(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 565 101**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **85 08411**

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 9/42; A 23 K 1/18.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 4 juin 1985.

(30) Priorité : JP, 4 juin 1984, n°s 113192/1984 et 113193/1984 et 31 juillet 1984, n° 159193/1984.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 49 du 6 décembre 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *MITSUI TOATSU CHEMICALS, INCORPORATED.* — JP.

(72) Inventeur(s) : Shinji Ando, Masami Ohtaguro, Takayoshi Masuda et Yoshimoto Watanabe.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Plasseraud.

(54) Granule contenant une substance physiologiquement active, procédé pour le préparer et son utilisation.

(57) Ce granule comprend au moins :
A : une substance physiologiquement active;
B : une substance qui est stable en milieu neutre, mais se désintègre ou se dissout à un pH de 3 ou moins; et
C : au moins une substance choisie dans le groupe constitué des acides monocarboxyliques, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, ayant 14 atomes de carbone, ou davantage, et de leurs sels, des graisses animales ayant un point de fusion de 40 °C ou davantage, des graisses végétales ayant un point de fusion de 40 °C ou davantage, et des cires ayant un point de fusion de 40 °C ou davantage; il comporte en outre une pellicule protectrice comprenant au moins les substances B et C sur sa surface. Ce granule peut être utilisé comme composition d'additif pour aliments.

FR 2 565 101 A1

Granule contenant une substance physiologiquement active, procédé pour le préparer et son utilisation.

La présente invention concerne des granules contenant une substance physiologiquement active, un procédé pour les préparer et leur utilisation. Elle concerne plus particulièrement des granules caractérisés en ce qu'une ou plusieurs substances physiologiquement actives contenues dans ceux-ci sont retenues de manière stable en milieu neutre et dissoutes hors de ceux-ci en milieu acide, un procédé pour les préparer et leur utilisation comme compositions additives pour des aliments.

Dans la présente invention, l'expression "milieu neutre" désigne un milieu ayant un pH de 5-8 qui est équivalent au milieu dans le rumen d'un ruminant et au milieu dans la cavité buccale et l'oesophage d'un animal monogastrique.

Des granules ayant la propriété qu'une ou plusieurs substances physiologiquement actives contenues dans ceux-ci sont retenues de manière stable en milieu neutre, mais dissoutes en milieu acide, sont extrêmement utiles pour les organismes vivants. Par exemple, leur utilité, spécialement pour les ruminants, a dernièrement fait l'objet d'une attention considérable.

Un ruminant fait vivre divers microorganismes dans son rumen en milieu neutre et utilise leurs activités pour digérer et utiliser des ingrédients tels que la cellulose qui ne peut pas, de façon inhérente, être digérée par un animal monogastrique. Des recherches physiologiques et/ou nutritionnelles sur les ruminants ont montré ces dernières années que l'existence des rumens était une des causes de la produc-

tivité limitée des ruminants. C'est pourquoi de gros travaux sont actuellement en cours en vue de faire passer une substance physiologiquement active, dont la consommation dans le rumen n'est pas désirée, à travers le rumen pratiquement sans être altérée, et lui faire subir des désintégrations et une absorption dans la caillette et le tube digestif qui lui fait suite, de sorte que la substance physiologiquement active puisse être utilisée plus efficacement. Ainsi, il est apparu une technique attendue depuis longtemps pour préparer des granules qui permettent à une substance physiologiquement active d'être retenue de manière stable en milieu neutre (dans le rumen) et de se dissoudre en milieu acide (dans la caillette), en vue d'un élevage efficace des ruminants. Cette technique est également utile pour les substances physiologiquement actives dont on s'attend à ce qu'elles se dissolvent dans l'estomac d'un animal monogastrique.

On a déjà préparé plusieurs procédés apparentés à la technique permettant un passage pratiquement sans altération des substances physiologiquement actives à travers le rumen des ruminants. Cependant, aucun de ces procédés ne paraît être pleinement efficace. Par exemple, le brevet DE 2 212 568 décrit des granules composés d'une substance biologiquement active revêtue d'une pellicule comprenant un acide monocarboxylique aliphatique ayant 14 à 22 atomes de carbone, de l'acide ricinoléique ou un mélange de ceux-ci, ou d'une pellicule comprenant un sel de chacun de ces acides ou d'un mélange de ceux-ci. En outre, le brevet publié JA 45224/1974 décrit un procédé de préparation d'une capsule d'une graisse contenant un amino-acide, lequel procédé consiste à disperser un amino-acide ou polypeptide dans un mélange fondu constitué d'une graisse ayant un point de fusion de 40°C ou davantage et d'une graisse ayant un point de fusion inférieur à 40°C,

et à verser le mélange dispersé obtenu dans de l'eau maintenue à une température entre 20 et 40°C.

Par ailleurs, le brevet publié JA 1057/1981 décrit une substance biologiquement active revêtue d'une matrice formée d'un acide monocarboxylique aliphatique saturé, à chaîne linéaire ou ramifiée, substitué ou non substitué, ayant au moins 14 atomes de carbone, ou d'un de ses sels, ou d'un mélange d'un tel acide saturé ou de son sel et d'un acide monocarboxylique aliphatique, insaturé, à chaîne linéaire ou ramifiée, substitué ou non substitué, ayant au moins 14 atomes de carbone ou d'un de ses sels.

Le brevet mis à la disposition du public JA 154956/1981 décrit une substance granulaire biologiquement efficace revêtue d'une pellicule contenant un acide monocarboxylique aliphatique ayant 14 à 22 atomes de carbone ou un mélange de sels de certains acides monocarboxyliques aliphatiques ayant 14 à 22 atomes de carbone. On peut aussi se référer au brevet mis à la disposition du public JA 175449/1983 qui décrit une substance biologiquement active enfermée par une pellicule de revêtement d'une matière protectrice qui contient une ou plusieurs substances choisies dans le groupe constitué des acides monocarboxyliques linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, de graisses végétales hydrogénées et de graisses animales hydrogénées, et du chitosane.

Les techniques du brevet DE 2 212 568, du brevet publié JA 45224/1974 et du brevet publié JA 1057/1981 présentent cet inconvénient que le temps disponible pour la digestion et l'absorption est trop court pour réaliser une digestion et une absorption suffisantes, car on se propose principalement d'effectuer la dégradation de la matière de revêtement dans l'intestin grêle et le tractus digestif qui lui fait suite. Dans les brevets mis à la disposition du public JA 154956/1981 et 175449/1983, on utilise, en vue de surmonter les inconvénients qui précèdent, des matières de

revêtement qui se désintègrent en permettant à une ou plusieurs substances, efficaces pour l'organisme vivant, de se dissoudre dans la caillette. Cependant, l'efficacité de ces techniques ne peut pas être considérée comme régulière, car la dégradation des matières de revêtement dans la caillette n'est pas suffisamment poussée.

Ainsi, dans l'état actuel de la technique, il n'existe pas de granules satisfaisants qui permettent à la substance physiologiquement active contenue dans ceux-ci d'être retenue de manière stable dans le rumen (en milieu neutre) et d'en être extraite dans la caillette (en milieu acide). Par conséquent, dans l'état actuel des choses, il n'existe toujours pas de compositions d'additifs pour aliments capables de traverser le rumen pratiquement sans altération et de se dissoudre dans la caillette et le tube digestif qui lui fait suite.

Un des buts de la présente invention est de fournir un granule amélioré contenant une substance physiologiquement active, lequel granule est stable en milieu neutre et se désintègre ou se dissout en milieu acide, et un procédé pour le préparer.

Un autre but de la présente invention est de fournir une composition additive pour aliments améliorée capable de traverser le rumen pratiquement sans altération et de se dissoudre dans la caillette des ruminants.

D'autres buts de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description ci-dessous.

Conformément à la présente invention, il est fourni un granule contenant une substance physiologiquement active comprenant au moins :

(A) : une substance physiologiquement active ;

(B) : une substance qui est stable en milieu neutre, mais se désintègre ou se dissolve à un pH de 3 ou moins ; et

(C) au moins une substance choisie dans le groupe constitué

des acides monocarboxyliques linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, ayant au moins 14 atomes de carbone et leurs sels, des graisses animales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, des graisses végétales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, et des cires ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, ce granule étant revêtu d'une pellicule protectrice comprenant au moins les substances (B) et (C) à sa surface.

La pellicule protectrice comprend de préférence au moins 10 % en poids de la substance (B) et au plus 90 % en poids de la substance (C) et constitue la portion de couche superficielle dont l'épaisseur est de préférence égale à 20 % ou moins du diamètre du granule.

L'expression "substance physiologiquement active (A)" désigne ici dans le cas d'un ruminant, par exemple, la nourriture, des aliments pour animaux contenant de la nourriture et/ou des médicaments qui sont avantageusement absorbés dans la caillette et dans le tube digestif qui lui fait suite dans l'organisme du ruminant en soi sans être consomméspar des microorganismes dans le rumen. D'autre part, dans le cas d'un animal monogastrique, elle désigne la nourriture et des médicaments qui sont avantageusement dissous dans l'estomac.

Comme exemples de ces substances, on citera des amino-acides, des dérivés d'amino-acides, des protéines, des vitamines, des enzymes, des hydrates de carbone, des médicaments vétérinaires, des hormones, etc. Comme exemples particuliers de ceux-ci, on citera : comme amino-acides, la méthionine, la lysine, la thréonine, la leucine, l'isoleucine, le tryptophane, la phénylalanine, la valine et la glycine ; comme dérivés d'amino-acides, par exemple, des N-acylamino-acides tels que la N-stéaroylméthionine, la N-oléoylméthionine, le sel de calcium de la N-hydroxyméthylméthionine, le chlorhydrate de lysine, des analogues

hydroxylés de la méthionine et le glutamate de sodium ; comme protéines, la farine de plumes, la farine de poisson, la caséine, la protéine de maïs et la protéine de pomme de terre ; comme vitamines, la vitamine A, le palmitate de vitamine A, l'acétate de vitamine A, le ß-carotène, la vitamine D_2, la vitamine D_3, la vitamine E, le ménadione bisulfite de sodium, le groupe desvitamines B (thiamine, chlorhydrate de thiamine, riboflavine, acide nicotinique, amide nicotinique, pantothénate de calcium, pantothénate de choline, chlorhydrate de pyridoxine, chlorure de choline, cyanocobalamine, biotine, acide folique et acide p-aminobenzoïque ; comme enzymes, une préparation de protéase, une préparation d'amylase, une préparation d'enzymes mixtes et une préparation de lipase ; comme hydrates de carbone, l'amidon, le glucose et le saccharose ; comme médicaments à usage vétérinaire, des antibiotiques tels que les tétracyclines, les aminoglycosides, les macrolides, les polypeptides, les polysaccharides et les polyéthers, des vermifuges tels que la Negphone et antiparasitaires tels que les sels de pipérazine ; et comme hormones, des hormones oestrogènes comme l'oestradiol, le stilbestrol et l'hexestrol, et des hormones thyroïdiennes comme la thyroprotéine et le goitrigène.

Bien que ces substances soient généralement utilisées seules, elles peuvent aussi être utilisées en association sous forme de mélanges.

Ces substances physiologiquement actives peuvent être contenues dans la partie de couche superficielle. On préfère cependant, compte tenu de la stabilité des substances physiologiquement actives dans le rumen, qu'elles ne soient pas contenues dans la partie de couche superficielle.

Des exemples particuliers de la substance (B) qui est stable en milieu neutre, mais se désintègre ou se dissout à un pH inférieur à 3, par exemple en milieu acide de

l'acide chlorhydrique comprend des dérivés de la cellulose tels que la benzylaminométhylcellulose, la diméthylaminométhylcellulose, la pipéridyléthylhydroxyéthylcellulose, l'acétate diéthylaminoacétate de cellulose, l'acétate de cellulose et l'éther dibutylaminohydroxypropylique ; des dérivés polyvinyliques tels que le copolymère vinyldiéthylamine-acétate de vinyle, le copolymère vinylbenzylamine-acétate de vinyle, le polyvinyldiéthylaminoacétoacétal, le copolymère vinylpipéridylacétoacétal-acétate de vinyle, le polyvinylacétal diéthylaminoacétate, le polydiéthylaminoéthylméthacrylate, le polydiéthylaminométhylstyrène, la polyvinyléthylpyridine, le copolymère vinyléthylpyridine-styrène, le copolymère vinyléthylpyridine-acrylonitrile, le copolymère méthylvinylpyridine-acrylonitrile et le copolymère méthylvinylpyridine-styrène ; des polysaccharides azotés tels que le chitosane et la chitine ; des sels métalliques de polysaccharides tels que l'alginate de calcium ; et des sels insolubles dans l'eau d'un acide qui est moins acide que l'acide chlorhydrique et est acceptable pour l'organisme vivant tel que le carbonate de calcium, le phosphate tricalcique, le monohydrogénophosphate de calcium, le triphosphate de magnésium, le phosphate de zinc, le phosphate d'aluminium, le silicate de calcium, le pyrophosphate de calcium, le carbonate de magnésium, le carbonate de plomb et le carbonate de cobalt.

La teneur de la substance(B)dans la partie couche superficielle peut de préférence être d'au moins 10 % en poids. Si la teneur était inférieure à 10 % en poids, la teneur de la substance (C) serait augmentée proportionnellement et par conséquent, la substance physiologiquement active aurait des difficultés à se dissoudre dans la caillette des ruminants, de sorte que sont effet serait médiocre.

En outre, la substance(B)peut être contenue dans

la partie couche interne (c'est-à-dire la partie à l'intérieur de la partie couche superficielle) sans aucun inconvénient.

La proportion de la substance (B) à utiliser peut généralement être dans l'intervalle de 5 à 90 % en poids, ou de préférence de 10 à 80 % en poids par rapport à la quantité totale de ces granules.

En outre, la teneur dans la partie couche superficielle d'au moins une substance (C) choisie dans le groupe constitué d'acides monocarboxyliques à chaîne linéaire ou ramifiée, saturés ou insaturés, ayant au moins 14 atomes de carbone et de leurs sels, de graisses animales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, de graisses végétales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, et de cires ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, peut de préférence être inférieure à 90 % en poids. Si la teneur était de 90 % en poids ou davantage, la substance physiologiquement active aurait des difficultés à se dissoudre dans la caillette des ruminants, et son effet serait médiocre. La substance (C) peut être contenue dans la partie couche interne sans aucun inconvénient.

La proportion de la substance (C) à utiliser peut généralement être d'au moins 10 % en poids par rapport à la quantité totale de granules à produire. Des proportions inférieures à 10 % en poids tendraient à compromettre la stabilité de la substance physiologiquement active dans une mesure considérable, même en milieu neutre, de sorte qu'aucun effet significatif ne serait obtenu. Si on utilisait des quantités excessives de la substance (C), il se poserait des problèmes tels que l'abaissement concomitant de la teneur en substances efficaces et la difficulté de la dissolution, même à un pH inférieur à 3. On n'obtiendrait donc pas d'effets satisfaisants.

Dans la présente invention, il est possible de

mélanger un quatrième ingrédient ou plusieurs, en plus des substances (A), (B) et (C) mentionnées précédemment, pour réaliser divers objectifs. Des exemples particuliers du quatrième ingrédient peuvent comprendre un liant, un agent d'ajustement de la masse spécifique, un diluant, un modificateur de goût, un lubrifiant, etc.

Les granules contenant une substance physiologiquement active conformes à l'invention se préparent de la manière suivante :

Dans le premier procédé, des granules contenant au moins les substances (A), (B) et (C) sont soumis à un traitement thermique pour traiter uniquement leur surface à une température supérieure au point de fusion de la substance (C), formant ainsi une pellicule protectrice sur la surface des granules. Dans ce procédé, il est nécessaire de préparer tout d'abord des granules contenant au moins les substances (A), (B) et (C). N'importe quel procédé de granulation classique et n'importe quelle forme granulaire bien connus de la technique peuvent être utilisés respectivement comme procédé de granulation et comme forme de granules contenant les substances (A), (B) et (C) ou contenant en outre les quatrièmes ingrédients.

Comme procédés utilisables pour granuler les granules, on peut citer des procédés classiques tels que par exemple la granulation par laminage, la granulation par extrusion, la granulation par compactage, la granulation par fluidisation, la granulation par écrasement, la granulation par agitation, etc. En outre, le granule peut avoir la forme d'une pastille, d'un granule, d'un granule rectangulaire, d'un comprimé, etc.

Dans ce procédé, on peut soumettre des granules contenant au moins les substances (A), (B) et (C) à un traitement thermique pour ne traiter que sa surface à une température supérieure au point de fusion de la substance (C).

Le "traitement thermique" consiste ici à exposer les granules à une température prédéterminée. bien que certains effets soient observés en soumettant simplement les granules à un traitement thermique à l'état stationnaire, on obtiendra des résultats plus efficaces en soumettant les granules à un traitement thermique fluidisé ou soumis à des vibrations. Comme procédé de fluidisation ou de vibration, on peut utiliser n'importe quel procédé de la technique antérieure et on peut l'appliquer d'une manière telle que les granules contenant au moins les substances (A), (B) et (C) ne soient pas brisés. La durée du traitement thermique dépend du point de fusion de la substance (C) et de la température du traitement thermique; elle ne peut donc être précisée d'une manière générale. Cependant, si la durée est trop courte, il ne se formera pas de pellicules sur la surface, tandis que si elle est trop longue, c'est le granule entier qui subira le traitement thermique.

Dans le second procédé, on prépare d'abord des granules contenant au moins les substances (A), et (C) et on les soumet à un traitement thermique à une température supérieure au point de fusion de la substance (C) en présence de la substance (B), formant ainsi une pellicule protectrice à la surface desgranules. Dans ce procédé, il est nécessaire de préparer des granules contenant au moins les substances (A) et (C) de la même manière que dans le premier procédé. Les granules peuvent contenir la ou les quatrièmes substances (s) qui précèdent et/ou peuvent contenir une partie de la substance (B). La granulation est effectuée de la même manière que dans le premier procédé.

Ce procédé peut être effectué en soumettant la surface de granules contenant au moins les substances (A) et (C) à un traitement thermique à une température supérieure au point de fusion de la substance (C) en présence

de la substance (B).

Le "traitement thermique" consiste ici à exposer les granules à une température prédéterminée et n'est pas limité par le procédé de traitement thermique. La durée du traitement thermique dépend du point de fusion de la substance (C) et de la température du traitement thermique et elle ne peut donc pas être précisée d'une manière générale. Cependant, si la durée est trop courte, la quantité de pellicule formée n'est pas suffisante et par conséquent, on préfère en général effectuer le traitement thermique pendant une minute au moins. Bien que certains effets soient observés même lorsque les granules sont soumis à un traitement thermique à l'état stationnaire, on obtient des effets améliorés en soumettant les granules au traitement thermique à l'état fluidisé ou sous l'action d'une vibration. La fluidisation ou les vibrations sont effectuées en vue d'appliquer uniformément au moins la substance (B) sur les granules contenant au moins les substances (A) et (C), et elles ne sont pas limitées par leur procédé, leur intensité, etc. Comme procédé de fluidisation ou de vibration, on peut utiliser n'importe quel procédé de la technique antérieure. En ce qui concerne l'intensité, la fluidisation ou les vibrations sont effectuées à un degré tel que les granules contenant au moins les substances (A) et (C) ne soient pas brisés.

La proportion de la substance co-existante (B) peut généralement être dans l'intervalle de 5 à 80 parties en poids ou de préférence de 8 à 70 parties en poids pour 100 parties en poids du granule contenant au moins les substances (A) et (C). Si la proportion de la substance co-existante (B) est inférieure à la limite inférieure indiquée ci-dessus, la quantité de revêtement produite ne sera pas suffisante et la stabilité de la substance physiologiquement active sera compromise même en milieu neutre,

de sorte qu'on n'obtiendra pas d'effets satisfaisants.

Si la proportion de la substance co-existante (B) dépasse la limite supérieure indiquée ci-dessus, la proportion des substances efficaces sera relativement réduite et la dissolution de la substance physiologiquement active sera compromise même en milieu acide, de sorte qu'on n'obtiendra pas non plus d'effets satisfaisants.

Dans le troisième procédé, on prépare d'abord des granules contenant au moins les substances (A) et (C) de la même manière que dans le second procédé, puis on revêt les granules obtenus d'au moins la substance (B) par revêtement au mortier, revêtement par fluidisation, revêtement à sec, etc, ou en utilisant des capsules.

Comme il a été décrit ci-dessus, les granules revêtus sur leur partie couche superficielle d'une pellicule protectrice comprenant au moins 10 % en poids de la substance (B) et au plus 90 % en poids de la substance (C) peuvent être utilisés comme composition d'additif pour des aliments. Les animaux auxquels la composition d'additif pour aliments est destinée sont en particulier les ruminants, dont des exemples particuliers sont le bétail à viande, le bétail laitier, les veaux, les moutons, les chèvres, etc.

En utilisant cette composition d'additif pour aliments, la ou les substances physiologiquement actives qui y sont contenues traversent le rumen du ruminant pratiquement sans être altérées et sont dissoutes et absorbées dans la caillette de celui-ci, de sorte que les ruminants peuvent utiliser efficacement les substances utiles.

Comme les granules contenant la substance physiologiquement active conforme à l'invention ont une stabilité satisfaisante en milieu neutre et permettent à la substance ou aux substances physiologiquement actives qui y sont contenues de se dissoudre à un pH de 3 ou moins, ils sont

particulièrement utiles comme granules pour l'utilisation comme composition d'additif pour aliments pour les animaux. En outre, leur procédé de fabrication comportant des stades simples et permettant de choisir les substances (B) et (C) d'une manière appropriée, est très utile.

La présente invention sera illustrée plus particulièrement par les exemples et exemples comparatifs suivants. Sauf indication contraire, les parties et pourcentages sont en poids.

Exemples 1 - 5 et exemples comparatifs 1 et 2 :

Après avoir mélangé intimement dans un mélangeur à courroie de la DL-méthionine, du phosphate tricalcique, de l'acide stéarique et de la méthylcellulose (dans l'exemple 2 seulement), dans les proportions respectives indiquées dans le tableau I, on prépare des pastilles de 2 mm de large et 3 mm de long en utilisant un granulateur. Les pastilles obtenues sont alors soumises à un traitement thermique dans un évaporateur rotatif dans les conditions indiquées dans le tableau I. Les pastilles ainsi préparées sont traitées à chaud sur leur surface seulement, et les essais de lixiviation des pastilles effectués dans une solution neutre (tampon de phosphate de sodium 0,1 M, pH 7,0) et dans une solution acide (acide chlorhydrique 0,1 N) donnent les résultats indiqués ci-dessous. Chacun des essais de lixiviation est effectué de la manière suivante . 5 g des pastilles préparées ci-dessus sont plongés dans 100 ml de la solution neutre ou acide dans un erlenmeyer. Après l'avoir agitée à 37°C sur un agitateur pendant un temps prédéterminé, on mesure la quantité de DL-méthionine extraite des pastilles dans la solution correspondante par la méthode de titrage iodométrique. Le temps d'agitation est fixé à 10 heures dans le cas de la solution neutre et à 3 heures dans le cas de la solution acide.

Les compositions, conditions de traitement ther-

mique et résultats des essais de lixiviation des exemples et exemples comparatifs sont résumés dans le tableau I. Dans ce tableau, l'exemple comparatif 1 illustre le cas où aucun traitement thermique n'a été effectué et l'exemple comparatif 2 illustre le cas où le traitement thermique a été effectué non seulement sur la surface des granules, mais également à l'intérieur de ceux-ci. Dans ces exemples, l'acide stéarique est la substance choisie dans la catégorie (C) ci-dessus. Comme l'acide stéarique a un point de fusion de 70,1°C, les températures du traitement thermique ont été fixées à 90°C ou 120°C.

Exemples 6 et 7 et exemples comparatifs 3 et 4 :

De la même manière que dans les exemples et exemples comparatifs précédents, on prépare des pastilles contenant du chlorhydrate de L-lysine, du carbonate de calcium et de l'huile hydrogénée à 54°C et on les soumet à un traitement thermique. On détermine la quantité de chlorhydrate de L-lysine extrait par colorimétrie à la ninhydrine. Les compositions, conditions de traitement thermique et résultats des essais d'extraction sont résumés dans le tableau II.

Exemple 8 :

De la même manière que dans l'exemple 1, on prépare des pastilles contenant du chlorhydrate de L-lysine, du carbonate de calcium et de la cire de candellila et on les soumet à un traitement thermique. On détermine la quantité de chlorhydrate de L-lysine extrait par colorimétrie à la ninhydrine. Les compositions, conditions de traitement thermique et les résultats de l'essai d'extraction sont résumés dans le tableau III.

Exemple 9 :

De la même manière que dans les exemples 1 à 5, on prépare des pastilles contenant de l'amide nicotinique, de la diméthylaminocellulose, de l'huile hydrogénée à 54°C et on les soumet à un traitement thermique. On détermine

la quantité d'amide nicotinique extraite en mesurant la teneur en azote par la méthode de Kjeldahl. Les compositions, conditions de traitement thermique et résultats de l'essai d'extraction sont résumés dans le tableau IV.

Exemples 10 à 19 et exemples comparatifs 5 et 6 :

Après avoir mélangé intimement dans un mélangeur à courroie de la DL-méthionine, de l'acide stéarique et du polyacrylate de sodium (seulement dans l'exemple 13) dans les proportions respectives indiquées dans le tableau V, on prépare des pastilles de 2 mm de large et de 3 mm de long en utilisant un granulateur. On introduit 100 parties de pastilles ainsi obtenues et du phosphate tricalcique dans les proportions indiquées dans le tableau V dans un évaporateur rotatif dans lequel le mélange est ensuite soumis à un traitement thermique avec rotation dans les conditions indiquées dans le tableau V.

En utilisant les pastilles préparées de la manière qui précède, on effectue des essais d'extraction dans une solution neutre (tampon de phosphate de sodium 0,1 M, pH 7,0) et dans une solution acide (acide chlorhydrique 0,1 N). on effectue chacun des essais d'extraction de la manière suivante. On plonge 5 g de pastilles préparées ci-dessus dans 100 ml de la solution neutre ou acide placée dans un erlenmeyer. Après l'avoir agitée à 37°C sur un agitateur pendant un temps prédéterminé, on mesure la quantité de DL-méthionine extraite des pastilles dans la solution correspondante par la méthode de titrage iodométrique. Le temps d'agitation est fixé à 10 heures pour la solution neutre et à 3 heures pour la solution acide.

La composition, les conditions de traitement thermique et les résultats des essais d'extraction sont résumés dans le tableau V.

Exemple 20 :

On prépare des pastilles contenant du chlorhy-

drate de L-lysine et de l'huile hydrogénée à 54°C de la même manière que dans les exemples 10-19. On introduit 100 parties des pastilles et 30 parties de carbonate de calcium dans un évaporateur rotatif dans lequel le mélange obtenu est soumis à un traitement thermique avec rotation. On détermine la quantité de chlorhydrate de L-lysine extraite par colorimétrie à la ninhydrine. La composition, les conditions de traitement thermique et les résultats des essais d'extraction sont résumés dans le tableau VI.

Exemple 21 :

Après avoir mélangé intimement dans un mélangeur à courroie de l'amide nicotinique et de l'huile hydrogénée à 54°C dans les proportions indiquées dans le tableau VII, on prépare des granules sphériques de 2 mm de diamètre dans un granulateur sphérique. On introduit 100 parties de granules sphériques et 30 parties de diaminocellulose dans un évaporateur rotatif dans lequel le mélange obtenu est soumis à un traitement thermique avec rotation. On détermine la quantité d'amide nicotinique extrait en mesurant la teneur en N dans chaque solution par la méthode de Kjeldahl. Les compositions, conditions de traitement thermique et résultats de l'essai d'extraction sont résumés dans le tableau VII.

Exemples 22 - 25 et exemple comparatif 7 :

Après avoir mélangé intimement dans un mélangeur à courroie de la DL-méthionine (A), de l'huile hydrogénée à 54°C (C) et de la carboxyméthylcellulose comme liant dans les proportions respectives indiquées dans le tableau VIII, on prépare des granules sphériques ayant un diamètre de 3 mm en utilisant un granulateur, puis on introduit 100 parties de granules obtenus et du bicarbonate de calcium (B) dans les quantités indiquées dans le tableau VIII, dans un évaporateur rotatif dans lequel le mélange obtenu est soumis à un traitement thermique à 90°C pendant 40 minutes

avec rotation. Le revêtement des granules sphériques est ainsi effectué.

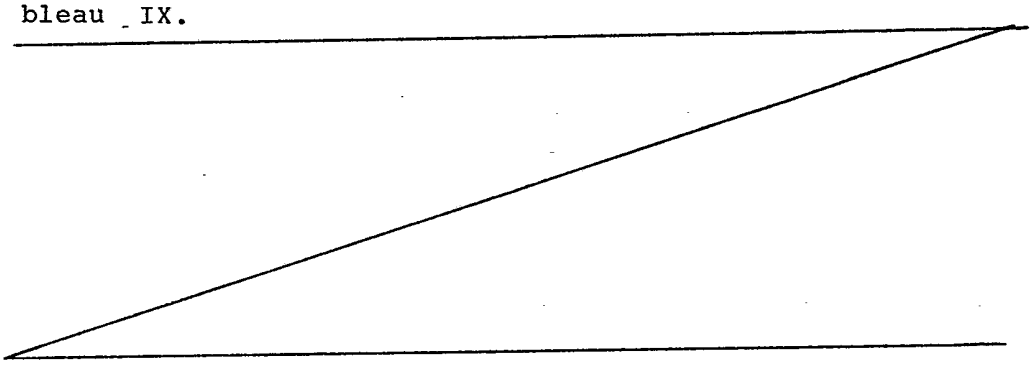
En utilisant la composition d'additif pour aliments granulaire ainsi obtenue, on effectue des essais d'extraction sur la DL-méthionine dans un suc ruminal artificiel et dans un suc caillettal artificiel et on analyse les compositions de chaque couche de granule sphérique préparé. Comme suc ruminal artificiel, utilisé dans les essais d'extraction de la DL-méthionine, on utilise un tampon phosphate de sodium 0,1 M. Par ailleurs, de l'acide chlorhydrique 0,1 N est utilisé comme suc caillettal artificiel. Chacun des essais d'extraction est effectué de la manière suivante. On plonge 5 g de granules d'additif pour aliments sphériques préparés ci-dessus dans 100 ml du suc ruminal ou caillettal artificiel placés dans un erlenmeyer de 300 ml puis on les maintient à 37°C sur un agitateur. Après agitation du mélange obtenu pendant un temps déterminé, on mesure la quantité de DL-méthionine extraite des granules dans le suc correspondant par la méthode de titrage iodométrique. Le temps d'agitation est fixé à 10 heures pour le suc ruminal artificiel et à 3 heures pour le suc caillettal artificiel.

L'analyse des compositions de chaque couche du granule sphérique est effectuée comme suit. 50 granules sphériques préparés sont coupés en deux et environ 0,5 g d'échantillon sont prélevés en utilisant une pincette dans chaque portion représentant 20 % du diamètre granulaire depuis la surface du granule et dans la portion se trouvant à l'intérieur de la première, et sont soumis à une analyse. La quantité de graisse est déterminée par la méthode de l'indice d'ester, celle du bicarbonate de calcium par la méthode d'absorption atomique et celle de la DL-méthionine par la méthode de titrage iodométrique. Les compositions, les résultats de l'essai d'extraction et les résultats

d'analyse des compositions de chaque couche dans les exemples et l'exemple comparatif sont résumés dans le tableau VIII. Les résultats d'analyse de chacune des compositions de couche sont exprimés de telle manière que les quantités des trois constituants autres que le liant donnent un total de 100, bien que le liant n'ait pas été analysé.

Exemples 26 et 27 :

Après avoir mélangé intimement dans un mélangeur à courroie du chlorhydrate de L-lysine (A) et de l'huile de palme durcie (C) dans leurs proportions respectives indiquées dans le tableau IX, des granules sphériques d'un diamètre de 3 mm sont préparés en utilisant un granulateur. 100 parties de granules sphériques obtenus et 30 parties de phosphate tricalcique sont introduites dans un appareil de revêtement fluidisant dans lequel le revêtement de granules est effectué sous fluidisation tandis que ceux-ci sont pulvérisés avec 20 parties d'huile de palme durcie. Sur les compositions d'additifs aux aliments granulaires ainsi obtenues, des essais d'extraction et l'analyse de chaque couche de granules sphériques sont effectués de la même manière que dans l'exemple 22. La quantité de chlorhydrate de L-lysine extraite est déterminée par colorimétrie à la ninhydrine. Dans les compositions, on dose le chlorhydrate de L-lysine par colorimétrie à la ninhydrine, le phosphate tricalcique par la méthode d'absorption atomique et l'huile de palme durcie par la méthode à l'indice d'ester. Les résultats sont résumés dans le tableau IX.



T A B L E A U I

Exemple et exemple comparatif		Compositions				Conditions de traitement thermique		Méthionine extraite	
		DL-méthionine (%)	Phosphate tricalcique (%)	Acide stéarique (%)	Méthyl cellulose (%)	Température (°C)	Temps (minute)	En solution neutre (%)	En solution acide (%)
Ex.	1	30	30	40	-	90	10	10	81
	2	30	30	40	-	90	60	8	80
	3	30	30	40	-	120	30	8	81
	4	20	65	13	2	90	40	7	85
	5	35	15	50	-	90	40	9	79
Ex. comp.	1	30	30	40	-	-	-	18	78
	2	30	30	40	-	150	360	2	6

2565101

T A B L E A U II

Exemple et exemple comparatif		Compositions			Conditions de traitement thermique		Chlorhydrate de L-lysine extrait	
		Chlorhydrate de L-lysine (%)	Carbonate de calcium (%)	Huile hydrogénée à 54°C (%)	Température (°C)	Temps (minute)	En solution neutre (%)	En solution acide (%)
Ex.	6	30	30	40	80	60	10	77
	7	20	40	40	80	60	9	79
Ex. comp.	3	30	30	40	-	-	18	76
	4	30	30	40	100	360	3	8

2565101

T A B L E A U III

Exemple	Compositions			Conditions de traitement thermique		Chlorhydrate de L-lysine extrait	
	Chlorhydrate de L-lysine (%)	Carbonate de calcium (%)	Cire de Candililla (%)	Température (°C)	Temps (minute)	En solution neutre (%)	En solution acide (%)
8	30	30	40	90	60	13	79

2565101

T A B L E A U IV

Exemple	Compositions			Conditions de traitement thermique		Chlorhydrate de L-lysine extrait	
	Amide nicotinique (%)	Diméthylamino cellulose (%)	Huile hydrogénée à 54°C (%)	Température (°C)	Temps (minute)	En solution neutre (%)	En solution acide (%)
9	30	30	40	80	60	11	82

2565101

T A B L E A U V

Exemple et exemple comparatif		Composition				Conditions de traitement thermique		Méthionine extraite	
		DL-méthionine (%)	Acide stéarique (%)	Polyacrylate de sodium (%)	Phosphate tricalcique (parties)	Température (°C)	Temps (minute)	En solution neutre (%)	En solution acide (%)
Ex.	10	50	50	-	10	90	60	15	85
	11	50	50	-	30	90	60	8	82
	12	50	50	-	50	90	60	3	60
	13	50	48	2	30	90	60	5	80
	14	50	50	-	30	90	5	12	88
	15	50	50	-	30	90	30	10	85
	16	50	50	-	30	90	120	7	81
	17	20	80	-	30	90	60	5	63
	18	65	35	-	30	90	60	13	92
	19	50	50	-	30	120	30	8	83
Ex. comp.	5	50	50	-	-	-	-	82	96
	6	50	50	-	-	90	60	25	27

2565101

T A B L E A U VI.

Exemple	Compositions			Conditions de traitement thermique		Chlorhydrate de L-lysine extrait	
	Chlorhydrate de L-lysine (%)	Huile hydrogénée à 54°C (%)	Carbonate de calcium (parties)	Température (°C)	Temps (minutes)	En solution neutre (%)	En solution acide (%)
20	50	50	30	100	30	5	88

2565101

T A B L E A U VII

Exemple	Compositions			Conditions de traitement thermique		Amide nicotinique extrait	
	Amide nicotinique (%)	Huile hydrogénée à 54°C (%)	Diamino cellulose (parties)	Température (°C)	Temps (minute)	En solution neutre (%)	En solution acide (%)
21	50	50	30	100	30	8	87

2565101

T A B L E A U VIII

Exemple et exemple comparatif		Compositions				DL-méthionine extraite *1)		Teneur de la couche superficielle			Teneur de la couche interne		
		A parties	C parties	Liant parties	B parties	Suc ruminal artificiel (%)	Suc caillettal artificiel (%)	A (%)	C (%)	B (%)	A (%)	C (%)	B (%)
Exemple	22	50	50	0,5	30	7	84	2	30	68	50	46	4
	23	70	30	0,5	30	8	86	4	25	69	67	24	9
	24	70	30	0,5	50	5	83	2	22	76	68	21	11
	25	50	50	0,5	7	3	70	2	81	17	49	48	3
Exemple comparatif	7	50	50	0,5	3	3	27	1	93	6	47	49	4

*1) Exprimée en % de DL-méthionine extraite par rapport à la méthionine totale.

2565101

T A B L E A U IX

Exemple	Compositions			Chlorhydrate de L-lysine extrait *1)		Teneur de la couche superficielle			Teneur de la couche interne		
	A (%)	C (%)	B (parties)	Suc ruminal artificiel (%)	Suc caillet-tal artifi-ciel (%)	A (%)	C (%)	B (%)	A (%)	C (%)	B (%)
26	40	60	30	5	81	1	67	32	38	58	4
27	70	30	30	7	83	6	59	35	68	27	5

*1) Exprimée en % de chlorhydrate de L-lysine extrait par rapport au chlorhydrate de L-lysine total.

2565101

REVENDICATIONS

1. Granule contenant une substance physiologiquement active qui comprend au moins :

(A) : une substance physiologiquement active ;

(B) : une substance qui est stable en milieu neutre, mais se désintègre ou se dissout à un pH de 3 ou moins ; et

(C) : au moins une substance choisie dans le groupe constitué des acides monocarboxyliques, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, et de leurs sels, des graisses animales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, des graisses végétales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, et des cires ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, ce granule portant une pellicule protectrice comprenant au moins les substances (B) et (C) sur sa surface.

2. Granule suivant la revendication 1, dans lequel cette pellicule protectrice a une épaisseur égale à 20 % ou moins du diamètre du granule et comprend au moins 10% en poids ou davantage de la substance(B) et 90 % en poids ou moins de la substance (C).

3. Procédé de préparation d'un granule contenant une substance physiologiquement active qui comprend au moins :

(A) : une substance physiologiquement active ;

(B) : une substance qui est stable en milieu neutre, mais se désintègre ou se dissout à un pH de 3 ou moins ; et

(C) : au moins une substance choisie dans le groupe constitué des acides monocarboxyliques, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, ayant 14 atomes de carbone ou davantage, et de leurs sels, des graisses animales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, des graisses végétales ayant un point de fusion de 40°C ou

davantage, et des cires ayant un point de fusion de 40°C ou davantage,caractérisé en ce qu'il comprend l'étape consistant à soumettre ce granule à un traitement thermique pour traiter seulement sa surface à une température plus élevée que le point de fusion de la substance (C), formant ainsi une pellicule protectrice comprenant au moins les substances (B) et (C) sur sa surface.

4. Procédé de préparation d'un granule contenant une substance physiologiquement active qui contient au moins :

(A) : une substance physiologiquement active ;

(B) : une substance qui est stable en milieu neutre, mais se désintègre ou se dissout à un pH de 3 ou moins ; et

(C) : au moins une substance choisie dans le groupe constitué des acides monocarboxyliques, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, ayant 14 atomes de carbone ou davantage, et de leurs sels, des graisses animales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, des graisses végétales ayant un point de fusion de 40°C ou davantage, et des cires ayant un point de fusion de 40°C ou davantage,caractérisé en ce qu'il comprend l'étape consistant à soumettre un granule qui a été préparé au préalable et contient au moins les substances (A) et (C) à un traitement thermique pour traiter sa surface à une température plus élevée que le point de fusion de la substance (C) en présence de la substance (B).

5. Utilisation d'un granule contenant une substance physiologiquement active suivant la revendication 1 ou 2 comme composition d'additif pour aliments.

6. Utilisation suivant la revendication 5 dans laquelle cette composition d'additif pour aliments est utilisée pour des ruminants.