



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

633 687

②① Numéro de la demande: 9233/78

②② Date de dépôt: 01.09.1978

③③ Priorité(s): 02.09.1977 US 830282
02.09.1977 US 830299

②④ Brevet délivré le: 31.12.1982

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.12.1982

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

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

⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie, Genève

⑤④ **Procédé pour préparer des granulés indégradables dans la panse des ruminants.**

⑤⑦ On décrit un procédé pour préparer des granulés qui sont destinés à être administrés par voie orale à des ruminants.

Ce procédé consiste à mélanger une substance active assimilable par les ruminants, par exemple un aliment ou une substance thérapeutique, puis à mettre cette substance sous forme de granulés; la substance active est neutralisée, soit avant soit après la granulation, de manière à ce que la valeur de son pH soit supérieure à 5,5. Enfin, les granulés sont enrobés d'une substance hydrophobe.

De tels granulés, absorbés par les ruminants, résistent aux sécrétions de la panse et ils ne sont dégradés que dans la caillette où la substance active est alors assimilée.

REVENDECATIONS

1. Procédé pour la préparation de granulés destinés à être administrés par voie orale à des ruminants et constitués d'un noyau contenant une substance active assimilable par ces ruminants et d'un enrobage, ce procédé étant caractérisé en ce qu'on neutralise la substance active du noyau avec une substance basique acceptable sur le plan physiologique, de manière que la valeur de pH de la substance active soit supérieure à 5,5.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

a) on mélange la substance active choisie pour réaliser le noyau avec la substance basique;

b) on met le mélange obtenu sous forme de granulés;

c) on enrobe ces granulés avec un polymère capable de résister aux sécrétions de la panse, mais se désagrégeant dans la caillette.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

a) on met la substance active sous forme de granulés;

b) on enrobe ces granulés avec la substance basique, à raison d'une quantité de cette substance représentant de 1 à 20% de la masse des granulés;

c) on applique un deuxième enrobage constitué par un polymère capable de résister aux sécrétions de la panse mais se désagrégeant dans la caillette.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on utilise comme substance basique l'oxyde de magnésium, l'hydroxyde de magnésium, le carbonate de magnésium, l'oxyde de calcium, l'hydroxyde de calcium, le carbonate de calcium, l'hydroxyde d'aluminium ou l'acétate d'aluminium basique.

La présente invention est relative à un procédé pour préparer 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 un procédé pour préparer 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 un 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 la fermentation. Au cours de cette fermentation, les aliments ingérés peuvent être régurgités vers la cavité buccale, en passant par le bonnet, et ils y 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'adsorption 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. 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 contient 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 une valeur de pH comprise dans l'intervalle physiologique normal d'environ 2 à environ 3,5. Pour que l'enrobage des substances actives dans des matériaux protecteurs soit plus aisé, ces matériaux doivent être solubles dans certains solvants organiques utilisés dans les techniques d'enrobage.

Les protéines ayant 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 phosphonitrile, 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 quantité suffisante et ils doivent être ingérés directement par l'animal. Les proportions d'acides aminés dans une protéine donnée ne pouvant varier, l'acide aminé 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 acide aminé essentiel particulier qui limite la production de protéine contenant cet acide aminé 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'acides aminés, 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 ammoniaque 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 l'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 Nos 3041243, 3697640 et 3619200.

Lorsque le noyau présente un caractère acide, les réactions qui se développent dans la panse provoquent la dissolution à partir de l'intérieur du granulé de l'enrobage polymère; le noyau devient soluble et acide et l'action protectrice du polymère cesse alors rapidement en présence des sécrétions de la panse.

Suivant l'invention, on prépare des granulés enrobés dont le noyau présente un pH supérieur à 5,5 et, de préférence, compris entre 5,5 et 7,0, grâce à l'addition de substances alcalines compatibles sur le plan physiologique. L'élévation du pH agit conjointement avec la présence d'un enrobage polymère comprenant au moins une substance hydrophobe en dispersion et des charges, pour permettre une assimilation efficace du noyau des granulés par les ruminants.

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 environ 24 h. Le matériau d'enrobage libère le noyau lorsque le granulé se trouve dans la caillette, en présence 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 désagrégé.

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 mm environ et 19 mm environ. Ils doivent avoir, en outre, une densité convenable, c'est-à-dire une densité comprise entre 1,0 et 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 des 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, après mélange avec un alcali, est supérieur à 5,5 et dont la solubilité dans l'eau à 25°C est inférieure à 80 g par 100 g d'eau, par exemple comprise entre 10 et 70 g par 100 g d'eau à 25°C.

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

	Solubilité (g/100 g d'eau à 25°C)	pH
DL – Alanine	16,7	6,2
L – Asparagine	3,1	4,7
L – Arginine	21,6	11,8
L(–) – Cystéine	0,01	3,7
DL – Méthionine	4,0	5,7
L(–) – Leucine	2,0	4,8
L(–) – Tyrosine	0,05	7,3
DL – Phénylalanine	3,0	5,6

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'acides aminés. Une telle protéine est une substance amphotère 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, par extrusion ou par roulage, on met la masse pâteuse obtenue sous forme de 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 analogues utilisées comme agents épaississants de produits alimentaires et dans la fabrication des comprimés. Des adjuvants minéraux peuvent être utilisés pour ajuster le pH ou la densité des granulés; ce sont, par exemple, des pigments non toxiques tels que des sulfates, des oxydes et des carbonates de métaux présentant une densité relativement élevée. Les granulés peuvent aussi contenir d'autres ingrédients de moindre importance servant à conférer certaines propriétés particulières, comme il est d'usage dans les techniques de fabrication des comprimés. 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.

Neutralisation du noyau

Selon la présente invention, on élève le pH du noyau en le mélangeant avec un alcali approprié, ou en procédant à son enrobage avec une substance neutralisante. Le pH normal et original du noyau est acide; ce pH est porté à une valeur supérieure à 5,5 qui, de préférence, se situe aux environs de 7. L'acidité est modifiée par l'addition d'alcalis insolubles et non toxiques, notamment des oxydes, des carbonates ou des hydroxydes alcalino-terreux, cela avant l'étape de granulation. Des composés basiques d'aluminium peuvent aussi être utilisés, notamment les diverses formes d'alumine hydratée ou des sels dibasiques d'aluminium et d'acides organiques contenant moins de 6 atomes de carbone, tel l'acétate d'aluminium dibasique. L'addition de ces composés basiques aux granulés se fait en mélangeant la substance du noyau, le composé basique, les liants, comme décrit ci-dessus, avant d'introduire l'eau. La quantité utilisée dépend à la fois de la solubilité et de l'acidité relative de la protéine de l'enrobage protecteur, ainsi que de l'épaisseur de l'enrobage.

Lorsque la substance basique est ajoutée au noyau (ou lorsqu'on réalise l'enrobage du noyau avec cette substance), il est possible que l'eau qui imprègne la pellicule d'enrobage ionise les groupes acide; or, comme on le verra ci-après, le polymère comprend des groupes amino avec lesquels peuvent alors réagir les groupes acide ionisés. Cette réaction provoque, de l'intérieur, la dégradation de ce polymère. Lorsque le noyau est acide et soluble, les deux causes de dégradation entrent en jeu et le film perd rapidement sa fonction protectrice pour les sécrétions de la panse.

En même temps, la susceptibilité du polymère pour un pH inférieur à 3,0 n'a pas été altérée car, en fonction de la désagrégation du polymère, la substance hydrophobe en dispersion est progressivement extraite; éventuellement, le film polymère est détruit. En théorie, la substance basique ajoutée au noyau agit comme réserve de basicité: l'eau tend à ioniser l'acidité du granulé et permet en même temps la neutralisation de cette acidité, empêchant ainsi l'attaque du film protecteur.

Le noyau peut être neutralisé ainsi: au moment où les substances nutritives et/ou thérapeutiques sont finement divisées, on les mélange avec des substances basiques insolubles telles que des oxydes, des hydroxydes, des carbonates ou des sels basiques de magnésium, de calcium et d'aluminium. La quantité de ces substances basiques dépend de plusieurs facteurs évoqués plus haut et, en outre, des délais nécessaires en ce qui concerne la protection dans la panse et la

libération dans la caillette. En général, il faut 1 à 20% en masse de substance basique par rapport à la masse du noyau.

Selon la présente invention, les différents ingrédients sont réduits à l'état de poudre et mélangés à sec de façon à obtenir une composition pulvérulente à peu près homogène. On ajoute ensuite de l'eau, ce qui fournit une pâte de consistance plastique. Cette pâte est transformée en granulés par extrusion par toute technique appropriée. On sèche sous atmosphère ambiante, en étuve ou en lit fluidisé. Les granulés sont alors prêts pour l'enrobage; ce dernier peut être réalisé par toute technique telle que par lit fluidisé, par pulvérisation ou par combinaison de ces différentes techniques.

Une autre technique de neutralisation peut être utilisée. Elle repose sur le principe suivant: alors que l'enrobage est perméable à l'eau et aux molécules acides transportées par l'eau, il n'est pas nécessaire de neutraliser tout l'intérieur des granulés. Dans ce cas, les substances basiques minérales et non toxiques sont déposées à la surface du noyau avant l'enrobage. Cela est en pratique réalisé en plaçant les granulés dans un lit fluidisé ou dans un autre dispositif d'enrobage et en pulvérisant à leur surface une dispersion, un oxyde, un hydroxyde, un carbonate ou un sel basique de magnésium, de calcium ou d'aluminium, en dispersion dans l'eau ou dans un solvant organique. La dispersion de substance basique contient de préférence un liant et, en outre, un colloïde protecteur, le rapport entre la somme des quantités de liant et de colloïde protecteur et la quantité de substance basique étant inférieur à 1,3. La quantité de substance basique ainsi appliquée sur le granulé représente en général de 1 à 20% de la masse du noyau. Le liant et le colloïde protecteur peuvent être une seule et même substance, ou bien deux substances distinctes; ils sont de préférence solubles ou dispersibles dans l'eau ou dans le solvant organique choisi pour disperser la substance basique. Les liants sont les dérivés celluloses de masse moléculaire assez basse, les polymères synthétiques, les gommes naturelles, couramment utilisés dans ce type de fabrication. Comme liquide organique, on peut utiliser tout solvant possédant le pouvoir approprié et bouillant entre 40 et 140°C.

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 et 6. Il doit libérer le noyau après avoir été mis en contact dans la caillette, avec un milieu environnant 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 élevées, sans risque notable d'agglomération. On définit à cet effet la température de collage du matériau d'enrobage 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/cm²; 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 comprend au moins un polymère; à ce polymère peuvent être ajoutées des substances hydrophobes et des charges. Le polymère forme une matrice continue qui représente de 23 à 85% de la masse totale de l'enrobage. En général, plus le noyau est acide et soluble dans l'eau, plus il faut utiliser de substances hydrophobes et de charges; au contraire si le noyau est basique et moins soluble, la quantité de ces additifs peut être diminuée ou même réduite à zéro. Les substances hydrophobes, si l'on en utilise, sont normalement dispersées dans le polymère et représentent jusqu'à 50% de la masse de ce polymère.

Polymère

Pour l'enrobage, on utilise les polymères acceptables du point de vue physiologique et qui résistent à l'acidité de la panse et de la caillette, à la température corporelle normale des ruminants, c'est-à-dire 37°C, et à des variations normales de cette température.

Le terme polymère englobe les polymères, les copolymères ou les mélanges de polymères et/ou de copolymères comprenant des groupes aminobasiques, dans lesquels la teneur en masse d'azote est comprise entre 2 et 14%. Si les groupes amino basiques sont aliphatiques, la teneur en azote des groupes amino est comprise entre 2 et 10%. 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 et 14%.

Les polymères possédant les caractéristiques ci-dessus peuvent être des substances d'origine naturelle modifiées, ou des homopolymères ou interpolymères de condensation, ou des mélanges de ces différentes substances. Le polymère comprend au moins l'une des substances suivantes ou un copolymère ou un mélange des substances suivantes: les dérivés celluloses tels que le propionomorpholinobutyrate de cellulose. Ces polymères peuvent contenir des motifs supplémentaires du type acrylonitrile, des dérivés vinyliques de la pyridine, le styrène, le méthylstyrène, le vinyltoluène, les esters et les amides d'acide méthacrylique ou d'acide acrylique, les monomères hydrocarbonés polymérisables tels que l'éthylène, le propylène et le butadiène, les esters vinyliques tel que l'acétate de vinyle, le propionate de vinyle ou le stéarate de vinyle, les éthers vinyliques, par exemple les méthyl-, éthyl-, propyl- ou stéarylvinyl-éthers, comme substituants d'hétérocycles ou de cycles condensés contenant des atomes d'azote basiques, tel que le vinylcarbazole, la vinylquinoléine, le N-vinylpyrrole, la 5-vinylpyrrolidine.

Cette classe comprend aussi des polymères de condensation préparés à partir de diacides tels que les acides phthalique, téréphthalique et succinique, et d'alcools polyfonctionnels: il s'agit donc de polyesters dans lesquels soit le motif acide, soit le motif glycol contient 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. Cette classe 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'ammoniac. On choisit de préférence les copolymères des divers 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 (75%/35% en masse), un copolymère de 2-méthyl-5-vinylpyridine et de styrène, tel que le copolymère comprenant 80% en masse de 2-méthyl-5-vinylpyridine et 20% en masse de styrène. Ces polymères sont disponibles dans le commerce et peuvent être obtenus par des techniques classiques bien connues. La masse moléculaire de ces polymères est comprise en général entre 5000 et 300 000.

Substance hydrophobe

Des substances hydrophobes acceptables sur le plan physiologique et compatibles 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 compartiment de l'estomac.

Il n'y a pas lieu ici d'émettre une théorie particulière sur l'amélioration du fonctionnement des pellicules contenant la substance hydrophobe obtenue grâce à ces substances hydrophobes. Toutefois, on pense que les substances hydrophobes améliorent la protection parce qu'elles diminuent la susceptibilité globale de la pellicule 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 de ces polymères, on pense qu'il est nécessaire que la susceptibilité de la pellicule 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, les acides dimères ou trimères et certains savons de cations polyvalents. On peut notamment utiliser 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 polymère sont résistants à l'eau pour un pH supérieur à 5,0. 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 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; le rapport du radical carboxyl au radical organique hydrophobe (en masse moléculaire) doit être au moins de 1 à 10. 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 d'acides gras, 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. On désigne sous le nom d'acides dimères les produits de dimérisation d'acides gras insaturés; les sels de ces acides sont dénommés dimérates (voir «The Condensed Chemical Dictionary», 8^e édition, Van Nostrand Reinhold Co.). 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 des cires et des résines naturelles ou synthétiques dont la quantité dépend du caractère plus ou moins hydrophobe de la pellicule et de sa compatibilité. On choisit dans ce cas des cires et des résines dont la masse moléculaire est comprise entre 500 et 2000 et 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. Ces cires et ces résines sont dispersées dans la pellicule à raison de quantités représentant jusqu'à 2 fois leur limite de solubilité et jusqu'à 30% 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 à raison de moins de 5% 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% de la masse de la pellicule. Des polymères particulièrement 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 dont la masse moléculaire est 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, sans qu'il en résulte un accroissement important de la viscosité. La substance hydrophobe représente de 1 à 50% de la masse de la substance polymère et elle peut être amorphe ou cristalline.

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 de l'eau;
- b) de réduire le volume total d'enrobage affecté par l'eau;
- 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 granules 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 dégradation de ces couches dans la caillette. Il est connu que des substances nutritives telles que des aminoacides 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.

Exemple 1:

Le monochlorhydrate de L-lysine a une solubilité maximale d'environ 70 g par 100 g à 25°C; le pH de la solution saturée est de 5,5. Des granules de cette substance, lorsqu'on les enrobe avec des polymères tels que le propionomorpholinobutyrate de cellulose ou la poly(vinylpyridine) ne sont pas protégés de la dissolution dans les

conditions qui règnent dans la panse des ruminants. Par suite, ces granulés ne constituent pas un aliment d'appoint directement assimilable par les ruminants.

On mélange 364 g de monochlorhydrate de L-lysine sous forme de poudre fine avec 91,25 g de carbonate de magnésium basique (hydromagnésite), 15 g de cellulose microcristalline et 5 g de gomme arabique. On ajoute ensuite 155 g d'eau et on continue le brassage jusqu'à obtenir une pâte de consistance plastique. On réalise l'extrusion de cette pâte à travers une filière dont les orifices ont un diamètre de 3 mm environ. Aussitôt après l'extrusion, la matière en forme de baguettes est fragmentée en particules d'environ 3 mm de long au moyen d'un appareil à découper rotatif placé à la sortie de la filière. On sèche ensuite les particules dans une étuve chauffée à 60° C. On enrobe ces particules avec un mélange constitué, pour 50%, d'un copolymère 80-20 de 2-méthyl-5-vinylpyridine et de styrène et, pour 50%, de dioléate d'aluminium. Les granulés ainsi obtenus demeurent stables pendant 24 h à pH 5,5 mais, mis en contact avec un milieu de pH 3,5, ils se dissolvent en 2 h. Cet essai montre leur utilité comme aliment pour ruminants.

Exemples 2 à 6 :

On reprend le mode opératoire de l'exemple 1, en utilisant cette fois, pour neutraliser le noyau, respectivement 59 g d'hydroxyde de magnésium, 80 g d'oxyde de magnésium, 100 g de carbonate de calcium et 162 g de diacétate d'aluminium monobasique; dans l'exemple 6, le noyau est constitué de L-lysine.

Les granulés obtenus sont stables dans les conditions qui règnent dans la panse d'un ruminant et se dissolvent à pH 3,5.

Exemple 7 :

5 On reprend le mode opératoire de l'exemple 1, en utilisant la méthionine comme substance active dans le noyau et le propionomorpholinobutyrate de cellulose comme substance d'enrobage. On obtient des résultats semblables.

Sauf indication différente, les proportions et pourcentages sont 10 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 15 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 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.

20 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.

Si l'on veut réaliser un aliment utile et pratique pour les ruminants, il est souhaitable qu'au moins 60% et de préférence au 25 moins 75% de l'ingrédient actif du noyau des granulés soient stables dans la panse et libérés dans la caillette.