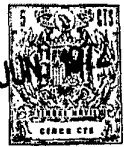


401571

401.571

15



AESP/COYC

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "UN SISTEMA PARA EL CONTROL DE LA ACTIVIDAD DE PRODUCTOS NUTRITIVOS Y MEDICAMENTOSOS PARA RUMIANTES", a favor de PETER MOELLER A/S, de nacionalidad noruega, domiciliada en REFSTAD, OSLO 5, (Noruega), Peter Moellers vei 1.

=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se refiere a un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos, en el cual se hace referencia a los productos destinados a limitar la actividad en

5. la panza y en la redecilla de los rumiantes, siendo útiles como suplementos o como componentes de los alimentos destinados a los rumiantes, para aumentar la absorción de sustancias nutritivas, para compensar el balance nutritivo de energía y/o de nutritivos y para proteger los medicamentos o agentes de diagnóstico durante su paso por la

10. panza y la redecilla. La presente Patente de Invención se extiende también a un método para la administración del producto a los rumiantes.



De acuerdo con la presente Patente de Invención es posible suministrar a los rumiantes elementos de elevada energía y sustancias biológicamente activas, de modo que estos materiales no queden convertidos o se transformen de modo sustancial durante su estancia en la panza y la reddecilla, sino que se encuentren a disposición del animal en las partes del tubo digestivo situadas más allá de dichas partes.

La presente Patente de Invención proporciona

10. los medios para la utilización de productos limitadores de la actividad en la panza y la reddecilla, para su incorporación en los alimentos para rumiantes, comprendiendo por lo menos una sustancia activa biológicamente, revestida o comprendida completa o parcialmente en una matriz de ácido monocarboxílico alifático, no sustituido o sustituido, de cadena recta o ramificada, saturado, el cual tiene por lo menos catorce átomos de carbono en la cadena molecular o bien preveyendo una mezcla de dicho ácido saturado con un ácido no saturado, de cadena recta o ramificada, alifático monocarboxílico, sustituido o

15. sin sustituir, dotado por lo menos de catorce átomos de carbono en la molécula o una sal de dicho ácido o mezcla de ácidos, de forma que el ácido o mezclas de ácidos o sales de los mismos son distintos de los ácidos, mezclas de ácidos o sales de las sustancias biológicamente activas cuando éstas están constituidas por uno de dichos ácidos o mezclas de ácidos o sales de los mismos, siendo dichos ácidos, mezcla de ácidos o sales de los mismos, sustancialmente resistentes al medio que se encuentran en

20. el cuajar de los rumiantes, de modo que la sustancia bio

25.

30.



lógicamente activa no queda liberada en grado sustancial en la panza y reddecilla cuando dicho producto se encuentra en el mismo.

Por "sustancias biológicamente activas" se designan las sustancias normalmente sujetas a reacciones

5. químicas en presencia del contenido de la panza y reddecilla y/o la microflora de la misma o que tienen influencia sobre dicha microflora. Este tipo de sustancias incluye los nutritivos de los rumiantes que se pueden utilizar individualmente o en cualquier combinación deseada. Las llamadas "sustancias biológicamente activas" pueden ser carbohidratos, particularmente glucosa y/o sustancias glucógenas, es decir, sustancias que se pueden considerar como precursores de glucosa y pueden provocar la formación de glucosa en el rumiante. Las sustancias biológicamente activas pueden ser también un aminoácido, por ejemplo la metionina o una grasa, por ejemplo una grasa animal tal como un triligérido de un ácido graso. La sustancia biológicamente activa puede ser también
10. un ácido graso, es decir un ácido de tipo monocarboxílico alifático que tenga por lo menos catorce átomos de carbono, tal como se ha descrito anteriormente, si bien, desde luego, cuando la sustancia biológicamente activa sea un ácido graso, será en realidad un ácido graso distinto del utilizado para proteger las sustancias biológicamente activas durante su paso a través de la panza y reddecilla.
15. 20. 25.

Los productos de la presente Patente pueden también contener medicamentos o agentes de diagnóstico puesto que las sustancias biológicamente activas que se

30.



pueden incluir como sustancias de este tipo, comprenden productos tales como antibióticos, sulfonamidas, antielmínticos y elementos para el contraste de rayos X.

- Como es sabido, los rumiantes son capaces de
5. utilizar ciertos nutritivos, que de otra manera quedarían completamente o parcialmente sin digerir, dado que dichos nutritivos están sometidos primeramente a un tratamiento microbiano en la panza y reddecilla, lo cual
 10. transforma dichos productos en variantes digeribles. También es conocido que ésta conversión en la panza y reddecilla no queda limitada a sustancias que de otra forma serían no digeribles, sinó que de modo variable, tiene lugar también con sustancias que se podría desear que pasaran sin cambios a través de la panza y reddecilla. La
 15. presente Patente proporciona la oportunidad de hacer que los elementos nutritivos y otras sustancias puedan pasar sustancialmente de forma completa sin sufrir ataque, a través de la panza y reddecilla, de modo que su utilización en las partes bajas del tubo digestivo del rumiante
 20. sea posible. La presente Patente también proporciona la oportunidad de proteger los procesos que tienen lugar normalmente en la panza y reddecilla contra los efectos no deseables de las sustancias acompañantes, por ejemplo concentraciones demasiado elevadas o anormalmente elevadas de las sustancias biológicamente activas. La panza y
 25. reddecilla se puede considerar como una cámara de fermentación que funciona solamente de forma óptima entre estrechos límites físicoquímicos. Pequeños cambios por ejemplo en el pH, provocarán fácilmente disturbios en el
 30. delicado equilibrio simbiótico entre los diferentes ti-



pos de microorganismos, casi todos los cuales tienen prácticamente funciones específicas en los complejos procesos de fermentación del cuajar. Esto presenta ciertas exigencias físicoquímicas en los piensos que constituyen

5. la ración completa para la alimentación de rumiantes.

Existen periodos en que los rumiantes tienen una gran necesidad de nutrición, la cual no llega a satisfacerse. Una vaca lechera pasa por dos periodos críticos en los que existe una elevada necesidad de nutrición.

10. El apetito de la vaca varía durante la lactancia, considerando como apetito, la habilidad o capacidad de absorber piensos. El pienso o alimento absorbido debe cubrir la demanda de la vaca para restauración y producción

(crecimiento del embrión y secreción de leche). Las vacas de elevada producción lechera tienen la capacidad y el intervalo apropiado para ello durante dos partos, para hacer que la producción total en la última parte de la lactancia sea mayor que lo que se puede cubrir con la absorción de alimentos. Esto es cierto incluso en las

20. condiciones más favorables. En el dibujo adjunto se muestran la llamada curva potencial de producción y la curva de verdadera producción. La producción de leche en kilos se muestra como ordenada y los meses de lactancia como abcisa, empezando y terminando el periodo con un parto.

25. La línea continua muestra la verdadera producción de leche y la línea de puntos muestra la producción potencial de leche basada en el potencial de los alimentos.

Las zonas rayadas durante los primeros 2-4 meses de lactancia y aproximadamente las últimas 8 semanas

30. de embarazo, son periodos en que la vaca lechera tiene un



balance negativo de energía. En condiciones normales, la vaca compensará este déficit de energía utilizando sus propias reservas, principalmente su propia grasa corporal.

5. Los periodos en que la vaca tiene un déficit de energía son periodos naturalmente inestables. Cuando el apetito o la calidad nutritiva del alimento se reducen, aumenta la diferencia entre la curva de la verdadera producción y la de la producción potencial. Esto produce en muchos casos la reducción de la producción, puesto que la capacidad del animal en movilizar o utilizar grasa de su propio cuerpo y transformar la grasa en el hígado, es limitada.

10. Hay una análoga discrepancia entre las curvas de producción potencial y de producción activa en la última parte del periodo de embarazo de las ovejas, especialmente en animales con dos o más fetos.

15. También puede resultar una diferencia energética a causa de las condiciones ambientales, tales como la temperatura y la composición de los alimentos. Las condiciones climáticas con elevada temperatura provocan una reducción del apetito. Especialmente durante temperaturas elevadas, la absorción de alimentos puede corresponder solamente al 50% de las necesidades reales de nutrición.
20. Cuando la ración alimenticia basal consiste principalmente en alimentos poco selectos (pienso de silos, heno, paja, etc.), el volumen de los alimentos puede limitar la cantidad de nutritivos absorbidos e impedir de esa manera que se cubran completamente las necesidades de
25. nutrición.
- 30.



Durante ciertos periodos, el animal tiene por lo tanto un balance negativo de energías, movilizando de este modo las sustancias de su cuerpo para cubrir el déficit. Estas fases de equilibrio energético negativo re-

- 5. presentan naturalmente un esfuerzo muy fuerte en el aparato digestivo del animal y en algunos casos provocan de sórdenes metabólicos por ketosis, que entre otros, se ca
- 10. racteriza por un bajo nivel o índice de azúcar en la sangre y un nivel elevado de cetona y de ácidos grasos no esterificados en el plasma sanguíneo, así como en un deseo reducido de comer y una menor producción de leche. Este es un desorden metabólico completamente indeseable.

La glucosa y/o las sustancias glucógenas, son los nutritivos más importantes y las fuentes más importantes de energía para los rumiantes, pudiéndose formular dichos nutritivos, de acuerdo con la presente invención, para compensar la necesidad mencionada de agentes nutritivos y de energía.

- 15.
- 20. Los experimentos metabólicos llevados a cabo con vacas de elevado rendimiento han mostrado que es imposible cubrir la demanda de energía en los periodos de "balance negativo" por los métodos convencionales de ali
- 25. mentación. Si se administra glucosa como tal a los rumiantes, queda ésta prácticamente convertida de modo completo en el estómago en ácidos grasos bajos, aproximadamente en la siguiente proporción:

Ácido acético	57% en peso
" propiónico	22% en peso
" butírico	21% en peso

- 30. la excesiva alimentación de carbohidratos fácilmente di-



- geribles provocará una reducción del pH en la panza y redecilla, a causa de una producción excesiva de los ácidos volátiles antes mencionados así como una cierta cantidad de CO_2 y H_2O . Esta fermentación de los carbohidratos explica la diferencia esencial entre los rumiantes y los animales dotados de un estómago solamente, en lo que respecta al metabolismo de la glucosa. En los animales que tienen solamente un estómago, la glucosa pasa hacia el hígado a través del intestino y quedará sometida por lo tanto a la máxima utilización en el animal, es decir, solamente en una pequeña parte de la energía de la glucosa se perderá directamente como calor. La mayor parte de la energía se puede utilizar por el animal para síntesis y trabajo muscular. En los rumiantes, sin embargo, la glucosa disponible en el hígado desde el intestino, será muy reducida cuando el alimento suministrado a los animales es de tipo ordinario, debiendo cubrir los animales su necesidad de glucosa por gluconeogesis, es decir, por el propionato que se produce por la descomposición de carbohidratos en el estómago. En los rumiantes, la alimentación ordinaria causa solamente la absorción de una pequeña cantidad de glucosa como tal del tubo digestivo. Los carbohidratos en el pienso provocan generalmente la formación de los ácidos grasos bajos antes mencionados en la panza y redecilla y los ácidos quedan absorbidos y utilizados como fuentes de energía para el organismo. Sin embargo, la pérdida de energía en forma de producción de calor directa es mucho más elevada para estos ácidos que para la glucosa. En los animales, la pérdida de energía es aproximadamente 40-70% de la energía total suministrada
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



da. Por este motivo, es antieconómico el dejar que la glucosa se convierta a través de los ácidos grasos.

- Los rumiantes muy lactantes presentan muy fácilmente un déficit de glucosa a causa de que la glucosa es el precursor más importante de lactosa. Una vaca que produzca 30 kg. de leche en 24 horas, pierde aproximadamente 1'5 kg. de azúcar en la leche, en forma de lactosa. Más del 90% de la lactosa de la leche es absorbida de la glucosa de la sangre. De forma adicional, alguna cantidad de glucosa queda consumida continuamente en las células del animal. El consumo total de glucosa en una vaca que produce aproximadamente 30 kg. de leche en 24 horas, es por lo tanto considerablemente mayor de 2 kg. Puesto que la vaca normalmente absorbe solamente una pequeña cantidad de glucosa del intestino, la cantidad más importante de glucosa debe ser sintetizada por la propia vaca. Para ésta síntesis, la vaca utiliza principalmente ácido propiónico y aminoácidos productores de glucosa. Puesto que la síntesis requiere energía, sería más económico si la vaca pudiera absorber la glucosa directamente de la sangre. En este caso, sin embargo, la panza y redcilla son un obstáculo. La descomposición de las hexosas en ácidos grasos bajos, con la pérdida resultante de energía es la penalización que debe pagar el rumiante en compensación de su capacidad de utilizar la celulosa que de otra manera no es digerible.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Annison y White han mostrado (Biochem. J. 162 (1961)), que en las ovejas, la utilización de la glucosa incrementa cuando se administra de forma intravenosa.

30. Bartly y Black han mostrado (J. of Natr. 89, 317 (1966)),



que se consiguen iguales resultados cuando la glucosa se suministra directamente al duodeno de las vacas lactantes. En estos experimentos, hasta el 65% de la glucosa suministrada se utilizó directamente en el metabolismo.

5. Se desprende de lo anterior, la enorme importancia de la glucosa en el balance energético y de nutrición, especialmente en periodos de balance negativo de energía.

10. De los agentes nutritivos más importantes para los rumiantes, principalmente las proteínas, los carbohidratos y la grasa, esta última es la sustancia que tiene, con mucho, el contenido de energía más elevado por unidad de peso es decir 9'2 kcal/gr.

15. Tal como se ha dicho anteriormente, muchas de las sustancias de los piensos suministrados de los rumiantes se convierten por actividad microbiana en la panza y reddecilla. Una condición para la utilización normal por ejemplo, de celulosa, y otros agentes nutritivos difíciles de digerir por los rumiantes, es que los microbios de la panza y reddecilla tengan un ambiente favorable para su desarrollo. Una serie de experimentos descritos en la literatura técnica, han mostrado que la actividad microbiana queda restringida y/o la utilización de los piensos de los animales queda reducida, cuando el contenido de grasa de la ración alimenticia excede de un cierto límite comparativamente bajo (de 6 a 8%).

20. Se han llevado a cabo numerosos experimentos con la inyección de grasas en las raciones alimenticias de las vacas lecheras. Sin embargo, cuando los alimentos o piensos contienen grandes cantidades de grasas, las

25.

30.



- funciones de la panza y redecilla se alteran. En los experimentos, se utilizó grasa en forma de una grasa neutra mezclada con el resto de alimentos, en forma finamente dividida. Esta grasa es hidrolizada e hidrogenada durante la formación de ácidos saturados en el estómago. La grasa neutra así como los ácidos grasos libres biodegradados interfieren de diferentes formas con la composición biológica de la microflora. No se conoce con certidumbre si el efecto depresivo de la grasa en los microorganismos del estómago se debe al hecho de que los microorganismos que están "revestidos" por una lámina grasa que reduce la permeabilidad de las membranas de las células o que los ácidos grasos libres forman un film o lámina sobre el epitelio de la panza y redecilla, alterando de esta manera la recepción de los metabolizados procedentes de la fermentación.
- 5.
- 10.
- 15.

- Otra condición puramente fisicoquímica que proporciona también ciertos límites para la añadidura de grasas a los piensos de los rumiantes, es que los ácidos grasos libres formados en forma finamente dividida en la panza y redecilla, constituyen o forman jabones más o menos insolubles con los iones Ca- y Mg- en el medio que domina en dichas partes. Esto tiene probablemente la mayor influencia en el metabolismo del Mg, puesto que el Mg se absorbe principalmente a través del epitelio del estómago.
- 20.
- 25.

- Respecto a la añadidura de grandes cantidades de grasas a las raciones alimenticias para las especies grandes de ganado, han demostrado una serie de investigadores que la digestión de otros compuestos nutritivos,
- 30.



principalmente la celulosa, queda también restringida si el contenido de grasa en el pienso es demasiado alto.

5. En el Congreso Mundial de Nutrición Animal de 1966. Vaschauhoek, después de una amplia discusión de la literatura existente, llegó a la conclusión de que no es aconsejable añadir más de 5% de grasa a un pienso que contiene de 2 a 3% de grasas, para las especies grandes de ganado.

10. La National Render Association, también ha realizado una serie de experimentos con la añadidura de grasas a especies grandes de ganado de gran rendimiento. Estos experimentos se basaron en raciones alimenticias con 3 y 8% de grasas respectivamente en el pienso. Aunque la producción de leche en estos experimentos aumentó en 0'5
15. -0'9 kg. por día por cada 100 gr. de grasa añadidos al pienso, dicha Organización investigadora sugirió también la añadidura de una cantidad relativamente baja de grasas a los piensos destinados a ganado de especies grandes.

20. Si bien, teóricamente, sería racional la utilización de aditivos de alta energía en forma de grasas en los alimentos para rumiantes, la susceptibilidad antes mencionada de los microbios del estómago en cuanto a los alimentos con elevado contenido de grasas, pone un límite
25. relativamente bajo a la cantidad de grasas que se puede utilizar. La cantidad máxima diaria de grasas en el pienso de una vaca que pesa 500-700 kg., es probablemente de unos 700 gr. Cualquier incremento de esta cantidad de grasas provoca un afecto adverso en los procesos digestivos
30. del estómago y consiguientemente, disminuye el ren



dimiento.

- Aunque la mayor parte de los experimentos que se refieren a la añadidura de grasas se han llevado a cabo con ganado de especie grande de elevada lactancia, es permisible hacer comparaciones con otros tipos de rumiantes, por ejemplo, ovejas. Las investigaciones llevadas a cabo recientemente con vacas así como ovejas, han revelado que cuando los rumiantes reciben ácidos grasos más elevados, por ejemplo, ácido esteárico, directamente en el intestino, de modo que no tenga que pasar dicha grasa a través del estómago, los animales han mostrado de forma sorprendente, capacidad en la utilización de estas sustancias. Se ha visto que el ácido esteárico administrado directamente al flujo sanguíneo de las vacas de leche resulta en una mayor síntesis de grasas en las glándulas productoras de leche. Cuando las vacas lecheras reciben grandes cantidades de piensos, se puede observar a menudo un efecto llamado de depresión por efecto de las grasas (bajo contenido de grasas en la leche). Este efecto se puede neutralizar por la administración directa de ácido esteárico a las glándulas lactantes.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Las reacciones que tienen lugar normalmente en el cuajar comprenden también la conversión de materias grasas. Las cadenas de los ácidos grasos no saturados quedan, en una gran proporción, hidrogenadas formando ácidos saturados y en algunos casos, descompuestas. Además, las grasas son hidrolizadas formando ácidos grasos libres y glicerol. Un producto final característico de este proceso son, por lo tanto, los ácidos grasos no esterificados, saturados. También se ha dado a conocer
- 25.
- 30.



(Garton, G.A. (1969), actas de la Nutr. Soc. 28,131) que los ácidos grasos no esterificados, saturados, son absorbidos sustancialmente de modo completo durante su paso a través del intestino delgado de los rumiantes y especialmente en las partes centrales (yeyuno).

5. La administración oral de medicamentos y agentes de diagnóstico a los rumiantes quedan frecuentemente complicada por el hecho de que el medicamento o dicho agente de diagnóstico se descomponen parcialmente o en algunos casos completamente en el estómago, como resultado del ataque de la microflora del mismo o de los jugos que en él se encuentran. Esto significa que la eficacia de los agentes administrados oralmente queda muchas veces reducida.

10. De acuerdo con la presente invención, los medicamentos o agentes de diagnóstico que se deberán administrar oralmente a los rumiantes, son protegidos contra el ataque en el estómago por el ácido alifático monocarboxílico, mezcla de ácidos o sales de los mismos, tal como se ha mencionado anteriormente. El método de revestir los medicamentos o agentes de diagnóstico es exactamente análogo al método para revestir los agentes nutritivos antes mencionados y que a continuación se explican. En todos los casos, el material biológicamente activo queda protegido durante su paso a través del estómago y se libera en las zonas bajas del tubo digestivo.

15. Más de un medicamento y/o agente de diagnóstico pueden ser mezclados entre si con los productos limitadores de actividad por el estómago, según la presente Patente.

20. 25. 30.



- Con anterioridad se han propuesto métodos para proteger los agentes nutritivos y los medicamentos contra el efecto del ambiente existente en el estómago durante el paso de dichos agentes biológicos por el mismo,
5. por ejemplo en las Patentes inglesas n^os. 1.137.314 y 1.160.936 y la Patente noruega n^o 120.058, pero todos los métodos conocidos hasta el momento, aunque se refieren al revestimiento de las sustancias biológicamente activas con un agente de protección estable al medio existente en el estómago, pero que se fraccionan en la parte
10. baja del tubo digestivo para liberar las sustancias biológicamente activas, utilizan un revestimiento que desde el punto de vista nutritivo es inerte y no beneficia en ningún aspecto.
15. En la presente Patente de Invención se utiliza la buena resistencia de los ácidos grasos altos, saturados, en el estómago, utilizando estos ácidos grasos o no saturados análogos o sales de los mismos, para proteger otras sustancias biológicamente activas, contra la influencia del contenido de la panza y reddecilla. Al mismo
20. tiempo, estos ácidos grasos protectores o sales de los mismos, se pueden utilizar desde el punto de vista nutritivo en las partes del sistema nutritivo de los rumiantes situadas a continuación de la panza y reddecilla. La
25. administración oral de ácido graso en partículas, que permanecen sólidas durante su permanencia en la panza y reddecilla, en oposición a las grasas finamente divididas en el alimento o pienso, no afectan a la actividad microbiana en dichas partes del estómago.
30. Los ácidos grasos utilizados según la presente



- Patente son ácidos monocarboxílicos alifáticos, de catorce o más átomos de carbono en la molécula, saturados, de cadena recta o ramificada, sustituidos o sin sustituir (llamados en esta memoria "ácidos grasos") o mezclas de
5. estos ácidos con otros no saturados análogos a los mismos. Las sales de estos ácidos o mezclas de ácidos, que no se descomponen en la panza y redécilla en un grado sustancial, por ejemplo sales metálicas, pueden ser también utilizadas. De este modo el ácido, puede ser un ácido
10. alcanóico o una mezcla de ácido alcanóico y ácido alquenóico, conteniendo cada uno por lo menos catorce átomos de carbono. Se pueden utilizar ácidos sustituidos en los que los substitutivos proporcionan un ácido no tóxico por ejemplo, ácidos hidroxil o aminos sustituidos. El límite superior en cuanto al número de carbonos no es crítico, prefiriéndose ácidos con cadenas rectas conteniendo de catorce a veintidós átomos de carbono, pero se pueden utilizar también ácidos con cadenas ramificadas hasta 30 o más átomos de carbono.
15. Dichos ácidos grasos y sus sales del tipo mencionado son resistentes contra los ataques que se producen en la panza y redécilla. Asimismo, son digeribles en el abomaso y en el intestino de los rumiantes. Esto presenta una considerable ventaja desde el punto de vista
20. fisiológico, en comparación con los métodos anteriormente conocidos, por el hecho de que los ácidos grasos no esterificados forman un importante componente del metabolismo normal de los rumiantes.
25. Según la presente Patente, se proporcionan productos formulados preferentemente en forma de partículas
- 30.



- de tamaño y densidad tales que puedan pasar con el contenido de la panza, desde la redecilla, al retículo y al tubo digestivo. Los tamaños y densidades de las partículas más apropiados se encuentran en la obra "Physiology of Digestion in the Ruminant", editada por Buttenworth, Londres 1965, páginas 119-120 y en la obra de Lange, "Manual de química", novena edición 1956, página 911. El límite inferior en el tamaño de las partículas de la presente invención, queda determinado por el hecho de que
5. las partículas muy reducidas que forman una suspensión en el contenido de la panza y redecilla, se interfieren con el compuesto biológico de la microflora existente en dichas partes del estómago. Los experimentos prácticos han revelado que los resultados más favorables se consiguen cuando la dimensión más reducida de las partículas es menor de 5 milímetros y preferentemente no menor de 2 milímetros. La presente Patente, sin embargo, no impone ningún límite superior definido al tamaño de las partículas puesto que las partículas de gran tamaño pueden ser masticadas por el rumiante.
- 10.
- 15.
- 20.

La densidad del producto que incorpora la presente invención se encontrará normalmente en la escala de 0'8-1'4 y se prefiere utilizar una densidad entre 1'0 y 1'4 para asegurar el paso del producto por la panza y redecilla en un tiempo óptimo.

25.

Para asegurar el mayor grado de protección para el material biológicamente activo durante su paso a través de la panza y redecilla, es preferible utilizar partículas que tengan un revestimiento continuo del ácido graso de protección o sal del mismo. Tales partículas

30.



- tendrán un núcleo interno completamente encerrado o contenido en la capa continua de protección. El núcleo interno puede consistir esencialmente en la sustancia biológicamente activa o puede consistir esencialmente de material biológicamente activo, completa o parcialmente contenido en una matriz del ácido graso de protección o sal del mismo. Es también posible preparar partículas que simplemente consisten en el material biológicamente activo parcialmente o completamente contenido en una matriz del ácido graso o sal del mismo, pero esta realización es menos ventajosa puesto que hay mayores probabilidades de que los jugos de la panza y redcilla o la microflora del mismo puedan tener acceso al material biológicamente activo. Es conveniente preparar las partículas inicialmente en esta forma de matriz pero es deseable encerrar o envolver la matriz a continuación en un revestimiento continuo de ácido graso o sal del mismo. Se pueden introducir también componentes que pueden variar el punto de fusión, la solubilidad, la duración mecánica, el color, sabor, densidad, etc. Se pueden añadir también sustancias que tienen influencia en la digestibilidad de las sustancias biológicamente activas o en el grado de protección. Varias sustancias biológicamente activas pueden quedar protegidas de un modo simultáneo.
5. material biológicamente activo, completa o parcialmente contenido en una matriz del ácido graso de protección o sal del mismo. Es también posible preparar partículas que simplemente consisten en el material biológicamente activo parcialmente o completamente contenido en una matriz del ácido graso o sal del mismo, pero esta realización es menos ventajosa puesto que hay mayores probabilidades de que los jugos de la panza y redcilla o la microflora del mismo puedan tener acceso al material biológicamente activo. Es conveniente preparar las partículas inicialmente en esta forma de matriz pero es deseable encerrar o envolver la matriz a continuación en un revestimiento continuo de ácido graso o sal del mismo. Se pueden introducir también componentes que pueden variar el punto de fusión, la solubilidad, la duración mecánica, el color, sabor, densidad, etc. Se pueden añadir también sustancias que tienen influencia en la digestibilidad de las sustancias biológicamente activas o en el grado de protección. Varias sustancias biológicamente activas pueden quedar protegidas de un modo simultáneo.
10. matriz del ácido graso o sal del mismo, pero esta realización es menos ventajosa puesto que hay mayores probabilidades de que los jugos de la panza y redcilla o la microflora del mismo puedan tener acceso al material biológicamente activo. Es conveniente preparar las partículas inicialmente en esta forma de matriz pero es deseable encerrar o envolver la matriz a continuación en un revestimiento continuo de ácido graso o sal del mismo. Se pueden introducir también componentes que pueden variar el punto de fusión, la solubilidad, la duración mecánica, el color, sabor, densidad, etc. Se pueden añadir también sustancias que tienen influencia en la digestibilidad de las sustancias biológicamente activas o en el grado de protección. Varias sustancias biológicamente activas pueden quedar protegidas de un modo simultáneo.
15. inicialmente en esta forma de matriz pero es deseable encerrar o envolver la matriz a continuación en un revestimiento continuo de ácido graso o sal del mismo. Se pueden introducir también componentes que pueden variar el punto de fusión, la solubilidad, la duración mecánica, el color, sabor, densidad, etc. Se pueden añadir también sustancias que tienen influencia en la digestibilidad de las sustancias biológicamente activas o en el grado de protección. Varias sustancias biológicamente activas pueden quedar protegidas de un modo simultáneo.
20. el color, sabor, densidad, etc. Se pueden añadir también sustancias que tienen influencia en la digestibilidad de las sustancias biológicamente activas o en el grado de protección. Varias sustancias biológicamente activas pueden quedar protegidas de un modo simultáneo.
25. Los ácidos grasos suministrados a un rumiante en forma de los productos que incorpora la presente Patente de Invención, pasarán a través de la panza y redcilla de modo sustancialmente completo, sin modificación alguna pasarán a lo largo del intestino en el que se disuelven y son absorbidos bajo la influencia del jugo pan
30. suelven y son absorbidos bajo la influencia del jugo pan



creático y de la bilis. De este modo se puede hacer que los elementos deseados en forma de gránulos, de forma y composición variables, puedan pasar rápidamente por el estómago al intestino, permitiendo por lo tanto un suministro de energía de dos a tres veces superior en forma de ácidos grasos o grasa, con respecto a la que es posible alcanzar por la utilización de principios de alimentación convencionales, y todo ello sin ningún efecto depresivo significativo en el proceso digestivo del estómago.

5. Tal como se ha mencionado, los ácidos grasos son un importante componente en el metabolismo de los rumiantes y la naturaleza del ácido graso del producto se debe tener en consideración teniendo en cuenta si el animal a alimentar está destinado a la producción de leche o de carne.

10. En ganado destinado a producción de carne, es bien sabido que los ácidos grasos no saturados en el pienso son totalmente hidrogenados en el estómago, desde el cual los ácidos saturados pasan al intestino y son absorbidos para su incorporación a las grasas corporales que, por lo tanto, consisten en una gran proporción de las llamadas grasas saturadas. Cuando se incorporan al producto los ácidos grasos no saturados (como sustancias biológicamente activas) y se protegen por medio de ácidos grasos saturados, será posible conseguir ganado de matanza con un pequeño porcentaje de ácidos grasos no saturados en la grasa del cuerpo, aunque se trate de rumiantes.

15. En las vacas lecheras, es sabido que el ácido



- esteárico suministrado a la glándula lactante es en una gran proporción deshidrogenado a ácido oléico que constituye un importante componente de la grasa de la leche. Simultáneamente, el ácido esteárico, tal como se ha dicho antes, disminuye la depresión de grasa en la leche que es causada por grandes cantidades de pienso. Si el ácido esteárico constituye el componente principal de la parte de ácidos grasos del producto realizado según la Patente, la composición de la grasa corporal no quedará muy influenciada, si bien la lactancia quedará positivamente influenciada. La parte de ácido graso del producto puede también incluir, si se desea, ácidos grasos poli-insaturados, que después de pasar por la panza y reddecilla, pueden aumentar el contenido de manteca o grasa de los ácidos no saturados.

- Según la Patente, se pueden conseguir productos aditivos de los alimentos de los rumiantes particularmente valiosos por la añadidura de glucosa y de ácidos grasos. La glucosa y los ácidos grasos representan los materiales de inicio para la esterificación o la producción de grasa en las células del epitelio intestinal de los rumiantes. A partir de la glucosa se forma el glicerofosfato, que es necesario para formar triglicéridos a su vez, con los ácidos grasos absorbidos.

- De acuerdo con otro aspecto de la presente Patente de Invención, se proporciona un método de alimentación de los rumiantes que comprende la administración oral a los rumiantes de un producto limitador de la actividad en el estómago de acuerdo con la invención, por lo que el producto pasa a través de la panza y reddecilla sin



liberar sustancialmente las sustancias biológicamente ac-
tivas, quedando a disposición dichas sustancias biológi-
camente activas y dicho ácido o mezcla de ácidos o sales
de los mismos quedan a disposición del rumiante en la zo-
5. na del tubo digestivo situada más allá de la panza y re-
decilla.

Tal como se ha explicado con relación a la fi-
gura 1, la administración oral del producto de limita-
ción de actividad en el estómago, es particularmente va-
liosa cuando el rumiante se encuentra en una situación
10. de "balance energético negativo". Esto ocurre en las se-
manas anteriores y posteriores al parto y particularmen-
te durante tales periodos es ventajosa la administración
del producto con una proporción diaria de 30-300 grm.

15. El producto de protección o limitación de acti-
vidad en el estómago según la presente Patente, se ha
descrito anteriormente sobre la base de que el material
biológicamente activo es un ácido graso o una sal del
mismo distinta del ácido graso de protección o de la sal
20. del mismo. Sin embargo, el método objeto de la presente
Patente se podría modificar de modo que la sustancia bio-
lógicamente activa y el ácido graso de protección del
mismo fueran idénticos.

25. La presente Patente incluye también un alimen-
to para rumiantes en el cual se incorpora el producto de
protección de paso por la panza y redecilla objeto de la
invención.

30. Los siguientes experimentos con ovejas se han
llevado a cabo para mostrar los efectos de la utilización
del producto que incorpora la presente invención en impor-



tantes componentes sanguíneos de dichas ovejas, así como en el peso en vivo de las ovejas y corderos. Para el experimento, se escogieron por examen mediante rayos X seis ovejas en estado de embarazo con fetos gemelos. El

5. embarazo de mellizos puede provocar ketosis en las ovejas durante la última parte del embarazo. Tres animales sirven como control y otros tres sirvieron como animales de prueba.

En el inicio del experimento, en 1º de abril

10. de 1971, todos los animales recibieron una ración básica igual de pienso, es decir, heno con un nutrimento suministrador de energía (pienso mixto A para vacas). Desde 12 de abril hasta 23 de abril, la ración fué de heno con adición de 0,3 kg. de pienso suministrador de energía.

15. Desde 23 de abril, la cantidad de pienso suministrador de energía se aumentó hasta 0-5 kg. diarios por animal. Los animales de prueba recibieron de modo adicional 150 gránulos diarios por animal en el periodo desde 5 de abril a 28 de abril. Estos gránulos preparados de acuerdo con la invención contenían un total de 100 gr. de ácido

20. graso (mezcla C 14, C 22) y 50 gr. de glucosa, que corresponde aproximadamente a 20% de grasa o ácidos grasos respectivamente en el pienso suministrador de energía. El consumo total de gránulos fué aproximadamente de 10,3

25. kg.



Los experimentos dieron los siguientes resultados:

1/ Peso en vivo.

	<u>grupo de control</u>	<u>grupo de prueba</u>
5. Inicio del experimento 1º de abril.	245'5 kg.	243'5 kg.
16 de abril (parto entre 16 de abril y 21 de abril)	251'5 kg.	250'0 kg.
10. 28 de abril	190'5 kg.	198'5 kg.

Tal como se apreciará, el suministro de gránulos resultó en un mayor peso durante la lactancia (totalizando 10 kg.).

	<u>grupo de control</u>	<u>grupo de prueba</u>
15. Peso al nacer	27'5 kg.	26'5 kg.
a los 7 días	38'3 Kg.	39'1 kg.

A pesar del hecho de que una oveja nacida en 1964 tuvo en el grupo de prueba corderos con pesos reducidos en el nacimiento, el suministro de gránulos resultó en un aumento total durante los primeros 7 días de 1'8 kg. más que el del grupo de control.

2/ Componentes sanguíneos.

El acetoacetato (cuerpos cetona) en el plasma sanguíneo es el mejor indicador del grado de movilización de grasas desde las reservas del propio animal y del grado de ketosis y se mide por lo tanto en el experimento.

El valor de azúcar en la sangre disminuye en caso de ketosis y también se incluye.

30. Los ácidos libres del tipo utilizado en los grá



nulos podían interferir posiblemente con el contenido de Ca y Mg de la sangre. Por consiguiente, estas sustancias se miden también.

- 5. En un caso de ketosis, el contenido de ácidos grasos no esterificados en el plasma sanguíneo aumenta corrientemente, pero dado que se suministran grandes cantidades de ácidos grasos, es difícil decir por adelantado de que forma se transformaría este componente en el plasma sanguíneo. Sin embargo, se aprecia de interés también, la medición de los ácidos grasos.

Se llevaron a cabo dos pruebas antes del suministro de gránulos y durante el periodo de administración de los mismos se llevaron a cabo siete pruebas en cada animal.

- 15. a/ Acetoacetato (cetona).

	<u>grupo de control</u>	<u>grupo de prueba</u>
Promedio de todos los animales y pruebas	1,138 mg/ 100 ml.	0,407 mg/ 100ml.

- 20. Las estadísticas en el total del material de prueba mostró un $p < 0'001$ en la diferencia entre el grupo de control y el grupo de prueba, en el que el grupo de control es el menor. Un factor que no aparece en las cifras es que el incremento del nivel de acetato después del parto es marcadamente inferior para todos los animales en el grupo de prueba que para los animales en el grupo de control. Esto indica que los gránulos han amortiguado la movilización endógena de grasa, lo cual significa que los animales de prueba tienen un mejor balance de energía.

401571 15



b/ Azúcar en la sangre.

	<u>grupo de control</u>	<u>grupo de prueba</u>
Promedio de todos los animales y pruebas	68'4mg./ 100ml.	71'4mg./ 100ml.

Los animales de prueba dan mejores resultados también en este caso, pero la diferencia no es significativa desde el punto de vista estadístico.

c/ Calcio y magnesio.

10.	<u>grupo de control</u>		<u>grupo de prueba</u>	
	Ca	Mg	Ca	Mg
Promedio de todos los animales y pruebas	10'60 mg/	2'62mg/	10'15mg/	2'70mg/
	100 ml.	100 ml.	100 ml.	100 ml.

15. Queda evidente que tanto el calcio como el magnesio son completamente normales en ambos grupos. La añadidura de ácidos grasos no ha causado hipomagnesismo, que se podría esperar por una añadidura tan elevada de grasa si los ácidos se hubieran dispersado completamente en la panza y redcilla (aproximadamente 20% de grasa o de ácidos grasos en el pienso suministrador de energía). Estos resultados muestran que se ha conseguido un efecto de protección en el estómago muy efectivo.

d/ Ácidos grasos no esterificados.

25.	<u>grupo de control</u>	<u>grupo de prueba</u>
Promedio de todos los animales y pruebas	1.270 microequi- valentes/litro.	764 microequiva- lentes/litro.

30. De este resultado queda evidente que el efecto



del suministro de gránulos es por lo menos tan marcado cuando se mide en el nivel de plasma de los ácidos grasos no esterificados, que cuando se mide el nivel de acetato. Es interesante que no exista solape entre el

5. grupo de control y el grupo de prueba en los promedios para cada animal. La diferencia entre el grupo de control y el grupo de prueba es significativo (56 pruebas en total).

10. El efecto fisiológico de los ácidos grasos saturados de cadena larga combinados con la glucosa, confirma los experimentos físicos realizados anteriormente para examinar los efectos de protección en la panza y redécilla de dichos gránulos. Existe un efecto verdadero de protección en la panza y redécilla producido por dichos
15. gránulos y no se observó interferencia alguna con la actividad microbiana en el estómago causada por la añadidura de dichas considerables cantidades de "grasa".

20. El efecto aparentemente paradójico en los parámetros físicos, es decir, un contenido reducido de ácidos grasos libres (NEFA) y cetonas que se ha conseguido con estos experimentos, se pueden explicar de modo simplificado de la forma siguiente: los ácidos grasos libres aumentados (NEFA) así como el mayor contenido de cetonas en la sangre de los rumiantes de alto rendimiento aparece
25. en el caso en que existe discrepancia entre la energía suministrada y la producción. Ambos valores expresan una movilización de las grasas de los propios depósitos o reservas del animal para cubrir la necesidad de energía para producción (embrión y leche). La grasa moviliz
30. da se descompone en los depósitos formando ácidos grasos



libres (NEFA) y glicerol y pasa al hígado. Los ácidos grasos libres administrados al hígado por la movilización de grasa de los propios depósitos de reserva del animal se convertirán según una cualquiera de las tres formas alternativas siguientes:

5. 1/ Esterificación formando triglicéridos. La grasa neutra quedará incorporada parcialmente en las células del hígado, es decir, aproximadamente en un 20% y esta porción es independiente de la cantidad de NEFA. La cantidad más importante se convertirá en lipoproteínas y se conducirá al torrente circulatorio sanguíneo.

10. 2/ Completa oxidación formando CO₂ y ácido carboxílico.

15. 3/ Si las dos maneras anteriormente explicadas de conversión disminuyen a causa de un gran suministro de NEFA o por deficiencia de glucosa, solamente existirá una oxidación parcial de la grasa en el hígado. El resultado es una formación aumentada de cetonas en la sangre.

20. Cuando este resultado aparentemente paradójico es decir, un contenido disminuído tanto de NEFA como de cetonas, se consiguió a pesar del suministro de considerables cantidades de ácidos grasos, es debido al hecho de que la grasa absorbida a través del intestino se convierte de un modo, esencialmente diferente en el animal. Los ácidos grasos de cadena larga (NEFA) ya absorbidos del intestino, se convertirán en derivados de ácido graso-coenzima A en el epitelio del intestino, por la reabsorción que interese entre otros la coenzima A y el trifosfato de adenosina (A.T.P.). Esos compuestos de los ácidos grasos se convertirán en triglicéridos por reacción con glicerol

25.

30.



- formado de la glucosa. Esta fase de la síntesis del triglicérido en las células del epitelio del intestino ocurre vía fosfato de glicerol, que primeramente se origina del metabolismo de la glucosa en dichas células. La síntesis del triglicérido en las células del epitelio está
5. seguida por una incorporación de fosfolípidos y pequeñas cantidades de proteína en la "membrana" que rodea las "partículas grasas", las quilomicronas, que a través del linfa entran en el sistema circulatorio normal del animal (a través del conducto torácico al corazón y a la
10. circulación arterial).

- Los ácidos grasos libres ofrecidos al animal en el intestino y que se reabsorben, serán convertidos por lo tanto en triglicéridos, que se suministran par-
15. cialmente al hígado, parcialmente a los tejidos grasos y parcialmente a las glándulas productoras de leche y parcialmente a los músculos. Las quilomicronas que se ofrecen a los diferentes tejidos serán por lo tanto rápidamente absorbidas y desaparecen del torrente sanguíneo.

20. De modo muy simplificado, se puede decir que la explicación del efecto paradójico antes mencionado del suministro más grande de ácidos grasos libres, de cadena larga al intestino, se debe al hecho de que los ácidos grasos libres son convertidos en las células epite-
25. liales del intestino y se distribuyen como triglicéridos en forma de quilomicronas. Esta distribución no está dirigida exclusivamente al hígado como órgano único de conversión, sino que está dirigida a los diferentes tejidos del organismo. De este modo, el esfuerzo metabólico al
30. cual se somete el hígado teniendo en cuenta la conversión



de NEFA de los propios depósitos o reservas del animal, se reduce considerablemente. El órgano que requiere una cantidad de energía más importante en el ganado de elevado rendimiento (y en las ovejas), las glándulas productoras de leche, tienen por lo tanto una mayor proporción de su demanda de energía cubierta por reabsorción de grandes cantidades de ácidos grasos saturados, de cadena larga, directamente desde el intestino.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. Los preparados descritos de los ejemplos 1 y 3 se prueban in vitro en cuanto a la duración de la capa protectora contra los ataques del jugo de la panza y redcilla. Se llevaron a cabo las siguientes pruebas:

a/ Los preparados se incuban en jugo de la panza y redcilla de ovejas recién extraído a 39° C., con agitación durante los periodos prescritos. Las propiedades físicas del jugo de la panza y redcilla no son, desde luego, constantes.

b/ Los preparados se incuban en bilis de buey de concentración aproximadamente fisiológica a 39°C, con agitación durante 24 horas. Todos los preparados mencionados quedan sustancialmente disueltos en este tratamiento.

Los siguientes métodos de análisis se utilizaron en los ejemplos.

a/ Pérdida de glucosa de los preparados medida por técnica de trazado utilizándose glucosa C¹⁴.

b/ Glucosa residual en el preparado después de la incubación, determinada de forma colorimétrica (auto-analizador).



c/ Pérdida de metionina y caseina medida por el análisis de micro-Kjelldahl.

d/ La pérdida de histamina se determinó por bioensayo en el ileon de una cobaya.

5. e/ Estimación de los preparados especialmente resistentes de forma gradimétrica y visual.

f/ Secado después de los experimentos de alimentación.

10. Las partes y porcentajes mencionados en los ejemplos, lo son en peso.

EJEMPLO 1

15. Se utilizó una mezcla de ácidos grasos ("mezcla esteárica"), de la composición que a continuación se indica, indicando los porcentajes en tanto por ciento de peso:

10% ácido mirístico (ácido tetradecanóico).

33% de ácido palmítico (ácido exadecanóico).

27% ácido esteárico (ácido octadecanóico).

17% ácido araquídico (ácido eicosanóico).

20. 8% ácido behénico (ácido docosanóico).

5% otros compuestos.

43 partes de la mezcla de ácidos grasos se funden a 75-80° C. y se mezclan con 40 partes de glucosa y 17 partes de grasa animal, agrupándose la mezcla formando gránulos en los cuales la glucosa queda revestida en una matriz de la mezcla esteárica. El preparado se evaluó por los métodos A y B, que muestran una pérdida de glucosa después de 24 horas del 56%. El tiempo de permanencia de los gránulos en la panza y redécilla bajo las condiciones mencionadas podría ser mucho menor de 24 horas.

25.

30.

401571



EJEMPLO 2

El procedimiento del ejemplo 1 se repitió utilizando 43 partes de ácido esteárico, 40 partes de glucosa y 17 partes de grasa animal. El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 24 horas del 55%.

EJEMPLO 3

Se repite el ejemplo 2 utilizando ácido palmítico en lugar del ácido esteárico. El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 24 horas del 59%.

A título de comparación, cuando el ejemplo 1 se repite utilizando el 50 partes de ácido laúrico (ácido docanónico), 30 partes de glucosa y 20 partes de grasa animal, el preparado se disuelve completamente en el jugo de la panza y redecilla.

EJEMPLO 4

Se mezcla ácido oléico con la glucosa y la mezcla técnica de ácidos grasos mencionada en el ejemplo 1, granulando la mezcla para suministrar un preparado de la siguiente composición aproximada.

- ácido mirístico 4%
- ácido palmítico 13%
- ácido esteárico 12%
- ácido araquídico 7%
- ácido docosanónico 3%
- ácido oléico 20% (ácido 9 octadecenónico, cis)
- glucosa 40%

El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 24 horas del 47%.



EJEMPLO 5

El ejemplo 4 se repite de modo que el contenido del ácido oléico sea 15%. El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 24 horas del 49%.

5.

EJEMPLO 6

Se repite el ejemplo 4 con un contenido de ácido oléico del 25%. El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 24 horas de 41%.

EJEMPLO 7

10.

El ejemplo 4 se repite de modo que el contenido de ácido oléico sea del 30%. El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 24 horas de 43%.

EJEMPLO 8

15.

Se repite el ejemplo 4 utilizando ácido ricinoléico, (ácido cis-d-12-hidroxi-9-octadecenóico) en lugar de ácido oléico, de modo que los gránulos contengan 20% de ácido ricinoléico. El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 24 horas de 49%.

20.

EJEMPLO 9

Se repite el ejemplo 1 utilizando 40% de caseína en lugar de glucosa. El método de análisis C muestra una pérdida de caseína después de 24 horas de 17%.

EJEMPLO 10

25.

El ejemplo 1 se repite utilizando 40% de l-metionina en lugar de glucosa. El método de análisis C muestra una pérdida de metionina después de 24 horas de 43%.

EJEMPLO 11

30.

Se revisten sustancias biológicamente activas en forma de perlas de glucosa, cada una con un peso de



- 100-200 mg., con la mezcla de ácidos grasos mencionada en el ejemplo 1. El grosor de la capa de revestimiento se varía para formar hasta un 55% del peso de las perlas dotadas de revestimiento, que tienen un núcleo de la sustancia biológicamente activa. El método de análisis E muestra que las perlas que contienen más de un 10% de ácido graso en forma de revestimiento no recibieron influencia alguna del jugo de la panza y redcilla después de 24 horas y no tuvo lugar pérdida ninguna de sustancias biológicamente activas.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 12

- Se prepara una mezcla conteniendo 45% de una mezcla técnica de ácidos grasos mencionada en el ejemplo 1, 20% de grasa animal, 5% de carbonato cálcico y 30% de glucosa, formando gránulos. El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 24 horas del 52%.
- 15.

EJEMPLO 13

- Se utiliza el preparado del ejemplo 12 en la prueba de alimentación siguiente: tres corderos, cada uno de ellos de un año, reciben una alimentación a base de 300 gr. de los gránulos del ejemplo 12, mezclados con 300 gr. de alimento convencional. Los corderos se sacrificaron a las 18, 12 y 8 horas respectivamente después del inicio de la alimentación.
- 20.

Cordero nº 1 (18 horas)

- Se encuentra una pequeña cantidad de gránulos del preparado, parcialmente de tamaño reducido en la panza, retículo y omaso. En el yeyuno, ileon, ciego y colón, no hay prácticamente traza en ninguno de los gránulos.
- 25.
- 30.



Cordero nº 2 (12 horas)

401571

- Se encontraron considerables cantidades de gránulos casi intactos en la panza y el retículo, en el omaso se encontraron solamente en gránulos únicos, en el abomaso solamente se encontraron partes de gránulos, mientras que en el yeyuno, ileon, ciego y colón no se encontraron trazas de gránulos.
- 5.

Cordero nº 3 (8 horas)

- Se encontraron muchos gránulos intactos en la panza y en el retículo, algunos en el omaso y en el abomaso o cuajar, pero no se encontraron trazas en las partes bajas del tubo digestivo.
- 10.

EJEMPLO 14

- Una mezcla de 60% de los ácidos grasos mencionados en el ejemplo 1, se mezcló con un 40% de glucosa y se formaron gránulos. El método de análisis B muestra una pérdida de glucosa después de 8 horas del 59'2% y después de 24 horas, de 73% en el jugo de la panza del rumiante.
- 15.

20. EJEMPLO 15

- Los gránulos del ejemplo 14 se revisten con la misma mezcla técnica de ácidos grasos, de modo que la glucosa del gránulo revestido se reduce el 25% y la parte de ácido graso aumenta a un total del 75%. El método de análisis B no muestra pérdida ninguna de glucosa después de 8 horas o después de 24 horas.
- 25.

EJEMPLO 16

- Se repite el procedimiento del ejemplo 15 del modo que el contenido de glucosa de los gránulos revestidos es de 34% y el contenido de ácido graso es de 66%.
- 30.



El método de análisis B muestra después de 8 horas una pérdida de glucosa de 13'5% y después de 24 horas una pérdida de un 33'5%.

EJEMPLO 17

5. Se repite el ejemplo 1 reemplazando parte de la glucosa por histamina, de modo que el contenido de histamina del gránulo es de 2%.

EJEMPLO 18

10. Los gránulos descritos en el ejemplo 17 son su ministrados a un carnero. Ya es sabido que la histamina se descompone casi de modo completo en la panza y que la histamina reabsorbida es metabolizada y eliminada a través de la orina, parcialmente como histamina y parcialmente como metabolizados de este compuesto. Se suministraron 2 gr. de histamina al carnero, en forma de gránulos. La concentración de histamina en la orina (método de análisis d) se mostró cuatro veces superior al normal en el caso en que se suministre una cantidad de histamina sin proteger a la panza. El animal mostró indicaciones clínicas claras de influencia de la histamina. La liberación de la histamina en el intestino tuvo lugar gradualmente en un periodo de 10-12 horas a partir de los gránulos.

EJEMPLO 19

25. Se repite el ejemplo 1 utilizando 40% de subnitrato básico de bismuto, en lugar de glucosa. Los gránulos se utilizaron como material de contraste en una prueba de alimentación de una cabra.

30. Debido a su elevada densidad, el paso de este preparado por la panza es mucho más lento que el de los



preparados anteriormente mencionados.

EJEMPLO 20

Se preparan gránulos aproximadamente de 25 mg. de peso de uno de los siguientes compuestos:

5.	<u>Compuesto 1</u>	<u>Compuesto 2</u>
	40%	20%
	0%	20%
	"mezcla esteárica"	
	(ver ejemplo 1)	45%
10.	ácido oléico	15%

Los gránulos son incubados con agitación durante 25 horas en jugo de la panza de rumiante recién extraído y bilis a la cual se han añadido lipasas. Los gránulos incubados y lavados a continuación en agua destilada y secados sobre ácido sulfúrico en un secador de vacío durante una noche, pesándose a continuación y determinando la pérdida de peso durante la incubación en tanto por ciento del peso original. Se consiguieron los siguientes resultados:

20.	<u>Contenido de la panza</u>	<u>Bilis con lipasas</u>
	3'6	52
	6'2	72

En las pruebas "in vitro", los gránulos del compuesto 162 no liberaron prácticamente material alguno en la panza y redcilla, mientras que en el jugo pancreático al cual se le han añadido lipasas, se disolvieron respectivamente 50 y 70%. Así pues, los gránulos no recibieron prácticamente influencia alguna por el contenido de la panza y redcilla del rumiante, pero se disuelven en el intestino. De esta manera, la preparación sulfa se ab



5. sorbe en la sangre sin perjudicar la microflora de la panza y reddecilla. Un análisis químico del jugo de la panza y reddecilla mostró una pérdida de 20% de sulfadimidina de los gránulos de ambas composiciones después de 24 horas de incubación.

10. Para los rumiantes es deseable tratar ciertas enfermedades infecciosas con preparaciones sulfa por administración oral, pero para esta finalidad los preparados existentes no son satisfactorios a causa de su efecto indeseable en la microflora de la panza y reddecilla.

EJEMPLO 21

15. Una mezcla de 60% de los ácidos grasos descritos en el ejemplo 1 y 40% de cloruro de oxitetraciclina soluble en agua, conteniendo 55 mg. de cloruro de oxitetraciclina por gramo, se forma en gránulos. Los gránulos se revisten con la misma mezcla de ácidos grasos, de modo que los gránulos dotados de revestimiento contengan un total de 25% de cloruro de oxitetraciclina y 75% de ácidos grasos. El método de análisis B no muestra pérdida ninguna de cloruro de oxitetraciclina después de la incubación en jugo de la panza del rumiante durante 8 horas ni durante 24 horas.

20. Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del sistema descrito, será variable a los efectos de la actual Patente.

N O T A.

Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

30. 1.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes,

MGE

401571⁵



- caracterizado por la incorporación de como mínimo, una sustancia biológicamente activa, a un nutrimento para rumiantes, revestida o encerrada total o parcialmente en una matriz de ácido monocarboxílico alifático, sustituido o sin sustituir, de cadena recta o ramificada, dotado
5. por lo menos de 14 átomos de carbono en la molécula o bien una mezcla de dicho ácido saturado con un ácido monocarboxílico alifático, no saturado, sustituido o sin sustituir, de cadena recta o ramificada, dotado por lo
10. menos de 14 átomos de carbono en la molécula, o una sal de dicho ácido o de dicha mezcla de ácidos; siendo dicho ácido o mezcla de ácidos o sal de los mismos, distintos a los de la sustancia biológicamente activa cuando dicha sustancia biológicamente activa, está constituida
15. por uno de dichos ácidos, mezclas de ácidos o sales de los mismos; siendo dicho ácido, mezclas de ácidos o sal de los mismos, substancialmente resistente al medio existente en el cuajar del animal, de modo que la sustancia biológicamente activa no es liberada en proporción substancial en el cuajar cuando durante el tiempo en que el
20. producto se encuentra en el mismo.

2.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según la reivindicación 1, caracterizado por la utilización

25. de 5-95% en peso de dicho ácido, mezcla de ácidos o sales de los mismos.

3.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por la

30. utilización de sustancias biológicamente activas en for

ME



ma de nutrimento para rumiantes.

4.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es glucosa o una sustancia glucógena.

5.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es un ácido monocarboxílico saturado, ramificado o de cadena recta, substituído o sin substituir, teniendo por lo menos 14 átomos de carbono en la molécula.

6.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es un ácido monocarboxílico alifático, substituído o sin substituir, de cadena recta o ramificada, no saturado, teniendo por lo menos 14 átomos de carbono en la molécula.

7.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es una mezcla de ácidos monocarboxílicos alifáticos saturados y no saturados, cada uno de los cuales es ramificado o de cadena recta, substituído o sin substituir y tiene por lo menos 14 átomos de carbono en la molécula.

8.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes,

McE



según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la sustancia biológicamente activa, es un aminoácido o una sustancia que se metaboliza como un aminoácido.

5. 9.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según la reivindicación 8, caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es metionina.

 10.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es un triglicérido de un ácido graso.
10. 11.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es un agente medicamentoso o de diagnóstico, para rumiantes.
15. 12.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, u 11 caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es un antibiótico.
20. 13.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, u 11 caracterizado porque la sustancia biológicamente activa es una sulfonamida.
25. 14.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes
- 30.

MLG



según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, u 11, caracterizado porque la substancia biológicamente activa es un vermífugo.

5. 15.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se disponen por lo menos dos substancias biológicamente activas, de las cuales, una por lo menos es un ácido saturado o no saturado, alifático
10. monocarboxílico o una sal del mismo.

15. 16.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el ácido monocarboxílico alifático saturado o no saturado, dotado por lo menos de 14 moléculas de carbono, es el ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oléico o una mezcla que comprende por lo menos dos de dichos ácidos, o por lo menos uno de dichos ácidos
20. juntamente con otros ácidos no saturados o saturados monocarboxílicos que tienen por lo menos 14 átomos de carbono.

25. 17.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el producto adopta forma granular.

30. 18.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según la reivindicación 17, caracterizado porque las partículas o gránulos están rodeados por una capa continua de dichos ácidos, mezcla de ácidos o sales de los mis

ME

401571

15



MOS.

5. 19.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según la reivindicación 18, caracterizado por disponer de un núcleo constituido esencialmente por la sustancia biológicamente activa.

10. 20.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según la reivindicación 18, caracterizado por poseer un núcleo que consiste esencialmente en la sustancia biológicamente activa encerrada total y parcialmente en una matriz de dicho ácido, mezcla de ácidos o sales de los mismos.

15. 21.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según la reivindicación 17, caracterizado porque las partículas o gránulos consisten esencialmente en el material biológicamente activo completamente o parcialmente rodeado en una matriz de dicho ácido, mezcla de ácidos o sal de los mismos.

20. 22.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones 17-21, caracterizado porque las dimensiones de los gránulos o partículas no son menores de 0'2 mm.

25. 23.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según cualquiera de las reivindicaciones 17-22, caracterizado porque la densidad de las partículas es 0'8-1'4.

30.

MLG

401571 15 JUN 1972



24.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la administración a los rumiantes por vía oral,

5. de un producto de actividad controlada, inactivo en el cuajar, de modo que el producto pasa a través de dicho cuajar sin liberar de modo substancial ninguna cantidad de la substancia biológicamente activa, siendo liberada dicha substancia biológicamente activa y el mencionado

10. ácido, mezcla de ácidos o sales de los mismos, en una zona del tubo digestivo situada más allá del cuajar.

25.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según la reivindicación 24, caracterizado por la

15. utilización de 30-300 gr. del producto en la alimentación diaria de un rumiante antes y después del parto.

26.- Un sistema para el control de la actividad de productos nutritivos y medicamentosos para rumiantes, según la reivindicación 25, caracterizado porque la

20. administración de 30-300 gr. de glucosa dotada de recubrimiento a rumiantes de alto rendimiento tales como vacas lecheras, cabras y ovejas durante un periodo de más de dos semanas antes y después del parto, de forma que las glucosas están protegidas por el método de dicha

25. reivindicación o por cualquier otro método.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurran en la esencialidad de la Patente de Invención, de finida en las anteriores reivindicaciones, cuyo objeto es:

30. *ME* 27.- "UN SISTEMA PARA EL CONTROL DE LA ACTIVI-



DAD DE PRODUCTOS NUTRITIVOS Y MEDICAMENTOSOS PARA RUMIAN
TES".

Consta la presente memoria de cuarenta y cua-
tro hojas foliadas, mecanografiadas por una sola cara y
5. de los dibujos unidos a la misma.

Barcelona, 15 JUN. 1972

P.A. de PETER MOELLER A/S

ALFONSO DURÁN

p. p.

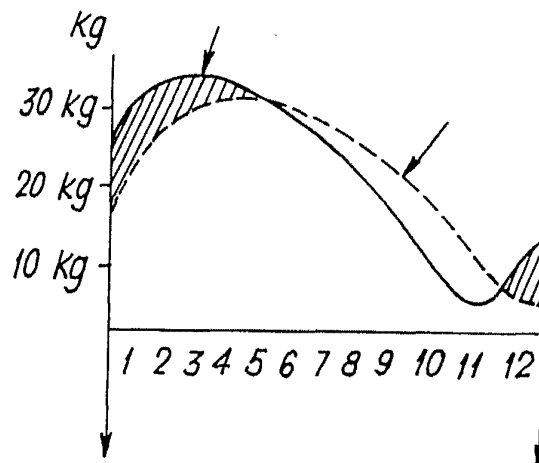
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Luis Durán Benejam".

Fdo.: Luis Durán Benejam

Handwritten initials "JR/pc." in black ink.

401571

15 JUN 1972



BARCELONA, 15 JUN 1972
P.A.

ALFONSO DURÁN
P. P.

Fdo.: Luis Durán Benejam

ESCALA VARIABLE