2,4 mm de diamètre. On brasse ensuite les granulés ainsi obtenus pendant 5 min dans un tambour rotatif, afin de les arrondir, et on les sèche à 60°C. On tamise les granulés secs et l'on obtient 85% de granulés de dimensions comprises entre 2,4 et 1,4 mm. On fait passer les granulés à travers une zone de pulvérisation contenant des gouttelettes atomisées de polymère dissous dans un solvant volatil. Le dispositif de couchage permet de faire passer plusieurs fois les

30 granulés à travers: a) une zone de couchage, b) une zone de séchage, et c) une zone de stockage, et, par conséquent, d'appliquer des couches multiples de polymère sur chaque granulé.

Dans cet exemple, on utilise comme polymère du propionomorpholinobutyrate de cellulose contenant 3/100 d'azote basique. Le

35 polymère est soluble dans des solvants organiques tels que les cétones, les esters, les mélanges d'hydrocarbures aromatiques et d'alcool, les mélanges d'hydrocarbures aliphatiques et d'alcool et l'eau à un pH inférieur à 3,0. On dissout le polymère dans l'acétone de façon à obtenir une solution contenant 6/100 en masse de polymère relativement à la masse totale de la solution. On effectue l'opération d'enrobage pendant un temps suffisant pour enrober pratiquement tous les granulés par une couche de polymère épaisse, à l'état sec, de 0,15 mm et constituant de 17/100 à 20/100 de la masse finale du granulé enrobé. Au cours de l'opération d'enrobage, on

40 prélève des granulés enrobés sur lesquels ont été déposées des couches d'enrobage représentant respectivement 5, 10 et 15/100 de la masse totale des granulés enrobés. On évalue la résistance de la dissolution des granulés à pH 5,5 et à pH 3,0 en fonction de la masse de l'enrobage. L'essai à pH 5,5 a une durée de 24 h, tandis que l'essai

50 à pH 3,0 a une durée de 1 h. Aucun des granulés essayés n'est stable en milieu aqueux pour des valeurs de pH comprises entre 3,0 et 8,0. Ces granulés sont aussi instables dans la panse des ovins et des bovins.

<sup>55</sup> *Exemple 2*

On enrobe des granulés de monochlorhydrate de lysine, préparés par le procédé décrit à l'exemple 1, par un mélange constitué par 60/100 en masse de propionomorpholinobutyrate de cellulose et 40/100 en masse de dioléate d'aluminium monobasique. On utilise

60 pour cela une solution à 4/100 en masse dans un mélange solvant comprenant 90/100 en volume de chlorure de méthylène et 10/100 en volume de méthanol et on enrobe les granulés de la manière décrite à l'exemple 1. La couche d'enrobage appliquée sur les granulés constitue 20/100 en masse des granulés enrobés. Après 24 h de

65 traitement des granulés enrobés par un milieu aqueux de pH 5,5, 65/100 du monochlorhydrate de lysine est retenu dans les granulés. Par traitement des granulés à pH 3,0 pendant 1 h, tout l'aminoacide est libéré des granulés.

**Exemple 3**

On mélange 730 g de monochlorhydrate de lysine, 91 g de carbonate basique de magnésium, 73 g de cellulose microcristalline en particules de 62  $\mu$  et 73 g de gomme arabique, de façon à obtenir une poudre pratiquement homogène. On ajoute ensuite 250 g d'eau, on brasse jusqu'à obtenir une pâte de consistance plastique. On extrude cette pâte, on la fragmente en particules que l'on arrondit et sèche comme décrit à l'exemple 1. On enrobe ensuite les granulés avec le mélange polymère décrit à l'exemple 2. L'enrobage sec représente 20/100 en masse de la masse totale des granulés et les granulés ainsi obtenus résistent à la dissolution lorsqu'on les expose à un milieu aqueux de pH 5,5, la quantité de monochlorhydrate de lysine retenue dans les granulés étant de 94/100 après 24 h d'exposition. Par exposition à un milieu aqueux de pH 3,0 ou inférieur, le monochlorhydrate de lysine est libéré des granulés en moins d'une heure.

**Exemple 4 (témoin)**

On utilise les granulés décrits à l'exemple 3 contenant du monochlorhydrate de lysine et du carbonate basique de magnésium et on les enrobe par 20/100 en masse de propionomorpholinobutyrate de cellulose. Si on expose les granulés à un milieu aqueux de pH 5,5, on constate que 85/100 du monochlorhydrate de lysine est libéré des granulés. Par conséquent, les granulés sont instables dans les conditions de pH qui règnent dans la panse des ruminants.

**Exemple 5**

On dissout 40 g de propionomorpholinobutyrate de cellulose et 13 g d'acide oléique (0,047 équivalent) dans un mélange solvant contenant 900 ml de trichloréthylène, 100 ml de méthanol et 100 ml de dichlorométhane. On enrobe avec cette solution 150 g de granulés contenant 83/100 de monochlorhydrate de lysine, 6/100 de carbonate de calcium et 11/100 de liants appropriés, en utilisant le procédé en lit fluidisé. Après 24 h d'agitation des granulés enrobés avec une solution-tampon aqueuse de pH 5,5, ces granulés retiennent 88/100 de la lysine et, après 1 h d'agitation en présence d'une solution-tampon aqueuse de pH 2,9, ils libèrent la totalité de l'aminoacide.

**Exemple 6**

Cet exemple est identique à l'exemple 5, sauf que la composition d'enrobage contient 0,094 équivalent d'acide oléique. Les granulés enrobés retiennent 545/1000 de la lysine après traitement pendant 24 h à pH 5,5 et libèrent 100/100 de l'aminoacide après agitation pendant 1 h en présence d'une solution-tampon de pH 2,9.

**Exemple 7**

Cet exemple est identique à l'exemple 5, sauf que l'on remplace l'acide oléique par 0,047 équivalent d'acide stéarique. Après agitation des granulés enrobés pendant 24 h dans une solution aqueuse de pH 5,5, ces granulés retiennent 71/100 de la lysine.

**Exemple 8**

Cet exemple est identique à l'exemple 5, sauf que l'on remplace l'acide oléique par 0,094 équivalent de l'acide dimère Empol 1010 (acide aliphatique dibasique contenant 36 atomes de carbone, vendu par Emery Industries, Inc., Cincinnati, Ohio). Les granulés enrobés retiennent 90/100 de l'aminoacide après 24 h d'extraction par une solution aqueuse de pH 5,5 et libèrent 100/100 de l'aminoacide après 1 h d'agitation à pH 2,9.

**Exemple 9**

On prépare une solution comprenant un copolymère de 2-vinylpyridine et de styrène (80/20) et de l'acide dodécanoïque en quantité équivalente à la fonction basique présente, dans du trichloréthylène ou un autre solvant approprié. On enrobe à l'aide de cette solution des granulés de méthionine et les granulés enrobés ainsi obtenus constituent une composition nutritive utile pour les ruminants.

**Exemples 10-37**

Dans les exemples indiqués au tableau I, l'enrobage représente environ 20/100 de la masse du granulé. Le tableau indique le pourcentage de substance active résiduelle et le pourcentage de substance active libérée dans les diverses conditions de pH.

Tableau I

Exemple	Polymère	Substance hydrophobe (% en masse fondé sur polymère + substance hydrophobe)	Charge (% en masse fondé sur la masse totale de l'enrobage)	Substance active du noyau	% résiduel à pH 5,5 après 24 h	% libéré à pH 3,0 en moins de 6 h
10	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 80/20	Acide oléique (20)	—	Méthionine	96	100
11	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 85/15	Acide dimère (20)	—	Phénylalanine	95	100
12	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 75/25	Acide stéarique (3)	Bentonite (50)	Méthionine	98	100
13	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 75/25	Dioléate d'aluminium (15)	Bentonite (65)	Méthionine	91	90
14	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 85/15	Acide oléique/acide stéarique 50/50 (15)	—	Thréonine	93	100
15	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 85/15	Dioléate d'aluminium (35)	—	L-lysine-Hcl	91	100

Tableau I (suite)

Exemple	Polymère	Substance hydrophobe (% en masse fondé sur polymère + substance hydrophobe)	Charge (% en masse fondé sur la masse totale de l'enrobage)	Substance active du noyau	% résiduel à pH 5,5 après 24 h	% libéré à pH 3,0 en moins de 6 h
16	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 70/30	Acide stéarique (5)	CaCO <sub>3</sub> (65)	L-lysine-HCl	98	100
17	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 75/25	Acide stéarique (3)	Bentonite (65)	Glucose	97	100
18	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 85/15	Acide stéarique (5)	Argile (65)	L-lysine-HCl	94	100
19	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 80/20	Acide palmitique (2)	Argile (60)	Glucose	96	100
20	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 85/15	Trioléate d'aluminium (25)	Argile (30)	Histidine-HCl	87	100
21	Mélange oly-2-méthyl-5-vinylpyridine/polystyrène 85/15	Acide oléique (20)	—	Méthionine	85	94
22	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/acrylonitrile 85/15	Acide dimère (30)	—	L-lysine-2 HCL	90	100
23	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/acrylonitrile 75/25	Acide dimère (25)	Argile (22)	Cystéine	93	100
24	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/acrylonitrile 70/30	Dioléate d'aluminium (20)	Chaux pulvérisée	Thréonine	96	100
25	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/acrylonitrile 60/40	Acide stéarique (10)	—	Bacitricine	98	100
26	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/acrylonitrile 60/40	Acide laurique (20)	Argile (40)	Méthionine	83	100
27	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/acrylonitrile 60/40	Trioléate d'aluminium (30)	—	Glucose	94	100
28	(Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/acrylonitrile 85/15)/(Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/acrylonitrile 50/50) 50/50	Acide trimère	Bentonite (20)	Glucose	81	100
29	Copolymère N,N-diéthylaminoéthyl-méthacrylate/méthylméthacrylate 40/60	Dioléate d'aluminium	Argile (60)	Méthionine	82	85

Tableau I (suite)

Exemple	Polymère	Substance hydrophobe (% en masse fondé sur polymère + substance hydrophobe)	Charge (% en masse fondé sur la masse totale de l'enrobage)	Substance active du noyau	% résiduel à pH 5,5 après 24 h	% libéré à pH 3,0 en moins de 6 h
30	Produit d'addition de la morpholine à un polyester préparé par chauffage de quantités équimoléculaires d'anhydride maléique et de 1,2-propylèneglycol/acétobutyrate de cellulose	Dioléate d'aluminium	Bentonite (60)	Méthionine	77	86
31	Polyamide obtenu par réaction du chlorure de succinyle avec la diéthylénetriamine en utilisant une technique de polymérisation interfaciale et un excès de 5 mol/100 de diéthylénetriamine, fondé sur le chlorure et l'azote amino primaire dans les produits de départ	Dioléate d'aluminium	Bentonite (50)	Méthionine	65	100
32	Copolymère 2-vinylpyridine/styrène 80/20	Acide stéarique (4)	Argile (30)	Thréonine	94	100
33	Copolymère 4-vinylpyridine/vinyltoluène 80/20	Acide stéarique (3)	Argile (30)	Hormone libérant de la thyrotropine	96	100
34	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 80/20	Polybutylacrylate perfluoré VI=0,01 (10)	Argile (30)	Méthionine	99	76
35	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 85/15	Stéarate de magnésium (10)	Bentonite (25)	Méthionine	88	78
36	Copolymère 2-méthyl-5-vinylpyridine/styrène 85/15	Stéarate ferrique (10)	Bentonite (60)	Thréonine	90	89
37	Copolymère vinylcarbazole/2-vinylpyridine 85/15	Acide stéarique (10)	Argile (60)	Thréonine	67	73

Sauf indication différente, les proportions et pourcentages sont exprimés en masse.

Pour simuler les conditions qui règnent dans la panse d'un ruminant (à pH 5,5), on utilise un fluide préparé en mélangeant 11,397 g d'acétate de sodium avec 1,322 g d'acide acétique, puis en diluant ce mélange à 1 l avec de l'eau déminéralisée. De la même façon, on prépare un fluide pour simuler les sécrétions de la caillette (à pH 2,9) en mélangeant 7,505 g de glycine avec 5,85 g de chlorure de sodium et en diluant à 1 l le mélange avec de l'eau déminéralisée. On combine 8 parties de cette solution avec 2 parties d'acide chlorhydrique 0,1N pour réaliser le fluide témoin de simulation.

Ces fluides fournissent des résultats fiables pour l'essai des granulés, selon les comparaisons faites en utilisant les fluides réels extraits de la panse et de la caillette d'un ruminant.

Afin que les granulés suivant l'invention soient utiles et pratiques pour l'alimentation des ruminants, on considère qu'il est nécessaire qu'au moins 60/100, et de préférence au moins 75/100, de la substance active du noyau de ces granulés soit stable dans la panse et <sup>60</sup> se libère dans la caillette.

L'enrobage des granulés peut aussi contenir une substance en paillettes acceptable du point de vue physiologique, qui est dispersée dans cet enrobage. La substance en paillette est pratiquement inerte dans les conditions qui règnent dans la panse. Comme substances <sup>65</sup> appropriées, on peut mentionner les paillettes métalliques, les paillettes minérales, les paillettes de polymères organiques réticulés, etc. Les substances en paillettes particulièrement appropriées sont les paillettes d'aluminium, de talc, de graphite et de mica pulvérisé.