



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : A23K 1/16, 1/18, A61K 9/00, A01N 25/00</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/08931 (43) Date de publication internationale: 6 avril 1995 (06.04.95)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01120 (22) Date de dépôt international: 27 septembre 1994 (27.09.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/11449 27 septembre 1993 (27.09.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRES VIRBAC [FR/FR]; 1ère Avenue 2065 M - L.I.D., F-06516 Carros (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DERRIEU, Guy [FR/FR]; Le Riviera Parc, 33, chemin du Lautin, F-06800 Cagnes-sur-Mer (FR). RAYNIER, Bernard [FR/FR]; Azur Sea, 98, Corniche Fleurie, F-06200 Nice (FR). POUGNAS, Jean-Luc [FR/FR]; Chemin de l'Estelle, Montaleigne, F-06800 Cagnes-sur-Mer (FR). CASTELLI, Luc [FR/FR]; 339, chemin des Rascas, F-06700 Saint-Laurent-du-Var (FR). (74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: COMPOSITION AND SYSTEM FOR ORAL ADMINISTRATION TO ANIMALS (54) Titre: COMPOSITION ET SYSTEME A ADMINISTRATION ORALE POUR ANIMAUX</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>Composition and system for oral administration of chemicals or medicaments, and applications thereof (for example as medicament, dietetic product, food product, bait). Said composition comprises essentially (a) from 3 % to 20 % by weight of at least one water-insoluble polymer selected from the polyamides and ethylene copolymers; (b) from 35 % to 60 % by weight of lipidic substances, at least one of these lipidic substances being solid at room temperature, the melting point of the solid lipidic substance(s) being lower than that of the polymer(s); (c) from 5 % to 45 % of at least one palatable substance; (d) from 0 % to 50 % of another suitable complementary ingredient. Said composition can be obtained by (i) melting of the solid lipidic substances at a temperature lower than the melting point of the polymer(s), and (ii) mixing of the polymer(s) and the other constituents at the same temperature as for (i). A method of preparing said systems and compositions is also disclosed.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>Composition et système, destinés à permettre l'administration orale de substances chimiques ou médicamenteuses et leurs applications (notamment comme médicament, produit diététique, produit alimentaire, appât). Ladite composition comprend essentiellement: (a) entre 3 % et 20 % en poids d'au moins un polymère insoluble dans l'eau, choisi parmi les polyamides et les copolymères d'éthylène, (b) entre 35 et 60 % en poids de substances lipidiques, au moins l'une de ces substances lipidiques étant sous forme solide à température ambiante, le point de fusion de la (les) substance(s) lipidique(s) sous forme solide, étant inférieur à celui du/des polymères, et (c) entre 5 et 45 % d'au moins une substance appétente et (d) entre 0 et 50 % d'un autre ingrédient complémentaire convenable et en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue par: (i) fusion des substances lipidiques sous forme solide à une température inférieure à celle du point de fusion du/des polymères, et (ii) mélange du/des polymères et des autres composants à la même température qu'en (i). Procédé de préparation desdits systèmes et compositions.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

## COMPOSITION ET SYSTEME A ADMINISTRATION ORALE POUR ANIMAUX.

La présente invention est relative à une composition et à un système, destinés à permettre l'administration orale de substances chimiques ou médicamenteuses, telles que vitamines, oligo-éléments, acides aminés, substances nutritionnelles, vaccins, etc..., à des animaux domestiques ou sauvages, tels que mammifères, poissons, crustacés, etc...

La présente invention est également relative au procédé d'obtention desdits systèmes et compositions.

On connaît déjà des systèmes permettant l'administration orale de médicaments à des animaux domestiques, de manière à éviter la voie parentérale, qui nécessite une contention de l'animal. On connaît également des systèmes capables de traiter des animaux élevés de manière extensive ou des animaux sauvages, difficiles ou dangereux à contenir.

De tels systèmes ont fait l'objet de Demandes de Brevet ou de Brevets (Brevet EP 0 240 826, Brevet EP 0 208 528 et Demande de Brevet EP 0 421 863).

L'appât décrit dans le Brevet EP 0 240 826 est obtenu par une première coulée, au fond d'un moule, d'un support comprenant un composé lipidique (ayant un point de fusion entre 20° et 60°C), un composé destiné à stabiliser la forme de l'appât et un composé attractif et appétent pour les animaux, une mise en place de la substance active sur la couche de support solidifiée, puis une deuxième coulée dudit support, de manière à recouvrir complètement ladite substance active.

Ce système a l'inconvénient de présenter une faible résistance mécanique et une fragilité au voisinage de la jonction des deux coulées et le rend inapte aux modes de distribution à grande échelle (largage aérien,

par exemple, pour traiter des effectifs importants d'animaux sauvages, sur des territoires importants).

Le Brevet EP 208 528 décrit un appât pour poissons et crustacés constitué essentiellement d'un polymère insoluble dans l'eau ayant un point de fusion inférieur à 110°C (polyamides ou copolymères d'éthylène, EVA, en particulier), d'une substance attractive et d'huile comestible ou de mélasse (0 à 20 %).

Les appâts selon ce Brevet EP 208 528 sont obtenus par extrusion à 90-110°C d'un mélange à sec du polymère, de la substance attractive et éventuellement de l'huile comestible.

La Demande Internationale WO 89/12393 décrit des compositions pesticides comprenant de l'EVA, un agent bioactif, une source de protéines/sucres/lipides et éventuellement 0 à 20 % d'huile comestible, une substance attractive, un colorant, un conservateur, un agent répulsif et un biomarqueur.

Les compositions selon cette Demande Internationale PCT WO 89/12393 peuvent être sous forme de blocs ou de comprimés et sont également préparées par extrusion de la composition précitée, soit par fusion du polymère (fusible à une température < 110°C), suivie du mélange de ce dernier avec les autres ingrédients, soit par chauffage, jusqu'au point de fusion du polymère, d'un mélange de l'ensemble des ingrédients sous forme sèche.

La Demande de Brevet EP 421 863 décrit des systèmes comprenant deux parties : une enveloppe sous forme tubulaire, obtenue par extrusion et comprenant au moins une substance attractive, au moins une substance agglomérante (polyosides, amidons ou polymères tels que EVA) et éventuellement une substance hydrophobe (huile) et à l'intérieur de la cavité de l'enveloppe, une substance de liaison (mélange de corps gras possédant un point de fusion peu élevé) contenant un principe actif, la substance de liaison épousant la forme interne de

l'enveloppe. Une telle enveloppe possède une résistance mécanique et thermique élevée, permettant notamment la distribution par largage aérien.

Toutefois, les différents systèmes obtenus par  
5 extrusion présentent un certain nombre d'inconvénients :

- enrobage des particules de substances actives par le polymère (WO 89/12393), qui modifie la vitesse de libération de ces dernières ; en outre, de telles particules alimentaires enrobées sont mal assimilées, en raison d'une mauvaise assimilation des polymères  
10 (résistance aux enzymes, en particulier),

- sélection des polymères nécessairement parmi ceux dont le point de fusion est  $< 110^{\circ}\text{C}$  (EP 208 528, EP 421 863),

15 - multiplicité des opérations (EP 421 863 : formation de deux éléments différents, qui sont ensuite reliés ensemble : système hétérogène ou EP 0 240 826),

- texture plus ou moins rigide, qui ne résiste pas au largage aérien et/ou aux conditions extrêmes de  
20 température.

La présente invention s'est, en conséquence, donné pour but de fournir une composition et un système qui répondent mieux aux besoins de la pratique que les compositions et systèmes de l'Art antérieur, notamment :

25 . en ce qu'ils sont aisés à réaliser,

. en ce qu'ils sont homogènes,

. en ce qu'ils présentent une texture élastique, particulièrement bien adaptée à une distribution à grande échelle, notamment par largage aérien dans différentes conditions climatiques,  
30

. en ce qu'ils présentent une résistance mécanique et thermique élevées, permettant, selon la ou les substances bioactives à administrer, d'être conservés à des températures comprises entre  $-30^{\circ}\text{C}$  et  $+50^{\circ}\text{C}$ ,

. en ce qu'ils peuvent supporter de telles températures extrêmes sans modification de leur texture et notamment sans suintement lipidique,

. en ce qu'ils sont particulièrement bien  
5 adaptés à l'administration orale de substances à effet thérapeutique, diététique, alimentaire, etc..., chez les animaux,

. en ce qu'ils sont attractifs et appétents vis-à-vis de l'animal concerné et présentent donc une  
10 texture acceptable par l'animal, par exemple non collante, assurant ainsi une prise effective de la substance bioactive, et

. en ce qu'ils sont stables (forme et dimensions non altérables lors d'un séjour prolongé dans le  
15 milieu de distribution), plus particulièrement pour les animaux sauvages ou d'élevage extensif.

La présente invention s'est également donné pour but de fournir un procédé de préparation desdits systèmes et compositions, facile à mettre en oeuvre, peu  
20 onéreux et automatisable.

La présente invention a pour objet une composition appétente sous forme solide, du type comprenant au moins un polymère insoluble dans l'eau, une substance attractive et une source lipidique, laquelle composition  
25 est caractérisée en ce qu'elle comprend essentiellement :

(a) entre 3 % et 20 % en poids d'au moins un polymère insoluble dans l'eau, choisi parmi les polyamides et les copolymères d'éthylène,

(b) entre 35 et 60 % en poids de substances  
30 lipidiques, au moins l'une de ces substances lipidiques étant sous forme solide à température ambiante, le point de fusion de la (les) substance(s) lipidique(s) sous forme solide, étant inférieur à celui du/des polymères, et

(c) entre 5 et 45 % d'au moins une substance  
35 appétente et

(d) entre 0 et 50 % d'un autre ingrédient complémentaire convenable et en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue par:

(i) fusion des substances lipidiques sous forme solide à une température inférieure à celle du point de fusion du/des polymères, et

(ii) mélange du/des polymères et des autres composants à la même température qu'en (i).

Selon un mode de réalisation avantageux de ladite composition, elle est susceptible d'être obtenue par:

(i) fusion des substances lipidiques sous forme solide à une température comprise entre 40° et 80°C, et

(ii) mélange du/des polymères et des autres composants dans la même plage de températures.

De manière inattendue, une composition comprenant, en combinaison, au moins un polymère insoluble dans l'eau, au moins une substance lipidique et au moins une substance appétente et obtenue par fusion des substances lipidiques sous forme solide à une température inférieure à la température de fusion des polymères, permet d'obtenir une composition de texture homogène et à consistance de type "pâte d'amande", qui ne modifie pas la vitesse de libération des substances actives qu'elle peut en outre contenir et qui est particulièrement bien adaptée, par ses qualités mécaniques (élasticité, bonne tenue...) et thermiques aux applications recherchées.

Egalement de manière inattendue, malgré la quantité importante de substances lipidiques, on n'observe aucun suintement de lipides entre -30°C et +50°C (températures climatiques extrêmes), du fait de cette texture particulière, dans laquelle le polymère est dispersé, c'est-à-dire en quelque sorte "noyé", ceci étant en particulier dû à la présence de substance appétente.

Le mode particulier de préparation de ladite composition permet, en outre, d'augmenter artificiellement le point de fusion global de la composition, sans en modifier ses qualités d'assimilation.

5 Le polymère est avantageusement un copolymère éthylène/acétate de vinyle (EVA), comprenant entre 8 et 60 % de groupements acétate de vinyle.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de ladite composition, elle comprend jusqu'à 50 % en  
10 poids de substance bioactive.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de ladite composition, elle comprend optionnellement, au moins l'un des ingrédients complémentaires (d) suivants :  
15 liants classiques tels que amidons, celluloses, cires animales, végétales ou synthétiques, silicones, acides gras à longues chaînes, des traceurs, un ou des édulcorants, des tensio-actifs, des agents de surface et des agents de démoulage.

20 Le terme "substance lipidique" inclut, mais de manière non limitative, les composés suivants :

a) origine naturelle :

cire d'abeille, lanoline, saindoux, graisses de porc, de boeuf ou de poisson ; huile de poisson  
25 (origine animale) ; cire de Carnauba, les huiles de soja, d'arachide, de colza (origine végétale) ; paraffine, cire microcristalline, vaseline, huiles minérales (origine minérale) ;

b) origine hémi-synthétique ou synthétique :

30 alcools gras (alcool cétylique), acides gras (acide stéarique, palmitique), les esters d'alcool et d'acide gras (cire blanche), les huiles végétales polyoxyéthylénées (Labrafils<sup>®</sup>, Gattefossé), les huiles végétales hydrogénées (Cutina<sup>®</sup> HR, Henkel), les mono-, di- ou

triglycérides d'acides gras (Softisan<sup>®</sup> 154, Dynamit Nobel).

Le ou les polymères doivent se présenter sous la forme d'une poudre, la plus fine possible, par exemple  
5 entre 10 et 400 micromètres.

La ou les substances appétentes peuvent être naturelles ou synthétiques telles que des farines de viandes, ou de poissons, ou des farines végétales, des arômes, etc...

10 De manière préférée, la composition conforme à l'invention comprend une substance appétente sous forme liquide, arôme liquide de poisson par exemple (à caractère solvant des substances lipidiques) et une substance appétente sous forme solide, telle que farine de viande  
15 ou de poisson (à caractère liant).

La présente invention a également pour objet un système pour l'administration orale d'au moins une substance bioactive à des animaux, caractérisé en ce qu'il est constitué d'une composition telle que définie  
20 ci-dessus mise sous forme de blocs ou de granules.

Un bloc présente n'importe quelle configuration (cylindrique, parallélépipédique...) et pèse entre 1 et 50 g.

Des granules, de configuration plus ou moins  
25 cylindrique ou sphérique pèsent de 0,2 à 2 g.

De manière avantageuse, le système sous forme de bloc inclut la/les substances bioactives dans la composition ci-dessus.

En variante, lesdits blocs englobent ou enveloppent ladite/lesdites substances bioactives ; dans ce  
30 cas, ladite substance bioactive n'est pas incluse dans la composition conforme à l'invention, mais se trouve au coeur dudit bloc.

Dans ce dernier cas, la ou les substances bio-  
35 actives se présentent sous forme solide telle que comprimés, lyophilisats oraux, etc..., ou se présentent sous

forme liquide ou pâteuse et peuvent être contenues notamment dans des sachets, gélules, capsules, etc..

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition conforme à l'invention, caractérisé en ce qu'il comprend :

(i) la fusion des substances lipidiques sous forme solide, à une température inférieure à la température de fusion du/des polymères de ladite composition et

(ii) le mélange du/des polymères et des autres composants à la même température.

Selon un mode de mise en oeuvre avantageux dudit procédé, ladite température est comprise entre 40 et 80°C.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation desdits systèmes, caractérisé en ce qu'il comprend :

(1) la préparation d'une composition conforme à l'invention par :

(i) fusion des substances lipidiques sous forme solide, à une température inférieure à la température de fusion du/des polymères de ladite composition et

(ii) mélange du/des polymères et des autres composants à la même température ; et

(2) la mise en forme appropriée des compositions obtenues en (1).

Selon un mode de mise en oeuvre avantageux de ce procédé, ladite température est comprise entre 40 et 80°C.

Selon un autre mode de mise en oeuvre avantageux de ce procédé, l'étape de mise en forme est réalisée par moulage.

Selon un autre mode de mise en oeuvre avantageux de ce procédé, l'étape de mise en forme est réalisée par injection.

Lorsque lesdits systèmes sont mis en forme par moulage ou injection, ils se présentent avantageusement sous la forme de blocs.

Conformément à l'invention, lorsque lesdits  
5 systèmes se présentent sous la forme de blocs, la/les substances bioactives peuvent être englobées dans lesdits blocs, comme précisé ci-dessus.

Dans ce cas, (a) une partie de ladite composition conforme à l'invention est répartie dans un moule de  
10 conformation appropriée, (b) la/les substances bioactives sont ensuite introduites, puis (c) le reste de ladite composition est introduit dans le moule.

En raison de la texture particulière de la composition conforme à l'invention, un système réalisé de  
15 cette manière ne présente pas de fragilité à la jonction des deux parties de la composition.

Selon un autre mode de mise en oeuvre avantageux dudit procédé, l'étape de mise en forme est réalisée par granulation.

20 De manière avantageuse, lesdits granules sont obtenus par transformation de la composition de texture "pâte d'amande", par passage dans une tour de refroidissement via une plaque vibrante d'orifices calibrés pour obtenir directement des granules homogènes de 0,2 à 2 g.

25 Cette plage de température permet d'envisager l'utilisation des substances actives même sensibles à la chaleur.

Cette température est bien inférieure à la température de fusion du ou des polymères utilisés.

30 L'addition d'au moins 3 % de polymère(s) et/ou copolymère(s) et d'au moins une substance appétante, dans le mélange chaud, entre 40 et 80°C, et une mise en forme, cela sans nécessiter de transformation classique des polymères habituellement utilisés (fusion), permet,  
35 contrairement à ce qui est connu dans l'Art antérieur,

d'obtenir de façon inattendue, comme précisé ci-dessus, un système possédant les propriétés suivantes :

- résistance à la chaleur : l'adjonction du ou des polymères augmente considérablement le point de fusion des composants lipidiques en évitant les suintements de ces derniers et la désagrégation du dispositif ;
- élasticité : l'adjonction du ou des polymères, associé à la substance appétente, augmente considérablement la résistance aux chocs ;
- intégrité : entre -30°C et 50°C, le système ne subit aucune dégradation de son aspect, craquelures, division, suintements, etc, aucune perte de ses propriétés physiques ou organoleptiques une fois revenu à une température normale (20-25°C) ;
- attractif et appétent ;
- texture acceptable par l'animal : la transformation, le mélange et la mise en forme à 40-80°C, température bien inférieure à la température de fusion du ou des polymères utilisés, engendrent un aspect et une texture particulièrement adaptés à la prise effective du système par les animaux ;
- possibilité d'avoir toutes les formes et dimensions envisageables selon l'espèce animale cible, selon le moule de conformation utilisé ;
- possibilité d'être broyé par exemple par cryogénie ;
- possibilité, en évitant la répartition, de transformer le mélange homogène à 40-80°C en granules de 0,2 à 2 g, au travers d'une plaque vibrante perforée d'orifices calibrés, reliée à une tour de refroidissement, de 30 cm à 10 m de hauteur, dont l'atmosphère est contrôlée, éventuellement inerte ; cet appareillage assure aux granules une distribution homogène.

Le système conforme à l'invention trouve application notamment en tant que médicament, produit diététique, composition alimentaire ou appât.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

10 **EXEMPLE 1 : Complément alimentaire unitaire de 2,5 g pour chiens.**

Dans un mélangeur planétaire chauffant, on introduit l'huile de coprah et la paraffine qui sont liquéfiées à 70°C. On introduit sous agitation, en maintenant la température à 70°C environ, tous les autres constituants selon la composition suivante (formule unitaire).

20	. substances lipidiques :	
	huile de coprah	27,5 %
	paraffine (50-52°C)	22,5 %
	. polymère insoluble :	
	éthylène/acétate de vinyle*	10 %
	. appétent :	
	farine de viande	5 %
	arôme de boeuf	2 %
	. principes actifs :	
25	phosphate bicalcique	20 %
	vitamines A, D <sub>3</sub> , E, B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , PP	6 %
	amino-acides	6 %
	oligo-éléments	1 %

\* avec 28 % d'acétate de vinyle.

On homogénéise le mélange pendant 1/2 heure en maintenant la température. La préparation est ensuite répartie dans des alvéoles oblongues en PVC préalablement thermoformées à raison de 2,5 g par alvéole. Les alvéoles pleines sont ensuite refroidies par passage dans un tunnel de congélation (-10°C), et obstruées par sertissage d'un film aluminium.

**EXEMPLE 2 : Tests *in vitro* et *in vivo* des systèmes conformes à l'invention obtenus à l'Exemple 1.**

a) Tenue à la température :

les essais ont montré qu'à des températures  
5 comprises entre -30°C et +50°C, il n'y avait aucune modification de l'aspect ou de la structure. Ainsi le système, placé sur un papier absorbant conservé à 45°C, se ramollit très légèrement mais ne laisse apparaître aucun  
suintement, et ne provoque aucune tache de graisse sur le  
10 papier absorbant.

Il n'en est pas de même pour des systèmes dont la composition a été modifiée (remplacement des 10 % d'éthylène/acétate de vinyle par 10 % de paraffine (50-52°C)) : fort ramollissement des systèmes, ils sont  
15 gras, difficilement manipulables et laissent des taches grasses sur le papier absorbant.

b) Attractivité et appétence :

les essais ont été réalisés sur trois groupes de six chiens (six petits, six moyens et six grands) ré-  
20 partis en boxes individuels. A la fin du repas, on présente, à chaque chien, deux systèmes dans une gamelle. On note une consommation complète. Le test est renouvelé un quart d'heure après, la consommation est toujours complète.

25 Cet essai a été aussi réalisé avec des systèmes conservés en partie à -27°C et en partie à +45°C pendant un mois, puis ramenés à température ambiante pour être présentés aux animaux. On note aucune modification dans la prise et l'absorption du système.

30 c) Stabilité :

une étude de stabilité des vitamines a été effectuée sur des échantillons conservés en alvéoles thermoformées, obturées par un film aluminium serti dans une boîte carton à température ambiante (20-25°C) et à la  
35 lumière du jour pendant un an. On a noté aucune perte notable de la teneur en vitamines.

**EXEMPLE 3 : Appât vaccinant pour chiens.**

Dans un mélangeur planétaire chauffant, on introduit le suif de boeuf et la paraffine qui sont liquéfiés à 55°C. On introduit sous agitation, en maintenant la température à 55°C environ, tous les autres constituants selon la composition suivante (formule unitaire).

10	. substances lipidiques :	
	paraffine (50-52°C)	20 %
	suif de boeuf	30 %
	. polymère insoluble :	
	éthylène/acétate de vinyle*	10 %
15	. appétents :	
	farine de poisson	30 %
	arôme liquide de poisson	10 %

\* avec 28 % d'acétate de vinyle

On homogénéise le mélange pendant 1/2 heure en maintenant la température. La préparation est ensuite répartie une première fois dans des moules carrés de 50 mm de côté et 15 mm de profondeur en PVC préalablement thermoformés à raison de 8 g environ par alvéole. Les alvéoles partiellement remplies sont ensuite refroidies jusqu'à environ 30°C et un blister de 25 mm de diamètre et 5 mm d'épaisseur contenant la solution vaccinale est posé sur la première coulée.

On répartit une deuxième fois le mélange à 50°C, pour obtenir un appât de poids final voisin de 31 g, qui immobilise le blister au coeur du dispositif qui se présente alors comme un bloc homogène, et on effectue un passage dans un tunnel de congélation (-30°C) pour refroidir le système mais aussi maintenir l'intégrité du vaccin. Le système obtenu sous forme d'un appât est ensuite démoulé et conservé à -30°C. Il ne présente pas de fragilité à la jonction des deux coulées, car la deuxième coulée est réalisée alors que la première est encore chaude.

**EXEMPLE 4** :

Les tests réalisés dans l'Exemple 2 ont été reproduits avec des systèmes obtenus selon l'Exemple 3.

Les blisters contenus au coeur des systèmes  
5 ont été remplis avec une solution colorante de Rhodamine B, utilisée comme marqueur.

Les systèmes avaient été conservés avant l'expérimentation un mois à -27°C. Un système congelé a été placé dans chaque cage ; 24 heures après, on a noté  
10 la disparition des systèmes et tous les animaux avaient la gueule colorée.

Ces résultats montrent une bonne attractivité dans les 24 heures qui suivent la distribution et une structure qui favorise la prise. La congélation ne nuit  
15 pas à la prise mais permet une conservation optimale des solutions vaccinales.

Des systèmes réalisés selon l'Exemple 3, et des systèmes dont la composition a été modifiée (remplacement des 10 % d'éthylène/acétate de vinyle par  
20 10 % de paraffine (50-52°C)), conservés à 20-25°C et congelés (-27°C) ont été largués par avion à environ 130 mètres d'altitude, au dessus d'une piste cimentée d'aérodrome. Aucun système réalisé selon l'invention n'a présenté de fracture avec séparation entre le blister et  
25 le support, et aucun blister n'a été perforé, alors que les systèmes réalisés sans copolymère ont montré de nombreuses détériorations.

**EXEMPLE 5** : Aliment médicamenteux pour poissons sous forme de granules de 0,5 g.

30 Dans un mélangeur planétaire chauffant, on introduit la paraffine qui est liquéfiée à 55°C.

On introduit sous agitation, en maintenant la température à 55°C environ, tous les autres constituants selon la composition suivante (formule unitaire) :

5	. substances lipidiques :	
	huile de poisson	10 %
	paraffine (50-52°C)	37 %
	. polymère insoluble :	
	éthylène/acétate de vinyle*	17 %
	. appétent :	
	farine de poisson	32 %
5	. principes actifs :	
	acide oxolinique	0,5 %
	vitamines A, D <sub>3</sub> , E, B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub>	2,5 %
	oligo-éléments	1 %

\* avec 28 % d'acétate de vinyle

10           On homogénéise le mélange pendant 1/2 heure en maintenant la température. On transforme le mélange homogène chaud en granules de 0,5 g, au travers d'une plaque vibrante perforée d'orifices calibrés, reliée à une tour de refroidissement, de 3 m de hauteur, dont l'atmosphère

15 est maintenue à 0°C environ.

          Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée de la présente invention.

20

REVENDICATIONS

1°) Composition appétente sous forme solide, du type comprenant au moins un polymère insoluble dans l'eau, une substance attractive et une source lipidique, 5 laquelle composition est caractérisée en ce qu'elle comprend essentiellement :

(a) entre 3 % et 20 % en poids d'au moins un polymère insoluble dans l'eau, choisi parmi les polyamides et les copolymères d'éthylène,

10 (b) entre 35 et 60 % en poids de substances lipidiques, au moins l'une de ces substances lipidiques étant sous forme solide à température ambiante, le point de fusion de la (les) substance(s) lipidique(s) sous forme solide, étant inférieur à celui du/des polymères, 15 et

(c) entre 5 et 45 % d'au moins une substance appétente et

(d) entre 0 et 50 % d'un autre ingrédient complémentaire convenable et

20 en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue par:

(i) fusion des substances lipidiques sous forme solide à une température inférieure à celle du point de fusion du/des polymères, et

25 (ii) mélange du/des polymères et des autres composants à la même température qu'en (i).

2°) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue par:

30 (i) fusion des substances lipidiques sous forme solide à une température comprise entre 40° et 80°C, et

(ii) mélange du/des polymères et des autres composants dans la même plage de températures.

3°) Composition selon la revendication 1 ou la 35 revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend jusqu'à 50 % en poids de substance bioactive.

4') Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend optionnellement, au moins l'un des ingrédients complémentaires (d) suivants : des conservateurs, des  
5 anti-oxydants, des colorants, des liants, des traceurs, un ou des édulcorants, des tensio-actifs, des agents de surface et des agents de démoulage.

5') Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la substance  
10 appétente est sélectionnée parmi les arômes liquides et les farines.

6') Système pour l'administration orale d'au moins une substance bioactive à des animaux, caractérisé en ce qu'il est constitué par une composition selon l'une  
15 quelconque des revendications 1 à 5, mise sous forme de blocs.

7') Système pour l'administration orale d'au moins une substance bioactive à des animaux, caractérisé en ce qu'il est constitué par une composition selon l'une  
20 quelconque des revendications 1 à 5, mise sous forme de granules.

8') Système selon la revendication 6, caractérisé en ce que la/les substances bioactives sont incluses dans la composition constituant lesdits blocs.

25 9') Système selon la revendication 6, caractérisé en ce que la/les substances bioactives sont englobées dans lesdits blocs.

10') Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend :

(i) la fusion des substances lipidiques sous forme solide, à une température inférieure à la température de fusion du/des polymères de ladite composition et

(ii) le mélange du/des polymères et des autres  
35 composants à la même température.

11') Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que ladite température est comprise entre 40 et 80°C.

12') Procédé de préparation des systèmes selon  
5 l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend :

(1) la préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 par :

(i) fusion des substances lipidiques sous une  
10 forme solide, à une température inférieure à la température de fusion du/des polymères de ladite composition et

(ii) mélange du/des polymères et des autres composants à la même température ; et

(2) la mise en forme appropriée des com-  
15 positions obtenues en (1).

13') Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que ladite température est comprise entre 40 et 80°C.

14') Procédé selon la revendication 12 ou la  
20 revendication 13, caractérisé en ce que l'étape de mise en forme est réalisée par moulage.

15') Procédé selon la revendication 12 ou la revendication 13, caractérisé en ce que l'étape de mise en forme est réalisée par injection.

25 16') Procédé selon la revendication 14 ou la revendication 15, caractérisé en ce que lesdits systèmes se présentent sous forme de blocs.

17') Procédé selon la revendication 12 ou la revendication 13, caractérisé en ce que l'étape de mise  
30 en forme est réalisée par granulation.

18') Médicament, caractérisé en ce qu'il est constitué par un système selon l'une quelconque des revendications 6 à 17.

19') Produit diététique, caractérisé en ce  
35 qu'il est constitué par un système selon l'une quelconque des revendications 6 à 17.

20') Produit alimentaire, caractérisé en ce qu'il est constitué par un système selon l'une quelconque des revendications 6 à 17.

21') Appât, caractérisé en ce qu'il est  
5 constitué par un système selon l'une quelconque des revendications 6 à 17.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 94/01120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A23K1/16 A23K1/18 A61K9/00 A01N25/00

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)  
IPC 6 A23K A61K A01N

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,5 169 645 (ATUL J. SHUKLA ET AL.) 8 December 1992 see column 2, line 18 - line 67 see column 3, line 17 - line 47 see column 4, line 20 - line 37 see claims 1,2	1-21
A	EP,A,0 363 733 (DOX-AL ITALIA) 18 April 1990 see page 3, line 3 - line 41 see examples 1,2 see claims 1,7-17,20-24,26	1-21
A	US,A,5 010 685 (YUJI SAKAMOTO ET AL.) 30 April 1991 see column 3, line 10 - line 61 see column 4, line 36 - line 52 see examples 1-11,13	1-21

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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

13 December 1994

Date of mailing of the international search report

04.01.95

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

Dekeirel, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/FR 94/01120

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,89 12393 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 28 December 1989 cited in the application see page 9, line 17 - page 12, line 17 see page 21, line 3 - line 5 ---	1-21
A	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10 December 1986 see column 1, line 44 - column 2, line 4 see column 4, line 22 - line 29 see example 16 see claims 1-3 ---	1-21
A	EP,A,0 438 359 (RHONE-POULENC RORER SA) 24 July 1991 see page 3, line 29 - line 36 see claims 1,3,4,6,8,10 -----	1-21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interna . Application No
PCT/FR 94/01120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5169645	08-12-92	NONE	
EP-A-0363733	18-04-90	DE-D- 68911832	10-02-94
		DE-T- 68911832	14-04-94
		ES-T- 2048257	16-03-94
US-A-5010685	30-04-91	JP-A- 1282179	14-11-89
WO-A-8912393	28-12-89	AU-B- 631129	19-11-92
		AU-A- 3848589	12-01-90
		DE-D- 68910886	05-01-94
		EP-A- 0347227	20-12-89
		EP-A- 0419566	03-04-91
		JP-T- 3505095	07-11-91
		US-A- 5135744	04-08-92
EP-A-0204596	10-12-86	FR-A- 2581541	14-11-86
		AU-B- 579012	10-11-88
		AU-A- 5722486	13-11-86
		CA-A- 1266841	20-03-90
		JP-A- 61260029	18-11-86
EP-A-0438359	24-07-91	FR-A- 2657257	26-07-91
		AU-B- 651566	28-07-94
		AU-A- 6948191	25-07-91
		CN-A- 1054189	04-09-91
		DE-D- 69101493	05-05-94
		DE-T- 69101493	04-08-94
		JP-A- 4212359	03-08-92
		US-A- 5188838	23-02-93

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. internationale No  
PCT/FR 94/01120

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A23K1/16 A23K1/18 A61K9/00 A01N25/00		
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) CIB 6 A23K A61K A01N		
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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US,A,5 169 645 (ATUL J. SHUKLA ET AL.) 8 Décembre 1992 voir colonne 2, ligne 18 - ligne 67 voir colonne 3, ligne 17 - ligne 47 voir colonne 4, ligne 20 - ligne 37 voir revendications 1,2 ---	1-21
A	EP,A,0 363 733 (DOX-AL ITALIA) 18 Avril 1990 voir page 3, ligne 3 - ligne 41 voir exemples 1,2 voir revendications 1,7-17,20-24,26 ---	1-21
A	US,A,5 010 685 (YUJI SAKAMOTO ET AL.) 30 Avril 1991 voir colonne 3, ligne 10 - ligne 61 voir colonne 4, ligne 36 - ligne 52 voir exemples 1-11,13 ---	1-21
		-/--
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:		
<p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  13 Décembre 1994		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  04.01.95
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  Dekeirel, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar. internationale No  
PCT/FR 94/01120

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,89 12393 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 28 Décembre 1989 cité dans la demande voir page 9, ligne 17 - page 12, ligne 17 voir page 21, ligne 3 - ligne 5 ---	1-21
A	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10 Décembre 1986 voir colonne 1, ligne 44 - colonne 2, ligne 4 voir colonne 4, ligne 22 - ligne 29 voir exemple 16 voir revendications 1-3 ---	1-21
A	EP,A,0 438 359 (RHONE-POULENC RORER SA) 24 Juillet 1991 voir page 3, ligne 29 - ligne 36 voir revendications 1,3,4,6,8,10 -----	1-21

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No  
PCT/FR 94/01120

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-5169645	08-12-92	AUCUN	
EP-A-0363733	18-04-90	DE-D- 68911832 DE-T- 68911832 ES-T- 2048257	10-02-94 14-04-94 16-03-94
US-A-5010685	30-04-91	JP-A- 1282179	14-11-89
WO-A-8912393	28-12-89	AU-B- 631129 AU-A- 3848589 DE-D- 68910886 EP-A- 0347227 EP-A- 0419566 JP-T- 3505095 US-A- 5135744	19-11-92 12-01-90 05-01-94 20-12-89 03-04-91 07-11-91 04-08-92
EP-A-0204596	10-12-86	FR-A- 2581541 AU-B- 579012 AU-A- 5722486 CA-A- 1266841 JP-A- 61260029	14-11-86 10-11-88 13-11-86 20-03-90 18-11-86
EP-A-0438359	24-07-91	FR-A- 2657257 AU-B- 651566 AU-A- 6948191 CN-A- 1054189 DE-D- 69101493 DE-T- 69101493 JP-A- 4212359 US-A- 5188838	26-07-91 28-07-94 25-07-91 04-09-91 05-05-94 04-08-94 03-08-92 23-02-93