



30 JUN

387962

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. G.
CLASE <u>A 23</u>
SUBCLASE <u>K</u>

No. 387.962

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana - U.S.A.

ENUNCIADO: "UN METODO DE INHIBICION DE LA ISOMERIZA-
CION DE TRANS-DIETILESTILBESTROL EN LAS
COMPOSICIONES ALIMENTICIAS PARA ANIMALES".

Prioridad: Patente estadounidenses n. 11.301 del 13-2-70
11.307 13-2-70

MJ/S



387962

1 Este invento se refiere a un método para inhibir
la isomerización de trans-dietilestilbestrol en las compo-
siciones alimenticias para animales, que está caracterizado
por mezclar trans-dietilestilbestrol con urea o depositar
5 el trans-dietilestilbestrol de un vehículo líquido no halo-
genado sobre un soporte inerte sólido en partículas, sustan-
cialmente exento de sustancias disolventes del dietilestil-
bestrol y utilizable como ingrediente alimenticio para ani-
males, antes de la incorporación a la composición alimenti-
10 cia animal.

Con la presente invención, la conversión del trans-
dietilestilbestrol en el isómero cis en las composiciones
alimenticias para animales puede ser inhibida sustancialmen-
te o incluso esencialmente impedida y ser utilizable como
15 un ingrediente alimenticio para animales antes de la incor-
poración a la composición alimenticia animal.

Aunque el mecanismo exacto que provoca la isomeri-
zación trans o cis del dietilestilbestrol en las composicio-
nes alimenticias para animales no se conoce completamente,
20 se sabe ahora que se produce la isomerización cuando el
dietilestilbestrol se encuentra en solución.

En los procedimientos de la técnica anterior se emplean
métodos que consisten en llevar el dietilestilbestrol a solu-
ción en un disolvente adecuado de elevado punto de ebullición
y baja presión de vapor y mezclar la solución resultante de
25 dietilestilbestrol con un vehículo alimenticio apropiado. El
disolvente se convierte de esta forma en un componente per-
manente de la composición alimenticia animal y, por consi-
guiente, el dietilestilbestrol permanece en solución. Son
30 ilustrativos de los disolventes utilizados para este fin los

387962



1 aceites vegetales, aceite de soja, y los glicoles comestibles, como propilenglicol y polietilenglicol 200.

5 Muchos de los ingredientes comunes encontrados en la mayoría de las composiciones alimenticias para animales, como maiz molido, harina de soja, cebada molido, alfalfa granulada y similares, contienen sustancias que disuelven el dietilestilbestrol tales como aceites vegetales, xantófilos, alcoholes y similares.

10 La invención evita la introducción de disolventes residuales del dietilestilbestrol en las composiciones alimenticias para animales y reduce la exposición del dietilestilbestrol a sus disolventes naturales que se encuentran presentes en los ingredientes de los piensos.

15 La invención proporciona la ventaja de aumentar la estabilidad del trans-dietilestilbestrol en las composiciones alimenticias para animales, asegurando así efectivamente que el animal que consume el alimento que contiene dietilestilbestrol está ingiriendo esencialmente trans-dietilestilbestrol, que es el isómero fisiológicamente activo. El beneficio proporcionado a la cría de animales radica en el hecho de que la cantidad de isómero trans activo en la alimentación aumenta desde el 65 % del dietilestilbestrol total normalmente disponible en los piensos animales hasta el 95 % o más del contenido de dietilestilbestrol, siendo así máximos los aumentos de peso atribuibles al dietilestilbestrol administrado a los animales.

25 La invención también proporciona el beneficio de un método que reduce al mínimo el peligro de exposición de los operarios a un agente fisiológicamente activo, que generalmente acompaña a la mezcla del dietilestilbestrol en las

30

- 4 -
387962



1 composiciones alimenticias animales. El trans-dietilestil-
bestrol es un estrógeno de gran potencia que es absorbido
a través de la piel y de las membranas mucosas y produce
características sexuales femeninas secundarias indeseables
5 en los varones. Por lo tanto, es obligado un cuidado ex-
traordinario para proteger a los operarios de cantidades in-
cluso mínimas del estrógeno. En el procedimiento de esta
invención, el dietilestilbestrol está combinado con una par-
tícula relativamente grande, seca y no oleosa antes de la
10 operación de mezclado. Es menos probable que estas partícu-
las relativamente grandes, secas y no oleosas se adhieran
a las ropas y piel del operario, reduciendo efectivamente
los riesgos asociados con la manipulación del dietilestil-
bestrol.

15 En la puesta en práctica de la invención, el trans-
dietilestilbestrol se deposita en primer lugar de un vehicu-
lo líquido no halogenado sobre un soporte inerte sólido en
partículas, sustancialmente exento de sustancias disolven-
tes del dietilestilbestrol y utilizable como ingrediente
20 en las composiciones alimenticias para animales. El soporte
sólido debe tener preferiblemente un tamaño de partícula
tal que por lo menos el 95 % de las partículas atraviesen
un tamiz de 20 mallas y no más del 10 % de las partículas
atraviesen un tamiz de 60 mallas. Los tamaños de malla ante-
25 riores se refieren a los números de malla de las normas es-
tadounidenses. El tamaño de partícula preferido del soporte
inerte está comprendido dentro del intervalo de tamaños ha-
bitualmente empleado en los piensos no granulados. Los ex-
pertos en la técnica observarán que el tamaño de partícula
30 del soporte sólido puede ser adaptado a diferentes especifi

387962



1 caciones si las circunstancias de uso así lo indican, sin
perjudicar la utilidad de esta invención. La mayor parte de
los soportes inertes sólidos en partículas que son descri-
tos más adelante como adecuados para la puesta en práctica
5 de esta invención no son obtenidos normalmente dentro del
intervalo de tamaños de partícula indicado sino que deben
ser procesados para llevarlos al intervalo deseado por me-
dios comunes en este campo y conocidos de los expertos en
esta técnica.

10 El "tamaño adecuado para la incorporación a una ra-
ción alimenticia animal" es considerado generalmente un in-
tervalo de tamaños de partícula tal que por lo menos alrede-
dor del 90 % de las partículas atraviesen un tamiz de 20 ma-
llas y no más del 10 % aproximadamente de las partículas
15 atraviesen un tamiz de 60 mallas. Los tamaños de malla cita-
dos se refieren a los números de tamices estadounidenses.
Este intervalo de tamaños de malla corresponde a un tamaño
de partícula comprendido entre 150 y 850 micras aproxima-
mente y abarca los tamaños de partícula habitualmente encon-
trados en los piensos no granulados. Los expertos en la téc-
nica observarán que el tamaño de partícula aquí definido
20 puede ser alterado según las diferentes especificaciones si
las circunstancias de uso así lo indican, sin perturbar la
utilidad de esta invención.

25 Los soportes inertes sólidos en partículas que son
adecuados son los minerales naturales que contienen silicato
de aluminio, calcio y magnesio como mica, hidrobiotita, en-
ganga y exfoliada, talco, pirofilita, arcillas montmorillo-
noides, arcilla de caolinita, arcilla atapulgita y similares.
30 La hidrobiotita exfoliada es un soporte inerte especialmente



387962

1 preferido. Generalmente, estos minerales son mezclas de si
licatos de varios cationes, conteniendo frecuentemente si-
licatos de cationes como hierro, titanio, sodio y potasio,
así como los de aluminio, calcio y magnesio. Con frecuencia
5 estos minerales comprenden complejos que incluyen más de
un catión dentro de la matriz de silicato, como por ejemplo
la hidrobiotita (vermiculita). Sin embargo, el calcio, el
magnesio o el aluminio es el catión predominante en el sili-
cato.

10 Las tierras de diatomeas, de origen tanto de agua
dulce como de agua salada, también son soportes inertes ade-
cuados. Estos minerales están constituidos por sílice prin-
cipalmente. La estructura amorfa de las tierras de diato-
meas es responsable de la superficie irregular de las par-
15 tículas que hace que estos minerales sean especialmente ade-
cuados para depositar sobre los mismos el trans-dietilestil-
bestrol debido a que se efectúa una unión más segura entre
la superficie áspera y el depósito.

20 La piedra caliza, tanto calcita como dolomita, y el
yeso pueden servir como soportes inertes útiles. Otros mate-
riales inorgánicos que son adecuados como soportes sólidos
son los carbonatos, cloruros, fosfatos y sulfatos de sodio,
potasio, magnesio y calcio. Entre estos compuestos, se pre-
fieren el fosfato dicálcico, cloruro sódico y carbonato cálcico,
25 ya que son generalmente empleados en las composicio-
nes alimenticias para animales.

30 Los materiales orgánicos naturales que están esencial-
mente exentos de sustancias que disuelven el dietilestil-
bestrol también pueden ser utilizados como soportes inertes
para el trans-dietilestilbestrol. Entre estos materiales



387962

1 se encuentran los forrajes que contienen celulosa como tu-
sas de maíz molidas, bagazos de caña de azúcar, melazas se-
cas, pulpa de remolacha, cáscaras de guisantes secas, pul-
pa de patata seca y similares. Frecuentemente se administra
5 a los ruminantes las nuevas sustancias voluminosas como las
antes citadas para provocar la actividad del rumen. Estas
sustancias voluminosas relativamente no nutritivas son so-
portes especialmente preferidos para el trans-dietilestil-
bestrol. También pueden emplearse como soportes sólidos
10 otros ingredientes alimenticios como la harina de huesos
extraída con disolvente y vaporizada, sémola de maíz, arroz
pulido y similares. Con objeto de funcionar satisfactoria-
mente como estabilizador del isómero trans, los alimentos
deben contener menos del 0,5 % de grasas. Cuando se cumple
15 esta especificación, también pueden emplearse como soportes
sólidos del trans-dietilestilbestrol las sustancias alimen-
ticias como solubles de destilería secados, arroz de cer-
vecero, pulpa de cítricos seca, cáscara de cacahuetes, sal-
vado de arroz y similares.

20 El depósito de trans-dietilestilbestrol sobre un so-
porte inerte sólido en partículas, como cualquiera de los
ilustrados anteriormente, se realiza preferiblemente pasan-
do el trans-dietilestilbestrol a solución en un disolvente
adecuado y atomizando la solución resultante sobre el sopor-
25 te sólido, seguido de eliminación del disolvente por evapo-
ración. El trans-dietilestilbestrol es soluble hasta cierto
punto en una amplia variedad de líquidos orgánicos, como
aceites vegetales, alcanoles inferiores, poliglicoles, ce-
tonas alifáticas inferiores, éteres alifáticos inferiores,
30 hidrocarburos arílicos, hidrocarburos halogenados y simila-

387962



1 res y en solución puede producirse cierta conversión al isó-
mero cis. La velocidad de conversión varía con el carácter
químico del disolvente y la temperatura a la cual se somete
la solución. Al parecer, la isomerización es más rápida en
5 los hidrocarburos halogenados, de forma que debe evitarse
su empleo. La conversión al isómero cis es más lenta en un
alcohol monohídrico C_1-C_3 o en acetona; por lo tanto, estos
son los disolventes preferidos. La velocidad de isomeriza-
ción es acelerada a medida que aumenta la temperatura de la
10 solución. Por lo tanto, se prefiere mantener la solución a
la temperatura ambiente. En cualquier caso, cuando el trans-
dietilestilbestrol es depositado de un vehículo líquido en
el que es apreciablemente soluble, el vehículo líquido ha-
de ser preferiblemente volátil para que pueda ser elimina-
do.

15 Es preferible llevar el trans-dietilestilbestrol a
solución en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o ace-
tona a la temperatura ambiente, en una proporción de 5 a
50 g aproximadamente por cada 100 ml de disolvente. Una so-
lución especialmente preferida comprende de 30 a 40 g apro-
ximadamente de trans-dietilestilbestrol en 100 ml de etanol
20 al 95 %.

Alternativamente, el trans-dietilestilbestrol puede
ser suspendido en un vehículo líquido como aceite mineral,
25 melazas, jarabe de maíz, concentrado de azúcar de madera,
dispersiones acuosas de 0,1 a 5 % aproximadamente de metil-
celulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulo-
sa, polivinilpirrolidona y similares y la suspensión de
dietilestilbestrol resultante puede ser agregada a cual-
quiera de los soportes inertes sólidos en partículas aquí
30

387962



1 descritos. Cuando se utiliza un vehículo líquido no disol-
vente, es menos probable un efecto disolvente residual de
forma que pueden utilizarse disolventes más persistentes.
A título ilustrativo, se dispersan 2 g de metilcelulosa en
5 100 ml de agua y a la misma se añaden, con intensa agitación,
10 g de trans-dietilestilbestrol finamente dividido.

 La solución o suspensión de trans-dietilestilbestrol,
preparada en la forma ilustrada, se atomiza sobre un soporte
inerte sólido en partículas apropiado, tal como uno cual-
quiera de los descritos anteriormente, mezclando, preferi-
blemente en un lecho rodante, para efectuar el depósito de
trans-dietilestilbestrol en una proporción comprendida apro-
ximadamente entre 1 y 100 g/454 g del soporte inerte y el
trans-dietilestilbestrol combinados. Cuando el depósito de
10 trans-dietilestilbestrol se realiza a partir de un vehícu-
lo líquido volátil, el vehículo líquido se elimina por eva-
poración a 50°C bajo vacío. Cuando se emplea un vehículo lí-
quido no volátil, como aceite mineral, el líquido residual
permanece con el trans-dietilestilbestrol y el soporte iner-
te.
15 20 20 te.

 La deposición de trans-dietilestilbestrol de un vehí-
culo líquido sobre un soporte inerte sólido en partículas
como se ha definido anteriormente proporciona una forma es-
tabilizada de trans-dietilestilbestrol que, cuando se mez-
cla en las composiciones alimenticias para animales utili-
zando los métodos y equipos de uso común y conocidos por
los expertos en la técnica, detiene efectivamente o reduce
significativamente la velocidad de conversión del trans-
dietilestilbestrol en el isómero cis inactivo. Las composi-
ciones alimenticias para animales empleadas aquí son las
25 30 30 ciones alimenticias para animales empleadas aquí son las

387962



1 composiciones generalmente empleadas como mezclas previas
de alimentos sólidos, concentrados alimenticios, suplemen-
tos alimenticios, composiciones alimenticias terminadas,
5 raciones alimenticias completas y similares. Como el dietil-
estilbestrol incorporado a las composiciones alimenticias
para animales es ampliamente utilizado como promotor del
crecimiento en los ruminantes, es de extrema importancia que
la conversión de trans-dietilestilbestrol en el isómero cis
sea inhibida en estas composiciones.

10 En la puesta en práctica del método de esta inven-
ción con urea, el trans-dietilestilbestrol se combina pri-
mero con la urea para formar una composición en la que una
multiplicidad de partículas de trans-dietilestilbestrol y
urea se encuentran en mezcla íntima y en contacto adherente
entre sí.

15 El término "contacto adherente" en el sentido utili-
zado aquí significa una unión física como la efectuada me-
diante un cambio de forma física de uno o de ambos constitu-
yentes mientras se encuentran uno en presencia del otro.
20 Así, por ejemplo, esta unión física se produce cuando el di-
solvente es evaporado de una dispersión de urea y trans-
dietilestilbestrol en un disolvente volátil en el cual uno
u otro de los dispersantes es soluble. Se consigue una unión
similar cuando una dispersión de trans-dietilestilbestrol
25 sólido en urea fundida se enfría por debajo de la tempera-
tura de solidificación de la urea. Otros medios por los cua-
les se puede efectuar la unión física deseada resultarán
fácilmente evidentes a los expertos en la técnica.

30 Las composiciones de trans-dietilestilbestrol-urea
adecuadas para uso en la presente invención pueden contener

387962



1 entre 0,22 % y 95 % en peso, aproximadamente, de trans-dietil-
estilbestrol y entre 5 % y 99,78 % en peso, aproximadamen-
te, de urea.

5 En una realización preferida de esta invención, la
preparación de una composición adecuada en la que el trans-
dietilestilbestrol y la urea están interdispersados prácti-
camente de forma uniforme en gránulos de un tamaño adecuado
para la incorporación a la ración alimenticia animal, se
realiza preferiblemente dispersando el trans-dietilestil-
10 bestrol en un vehículo líquido nohalogenado, mezclando uni-
formemente una cantidad apropiada de urea con la dispersión,
evaporando el vehículo líquido de la misma y procesando la
composición sólida resultante hasta el tamaño de gránulo de-
seado.

15 Los vehículos líquidos adecuados para la realización
con urea en los cuales puede ser dispersado el trans-dietil-
etilbestrol son aquéllos en los que tanto este último como
la urea son solubles, así como aquéllos en los que solamen-
te es soluble uno de los componentes. Sin embargo, como ya
20 se ha observado, deben ser evitados los que producen la con-
versión al isómero cis.

Otros vehículos líquidos adecuados son las dispersio-
nes acuosas de metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica,
hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares;
25 agua, éter dietílico, éter n-propílico, éter isopropílico,
benceno, n-pentano, 2-metilbutano, n-hexano, 2-metilpenta-
no, 3-metilpentano (isohexano), 2,2-dimetilbutano, 2,3-dime-
tilbutano, n-heptano, 2,2-dimetilpentano, 2,2,3-trimetil-
butano y similares.

30 En la puesta en práctica del procedimiento, se prefiere



387962

1 disolver el trans-dietilestilbestrol en metanol, etanol al
95 %, n-propanol, isopropanol o acetona a la temperatura am-
biente, a una concentración comprendida aproximadamente entre
5 y 50 g por 100 ml de disolvente. Se prefiere especialmen-
5 te disolver entre 30 y 40 g aproximadamente de trans-dietil-
estilbestrol en 100 ml de etanol al 95 %. Alternativamente,
el trans-dietilestilbestrol puede ser suspendido en un vehí-
culo líquido, tal como una dispersión acuosa al 0,1-5,0 %
de metilcelulosa, agua, n-pentano y similares, a una concen-
10 tración de 5 a 40 g aproximadamente por 100 ml de vehículo
líquido, a la temperatura ambiente. Cuando el trans-dietil-
estilbestrol se encuentra en suspensión en lugar de encon-
trarse en solución, el tamaño de partícula del estrógeno
debe ser de 40 micras o menos (-325 mallas).

15 La solución o suspensión de trans-dietilestilbestrol,
preparada en la forma ilustrada, se mezcla íntimamente con
urea en una cantidad tal que la relación de trans-dietiles-
tilbestrol a urea esté comprendida entre 1:450 y 19:1 par-
tes en peso. El vehículo líquido es evaporado, a una tempe-
20 ratura preferiblemente inferior a 50°C, dejando una multipli-
cidad de partículas de trans-dietilestilbestrol y urea, in-
terdispersadas de manera prácticamente uniforme y en con-
tacto adherente entre sí, en una composición sólida. La com-
posición sólida es procesada hasta un intervalo de tamaños
25 de partícula adecuado para la incorporación a la ración ali-
menticia animal.

30 Un procedimiento preferido comprende la utilización
de una composición preparada por atomización de una solu-
ción de trans-dietilestilbestrol en etanol al 95 % sobre
habas de urea de calidad alimenticia, mezclando, preferi-

387962⁻¹³

30 JUN



1 blemente en un lecho rodante, con lo que parte de la urea
se disuelve en el etanol al 95 % y posteriormente se codepo-
sita con el trans-dietilestilbestrol sobre la urea no di-
suelta a medida que el disolvente es evaporado. Se emplean
5 habas de urea de un tamaño adecuado para la incorporación
a una ración alimenticia animal. La atomización de la solu-
ción de trans-dietilestilbestrol es regulada a una veloci-
dad tal que la acción de mezcla del lecho de habas de urea
no es impedida y prosigue hasta que el producto contiene al-
rededor de 1 a 100 g de trans-dietilestilbestrol por cada
10 libra (454 g) de urea y trans-dietilestilbestrol combina-
dos. Puede obtenerse un producto similar mediante un proce-
dimiento alternativo que consiste en suspender trans-dietil-
estilbestrol en una dispersión acuosa al 0,5 % de metilcelu-
15 losa y atomizar la suspensión sobre las habas de urea en la
forma antes descrita para la solución hidroetanólica.

En otra realización, el trans-dietilestilbestrol
puede ser dispersado a una concentración de 5 a 50 g/100 ml
en un vehículo líquido en el que es soluble la urea. La urea
20 se agrega a la dispersión líquida de trans-dietilestilbes-
trol en una cantidad tal que la relación de trans-dietil-
estilbestrol a urea está comprendida entre 1:450 y 19:1
y la cantidad de urea es por lo menos el 5 % de la cantidad
de trans-dietilestilbestrol en el vehículo líquido. Los
25 componentes son mezclados íntima y homogéneamente y el vehí-
culo líquido es evaporado a 50°C o menos, bajo vacío. La
composición sólida resultante es pulverizada hasta un in-
tervalo de tamaños de partícula adecuado para la incorpora-
ción a una ración alimenticia animal.

30 En otra realización, puede prepararse una composi-

387962



1 ción adecuada de trans-dietilestilbestrol-urea dispersando
alrededor de 0,22 a 22 % en peso de trans-dietilestilbes-
5 trol con un tamaño de partícula de 44 micras o menos, en
urea fundida a unos 135-170°C, enfriando rápidamente la ma-
sa fundida para producir la solidificación mientras se man-
tiene una dispersión homogénea y dividiendo la composición
sólida resultante en gránulos adecuados para la incorpora-
ción a una ración alimenticia animal. El intervalo de tempe-
ratura antes citado es un intervalo preferido ya que se ha
10 encontrado que se forma algo de isómero cis cuando el trans-
dietilestilbestrol se funde a unos 171°C. El intervalo de
tamaños de partícula especificado para el trans-dietil-
estilbestrol es preferido para la preparación de gránulos
dentro del intervalo de tamaños de 150-850 micras, deseado
15 para la incorporación a las raciones alimenticias. Los ex-
pertos en la técnica observarán que para la preparación de
gránulos más pequeños o mayores, el tamaño de partícula del
trans-dietilestilbestrol puede ser modificado en la direc-
ción apropiada. Es conveniente hacer descender la tempera-
20 tura hasta el punto de solidificación de unos 133°C o menos
con la mayor rapidez posible para reducir al mínimo la pro-
ducción de biuret que se produce lentamente cuando la urea
se calienta por encima de su punto de fusión. El biuret,
aunque no es un constituyente específicamente deseado de
25 los piensos animales, siempre se encuentra presente en pe-
queñas cantidades en la urea y no se producen efectos inde-
seables debidos a la presencia de pequeñas cantidades del
mismo.

El dimensionado de la composición sólida puede ser
30 realizado por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo

30 JUN 1958


387962

1 por molienda en uno cualquiera de diversos molinos de mar-
tillos, seguido de tamizado para obtener el intervalo de-
seado de tamaños de partículas.

5 Todavía en otra realización de esta invención, el
trans-dietilestilbestrol es estabilizado en las raciones
alimenticias animales por incorporación del mismo a la ra-
ción alimenticia animal como un componente de una composi-
ción que comprende una multiplicidad de partículas de trans-
10 dietilestilbestrol, cada una de ellas independientemente
envuelta en un revestimiento adherente de urea, sustancial-
mente continuo. Una composición en la que la urea envuelve
a cada partícula independiente de trans-dietilestilbestrol
en un revestimiento adherente sustancialmente continuo se,
15 prepara preferiblemente colocando las partículas de trans-
dietilestilbestrol, de un diámetro del orden de 100-1000 mi-
cras, en un aparato tal como una bandeja para revestimiento,
un mezclador de cinta, una cámara de lecho fluidificado o
cualquier dispositivo que pueda ser utilizado para comuni-
car una acción de balanceo o volteo al lecho de partículas.
20 La urea se disuelve en un disolvente adecuado, preferible-
mente agua, en una proporción del orden del 10 al 50 % en
peso/volumen, siendo el dietilestilbestrol esencialmente in-
soluble en el citado disolvente. Se comienza la acción de
mezcla del lecho y, después de que se ha conseguido una
25 acción de balanceo uniforme, la solución de urea se agrega
intermitentemente por pequeños incrementos al lecho gira-
torio o continuamente en forma de rociada fina, a una velo-
cidad tal que no se impida el movimiento continuo y unifor-
me de las partículas. El disolvente se evapora por difusión
30 de aire calentado a unos 40-135°C sobre y a través del lecho

387962

30 JUN 1964



1 móvil. La adición de la solución de urea a las partículas
en movimiento se prosigue hasta que prácticamente la totali-
dad de las partículas de trans-dietilestilbestrol están en-
vueltas en un revestimiento adherente de urea, sustancial-
5 mente continuo. La acción de mezcla y la difusión de aire
caliente sobre y a través del lecho móvil se prosigue hasta
que se ha evaporado la totalidad del disolvente.

10 Alternativamente, puede conseguirse un revestimiento
de urea sustancialmente continuo agregando urea fundida a
135-170°C sobre las partículas en movimiento de trans-dietil-
estilbestrol. La temperatura de la urea debe mantenerse por
debajo de unos 170°C para evitar la fusión del trans-dietil-
estilbestrol y para reducir al mínimo la formación de biu-
ret. Cuando se emplea urea fundida para efectuar el reve-
15 stimiento de las partículas de trans-dietilestilbestrol, es
preferible calentar las partículas de trans-dietilestil-
bestrol a una temperatura comprendida entre 60° y 125°C
aproximadamente para evitar una solidificación demasiado
rápida de la urea, que da lugar al depósito de un revesti-
20 miento irregular y discontinuo. Los expertos en la técnica
observarán que la velocidad de adición de la urea fundida
a las partículas en movimiento variará con la temperatura
de la masa fundida, la temperatura del lecho oscilante y
la frecuencia de giro de las partículas en el lecho.

25 En general, la cantidad de urea requerida para con-
seguir un revestimiento sustancialmente continuo de las
partículas de trans-dietilestilbestrol estará en proporción
inversa con el tamaño de las partículas requiriendo las par-
tículas más pequeñas una cantidad mayor de urea. Las parti-
30 culas del orden de 1000 micras pueden ser revestidas efec-

387962

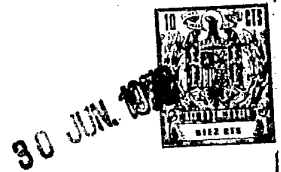
30 JUN



1 tivamente con solamente el 5 % en peso de urea, calculado
sobre el peso del trans-dietilestilbestrol. Por otra parte,
las partículas del orden de 100 micras de diámetro pueden
requerir el 50 % en peso o más de urea para obtener un re-
5 vestimiento continuo. Los expertos en la técnica observarán
que la urea en exceso sobre la cantidad necesaria para efec-
tuar el revestimiento sustancialmente continuo no contribuye
ya a la estabilización del isómero trans y, aunque no es
perjudicial, contribuirá necesariamente al aumento del cos-
10 to de la composición de trans-dietilestilbestrol-urea. Tam-
bién observarán los expertos en la técnica que la carac-
terística importante de esta realización de la presente in-
vención reside en la naturaleza continua del revestimiento
y no en la relación de urea a trans-dietilestilbestrol. La
15 cantidad de trans-dietilestilbestrol en la composición pue-
de oscilar entre 1 % y alrededor de 95 % sin perjudicar a
la eficacia de la composición. Cuando son envueltas en un
revestimiento de urea sustancialmente continuo unas partí-
culas de trans-dietilestilbestrol con un diámetro del or-
20 den de 150-850 micras, intervalo de tamaños de partícula
especialmente adecuado para la incorporación a las raciones
alimenticias animales, la relación trans-dietilestilbestrol/
urea estará comprendida generalmente entre 1:3 y 3:1.

25 La determinación del contenido en cis y trans-dietil-
estilbestrol de las diversas composiciones descritas aquí
puede realizarse por cromatografía de gas-líquido de los
derivados de éter bis-trimetilsilílico. La muestra que con-
tiene la mezcla de isómeros se hace reaccionar con un exce-
so de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida durante unos 20 minu-
30 tos y el derivado bis-etéreo se recoge en cloroformo. Des-

-18
387962



1 pués se inyecta la solución en cloroformo en un cromatógrafo
fo de gas Hewlett Packard, F y M Modelo 402, utilizando una
columna de 4 pies (122 cm) rellena con 3 % de JXR sobre
5 Gas-Chrom Q de 80-100 mallas (suministrado por Applied
Science Labs., P.O. Box 140, State College, Pa.) y el cro-
matógrafo se hace funcionar a unos 220°C. La relación de
isómeros cis y trans se determina calculando la superficie
bajo los respectivos picos de los isómeros sobre el impre-
so registrado. En el caso de preparaciones líquidas, se ha-
cen reaccionar 3 gotas con 0,5 ml de N,O-bis(trimetilsilil)-
10 acetamida, durante unos 20 minutos. La solución reaccionan-
te se diluye después con cloroformo hasta un volumen de
5 ml y la solución diluída se inyecta en el cromatógrafo.
Las muestras sólidas se analizan haciendo reaccionar 1 g
15 de la preparación con un exceso de N,O-bis(trimetilsilil)-
acetamida y los derivados de éter bis-trimetilsilílico se
extraen con cloroformo, se diluyen y se inyectan en el cro-
matógrafo.

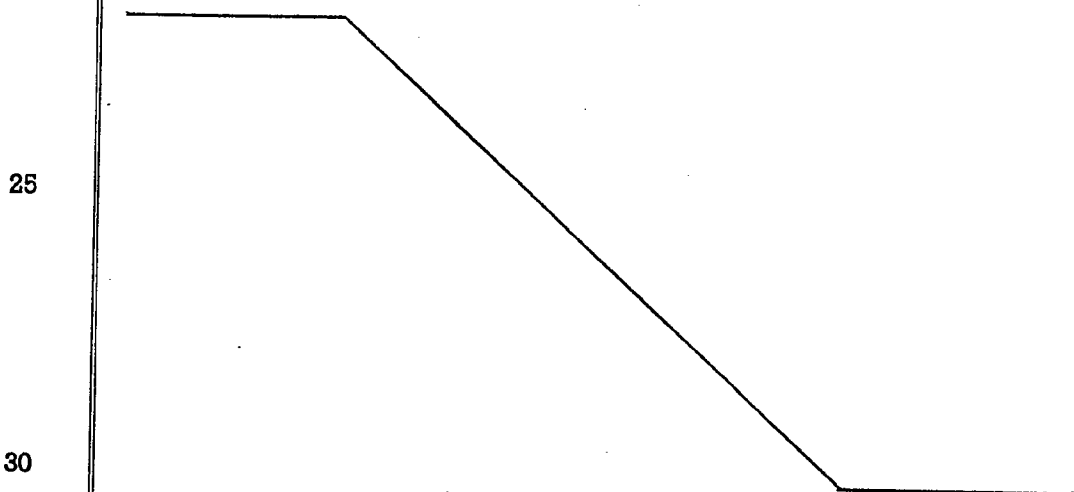
La mayor estabilidad de las mezclas previas de trans-
20 dietilestilbestrol preparadas por el nuevo procedimiento de
esta invención es ilustrada en la Tabla I. Se disuelven
30 g de trans-dietilestilbestrol en 100 ml de etanol al
95 % y la solución resultante se atomiza sobre 680 g de
habas de urea de 20 a 60 mallas, de calidad alimenticia,
25 sobre un mezclador de cinta en funcionamiento. La mezcla
resultante de trans-dietilestilbestrol y urea, conteniendo
etanol al 95 %, se coloca en bandejas en una estufa secado-
ra y el alcohol se evapora a 50°C bajo vacío. Transcurrida
1 hora, el alcohol ha sido totalmente eliminado y la prepa-
30 ración sólida conteniendo 4,4 % de trans-dietilestilbestrol

387962



1 es dimensionada en gránulos adecuados para la incorpora-
ción a la ración alimenticia animal y diluída con gránulos
de alfalfa para obtener una premezcla sólida que contiene
2 g de trans-dietilestilbestrol por libra (450 g). Los va-
5 lores de la estabilidad para dos remesas distintas de pre-
mezcla se encuentran en la Tabla I.

El trans-dietilestilbestrol se deposita a partir de
un vehículo líquido sobre diversos soportes inertes sólidos
en partículas, en una proporción de 20 g/libra (454 g) y la
10 combinación resultante se diluye con gránulos de alfalfa
para obtener una premezcla sólida conteniendo 2 g de trans-
dietilestilbestrol por libra (454 g). La deposición se rea-
liza a partir de una solución en etanol al 95 %, a 25°C y
el etanol se separa por evaporación a vacío a 50°C. También
15 se somete a ensayo una premezcla de alfalfa preparada por
el procedimiento de la técnica anterior consistente en di-
solver el trans-dietilestilbestrol en propilenglicol a 80-
100°C y después rociar la solución caliente resultante
sobre los gránulos de alfalfa para obtener 2 g de trans-
20 dietilestilbestrol por libra (454 g) y los resultados se
muestran en la tabla con fines comparativos.



387962

-20 -

387962

TAFIA I

Porcentaje de cis-dietilestilbestrol en premezclas de alfalfa conteniendo 2 g de dietilestilbestrol/libra (454 g)

	Gramos de trans-dietilestilbestrol por libra (454 g) de premezcla	Porcentaje de cis en las premezclas					
		Inicial	1 mes a 37°C	2 meses a 37°C	3 meses a 37°C	6 meses a 37°C	
SopORTE inerte sobre el que se deposita trans-dietilestilbestrol	2	3	5	7	7	9	
Tierra de diatomeas	2	<1	2	3	-	-	
Gloruro sódico	2	<1	3	6	-	-	
Carbonato cálcico	2	<1	0	2	2	-	
Fosfato dicálcico	2	2	3	4	5	7	
Hidrobiotita exfoliada	2	4	3	-	10	-	
Hidrobiotita exfoliada	2	<1	0	0	<1	-	
4.4 % de trans-dietilestilbestrol mezclado intimamente con 95,6 % de urea	2	<1	0	0	<1	1	
Trans-dietilestilbestrol ¹ en propilenglicol	2	2	6	10	13	26	
Trans-dietilestilbestrol ¹ en propilenglicol rociado sobre gránulos de alfalfa	2	2	6	10	13	26	

¹ Control - Representa una premezcla ilustrativa de los procedimientos de la técnica anterior.

1

5

10

15

20

25

30

387962



1

TABLA I

Porcentaje de cis-dietilestilbestrol en premezclas de alfalfa con

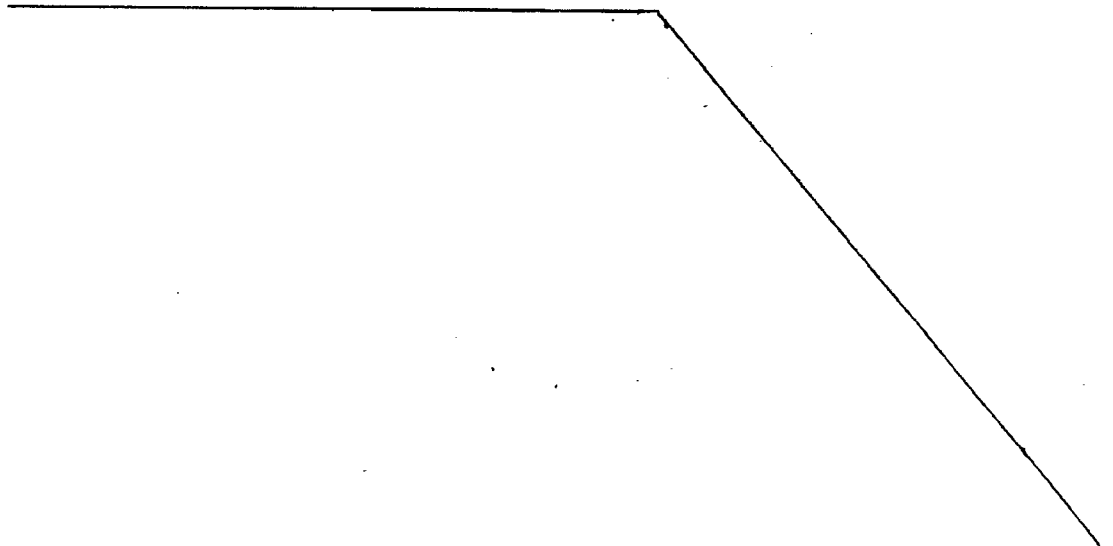
	Soporte inerte sobre el que se deposita trans-dietil-estilbestrol	Gramos de trans-dietilestilbestrol por libra (454 g) de premezcla	P Inicial
5	Tierra de diatomeas	2	3
	Cloruro sódico	2	<1
	Carbonato cálcico	2	<1
	Fosfato dicálcico	2	<1
10	Hidrobiotita exfoliada	2	2
	Hidrobiotita exfoliada	2	4
	4,4 % de trans-dietilestilbestrol mezclado íntimamente con 95,6 % de urea	2	<1
		2	<1
15	Trans-dietilestilbestrol ¹ en propilenglicol	2	2
	Trans-dietilestilbestrol ¹ en propilenglicol rociado sobre gránulos de alfalfa	2	2

¹ Control - Representa una premezcla ilustrativa de los procedimientos

20

25

30



387962

TABLA I

Alfalfas de alfalfa conteniendo 2 g de dietilestilbestrol/libra (454 g)

Categoría	Porcentaje de cis en las premezclas				
	Inicial	1 mes a 37°C	2 meses a 37°C	3 meses a 37°C	6 meses a 37°C
3		5	7	7	9
<1		2	3	-	-
<1		3	6	-	-
<1		0	2	2	-
2		3	4	5	7
4		3	-	10	-
<1		0	0	<1	-
<1		0	0	<1	1
2		6	10	13	26
2		6	10	13	26

según los procedimientos de la técnica anterior.

387962

30 JUN



1 En la puesta en práctica de esta útil invención, la
combinación de trans-dietilestilbestrol y soporte inerte,
preparada por el nuevo procedimiento aquí descrito, conte-
5 niendo de 0,22 a 22 % aproximadamente de trans-dietilestil-
bestrol, puede ser agregada como un componente, en canti-
dades que oscilan entre 0,1 y 50 %, a las composiciones ali-
menticias animales para obtener el nivel deseado de trans-
dietilestilbestrol, que habitualmente oscila entre una con-
10 centración de 0,5 mg aproximadamente a 20 mg de trans-dietil-
estilbestrol por libra (454 g) de la composición alimenti-
cia nutricionalmente enriquecida proporcionada al animal.
Es preferible que el componente trans-dietilestilbestrol/so-
porte inerte sea diluído con gránulos de alfalfa, harina
de soja u otro de los materiales citados en la patente es-
15 tadounidense nº 3.356.504, para formar una premezcla ali-
menticia adecuada conteniendo alrededor de 1 a 50 g de
trans-dietilestilbestrol por libra (454 g) y mezclar la
premezcla alimenticia sólida con los concentrados alimenti-
cios, suplementos alimenticios, piensos acabados o raciones
20 alimenticias completas antes de ser suministrados al ani-
mal.

Esta invención es ilustrada además mediante los si-
guientes ejemplos.

EJEMPLO 1

25 Se disuelven 100 g de trans-dietilestilbestrol en
350 ml de etanol al 95 %, a 25°C. El trans-dietilestril-
bestrol se rocía sobre 45,26 kg de habas de urea de 20 a
60 mallas, de calidad para alimento, con un mezclado apro-
piado en un mezclador a prueba de explosiones, en una zona
30 aprobada para la manipulación de disolventes inflamables.

387962



1 Después de haber completado la rociada de solución alcohó-
lica, la preparación resultante se transfiere a unas bande-
jas secadoras y se coloca en una estufa de vacío, aprobada
5 para la eliminación de vapores inflamables, y el etanol se
evapora a 50°C. Después de 1 hora aproximadamente, la eli-
minación de alcohol es completa. La preparación seca resul-
tante contiene trans-dietilestilbestrol en la proporción
de 1 g/libra (454 g). La preparación seca es dimensionada
10 en gránulos adecuados para la incorporación a una ración
alimenticia animal haciendo pasar el material aglomerado a
través de una criba vibratoria provista de un tamiz de 20
mallas en la parte superior y un tamiz de 60 mallas en el
fondo. La fracción de los gránulos que atraviesan el tamiz
de 20 mallas y es retenida en el tamiz de 60 mallas es ade-
15 cuada para uso como premezcla alimenticia conteniendo 1 g
de trans-dietilestilbrestol por libra (454 g).

Para preparar una ración alimenticia completa con-
teniendo trans-dietilestilbrestol a una concentración de
0,5 mg de trans-dietilestilbrestol por libra (454 g), se
20 cargan 907 kg de una ración completa, ilustrada por la fór-
mula de ingredientes mostrada en la Tabla II, en un mezcla-
dor apropiado para piensos, por ejemplo un mezclador verti-
cal comúnmente utilizado para este fin y se inicia la ope-
ración de mezcla. Se agrega 1 libra (454 g) de la premez-
25 cla conteniendo 1 g de trans-dietilestilbestrol por libra
(454 g) y se continúa mezclando durante 5 a 10 minutos. La
ración alimenticia completa resultante, conteniendo trans-
dietilestilbestrol, se suministra a ganado vacuno de engor-
de en una proporción del orden de 20 libras (9,08 kg) por
30 día y por cabeza, proporcionando así una toma de trans-

387962



1 dietilestilbestrol del orden de 10 mg por día y por cabeza.

TABLA II

Ración completa para engorde de ganado - Alta energía

	<u>Ingrediente</u>	<u>libras/tonelada corta</u> <u>kg/2000 kg</u>
5	Maíz amarillo	1224
	Tusas de maíz	400
	Harina de alfalfa deshidratada al 17%	62
	Harina de soja, extraída con disolvente y descascarillada, 50 %	174
10	Urea	11
	Melazas de caña	100
	Fosfato dicálcico, Calidad para alimentos	8
	Carbonato cálcico	12
	Sal	6
15	Premezcla ¹ de minerales traza	0,8
	Premezcla ² de vitaminas A y D ₂	1,4
	Vitamina E	<u>1,4</u>
	TOTAL	2000,6

20 ¹ La mezcla previa de minerales traza contiene: 2,50 % de manganeso como óxido manganeso, 0,07 % de yodo como yoduro potásico, 0,30 % de cobalto como carbonato de cobalto, 0,50 % de cobre como óxido de cobre y 20,00 % de cinc como sulfato de cinc.

² Cada libra (454 g) contiene 2.000.000 de unidades USP de vitamina A y 227.200 unidades USP de vitamina D₂.

EJEMPLO 2

25 Se suspenden 100 g de trans-dietilestilbestrol, con un tamaño de partícula de 44 micras (-325 mallas) o menos, en 350 ml de una dispersión acuosa al 0,5 % de metilcelulosa. La dispersión de trans-dietilestilbestrol se rocía sobre 4,436 kg de habas de urea de 20 a 60 mallas, de calidad para alimentos, mezclando adecuadamente. Una vez com-

30

387962



1 pletada la rociada, la preparación resultante se trans-
fiere a unas bandejas de secado y se introduce en una estu-
fa a vacío, evaporando el agua a 50°C. Al cabo de 8 horas
aproximadamente, la separación de agua es completa y la
5 preparación seca resultante contiene trans-dietilestilbes-
trol en una proporción de 10 g/libra (454 g). La preparación
seca es dimensionada en gránulos adecuados para la incorpo-
ración a una ración alimenticia animal como en el Ejemplo 1,
formando una premezcla alimenticia que contiene 10 g de
10 trans-dietilestilbestrol por libra (454 g).

Para preparar una premezcla alimenticia conteniendo
1 g de trans-dietilestilbestrol por libra (454 g), se car-
gan en un mezclador apropiado 9 libras (4082 g) de gránulos
de alfalfa y 1 libra (454 g) de la mezcla de trans-dietil-
15 estilbestrol y urea antes descrita y el mezclador se hace
funcionar durante 5 a 10 minutos.

Se prepara una ración alimenticia completa conte-
niendo 0,5 mg de trans-dietilestilbestrol a partir de la
premezcla de alfalfa, siguiendo el procedimiento descrito
20 en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Se disuelven 100 g de trans-dietilestilbestrol y
2,168 kg de urea en 5 litros de éter isopropílico a 25°C.
El éter isopropílico se separa por destilación a vacío de-
25 jando una preparación seca que contiene trans-dietilestil-
bestrol en una proporción de 20 g/libra (454 g). La prepa-
ración seca resultante se pulveriza en un molino de marti-
llos de baja energía, por ejemplo un molino Fitzpatrick,
que funciona a unas 4000 rpm con un tamiz 1A, hasta formar
30 gránulos de un tamaño adecuado para la incorporación a una

387962



1 ración alimenticia animal. Se prepara una premezcla alimenticia
conteniendo 1 g de trans-dietilestilbestrol por libra (454 g) cargando en un mezclador de cinta 19 libras
5 (8,618 kg) de sémola de soja extraída con disolvente y 1 libra (454 g) de la mezcla de trans-dietilestilbestrol y urea
antes preparada y mezclando durante 5 a 10 minutos.

Se prepara una ración alimenticia completa conteniendo 0,5 mg de trans-dietilestilbestrol a partir de la premezcla de soja siguiendo el procedimiento descrito en el
10 Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

En 353,6 g de urea fundida, a una temperatura de 150°C, se dispersan 100 g de trans-dietilestilbestrol con un tamaño de partícula de 44 micras o menos, con intensa
15 agitación. Se prosigue la agitación durante 5 minutos aproximadamente después de haber completado la adición del trans-dietilestilbestrol. Se extrae el calor de la mezcla fundida y se aplica refrigeración. Se continúa agitando hasta que la temperatura de la masa fundida es de unos
20 135°C y se saca el agitador de la masa fundida. La solidificación de esta masa se produce por debajo de 133°C. La preparación sólida así obtenida contiene trans-dietilestilbestrol en una proporción de 100 g por libra (454 g). La preparación sólida es pulverizada en un molino de martillos de baja energía, tal como un molino Fitzpatrick, que funciona a unas 4000 rpm con un tamiz 1A, hasta formar gránulos
25 de un tamaño adecuado para la incorporación a una ración alimenticia animal. Se prepara una premezcla alimenticia conteniendo 1 g de trans-dietilestilbestrol por libra
30 (454 g) cargando en un mezclador de cinta 99 libras (44,906

387962



1 kg) de harina de maíz y 1 libra (454 g) de la mezcla de trans-dietilestilbestrol y urea antes preparada y mezclando durante 5 a 15 minutos.

5 Se prepara una ración alimenticia completa conteniendo 0,5 mg de trans-dietilestilbestrol a partir de la premezcla de harina de maíz, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

10 En una cámara de lecho fluidificado, por ejemplo un aparato de revestimiento Wurster, se cargan 100 g de trans-dietilestilbestrol con un tamaño de partícula comprendido entre 150 y 850 micras (20-60 mallas) y el lecho de partículas es fluidificado haciendo pasar aire caliente a través del mismo desde el fondo. Se disuelven 15 g de urea en 15 25 ml de agua. La solución de urea se rocía sobre el lecho fluidificado de partículas de trans-dietilestilbestrol a través de una boquilla colocada en el centro de la cámara en la parte inferior del lecho. Simultáneamente con la rociada de solución de urea se hace pasar a través del lecho 20 aire calentado a 50°C o menos. La aplicación de la solución de urea es controlada de forma que permita una evaporación esencialmente simultánea del agua mediante el aire caliente que circula a través del lecho. La rociada se prosigue hasta que se ha aplicado toda la solución de urea y la circulación de aire caliente a través del lecho continúa durante 25 otros 20 minutos después de haber interrumpido la rociada para efectuar una separación completa del agua. En la composición resultante, el 90 % o más de las partículas de trans-dietilestilbestrol están envueltas en un revestimiento de urea, adherente y sustancialmente continuo. El pro- 30

387962

30 JUN



1 ducto contiene alrededor del 87 % de trans-dietilestilbestrol. Se prepara una premezcla alimenticia conteniendo 1 g
de trans-dietilestilbestrol por libra cargando en un mezclador de
5 cinta 98,85 libras (44,838 kg) de salvado de trigo y 1,15
libras (522 g) de la mezcla de trans-dietilestilbestrol y
urea antes preparada y mezclando durante 5 a 15 minutos.

Se prepara una ración alimenticia completa conteniendo
10 0,5 mg de trans-dietilestilbestrol a partir de la pre-
mezcla de salvado de trigo, siguiendo el procedimiento des-
crito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

15 Se disuelven 100 g de trans-dietilestilbestrol en
350 ml de etanol al 95 % a 25°C. La solución de trans-die-
tielestilbestrol se rocía sobre 353,6 g de hidrobiotita exfo-
20 liada de 20-60 mallas, mezclando apropiadamente en un mez-
clador a prueba de explosiones, en una zona aprobada para
la manipulación de disolventes inflamables. Después de ha-
ber completado la rociada de la solución alcohólica, la
preparación resultante se transfiere a unas bandejas de se-
cado y se coloca en una estufa de vacío, aprobada para la
eliminación de vapores inflamables, y se evapora el etanol
a 50°C. Al cabo de 1 hora aproximadamente, la separación
de alcohol es completa y la preparación seca resultante
25 contiene trans-dietilestilbestrol en una proporción de
100 g/libra (454 g). En un mezclador de cinta se cargan
49 libras (22,226 kg) de gránulos de alfalfa y se pone en
marcha el rotor. Con el mezclador funcionando, se añade
1 libra (454 g) de la combinación de trans-dietilestilbes-
trol e hidrobiotita exfoliada y se continúa mezclando du-
30 rante 5 a 15 minutos. La premezcla así preparada contiene

387962

30 JUN



1 2 g de trans-dietilestilbestrol por libra (454 g).

5 Para preparar una ración alimenticia completa con-
teniendo trans-dietilestilbestrol a una concentración del
mismo de 0,5 mg por libra (454 g), se carga en un mezcla-
dor de piensos apropiado, por ejemplo un mezclador verti-
cal comúnmente utilizado para este fin, una tonelada corta
10 (907 kg) de una ración completa como la ilustrada por la
fórmula de ingredientes mostrada en la Tabla II, y se ini-
cia la operación de mezcla. Se añaden 0,5 libras (227 g)
de la premezcla de alfalfa conteniendo 2 g de trans-dietil-
estilbestrol por libra (454 g) y el mezclado se prosigue
durante 5 a 15 minutos. La ración alimenticia completa re-
sultante, conteniendo trans-dietilestilbestrol, es adminis-
trada al ganado vacuno de engorde en una proporción del
15 orden de 20 libras (9,072 kg) por día. La toma de trans-
dietilestilbestrol es de unos 10 mg por día y por cabeza,
por término medio.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

20 REIVINDICACIONES

1. Un método de inhibición de la isomerización de
trans-dietilestilbestrol en las composiciones alimenticias
para animales, caracterizado por mezclar trans-dietiles-
tilbestrol con urea o depositar el trans-dietilestilbestrol
25 de un vehículo líquido no halogenado sobre un soporte iner-
te sólido en partículas, sustancialmente exento de sustan-
cias disolventes del dietilestilbestrol y utilizable como
ingrediente para piensos animales, antes de la incorpora-
ción a una composición alimenticia para animales.

30 2. Un método según la Reivindicación 1, caracteriza-

30



387962

1 do porque el trans-dietilestilbestrol es depositado en una
proporción comprendida aproximadamente entre 1 y 100 g/li-
bra (454 g) de peso combinado de soporte inerte y trans-
dietilestilbestrol.

5 3. Un método según las Reivindicaciones 1 ó 2,
caracterizado porque el soporte inerte es un mineral que
contiene silicato magnésico, cálcico o aluminico.

10 4. Un método según las Reivindicaciones 1 ó 2,
caracterizado porque el soporte inerte es una tierra de
diatomeas.

5. Un método según las Reivindicaciones 1 ó 2,
caracterizado porque el soporte inerte es un carbonato,
cloruro, fosfato o sulfato de sodio, potasio, magnesio o
calcio.

15 6. Un método según las Reivindicaciones 1 ó 2,
caracterizado porque el soporte inerte es un pienso selec-
cionado entre tusas de maíz molidas, bagazo de caña de
azúcar, pulpa de melazas de remolacha seca, sémola de maíz,
harina de huesos extraída con disolvente y vaporizada, cás-
20 caras de guisantes secas, pulpa de patata seca y arroz pu-
limentado.

7. Un método según la Reivindicación 3, caracteri-
zado porque el soporte inerte es hidrobiotita exfoliada o
arcilla atapulgita.

25 8. Un método según la Reivindicación 4, caracteriza-
do porque el soporte inerte es fosfato dicálcico.

30 9. Un método según la Reivindicación 1, caracteri-
zado por mezclar íntimamente y poner en contacto adherente
entre sí una multiplicidad de partículas de trans-dietil-
estilbestrol y urea.

387962

30



1
5
10
15
20
25
30

10. Un método según la Reivindicación 9, caracterizado porque la composición de trans-dietilestilbestrol/urea comprende una multiplicidad de partículas de trans-dietilestilbestrol y urea interdispersadas de forma sustancialmente uniforme y en contacto adherente entre sí, en gránulos de un tamaño adecuado para la incorporación a una ración alimenticia animal.

11. Un método según la Reivindicación 9, caracterizado por una multiplicidad de partículas discretas de trans-dietilestilbestrol envueltas individualmente en un revestimiento de urea, adherente y sustancialmente continuo.

12. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN METODO DE INHIBICION DE LA ISOMERIZACION DE TRANS-DIETILESTILBESTROL EN LAS COMPOSICIONES ALIMENTICIAS PARA ANIMALES".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 Febrero 1971
BERNARDO UNGRIA
p.p.