



P.- 32.869

BTH.SB. 11.110/BB.8596

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 25 de agosto de 1.966, con el número 330.580

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MONSANTO COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS EN LA PREPARACION DE ALIMENTOS PARA RUMIANTES".

-----

La presente invención se refiere a alimentos o piensos para rumiantes, que comprenden componentes usuales de alimentos, incluyendo componentes que tienen efectos fisiológicos específicos, y se describen en lo sucesivo como "sustancias biológicamente activas". Más específicamente, la invención consiste en alimentos en los que las sustancias biológicamente activas están provistas de vehículos o revestimientos protectores.

Es bien sabido que muchos de los componentes biológicamente activos de los alimentos para animales realizan



las funciones a que se destinan cuando son absorbidos desde el conducto intestinal. Sin embargo, antes de alcanzar el punto de asimilación, los compuestos introducidos por vía oral están sometidos a los fluidos gástricos, que pueden tener un efecto perjudicial sobre el componente activo. También es bien conocido el revestimiento de tabletas, piladoras o gránulos que contienen los compuestos activos, con materiales que son estables bajo las condiciones ácidas reinantes en el estómago del animal.

5

La elección de una composición adecuada para revestimiento presenta importantes problemas, debido a que muchas sustancias resistentes a los medios ácidos son también estables frente a los fluidos, más neutros, del área intestinal. Entonces, los compuestos revestidos no desprenderán el componente activo en el sitio en que es necesario para obtener el mejor comportamiento. Por tanto, un objeto de la invención es proporcionar composiciones para revestimiento que son estables bajo las condiciones ácidas de los fluidos gástricos, pero que son dispersables en los fluidos intestinales.

10

15

20

Los animales rumiantes presentan problemas especiales, debido a que la microflora del rumen es tan abundante y variada que puede descomponer e inutilizar tanto a los componentes activos como a las composiciones de revestimiento. Aunque se sabe de muchas composiciones resinosas que son inertes frente a los fluidos del rumen, y estables bajo condiciones ácidas, también son estables bajo las suaves condiciones características del conducto intestinal, y por tanto no liberan al agente activo en el punto en que es necesario. Por esta razón, el desarrollo de una composi-

25

30



27

ción adecuada para revestimiento, para el componente activo de alimentos para rumiantes, ha presentado un problema complejo. Por tanto, el objeto primordial de la invención es proporcionar composiciones para revestimiento que son estables, y capaces de mantener su insolubilidad, en presencia de los fluidos tanto del rumen como gástricos, y su dispersabilidad en el fluido intestinal.

5

En el término "sustancia biológicamente activa", según se usa en esta Memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, se incluyen productos farmacéuticos, nutritivos, estimulantes, hormonas, y otras sustancias administradas a los animales o al hombre, para obtener efectos fisiológicos específicos. Estas sustancias biológicamente activas son frecuentemente componentes de las composiciones alimenticias para el animal, o se administran de otra forma a los animales o al hombre, en el tratamiento de enfermedades, infecciones, malas nutriciones y otras enfermedades. En este género de sustancias biológicamente activas se incluyen los productos nutritivos tales como aminoácidos, por ejemplo lisina, metionina, combinaciones de aminoácidos y productos análogos a los mismos, es decir, productos hidroxílicos análogos a la metionina; antibióticos, tal como penicilina G con procaína, bacitracina, estreptomycin, eritromicina, clorotetraciclina y oxitetraciclina; vitaminas tales como la vitamina A y vitamina D; sedantes tales como amital, fenobarbital, pentobarbital sódico y ácido ciclopentenilbarbitúrico; antipiréticos tales como aspirina y salicilato sódico; hormonas tales como los esteroides andrógenos, esteroides estrógenos e hidrocortisona; antihelmínticos tales como derivados de fenotiazina

10

15

20

25

30



y piperazina; agentes hipoglicémicos tales como sulfonilureas y biguanidas; enzimas tales como las amilasas, pepsina, gumasas y maltasas; y otros compuestos conocidos como útiles, tal como antiespasmódicos, hemáticos, laxantes, quimioterapéuticos, vacunas orales, agentes hiperglicémicos, insecticidas sistémicos, expectorantes y agentes promotores del crecimiento.

En la administración de muchas sustancias biológicamente activas, tal como anthelmínticos y antibióticos las nuevas composiciones para revestimiento proporcionan una función adicional. Tales sustancias pueden inhibir la función normal de la microflora del rumen, y afectarán seriamente a la salud del animal. Los revestimientos protectores aquí descritos y reivindicados evitarán el contacto de la microflora del rumen con dichos componentes activos.

Para que sean útiles en la práctica de la invención con los rumiantes, es deseable que el revestimiento protector sea tal que pase a través del rumen el máximo, por ejemplo de 80 a 90% en peso, de la sustancia o agente biológicamente activo original, y que al menos el 80 a 90% del agente que queda después de pasar el rumen sobreviva al medio gástrico, y pase al intestino. Es de la mayor importancia que en el fluido intestinal se desprenda una parte sustancial del agente biológicamente activo, Así, en esta Memoria, "útil" es un término relativo, y significa que se separa de la composición, por lixiviación debida al medio a que se somete, una cantidad menor de un máximo predeterminado de la sustancia biológicamente activa, La parte de la sustancia biológicamente activa que es lixiviada por el fluido del rumen o por el fluido gástrico, es



alterada químicamente, destruída, o inutilizada de otra forma para realizar la función a que se destina, La utilidad óptima deseada es alcanzada por la composición en la que no se destruye nada de la sustancia biológicamente activa, ni en el fluido del rumen ni en el fluido gástrico, de forma que pase a la región intestinal la máxima cantidad de agente activo.

El delicado equilibrio de solubilidades necesario es difícil de conseguir. Sin embargo, los autores de la presente invención han descubierto inesperadamente que las resinas de aminopoliámida de ciertas características estructurales proporcionan los efectos requeridos para restringir la solubilidad en las áreas en que la microflora del rumen o la acidez natural del fluido gástrico inutilizaría a las sustancias biológicamente activas, pero desprendiendo a dichas sustancias en el conducto intestinal donde las sustancias biológicamente activas serán absorbidas como parte del proceso natural de asimilación.

La expresión "resina de aminopoliámida" identifica a un género de resinas de poliámida que contienen una cantidad sustancial de grupos amino sin reaccionar. Las resinas usadas según la presente invención se preparan condensando poliaminas, ácidos policarboxílicos, ácidos monocarboxílicos, monoaminas y aminoácidos, elegidos y dosificados de tal forma que las resinas consisten de forma sustancialmente total en grupos amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{(-C-N-)} \end{matrix}$ , átomos de nitrógeno amínico y grupos hidrocarburo, sumando 100 los tantos por ciento en peso de estos tres componentes, en todos los casos. Estas composiciones resinosas, para que sean útiles en la práctica de la invención, contendrán de 83 a



87,5% en peso de restos hidrocarburo, de 1 a 4,2% en peso de nitrógeno amínico, y el resto de grupos amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{C}-\text{N}-) \end{matrix}$ .

Las composiciones de las presentes resinas se indican claramente en el dibujo, en el que las figuras 1 y 2 son diagramas ternarios que ilustran el intervalo de relaciones en peso entre los componentes de la resina. En la parte sombreada de la figura 2 se incluyen las aminopoliamidas útiles en la práctica de la invención. La figura 1 es un aumento de una parte del área sombreada de la figura 2. Las aminopoliamidas preferidas de la presente invención tienen composiciones dentro del área ABCDE de la figura 1.

Las resinas de poliamida descritas, que contienen radicales amino libres, son polímeros de condensación preparados por interreacción de poliaminas y átomos policarboxílicos, en la cual reacción de condensación se pueden incluir como reaccionantes una amina monofuncional y un ácido carboxílico, para proporcionar grupos de terminación de cadena, con lo que se pueden controlar el peso molecular y otras propiedades. Entre las aminas monofuncionales útiles se incluyen la octadecilamina, dodeciletilamina, laurilamina, bencilamina, isooctilamina, n-butilamina, y otras alcoholaminas de hasta 22 átomos de carbono, o mezclas de ellas. Entre los ácidos monocarboxílicos útiles se incluyen el ácido oleico, ácido benzoico, ácido abiético, ácido pimárico, ácido palmítico, ácido hipogeico, ácido caproico, ácido butírico, ácido behénico, y otros ácidos saturados o insaturados, de hasta 22 átomos de carbono, o mezclas de ellos. Dado que la preparación implica a menudo un calentamiento a temperaturas mayores que los puntos de



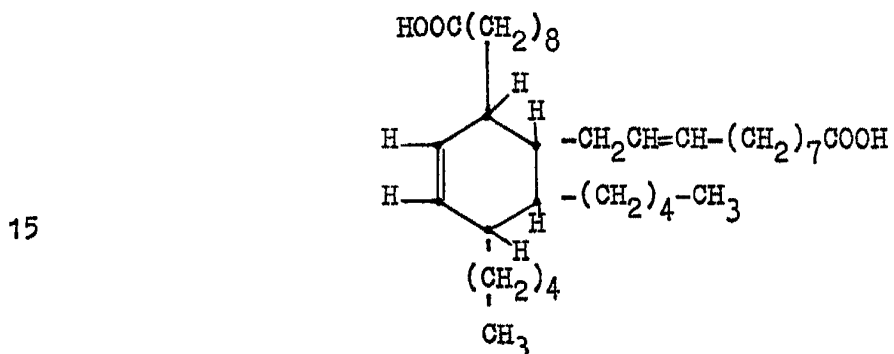
ebullición de algunas de las monoaminas y ácidos monocarboxílicos de menor peso molecular, generalmente son más utilizables los de pesos mayores. Se dispone fácilmente de los ácidos útiles, en forma de mezclas derivadas de la saponificación de aceites animales y vegetales. Las aminas o mezclas de las aminas se pueden obtener de los ácidos, por amidación seguida por hidrogenación.

Las polimerizaciones se efectúan de forma que proporcionen la reacción sustancialmente total de los grupos carboxilo con los grupos amino. Dado que todas las presentes resinas contienen grupos amino sin reaccionar, en proporciones sustanciales, es evidente que sustancialmente todos los grupos carboxilo se convierten en grupos amida. Se pueden preparar compuestos útiles condensando solo diaminas y ácidos dicarboxílicos. Con un exceso de la diamina para tener los grupos amino sin reaccionar que son requisito del polímero, la reacción se detiene cuando todos los grupos carboxilo se han convertido en grupos amida. El uso de un exceso sustancial de diamina proporciona el número deseado de grupos amino sin reaccionar, actuando la diamina como grupo terminal en las cadenas polímeras. En la preparación de estos polímeros, se hacen reaccionar diaminas con ácidos dicarboxílicos, tales como ácido succínico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido tetrapropenilsuccínico, ácido acelaico, ácido subérico, ácido pimélico, ácido adípico, ácido brásico, ácido roccélico, ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico, ácido oxi-bis-propiónico, ácido oxálico, ácido benceno-1,4-bis-acético, N,N-bis(carboxietil)metilamina, ácido octadecano-1,4-dicarboxílico, ácido homoftálico, ácido isoftálico y ácido tereftálico.



27

Para proporcionar en los polímeros un tanto por ciento elevado de restos hidrocarburo, se pueden usar los ácidos dicarboxílicos de mayor peso molecular. Se pueden preparar ácidos dicarboxílicos útiles de peso molecular muy alto polimerizando ácidos carboxílicos insaturados (tales como ácido linoleico) o mezclas de ellos, formando preferiblemente ácidos dímeros o trímeros. De algunos de estos ácidos polímeros se dispone en el comercio, en forma de "ácidos dímeros", que son primordialmente el dímero del ácido linoleico, del que se cree que tiene la estructura:



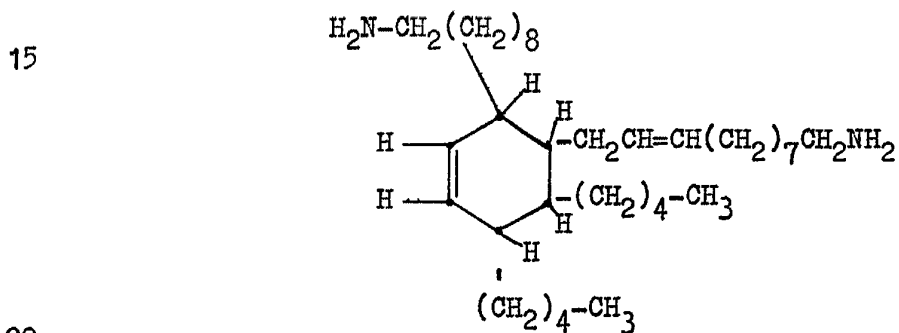
Este ácido dicarboxílico se puede hidrogenar para preparar el ácido saturado correspondiente. Otros ácidos carboxílicos adecuados de alto peso molecular son los 'ácidos resínicos, y especialmente el ácido resínico dimerizado, que es el dímero del ácido abiético y, por tanto, es un ácido dicarboxílico.

Entre las poliaminas útiles para la práctica de la invención se incluyen: dietiléntriamina, trietiléntetramina, imino-bis-isopropilamina, N-metilimino-bis-isopropilamina, tetraetilénpentamina, imino-bis-propilamina, N-octilimino-bis-propilamina, N-octadecilimino-bis-propilamina, etiléndiamina, 1,4-butanodiamina, hexametiléndiamina, oxi-bis-propilamina, tio-bis-propilamina, N-dodecilet-

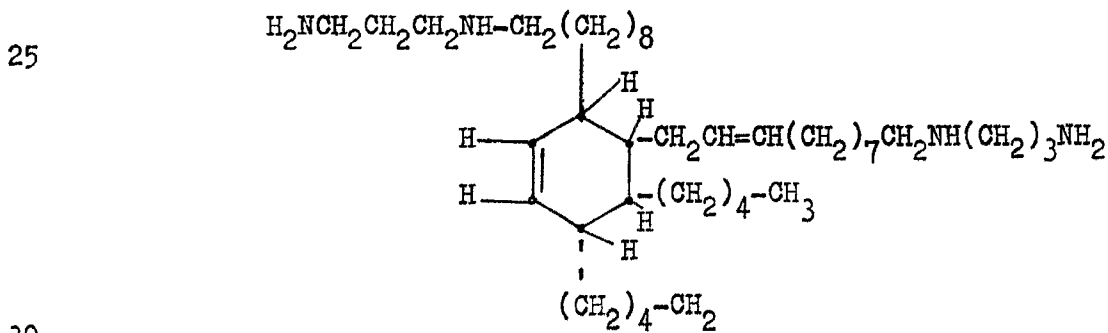


léndiamina, N-octadecil-1,3-propanodiamina, bis-hexametilen-  
 diamina, N,N'-bis-3-aminopropil-1,4-xililéndiamina, 2-metil-  
 4-amino-metilheptametiléndiamina, 1,4-xililéndiamina, 1,2-  
 xililéndiamina, 1,3-xililéndiamina, N,N-cimetil-1,3-propa-  
 nodiamina, 1,3-propiléndiamina, tetraetiléndiamina, N,N'q  
 bis-(3-aminopropil)hexametiléndiamina, N-(3-aminopropil)-  
 dimeetilamina, 2-metil-4-aminometilheptametiléndiamina,  
 N,N-bis-(3-aminopropil)-1,4-xiléndiamina, 9(10)-aminome-  
 tilestearilamina, N,N'-bis(3-aminopropil)estearilamina,  
 4-amino-metilheptametiléndiamina, N-aminoetilpiperazina,  
 1,2,3-tris(3-aminopropiloxi)propano.

Las diaminas dimeras se pueden preparar por ami-  
 dación del ácido dímero e hidrogenación a diamina:



Se pueden preparar poliaminas de mayor peso mo-  
 lecular por cianoetilación de la "diamina dímera", forman-  
 do compuestos de estructura:







reacción con las poliaminas. En este caso se desprende HCl en vez del agua desprendida por los varios métodos antes descritos. También se pueden preparar los mismos polímeros condensando poliaminas con ésteres, particularmente los ésteres metílicos y etílicos de los ácidos dicarboxílicos, en cuyo caso se desprenden alcoholes durante la reacción.

En las reacciones de poliaminas que tienen más de 2 grupos amino con ácidos dicarboxílicos, cloruros de ácidos dicarboxílicos o ésteres de ácidos dicarboxílicos, se forman polímeros de cadena ramificada, pero éstos son útiles en la práctica de la invención siempre que los restos amina, amida e hidrocarburo estén dentro de los límites prescritos. Análogamente, la diamina se puede condensar con ácidos carboxílicos, cloruros de ácido o ésteres de los mismos, que tengan más de dos funciones, tal como ácido butano-tetracarboxílico, trimelitato de trimetilo, ácido aconítico, trímeros de ácido linoleico, y los cloruros de ácido del ácido cítrico, proporcionando polímeros de cadena ramificada que son útiles en la práctica de la invención, si los restos componentes son según se han descritos antes.

Los reaccionantes pueden contener heteroátomos tales como oxígeno y azufre, y estos se consideran como parte del resto, que generalmente es hidrocarburo. Así, entre los ácidos dicarboxílicos útiles se incluyen, por ejemplo, el ácido oxi-bis-propiónico y el ácido tio-bis-oleico. Análogamente, el heteroátomo puede estar en el resto hidrocarbonado de la diamina, por ejemplo tal como en la 3-oxa-pentilén-1,5-diamina, y sulfuro de bis(amino-lau-

27 SEP. 1964

riilo).

De estas maneras, la poliamida se puede hacer a la medida, para que tenga las propiedades de dispersabilidad requeridas para las composiciones para revestimiento de la presente invención. Dosificando los reaccionantes de forma que proporcionen las proporciones requeridas de restos de nitrógeno amínico, amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{(-C-N=)} \end{matrix}$  e hidrocarburo, y calentando para efectuar la polimerización, se puede preparar una resina que resista a la acción de la microflora del rumen y a la acidez gástrica, pero que sea todavía dispersable en los fluídos intestinales. Para efectuar la polimerización se pueden cargar todos los reaccionantes inicialmente, o se pueden añadir sucesivamente. Si los reactivos se cargan en las cantidades requeridas para proporcionar el contenido requerido de los tres restos, la polimerización transcurrirá por calentamiento hasta un estado de fluidez. En muchos casos los polímeros solidifican por enfriamiento, pero en el caso de que sean líquidos pegajosos o viscosos, estas propiedades aparentemente indeseables se pueden evitar por el método de formulación.

#### Preparación de resinas

En un matraz provisto de termómetro, embudo de adición, agitador y una columna Vigreux de 25,4 cm, con cabeza de destilación en la parte superior, se cargaron 58,4 g. (0,100 moles) de ácido dímero (véase Nota 1 de la Tabla 1) que contenía trazas de agente antiespumante. El contenido del recipiente se calentó a aproximadamente 100°C, y se barrió tres veces con nitrógeno, haciendo el vacío entre cada barrido, con un aspirador o trompa de agua. Se añadió metilimino-bis-propilamina (0,100 moles) lo más rápidamente



5 posible, a la mezcla de reacción bien agitada. La temperatura se elevó a 135°C, y se mantuvo a 135-140°C durante 1 hora. Luego se elevó la temperatura de reacción a 200°C, y se mantuvo en ese valor durante 5 horas, manteniendo la presión a 35 mm de vacío después de la primera hora. El destilado acuoso (4,0 ml), que se recogió en el receptor y un purgador o colector con hielo, requirió 6,0 ml de ácido clorhídrico 0,5N para ser neutralizado. El producto después de enfriar hasta la temperatura ambiente, fué una resina elastómera rígida con un índice de amina igual a 87,0 y un índice de ácido igual a 3,5.

10 Se prepararon otras numerosas resinas de aminopoliamida, según la forma general del método anterior. En la tabla siguiente se muestran diversas combinaciones de reaccionantes, y proporciones de los mismos, usados para proporcionar polímeros que tienen la combinación necesaria de restos de nitrógeno amínico, amida e hidrocarburo. En la tabla se ilustra también la preparación de algunos compuestos con contenidos de nitrógeno amínico, hidrocarburo y amida que están fuera de los límites descritos por el tanto por ciento en peso, o que se indican en el diagrama ternario (figura 2) del dibujo. En la tabla, las proporciones de los reaccionantes se expresan como equivalentes mo-  
lares.

25

30

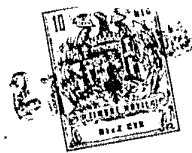


Tabla 1

Resinas de poliamida que contienen amina

<u>Resina nº</u>	<u>Reaccionantes</u>	<u>Equivalentes</u>
1	Acido dímero (1) Dietiléntriamina Acido oleico	2,020 3,135 0,150
2	Acido dímero (2) Dietiléntriamina Acido oleico	1,220 2,085 0,230
3	Acido dímero (2) Dietiléntriamina	1,000 1,500
4	Acido dímero (2) Dietiléntriamina Etiléndiamina Acido oleico	1,000 1,290 0,290 0,150
5	Acido dímero (2) Dietiléntriamina Etiléndiamina Acido oleico	1,000 0,435 0,860 0,150
6	Acido dímero (1) Dietiléntriamina Acido oleico	1,000 1,500 0,003
7	Acido isoftálico Tetramina dímera (7) Acido oleico	0,500 2,000 0,050
8	Acido dímero (2) Dietiléntriamina Estearilamina	0,550 0,750 0,100
9	Acido dímero (2) Metilimino-bis-propilamina Acido oleico	0,155 0,255 0,022
10	Acido acelaico Tetramina dímera (7) Acido oleico	0,200 0,480 0,040
11	Acido dímero (1) Metilimino-bis-propilamina	0,200 0,300
12	Acido dímero (2) Imino-bis-propilamina Acido oleico	0,258 0,460 0,037
13	Acido dímero (2) Etiléndiamina Dietiléntriamina Acido oleico	0,500 0,290 0,335 0,075



27 SEP

<u>Resina nº</u>	<u>Reaccionantes</u>	<u>Equivalentes</u>
14	Acido dímero (1) Dietiléntriamina Trietiléntetramina Acido oleico	0,500 0,570 0,572 0,100
15	Acido dímero (1) Dietiléntriamina Trietiléntriamina Acido oleico	0,500 0,735 0,286 0,100
16	Acido dímero (1) Dietiléntriamina Tetramina dímera (7) Acido oleico	0,400 0,600 0,200 0,100
17	Acido dímero (1) Acido acelaico Dietiléntriamina Hexametiléndiamina Acido oleico	0,400 0,100 0,810 0,060 0,100
18	Acido dímero (2) Resina dimerizada (5) Dietiléntriamina	0,201 0,159 0,540
19	Acido dímero (2) Resina dimerizada Dietiléntriamina Acido oleico	0,380 0,106 0,771 0,028
20	Acido dímero (1) Dietiléntriamina Tetramina dímera (7) Acido oleico	0,150 0,150 0,200 0,050
21	Acido dímero (1) Acido acelaico Dietiléntriamina Tetramina dímera (7)	0,1333 0,0667 0,070 0,440
22	Acido dímero (1) Acido acelaico Etiléndiamina Dietiléntriamina Acido pelargónico	0,253 0,080 0,213 0,281 0,0667
23 Aci	Acido trímero (4) Etiléndiamina	0,300 0,600
24	Acido dímero (2) Resina dimerizada (5) Dietiléntriamina	0,271 0,106 0,567
25	Acido dímero (2) Resina dimerizada (5) Dietiléntriamina	0,201 0,159 0,596



<u>Resina nº</u>	<u>Reaccionantes</u>	<u>Equivalentes</u>
26	Acido isoftálico Etiléndiamina Tetramina dímica (7) Acido benzoico	0,267 0,100 0,233 0,067
27	Acido dímero (1) Trietiléntetramina Tetramina dímica (7) Acido oleico	0,200 0,399 0,227 0,067
28	Acido dímero (1) Acido acelaico Dietiléntriamina Hexametiléndiamina Acido pelargónico Acido oleico	0,400 0,100 0,600 0,200 0,040 0,020
29	Acido dímero (1) Acido acelaico Dietiléntriamina Hexametiléndiamina	0,452 0,080 0,843 0,108
30	Acido dímero (1) Trietiléntetramina Tetraetilénpentamina Tetramina dímica (7) Acido oleico	0,2667 0,200 0,325 0,328 0,0333
31	Acido dímero (1) Dietiléntriamina Trietiléntetramina Tetramina dímica (7) Acido oleico	0,258 0,117 0,488 0,104 0,0333
32	Acido dímero (1) Acido acelaico Dietiléntriamina Trietiléntetramina Tetramina dímica (7)	0,350 0,050 0,378 0,448 0,056
33	Acido dímero (3) Dietiléntriamina Duomeen T (8)	0,400 0,600 0,080
34	Acido dímero (3) Acido acelaico Duomeen CS (9) Acido pelargónico	0,160 0,160 0,800 0,040
35	Acido Dímero (3) Trietiléntetramina Diamina dímica (6) Acido oleico	0,400 0,936 0,0328 0,050



<u>Resina nº</u>	<u>Reaccionantes</u>	<u>Equivalentes</u>
36	Acido Dímero (3) Dietiléntriamina Tetraetilénpentamina Duomeen CS (9) Acido oleico	0,320 0,090 0,5435 0,300 0,040
37	Acido dímero (3) Acido acelaico Trietiléntetramina Duomeen CS (9) Acido oleico	0,1616 0,212 0,3468 0,532 0,0317
38	Acido dímero (3) Acido acelaico Dietiléntriamina Tetraetilénpentamina Acido oleico	0,340 0,060 0,600 0,1665 0,030
39	Acido dímero (3) Acido acelaico Dietiléntriamina	0,440 0,040 0,840
40	Acido dímero (3) Acido acelaico Dietiléntriamina Acido oleico	0,343 0,1234 0,798 0,0667
41	Acido dímero (1) Dietiléntriamina Trietiléntetramina Tetramina dímera (7) Acido oleico	0,2666 0,180 0,416 0,1066 0,0667
42 <sup>(14)</sup>	Cloruro de oxalilo Diamina dímera (6) Tetraetilénpentamina	0,466 0,400 0,335
43 <sup>(14)</sup>	Cloruro de dicarbonilo C <sub>20</sub> (11) N,N-bis-3-aminopropildodécilamina Cloruro de palmitoilo	0,600 1,050 0,100
44	Acido dímero hidrogenado (10) Acido ciclohexano-1,4-dicarboxílico 2-metil-4-aminometilhepta- metiléndiamina (12) Acido abiético	0,400 0,200 1,050 0,100
45	Acido dímero Acido tio-bis-propiónico Bis-hexametiléntriamina 1,4-bis-aminometilbenceno Acido m-tolúico	0,400 0,200 0,750 0,100 0,100



<u>Resina nº</u>	<u>Reaccionantes</u>	<u>Equivalentes</u>
46	Acido oxi-bis-propiónico	0,050
	Diamina dímera (6)	0,500
	N,N-bis(carbometoxietil) metilamina	0,500 <sup>(13)</sup>
	Dodeciletilamina	0,100
5 47	Metilcarbometoxietiloocta- decilamina	0,100 <sup>(13)</sup>
	N,N'-bis-3-aminopropil- 1,4-xililendiamina	1,000
	Acido dímero (3)	0,400

Notas de la Tabla 1

10 (1) Acidos grasos insaturados polimerizados del comercio, consistentes primordialmente en ácido linoleico, y conteniendo 95% de dímeros, 4% de trímeros y 1% de monómeros; equivalente neutro medio igual a 292.

15 (2) Acidos grasos insaturados polimerizados del comercio, consistentes primordialmente en ácido linoleico, y conteniendo 75% de dímeros, 22% de trímeros y 3% de monómeros; equivalente neutro medio igual a 295.

(3) Composición tal como la descrita en la Nota 1, salvo en que se añade 2,9% de ácido oleico.

20 (4) Trímero comercial de ácidos grasos insaturados C<sub>18</sub>.

(5) Resina polimerizada comercial que contiene 40% de ácido resínico dimerizado y 20% de ácidos resínicos monómeros.

25 (6) Diamina preparada a partir de la composición de la Nota 1; peso equivalente igual a 290.

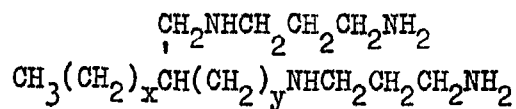
(7) Tetramina preparada por hidrogenación de la diamina dímera bis-cianoetilada; peso equivalente igual a 180.

30 (8) N-(alfa-aminopropil)-sebo-amina; equivalente neutro igual a 173.



278

(9) Poliamina de estructura:



donde  $x + y = 16$

5 (10) Composición preparada por hidrogenación del doble enlace de la composición de la nota 1.

(11) Cloruro de ácido preparado a partir de un ácido dicarboxílico  $C_{20}$ , cuyo constituyente principal es un ácido alfa, omega-dicarboxílico lineal.

10 (12) Obtenido por hidrogenación del trímero de acrilonitrilo.

(13) En forma de ácido dicarboxílico

(14) Preparado usando una técnica de polimerización interfacial.

15 Se ensayaron las anteriores poliamidas, para determinar su dispersabilidad en fluidos intestinales, gástricos y del rumen. Unas muestras de las poliamidas se sumergieron en los fluidos, y se midió la pérdida en peso de las resinas. En la tabla siguiente se muestra la dispersabilidad observada en los polímeros después de 24 horas

20 en los fluidos del rumen, 1 hora en los fluidos gástricos y 16 horas en los fluidos intestinales. Estos periodos de tiempo simulan la retención de los polímeros ingeridos en los sistemas digestivos de los rumiantes. En la tabla se

25 usa la letra D para indicar dispersabilidad, y la letra N para indicar no dispersabilidad de las resinas en los fluidos del cuerpo. La dispersabilidad o no dispersabilidad corresponde a la pérdida de peso de las resinas, resultante de su dispersión cuando se sumergen en los fluidos durante

30 los periodos de tiempo antes especificados. Respecto a



los fluidos del rumen y gástricos, la D designa una pérdida de peso de la resina de al menos 10%, y la N designa una pérdida de peso menor de 10%. Análogamente, respecto al fluido intestinal, la D designa una pérdida de al menos el 50% del peso de las resinas sumergidas, y la N designa una pérdida de peso menor.

El carácter crítico de las composiciones resinosas se aprecia fácilmente por referencia a la tabla. Se observará que las resinas nº 5, 10, 13, 20, 21, 22, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38 y 40, que tienen composiciones fuera de los límites antes descritos, son no dispersables (N) en el fluido intestinal, o dispersables (D) en el fluido gástrico. Así, estas resinas no se pudieron usar para transportar sustancias biológicamente activas a través de los fluidos del rumen y gástricos y desprenderlas para su asimilación en el intestino. En contraste, todas las resinas de la invención son dispersables (D) en el fluido intestinal, y no dispersables (N) en los fluidos del rumen y gástricos.

20



Tabla 2

Composición y dispersabilidad de aminopoliamidas

<u>Resina nº</u>	<u>Composición, %</u>			<u>Dispersabilidad</u>		
	<u>Hidrocarburo</u>	<u>Amida</u>	<u>Amina</u>	<u>Intestinal</u>	<u>Gástrica</u>	<u>Rumen</u>
1	84,95	13,15	1,90	D	N	N
2	84,67	13,16	2,17	D	N	N
3	84,91	12,97	2,12	D	N	N
4	85,08	13,30	1,62	D	N	N
5	85,61	13,83	0,56	N	N	N
6	84,73	13,15	2,12	D	N	N
7	86,43	10,72	2,85	D	N	N
8	86,60	11,20	2,20	D	N	N
9	85,73	12,48	1,79	D	N	N
10	87,54	9,40	3,06	N	N	N
11	85,59	12,42	2,20	D	N	N
12	85,14	12,48	2,38	D	N	N
13	85,43	13,58	0,99	N	N	N
14	83,63	12,66	3,71	D	N	N
15	84,10	12,94	2,96	D	N	N
16	86,69	11,12	2,19	D	N	N
17	83,11	14,73	2,16	D	N	N
18	87,01	11,08	1,91	D	N	N
19	85,50	12,47	2,03	D	N	N
20	88,68	9,10	2,22	N	N	N
21	89,34	7,09	3,57	N	N	N
22	81,65	17,05	1,30	N	N	N
23	84,35	13,02	2,65	D	N	N
24	85,85	12,22	1,93	D	N	N
25	86,08	11,56	2,36	D	N	N
26	83,85	13,16	2,99	D	N	N



<u>Resina nº</u>	<u>Composición, %</u>			<u>Dispersabilidad</u>		
	<u>Hidrocarburo</u>	<u>Amida</u>	<u>Amina</u>	<u>Intestinal</u>	<u>Gastrica</u>	<u>Rumen</u>
27	86,97	9,07	3,96	D	N	N
28	82,70	15,60	1,70	N	D	N
29	82,48	13,95	3,57	D	D	N
30	87,11	8,06	4,83	N	N	N
31	84,73	10,40	4,87	D	D	N
32	82,75	12,40	4,85	D	D	N
33	85,32	11,95	2,73	D	N	N
34	85,73	9,90	4,37	N	D	N
35	84,01	11,60	4,39	D	D	N
36	84,70	10,40	4,90	N	D	N
37	82,57	12,40	4,73	N	D	N
38	82,50	13,95	3,55	D	D	n
39	83,09	13,60	3,31	D	D	N
40	82,10	15,40	2,50	D	D	N
41	85,07	10,98	3,95	D	N	N
42	83,35	14,0	2,65	D	N	N
43	84,08	13,7	2,22	D	N	N
44	83,43	14,25	2,32	D	N	N
45	83,54	14,75	1,71	D	N	N
46	84,67	13,50	1,83	D	N	N
47	85,97	10,50	3,53	D	N	N

PREPARACION DE COMPOSICIONES BIOLOGICAMENTE ACTIVAS

Ejemplo 1

Se mezclaron 80 g de la resina nº 3, antes descrita, con 320 g de penicilina g con procaina, en un molino de dos rodillos, a 60°C. El producto resultante se separó en forma de hoja de 6,4 mm de espesor, y se cortó en tiras de aproximadamente 12,7 mm de anchura. Las tiras se

27 SEP.



introdujeron en un molino de extrusión con boquilla circular. El producto se estiró hasta un diámetro de 1,5 a 2 mm. Después de enfriar se cortó en trozos de 1,5 a 2 mm de longitud, usando un cortador rotatorio.

5

#### Ejemplo 2

Se mezcló una muestra de 40 g de la sal cálcica del análogo hidroxilado de la metionina (con un radical hidroxilo reemplazando al grupo amino) con 10 g de la resina nº 6. La resina se convirtió en partículas de 1,5 a 2,0 mm de diámetro por 1,5 a 2,0 mm de longitud, para su uso como suplemento de alimento de animales.

10

#### Ejemplo 3

Se mezclaron en un molino de rodillos, a de 60 a 66°C, cinco tandas independientes de 800 g de penicilina G con procaína, con 200 g de resina nº 6. El producto se separó en forma de hoja de 6,4 mm de espesor, y se cortó en cuadrados de 51 a 76 mm. El producto plástico se enfrió sobre dióxido de carbono sólido, y se molió. Las partículas mayores se volvieron a moler, y la totalidad del producto tenía la siguiente distribución de tamaños:

15

20

730 g retenidos en tamiz de 1410 micras de abertura  
2450 g entre 1410 y 707 micras  
1996 g de finos que pasan por el tamiz de 707 micras

El producto de 1410 a 707 micras tenía un tamaño adecuado para ser añadido a composiciones alimenticias.

25

#### Ejemplo 4

En un molino de rodillos calientes se mezclaron la sal de amonio cuaternario de oxitetraciclina (5,55 g) y 1,78 g de resina nº 3. El producto frío, frágil, se molió y tamizó de la siguiente forma:

30



A: mayor de 1 mm	0,6	g
B: de 1 mm a 841 micras	2,05	g
C: de 841 a 420 micras	1,85	g
D: de 420 a 300 micras	0,45	g
E: menor de 300 micras	1,05	g

5 Los tamaños B y C fueron adecuados para ensayos en suplementos alimenticios.

#### Ejemplo 5

10 Se mezcló una solución de 1,5 g de resina nº 3, en 6,5 ml de tetrahidrofurano, con 28,5 g de harina de soja. El tetrahidrofurano disolvente se separó por agitación de la mezcla al tiempo que pasaba una corriente de aire a través de la mezcla. El producto resultante fué una mezcla de gránulos o agregados, con una matriz de resina uniformemente dispersada.

#### Ejemplo 6

15 Se molió resina nº 6 con 4 partes en peso de una mezcla enzimática de amilasa, proteasa y hemicelulosa, en un molino de rodillos, y se separó en forma de hoja de aproximadamente 2 mm, y se cortó en cubos. El producto resultante se mezcló con un alimento preparado para ganado, incluyendo forraje celulósico. Así se formó una dieta uniforme enriquecida en enzimas.

#### Ejemplo 7

25 Se prepararon enzimas revestidas útiles mezclando una preparación de amilasa pura con una carga inerte, y agitando luego la mezcla en una masa fundida de resina nº 3. Así se prepararon las siguientes composiciones biológicamente activas útiles:

<u>Vehículo</u>	<u>Resina, g</u>	<u>Enzima, g</u>	<u>Unidades de enzima por mg de preparación</u>
meta-silicato cálcico	4,0	225	7,2
Talco	7,0	300	6,4
Arcilla	7,0	300	6,4
Oxido de magnesio	7,0	300	6,4



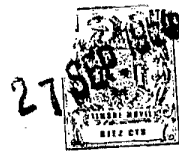
### Ejemplo 8

Se prepararon en varias tandas 10 kg de proteína de soja revestida con resina. En cada tanda se trataron 1250 g de harina de soja del comercio con 669 g de resina nº 6, disueltos en 375 ml de cloruro de metileno. El disolvente se evaporó por secado al aire, formando una capa protectora de resina sobre las partículas de proteína. La adición de esta composición resinosa a un alimento para ganado proporcionó una dieta enriquecida en proteínas.

### Ejemplo 9

Una mezcla de 160 g de penicilina G con procaína y 40 g de resina nº 3 se molió a 60°C, y se separó en forma de hoja de 3,2 mm. Se cortó en un molino en tiras de 6,4 mm, que se dejaron enfriar, formando una composición frágil. Se molieron en un molino Wiley, y se tamizaron las partículas resultantes, produciendo 74,5 g de partículas de 1 mm a 841 micras. Se volvieron a tratar en rodillos los 122 g de finos, y se volvieron a moler, produciendo una cantidad adicional de partículas de 1 mm a 841 micras.

Las muy útiles composiciones de la presente invención, que implican la combinación de un ingrediente activo y una resina protectora de amino-poliámidas, se pueden fabricar por otros medios distintos de los indicados. Se pueden preparar granulaciones de los constituyentes activos, con o sin adición de ingredientes de formulación, y revestir con composiciones de amino-poliámidas por técnicas usuales de revestimiento en bandeja, o usando técnicas de suspensión en aire. Los productos revestidos de la invención se pueden obtener también usando técnicas de encapsulación electrostática, encapsulación centrífuga o secado por pul-



verización. Entre las formas revestidas se pueden incluir polvos, gránulos, capsulas, gotas, píldoras, tabletas, granos, u otras formas de píldoras. El término "revestimiento" se usa aquí en su sentido más general, e incluye  
5 revestimientos individuales para partículas discretas, así como vehículos y aglutinantes protectores, que tienen a los componentes activos distribuidos en ellos.

Los métodos y composiciones antes descritos pueden implicar considerables variaciones del contenido de agente biológicamente activo y de vehículo protector. Cuando se han de proteger partículas discretas o tabletas relativamente grandes de los componentes biológicamente activos, el revestimiento protector puede ser tan poco como 2 partes en peso de resina con 98 partes del componente activo. Con frecuencia se requieren revestimientos de mayor magnitud, por ejemplo de hasta 25 partes en peso de resina con 75 partes de los agentes activos. También se pueden usar mayores proporciones de resinas, especialmente cuando las partículas del componente biológicamente activo son pequeñas partículas discretas, o semilíquidos. En el último caso, la resina puede estar presente en cantidad de 95 partes en peso por 5 partes del componente activo, formando la resina una matriz en la que se incrustan o suspenden las partículas o glóbulos del componente activo.

El componente biológicamente activo se puede usar solo o en combinación con otros agentes descritos. Además, en algunos casos una combinación de compuestos resinosos proporciona efectos beneficiosos, que no se consiguen con una resina individual. Además, la resina y agente biológicamente activo se pueden incorporar con otros componentes,



incluyendo, por ejemplo, cargas inertes tales como arcillas, sílice, vermiculita y bentonita; agentes tensoactivos; plastificantes, agentes dispersantes, antioxidantes, aglutinantes, adhesivos y diluyentes.

5

#### Ejemplo 10

Para demostrar la resistencia de los revestimientos protectores sobre penicilina G con procaína (Ejemplo 9) frente a los efectos de los fluidos del rumen, fluidos gástricos y fluido intestinal, se suspendió en los fluidos, a 39°C, una serie de bolsas de nylon que contenían partículas revestidas.

Para simular el paso de las partículas a través de un animal rumiante, primero se incubaron las bolsas durante 24 horas en el fluido del rumen, se mantuvieron en el fluido gástrico durante 1 hora, y finalmente se incubaron en el fluido intestinal durante periodos de 1 a 6 horas. Se midió la cantidad de penicilina desprendida en los fluidos de incubación, que se indica en la tabla siguiente:

Preparación Nº	Resina nº	Fluido del rumen: % de	Fluido intestinal: % de	
		penicilina recuperada 24 horas	1 hora	6 horas
I	3	8,6	11,9	50,2
II	3	15,8	24,5	38,8
III	6	14,0	22,3	43,7
IV	6	13,2	16,6	46,7
V	19	7,2	23,4	50,8
VI	24	9,9	11,2	14,8

Quando la penicilina G con procaína sin vehículo protector se incubó en fluido del rumen durante 24 horas, se destruyeron totalmente las propiedades antibióticas.

27 SEP 1954

Estos ensayos muestran que se lixivian cantidades relativamente pequeñas de penicilina G con procaína, de las composiciones revestidas, en una composición normal de rumen y con un tiempo de retención de 24 horas. La sub-  
5 siguiente acción del fluido intestinal extrae cantidades sustanciales de penicilina con procaína en de 1 a 6 horas. Otros componentes de la alimentación biológicamente activos, que sean destruidos o pierdan de otra forma su eficacia en presencia de la microflora del rumen, pueden ser  
10 estabilizados o protegidos revistiéndolos con las resinas de aminopoliamida descritas, antes de incorporarlos en composiciones alimenticias.

Entre los alimentos útiles para animales rumiantes se pueden incluir muchas de una amplia variedad de composiciones nutritivas que no son afectadas de forma perjudicial por la acción del rumen. Muchos de estos componentes alimenticios obtienen beneficios de la microflora del rumen, y para algunos son esenciales las reacciones dentro del rumen, para que haya una digestión y asimilación adecuadas.  
15  
20

Un componente usual de los alimentos para rumiantes es el componente forraje celulósico. Con la expresión "forraje celulósico" se pretende aludir a cualquier componente nutritivo que contenga al menos 5% de fibra. La fibra es principalmente celulosa, que también puede contener lignina químicamente unida a la misma. Entre los alimentos típicos que contienen fibra se incluyen el heno, paja, cáscaras de semilla de algodón, desecho de molienda de algodón, pulpa de remolacha, ensilaje, mazorcas de maíz molidas  
25  
30 tallos de grano, avena, cebada, salvado de cereales, y resi-



5 duos intermedios de cereales. En los alimentos equilibra-  
dos para rumiantes hay uno o más de estos componentes de  
forraje celulósico, incluyéndose al menos 2% en peso, aun-  
que se puede usar tanto como 60% ó más. Sin embargo, en  
algunas áreas se alimenta el ganado con dietas consisten-  
tes en grandes proporciones de cebada y/o avena, o en forma  
sustancialmente total con estos cereales que tienen mucha  
fibra.

10 Los alimentos para rumiantes pueden contener acei-  
tes naturales, incluyendo grasas animales tales como sebo  
de vacuno, o sebo de cordero; aceites de pescado, inclu-  
yendo aceite de anguila, de arenque, de sáballo, de atún y  
de salmón, y aceite de ballena. Los aceites vegetales tie-  
nen generalmente mayor contenido de ácidos insaturados su-  
periores, y por tanto son generalmente líquidos, por ejem-  
plo el aceite de soja, aceite de girasol, aceite de oliva  
aceite de alazor, aceite de grano, aceite de cacahuetes,  
aceite de semilla de algodón, aceite de arroz, aceite de  
mijo, aceite de yema de trigo y aceite de palma. En el ali-  
mento se puede incluir cualquiera de ellos.

20 Un componente opcional de los alimentos para ani-  
males es un antioxidante no tóxico. Estas sustancias tien-  
den a conservar las vitaminas y la insaturación de los  
aceites, evitando la oxidación que normalmente tiene lugar  
durante la preparación, almacenamiento y uso de los ali-  
mentos para animales. Se ha hallado que el uso de 0,001 a  
0,1% en peso del antioxidante no tóxico en la composición  
alimenticia permite la estabilización de la insaturación  
y que se conserve el valor nutritivo del alimento. El uso  
preferido implica la adición de 0,005 a 0,05% de antioxidan-  
30



tés no tóxicos.

Son antioxidantes adecuados, que se pueden usar en la práctica de la invención, los derivados de pirogalol, por ejemplo ácido gálico y sus ésteres, particularmente los ésteres propílico, octílico, láurico y cetadecílico; los derivados de catecol tales como los ácidos clorgénico, cafeico, nordihidroguayarático, y sus ésteres alcohólicos; los fenoles con impedimento estérico, tales como el 2-butil-4metoxifenol y 2,6-di-(terc-butil)-4-metilfenil; los flavonoides tales como 3-hidroxiflavona; compuestos de azufre tal como tiodipropionato de dilaurilo; aminas aromáticas tales como N,N'-di-fenil-p-feniléndiamina y N-sec-butil-4-N-hexiloxianilina, los sulfhidrilos y las quinilinas. Tiene particular importancia en la práctica de la invención el uso del antioxidante del tipo de la dihidroquinolina, y particularmente la 6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina.

Los alimentos completamente equilibrados pueden contener también, además de forraje celulósico, otros componentes, por ejemplo minerales, tal como harina de huesos, sal, y los diversos minerales en cantidades de trazas, incluyendo sales de cinc, cobre, manganeso, magnesio, cobalto, yodo y hierro. Estos componentes usuales de los alimentos no se descomponen generalmente por acción de la microflora del rumen, y, por tanto, no requieren el revestimiento protector de las aminopoliamidas. Hay algunos otros componentes de los alimentos que no son seriamente afectados por la microflora del rumen, y que no tienen efecto perjudicial sobre estos organismos, y también estos se pueden usar en alimentos para rumiantes, sin el revestimiento pro-



lector, por ejemplo, sulfametazina.

Los ejemplos típicos de alimentos para rumiantes que poseen las propiedades útiles aquí descritas son como sigue:

5

Ejemplo 11

Se encerró penicilina G con procaína en aminopoli-  
amida, por el método del Ejemplo 9, y se usó como suplementos de la siguiente composición:

		<u>% en peso</u>
10	Maíz molido	41,66
	Harina de soja (50% de proteínas)	5,00
	Mineral de fosfato desfluorado (18% de P)	0,88
	Minerales traza	0,45
	Melazas	8,00
	Alfalfa cortada (14% de proteínas)	44,0
	Vitaminas A y D	0,01

15 El alimento con suplemento antes descrito se administró a carneros castrados (de 23 a 25 kg cada uno). Se efectuaron unos estudios idénticos de alimentación experimental usando penicilina con procaína sin revestimiento protector de resina de poliamida. También se efectuaron experimentos de control con alimentos sin suplemento de penicilina G con procaína.

20

En estos estudios de alimentación experimental se observaron las ganancias de peso y eficacias de la alimentación, usando diferentes niveles del suplemento de penicilina con procaína.

25

Se hicieron las siguientes observaciones:

	<u>Tratamiento</u>	<u>g/ton</u>	<u>Ganancia media, kg</u>	<u>Eficacia de la alimentación</u>
	Control	-	5,39	5,03
	PPG sin proteger	20	5,1	5,13
	PPG sin proteger	40	4,95	5,21
	PPG revestida	20		
30	PPG revestida	40	5,91	4,42



Ejemplo 12

Usando las raciones y penicilinaG con procaína  
 revestida descritas en el ejemplo 11, se efectuaron estu-  
 dios de alimentación para determinar el efecto adicional  
 5 de la sulfametazina en los alimentos para rumiantes. Tam-  
 bién se hicieron estudios con alimentos tanto con como sin  
 suplemento de penicilina G con procaína revestida. Se efec-  
 tuaron otros estudios para determinar el efecto de la sul-  
 fametazina sola y en combinación con la penicilina G con  
 10 procaína (PPG) revestida.

Se hicieron las siguientes observaciones:

	<u>nivel,</u> <u>g/ton</u>	<u>Ganancia dia-</u> <u>ria media, kg</u>	<u>Eficacia de la</u> <u>alimentación</u>
Ninguno	-	0,210	6,89
PPG revestida	40	0,232	6,25
Mezcla de PPG revestida (40) y sulfametazina 15 (100)	140	0,323	5,33
Sulfametazina sola	100	0,274	5,65

Los experimentos anteriores demuestran que los  
 componentes biológicamente activos no revestidos pueden,  
 bajo ciertas circunstancias, tener alguna utilidad sin los  
 20 revestimientos, pero que el comportamiento óptimo para el  
 fin a que se destinan se obtendrá con la práctica de la in-  
 vención, usando la barrera protectora de resina de amino-  
 poliamida.

Aunque los usos de los nuevos alimentos y compo-  
 25 nentes de alimentos se describen respecto a modificaciones  
 específicas, no se pretende que los detalles de estas cons-  
 tituyan limitaciones del ámbito de la invención.

Esta solicitud que corresponde a la presentada  
 en los Estados Unidos de América, el 27 de agosto de 1965  
 30 con el número 483.057, se acoge a los beneficios del artícu-



lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
10 de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Mejoras en la preparación de composiciones  
caracterizadas porque las mismas comprenden una sustancia  
biológicamente activa y una resina de aminopoliamida que  
15 contiene de 1 a 4,2% en peso de nitrógeno amínico, de 83  
a 87,5% en peso de hidrocarburo, siendo amida  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  el  
resto de la aminopoliamida. (-C-N=)

2.- Mejoras en la preparación de composiciones  
caracterizadas porque las mismas comprenden una sustancia  
20 biológicamente activa encerrada en una resina de aminopoliamida  
que contiene de 1 a 4,2% en peso de nitrógeno amínico y de 83 a 87,5%  
en peso de hidrocarburo, siendo amida  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  el resto de la aminopoliamida.  
(-C-N=)

3.- Mejoras en la preparación de composiciones  
aditivas para alimentos, caracterizadas porque las mismas  
25 comprenden una sustancia biológicamente activa que está  
normalmente sujeta a descomposición en presencia de la microflora  
del rumen, estando dicha sustancia al menos parcialmente encerrada  
en una resina de aminopoliamida que contiene de 1 a 4,2% en peso  
30 de nitrógeno amínico, y de 83 a



87,5% en peso de hidrocarburo, siendo amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{---C---N=} \end{matrix}$  el resto de la aminopoliamida.

5 4.- Mejoras en la preparación de composiciones caracterizadas porque las mismas comprenden una sustancia biológicamente activa y una resina de aminopoliamida que tiene una composición comprendida dentro del área ABCDE del dibujo.

10 5.- Mejoras en la preparación de composiciones caracterizadas porque las mismas comprenden una sustancia biológicamente activa encerrada en una resina de aminopoliamida que tiene una composición comprendida dentro del área ABCDE del dibujo.

15 6.- Mejoras en la preparación de composiciones caracterizadas porque las mismas comprenden una sustancia que, ingerida por los animales, produce un efecto fisiológico, estando dicha sustancia al menos parcialmente encerrada en una resina de aminopoliamida que tiene una composición comprendida dentro del área ABCDE del dibujo.

20 7.- Mejoras en la preparación de composiciones caracterizadas porque las mismas comprenden una sustancia elegida de la clase que consta de aminoácidos, antibióticos sedantes, antipiréticos, hormonas, antihelmínticos, enzimas, antiespasmódicos, hemáticos, laxantes, expectorantes, proteínas y agentes promotores del crecimiento, y una resina que la encierra la cual resina contiene de 1 a 4,2% en peso de nitrógeno amínico, de 83 a 87,5% en peso de hidrocarburo, siendo amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{---C---N=} \end{matrix}$  el resto de la resina.

25 8.- Mejoras en la preparación de composiciones caracterizadas porque las mismas comprenden una sustancia elegida de la clase que consta de aminoácidos, antibióticos,

30



sedantes, antipiréticos, hormonas, antihelmínticos, enzi-  
mas, antiespasmódicos, hemáticos, laxantes, expectorantes,  
proteínas y agentes promotores del crecimiento; y que con-  
tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 95% en peso  
5 de una resina de aminopoliamida que tiene una composición  
comprendida dentro del área ABCDE del dibujo.

9.9 Mejoras en la preparación de composiciones  
caracterizadas porque comprenden penicilina G con procaína,  
y una resina que la encierra la cual resina contiene  
10 de 1 a 4,2% en peso de nitrógeno amínico, y de 83 a 87,5%  
en peso de hidrocarburo, siendo amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{-C-N=} \end{matrix}$  el resto de  
la resina.

10.- Mejoras en la preparación de composiciones  
caracterizadas porque las mismas comprenden harina de soja  
15 y una resina que la encierra la cual resina contiene de  
1 a 4,2% en peso de nitrógeno amínico y de 83 a 87,5% en  
peso de hidrocarburo, siendo amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{-C-N=} \end{matrix}$  el resto de la  
resina.

11.- Mejoras en la preparación de composiciones  
20 caracterizadas porque las mismas comprenden una mezcla de  
amilasa, proteasay hemicelulasa, y una resina que las encie-  
rra, la cual resina contiene de 1 a 4,2% en peso de nitró-  
geno amínico, y de 83 a 87,5% en peso de hidrocarburo, sien-  
do amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{-C-N=} \end{matrix}$  el resto de la resina.

25 12.- Mejoras en la preparación de composiciones  
caracterizadas porque comprenden penicibina con procaína y  
una resina de aminopoliamida que tiene una composición com-  
prendida dentro del área ABCDE del dibujo, conteniendo di-  
cha composición de aproximadamente 2 a aproximadamente  
30 95% de la resina.



5 13.- Mejoras en la preparación de composiciones caracterizadas porque las mismas comprenden harina de soja y una resina de aminopoliamida que tiene una composición comprendida dentro del área ABCDE del dibujo, conteniendo dicha composición de aproximadamente 2 a aproximadamente 95% de la resina.

10 14.- Mejoras en la preparación de composiciones caracterizadas porque las mismas comprenden una mezcla de amilasa, pectasa y hemicelulasa, y una resina de aminopoliamida que tiene una composición comprendida dentro del área ABCDE del dibujo, conteniendo dicha composición de aproximadamente 2 a aproximadamente 95% de la resina.

15 15.- Mejoras en la preparación de composiciones de alimento para rumiantes, caracterizadas porque las mismas comprenden de 2 a 60% en peso, basado en la totalidad del alimento, de un componente de forraje celulósico y una sustancia biológicamente activa encerrada al menos en parte en una resina de aminopoliamida que contiene de 1,0 a 4,2% en peso de nitrógeno amínico, y de 83 a 87,5% en peso de hidrocarburo, siendo amida el resto.

20

25 16.- Mejoras en la preparación de composiciones de alimento para rumiantes, caracterizadas porque las mismas comprenden de 2 a 60% en peso, basado en la totalidad del alimento, de un componente de forraje celulósico y una sustancia biológicamente activa encerrada al menos en parte en una resina de aminopoliamida que tiene una composición comprendida dentro del área ABCDE del dibujo.

30 17.- Mejoras en la preparación de alimentos para rumiantes caracterizadas porque las mismas comprenden una componente usual de alimento para rumiantes, y un compuesto



biológicamente activo, normalmente inestable en presencia de la microflora del rumen, y una resina de aminopoliamida que encierra al menos en parte, a dicho componente biológicamente activo, conteniendo dicha resina de poliamida de 1,0 a 4,2% en peso de nitrógeno aminico, y de 83 a 87,5% en peso de hidrocarburo, siendo amida el resto.

18.- Mejoras en la preparación de alimentos para rumiantes, caracterizadas porque los mismos comprenden un componente usual de alimento para rumiantes, y un compuesto biológicamente activo, normalmente inestable en presencia de la microflora del rumen, y una resina de aminopoliamida que tiene una composición comprendida dentro del área ABCDE del dibujo, encerrando al menos en parte a dicho componente biológicamente activo.

19.- Mejoras en la preparación de alimentos, para rumiantes, caracterizadas porque los mismos comprenden de 2 a 60% en peso, basado en la totalidad del alimento, de un componente de forraje celulósico y un componente biológicamente activo, normalmente inestable en presencia de la microflora del rumen, y un revestimiento sobre dicho componente biológicamente activo, el cual revestimiento comprenden una resina de aminopoliamida que contiene de 1,0 a 4,2% en peso de nitrógeno amínico, y de 83 a 87,5% en peso de hidrocarburo, siendo amida el resto.

20.- "MEJORAS EN LA PREPARACION DE ALIMENTOS PARA RUMIANTES".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

27 SEP 1966

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 SEP 1966.

P.A.

Alberto de Elzabur  
Por Deber



27 SEP 1944

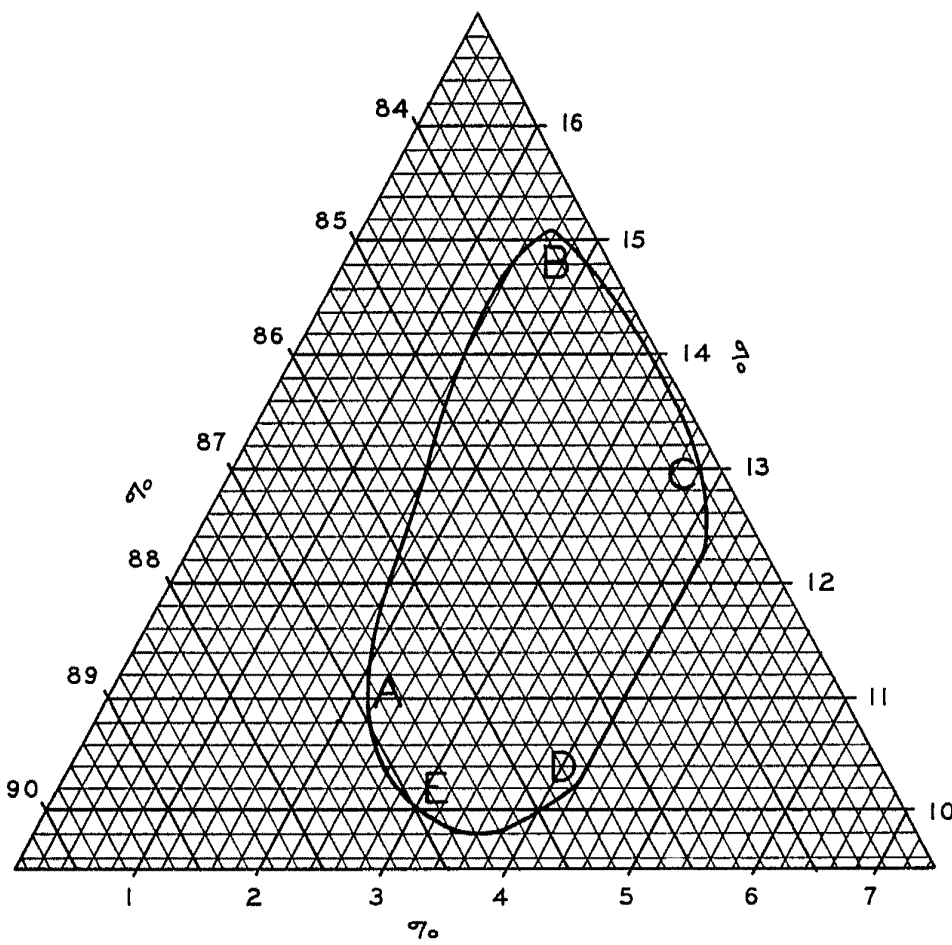


FIGURA 1

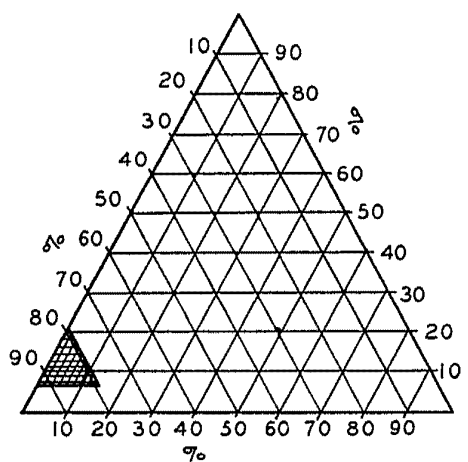


FIGURA 2

*Alfonso de Esteban*  
Enfermeria