

(19) ES	(11) NUMERO 432.307	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 26-11-74	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 421.360	(32) FECHA 3-12-73	(33) PAIS Estados Unidos
---	-----------------------	-----------------------------

(42) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A01K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(74) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION PULVERULENTA PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE DIARREAS Y DESHIDRATAMIENTO EN ANIMALES DOMESTICOS.

(71) SOLICITANTE (S)

SYNTEX (U.S.A.) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 Estados Unidos

(72) INVENTOR (ES)

Myrib A. Beigler; Sidney Saperstein; Subramaniam S. Shastri de nacionalidad estadounidense e india respectivamente, los cuales han cedido sus derechos a la compañía solicitante.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

ANTECEDENTES DE LA INVENCION1.- Campo de la invención.

Esta invención se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de diarrea en becerros y lechones o diarrea en otros mamíferos domésticos. En un aspecto más, esta invención se refiere a composiciones de glicina, glucosa, electrolitos y sales minerales y soluciones acuosas de los mismos, que son útiles para el tratamiento de diarrea en becerros, lechones u otros mamíferos domésticos. En un aspecto más aún, esta invención se refiere a los métodos para el tratamiento de diarrea en becerros que consisten en administrar una solución acuosa conteniendo glicina, glucosa y electrolitos a becerros que sufren de diarrea y/o tetania originándose de deficiencia mineral. En otro aspecto, esta invención se refiere al tratamiento de lechones que sufren de diarrea y/o tetania, originándose de deficiencia mineral, que consiste en administrar una solución acuosa conteniendo glucosa, glicina y electrolitos. En otro aspecto aún, esta invención se refiere al tratamiento de becerros y lechones que sufren de diarrea, el cual consiste en administrar la solución acuosa descrita anteriormente en combinación con la administración de antibióticos que sean activos contra los organismos causantes de la diarrea. Esta invención también se refiere a la administración profiláctica de las soluciones acuosas ya mencionadas, a becerros y lechones u otros mamíferos domésticos, con el fin de prevenir o reducir la frecuencia de diarreas o tetania originándose de deficiencia mineral.

2.- Antecedentes del invento.

Una de las enfermedades más destructivas y debi-

1 litantes que afectan a los becerros es la diarrea. Esta es
una forma severa de diarrea o disentería que produce grave
deshidratación dando por resultado pérdida de peso y fre-
cuentemente conduce a la muerte. Además la enfermedad es,
5 en forma típica, altamente infecciosa y se extenderá por
toda una granja o área dada de becerros en forma epidémica.
Hasta el momento, se cree generalmente que la diarrea en be-
cerros se produce principalmente por un agente viral y/o un
trastorno en el equilibrio de bacterias entre los becerros
10 y el medio ambiente o el tracto intestinal. Otras veces el
equilibrio se desajusta en favor de los virus o bacterias,
dando esto por resultado una multiplicación rápida de los
mismos. La bacteria principal es típicamente de una especie
potencialmente patogénica, Escherichia coli. De acuerdo con
15 esto, la diarrea en becerros se trata generalmente en los
Estados Unidos mediante la administración de antibióticos,
tales como por ejemplo, ampicilina o combinaciones de ampi-
cilina y nitrofurazona. Se han ensayado también otros mé-
todos tales como, por ejemplo, aumentando la cantidad de ca-
20 lostro consumido por el becerro, incrementando así la canti-
dad de anticuerpos naturales obtenidos de la madre. También
dentro de la materia se ha intentado incrementar la canti-
dad de vitamina A consumida por los becerros, ya sea dando
vitamina A a la madre, incrementando así el contenido de vi-
25 tamina A del calostro, o alimentando con raciones separadas
de vitamina A a los becerros. Ninguno de estos métodos, inclu-
yendo la administración de antibióticos, ha sido suficien-
temente efectivo.

30 En consecuencia, a pesar de los antibióticos,
los becerros continúan muriendo a causa de diarrea y deshi-

1 dratación a razón de hasta 50% de aquéllos infectados. Ade-
más, los animales que padecen diarrea tratados convencional-
mente pueden aún desarrollárseles hipoglicemia y quetosis y
no rehidratarse lo suficientemente rápido. También, sobre-
viene la pérdida severa de peso lo cual representa una pér-
5 dida económica para el propietario. De acuerdo con esto, he-
mos descubierto composiciones y métodos novedosos, los cua-
les son más ventajosos que aquellos anteriores en la materia
para curar o mitigar la diarrea en becerros y prevenir la
10 tetania.

Similarmente, los lechones también están comple-
tamente expuestos a diarrea y que, si no se trata, produci-
rá pérdida severa de peso y frecuentemente la muerte (ya -
sea causada directamente por la diarrea o producida por in-
fecciones secundarias que ocurren a consecuencia de la con-
15 dición debilitada del cerdo). Típicamente la diarrea en los
lechones se ha tratado también por la administración de an-
tibióticos tales como tetraciclina, medicamentos de sulfas,
nitrofurazona o derivados de nitrofurazona y penicilina o
20 derivados de penicilina, y también por la administración de
diversos regímenes dietéticos. Se ha probado que ninguno de
estos métodos es satisfactorio puesto que siempre sobrevie-
ne la muerte por deshidratación. También, la patente nor-
teamericana 3,692,948 nos muestra que la diarrea en los -
25 lechones puede curarse por la administración de ácido trans-
4-aminometilciclohexan carboxílico; ácido 4-aminometil ben-
zoico; ácido ϵ -amino caprílico, o por combinaciones de es-
tos compuestos con diversos antibióticos. Ahora hemos des-
cubierto más métodos ventajosos para el tratamiento de dia-
30 rrea en lechones aún sin el uso de antibióticos u otros -

1 antibactericos.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La composición de nuestra invención tiene una -
forma seca y una forma acuosa. La forma seca se usa primor-
dialmente para almacenamiento mientras que la forma acuosa
se usa para administración oral y ciertamente la fase acuo-
sa constituye una función de rehidratación importante. En
resumen, una mayor porción de la composición seca comprende
10 glicina y glucosa, en combinación con una menor porción de
electrolitos y sales minerales. En resumen, la forma acuosa
de nuestra invención, comprende la forma seca de la inven-
ción en solución acuosa, típicamente en una proporción de
aproximadamente 20 a 50 gramos por litro de agua.

15 En resumen, el método de nuestra invención para
el tratamiento de diarrea en becerros y lechones consiste
en administrar una solución acuosa que comprende, basado en
el peso seco, una mayor porción de glicina y glucosa en com-
binación con una menor porción de sales minerales y que tie-
ne una osmolidad de aproximadamente 280 a 600 miliosmoles
20 por kilogramo de agua. Se administra una cantidad efectiva
de la composición acuosa. La composición acuosa de nuestra
invención se adapta especialmente para administración a be-
cerros y contiene, en adición de los componentes necesarios
para influir en la rehidratación y tratamiento de la diarrea
25 otros componentes necesarios para el bienestar nutritivo de
los becerros enfermos.

DESCRIPCION MAS DETALLADA DE LA INVENCION

Y REALIZACIONES PREFERIDAS

30 El método de nuestra invención para el tratamien-
to o prevención de diarrea en becerros y lechones consiste

1 en administrar una cantidad efectiva de una solución acuosa que tiene una osmolalidad de aproximadamente 280 a 600 --
miliosmoles por kilogramo de agua y que contiene aproximada-
mente de 20 a 50 gramos por litro de agua, de una mezcla -
5 que transfiere rehidratación conteniendo glicina, glucosa y uno o más electrolitos. La mezcla que transfiere rehidratación, basándose en porcentaje en peso, contiene aproximadamente de 15 a 25 %, de preferencia a alrededor de 18 a 22% de glicina; aproximadamente de 45 a 60 %, de preferencia a alrededor de 51 a 56 % de glucosa; y aproximadamente de 10 a 20%,
10 preferiblemente a alrededor de 13 a 18 % de electrolitos - farmacéuticamente aceptables. La composición y cantidad de la mezcla de rehidratación agregada, se ajusta para proporcionar aproximadamente de 0,7 a 2 gramos de iones sodio por litro de solución. El límite superior de iones sodio debe -
15 controlarse cuidadosamente ya que un exceso de los mismos - puede desarrollar hipernatremia en el mamífero sometido (v. g., becerro). Además, la mezcla de transporte puede contener también diversos agentes compatibles farmacéuticamente ta-
20 les, como por ejemplo, vitaminas, sales minerales, compensadores (v.g., bicarbonato de sodio), aminoácidos neutros, antibióticos u otros agentes farmacéuticamente compatibles - útiles para el animal o animales particulares que están -
siendo tratados. Iones electrolíticos adecuados que pueden usarse, incluyen por ejemplo, sodio, potasio, calcio, mag-
25 nesio, manganeso, cloruro y los semejantes. Estos iones se pueden proporcionar partiendo de las sales solubles adecuadas farmacéuticamente aceptables que contienen estos iones tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, gluconato de calcio, sulfato de mag-
30

1. nesio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, citrato de potasio y las semejantes.

5 El término farmacéuticamente aceptable o farmacéuticamente compatible como se usa antes y después, se refiere a sustancias que no afectan significativamente en forma adversa las propiedades farmacéuticas, (v.g., toxicidad efectiva, propiedades fisiológicas) de nuestras composiciones.

10 La gama de dosis particular puede variar relativamente en campos extensos pero típicamente con respecto a becerros variará de aproximadamente 2 a 4 litros por día - por becerro y en el caso de los lechones será típicamente del orden de aproximadamente un cuarto a medio litro por día por lechón. La composición acuosa se administra oralmente y representa por lo tanto, una ventaja más sobre muchos de los medicamentos para la diarrea, los cuales requieren - sean administrados parenteralmente. Típicamente, la composición se administra, en el caso de becerros, dos o cuatro veces diariamente en regímenes iguales, y en el caso de lechones, dos veces diariamente o ad libitum. También, la composición se puede administrar en combinación con la administración de antibióticos que sean activos contra uno o más - organismos que producen diarrea, por ejemplo, penicilina, derivados de penicilina, tetraciclina, derivados de tetraciclina, nitrofurazona, derivados de nitrofurazona, etc.

25 Considerando ahora la composición de la invención con mayor detalle, la forma seca de la composición es una forma preferida de la mezcla que transfiere rehidratación conteniendo, basado en porcentaje en peso, de aproximadamente 30 15 a 25 %, preferiblemente a alrededor de 18 a 22 % de gli-

1 cina; aproximadamente de 45 a 60 %, preferiblemente a alre-
dedor de 51 a 56 % de glucosa; aproximadamente de 5 a 15 %,
preferiblemente a alrededor de 7 a 12% de cloruro de sodio.
Además, la proporción de componentes debe ajustarse de tal
5 modo que una solución acuosa de la composición tenga una os-
molidad de aproximadamente 280 a 800 miliosmoles por kilo-
gramo de agua y preferiblemente de 280 a 450 miliosmoles
por kilogramo de agua. Cuando se proyecta para almacenamiento,
es preferible usar glucosa anhidra. Además, como en el ca-
10 so de la mezcla general que transfiere rehidratación, la -
porción restante de la composición puede contener otros -
electrolitos farmacéuticamente aceptables así como también
diversos agentes farmacéuticamente compatibles tales como,
por ejemplo, vitaminas, sales minerales, compensadores (v.g.
15 bicarbonato de sodio, fosfato ácido de potasio), aminoáci-
dos neutros, antibióticos u otros agentes farmacéuticamen-
te compatibles útiles para la especie particular de mamífe-
ros que está siendo tratada y excipientes. Excipientes ade-
cuados incluyen, por ejemplo, silicato de magnesio y alumi-
20 nio y los semejantes. Otra composición preferida de nuestra
invención comprende, en porcentaje en peso, de 13 a 25% de
glicina; de 51 a 56 % de glucosa anhidra; de 7 a 8 % de clo-
ruro de sodio; de 0,5 a 1% de cloruro de calcio (dihidratado);
de 0,8 a 1,2 % de cloruro de magnesio (hexahidratado);
25 de 6 a 7 % de citrato de potasio y de 9 a 11% de bicarbona-
to de sodio. Además, aún cuando hemos encontrado que la com-
binación de cloruro de sodio y citrato de potasio tribásico
monohidratado, es aconsejable como fuente particular de io-
nes electrolíticos, pueden usarse otros electrolitos o com-
30 binaciones de los mismos, por ejemplo, bicarbonato de sodio

1 glicerofosfato de sodio, gluconato de potasio, fosfato áci-
do de potasio y los semejantes y mezclas de los mismos. Si-
milarmente, en lugar de cloruro de potasio y cloruro de mag-
nesio pueden usarse también otras sales de calcio y magne-
5 sio solubles, farmacéutica y fisiológicamente aceptables.

Todos los componentes de nuestra invención son
materiales conocidos y pueden prepararse de acuerdo con pro-
cedimientos conocidos u obtenerse a partir de fuentes comer-
ciales. La composición puede prepararse convenientemente -
10 mezclando en seco los componentes de acuerdo con cualquier
procedimiento adecuado de combinación o mezcla. Por ejemplo,
pueden mezclarse o combinarse cantidades en gran escala en
mezcladores tipo "V", mezcladores de rodillos o mezcladores
para mezclas secas, etc. Sin embargo, se recomienda que el
15 mezclado y el almacenamiento de la mezcla final se efectúen
bajo condiciones bajas de humedad puesto que la presencia
de agua puede producir una pasta y catalizar una reacción -
entre la glicina y la glucosa dando por resultado la forma-
ción de una sustancia como caramelo duro lo cual hace difí-
20 cil su manejo o trabajo y se puede reducir la efectividad
del producto. En consecuencia, es muy aconsejable evitar es-
ta reacción y de acuerdo con esto, el contenido de humedad
del polvo seco final se mantiene típicamente por debajo del
3% y de preferencia por debajo de 1 %. Preferiblemente, la
25 composición seca debe almacenarse en recipientes sellados o
paquetes impermeables para evitar que la composición esté
en contacto con la humedad atmosférica. También se insertan
paquetes desecantes convencionales o se pueden usar cápsu-
las en combinación con los recipientes sellados.

30 En vista de este problema de estabilidad, hemos

1 descubierto además que ciertas de nuestras combinaciones
tienen estabildades o auto-conservación superiores y por
lo tanto se prefieren cuando se necesitan períodos conside
5 rables de almacenamiento antes de su uso. Por lo tanto, -
hemos encontrado que las composiciones, de nuestra inven
ción, que contienen, en porcentaje en peso, aproximadamen
te de 20 a 23% de glicina; de 54 a 57% de glucosa anhidra
(v.g. dextrosa); de 10,5 a 12,5% de cloruro de sodio; de
8 a 10% de fosfato ácido de potasio; de 0,5 a 0,7% de sul
10 fato de magnesio; y de 2 a 2,4% de gluconato de calcio, -
tienen propiedades de almacenamiento o tiempo de conservación
excepcionalmente superiores. También, las composiciones de
la invención que contienen, en porcentaje en peso, de 19 a
22% de glicina; de 53 a 55% de glucosa anhidra (v.g. dex
15 trosa); de 6,5 a 8,5% de cloruro de sodio; de 4 a 5,5% de
cloruro de potasio; de 9 a 11% de bicarbonato de sodio; de
0,5 a 0,7 % de sulfato de magnesio y de 1,5 a 3% de gluco
nato de calcio tienen buenas propiedades de almacenamiento
aunque no tan prominentes como las composiciones descritas
20 inmediateamente antes.

En una representación adicional de nuestra compo
sición seca, hemos encontrado que omitiendo el componente
glucosa de la composición seca de almacenamiento y empa
cándola separadamente, la auto-conservación de la compo
25 sición se incrementa enormemente. Los paquetes respectivos se
pueden agregar entonces inmediatamente a la solución acuosa
antes de su uso. En consecuencia, hemos encontrado compo
siciones de conservación superior correspondientes a las com
posiciones descritas anteriormente, excepto que omitiendo
30

1 el componente glucosa tienen aún mayor tiempo de conserva-
ción. Así, las composiciones que contienen, en porcentaje
en peso, de 45 a 52 % de glicina; de 23,4 a 28,2% de cloru-
ro de sodio; de 18 a 22,5% de fosfato ácido de potasio; de
5 1,1 a 1,6% de sulfato de magnesio y de 4,5 a 5,3% de gluco-
nato de calcio y las composiciones que contienen en por cien-
to en peso, de 41 a 48% de glicina; de 12,2 a 18,6% de clo-
ruro de sodio; de 8,7 a 12,1% de cloruro de potasio; de 19,7
a 24,2% de bicarbonato de sodio; de 1,1 a 1,6% de sulfato de
10 magnesio y de 3,3 a 6,6% de gluconato de calcio tienen un
tiempo de conservación extenso y simbolizan una representa-
ción adicional de la invención. Además, aún cuando la compo-
sición de glucosa se empaca separadamente, es aún aconseja-
ble que el contenido de humedad de la composición principal
15 sea menor que el 3% en peso y de preferencia menor que el
1%. En la práctica real, esta representación puede facili-
tarse convenientemente por el uso de una dosis simple o jue-
gos de paquetes multidosis que tienen un primer paquete o
recipiente conteniendo una cantidad previamente medida de la
20 composición de rehidratación eximiendo el componente gluco-
sa y un segundo paquete o recipiente conteniendo la canti-
dad apropiada de glucosa para el primer recipiente.

La forma acuosa de nuestra composición se puede
preparar fácilmente por simple disolución de aproximadamen-
25 te 30 a 50 gramos de la forma seca de nuestra composición
en un litro de agua, de preferencia inmediatamente antes de
su administración. Alternativamente la composición acuosa
podría por supuesto prepararse disolviendo los componentes
individuales o sus submezclas. La composición acuosa se ad-
30 ministra oralmente en la misma forma y dosificación como se

1 describió anteriormente. Además, como se observó con anterioridad, nuestra composición es particularmente útil con respecto al tratamiento de becerros ya que las sales de magnesio y calcio son necesarias para evitar la tetania.

5 Es preferible administrar nuestra composición acuosa tan pronto como se descubren los padecimientos de diarrea o también administrar la composición acuosa profilácticamente, puesto que una vez que ha progresado demasiado la diarrea, aún nuestra composición en combinación con anti-
10 bióticos, podría ser incapaz para preservar a los animales debido a la severidad de la infección y la condición debilitada del animal e infecciones secundarias.

Aunque nuestros métodos y composiciones son principalmente útiles con respecto a becerros y lechones, pueden
15 aplicarse para el tratamiento de diarrea en diversos animales domésticos tales como por ejemplo, potros, borregos, cabras, gatos, perros, caballos y los semejantes.

El principio de rehidratación de esta invención provee el ión electrolítico, por ejemplo, ión sódico, transporte de glicina y glucosa. Sin embargo, esta invención incluye también otros aminoácidos neutros, tales como alanina,
20 junto con glucosa donde el transporte activo de glucosa y aminoácidos junto con el sodio, por ejemplo, lleva consigo agua y otros electrolitos a través de los vasos sanguíneos del epitelio intestinal. Por lo tanto, a pesar de una emanación del fluido a través del epitelio en el lumen intestinal causado por agentes virales o enterotoxinas, el principio del transporte activo permite un flujo a la inversa
25 del fluido, energía y electrolitos, ayudando así en la rehidratación del animal enfermo. El tratamiento puede considerarse

30

1 se en un aspecto sintomático puesto que alivia los efectos
adversos de la diarrea sin atacar en sí mismo los organis-
mos que las producen, como en el caso de los antibióticos,
pero al mismo tiempo, el tratamiento restablece el balance
5 propio bacterial o viral permitiendo que el animal infecta-
do recupere suficiente fuerza para responder al tratamien-
to y controlar la infección vía sus defensas o anticuerpos
naturales.

10 Puede tenerse una mejor comprensión de la inven-
ción a partir de los ejemplos siguientes no limitativos.

EJEMPLO 1

15 Este ejemplo ilustra la efectividad de nuestro
método y composición para el tratamiento de diarrea. En es-
te ejemplo 50 becerros machos Holstein, de aproximadamente
7 días de edad y pesando aproximadamente de 105 a 130 li-
bras, (47,62 a 58,96 Kg.), se dividen al comenzar la dia-
rrea en cuatro grupos y tratan por lo menos durante cinco
días hasta que cesa completamente la diarrea como sigue:

20 Grupo 1.- conteniendo 12 becerros se les da una
composición de prueba de rehidratación de nuestra invención
[aproximadamente 180 gramos (peso seco diariamente] más -
antibiótico [200 mg. de ampicilina trihidratada I.M. dada
dos veces al día con 31,103 gr. de polvo de nitrofurazona
dado dos veces al día per os] y reemplazador de leche comer-
25 cial dado ad lib.

Grupo 2.- conteniendo trece becerros se trataron
en la misma forma que el Grupo 1 pero no se les dio reempla-
zador de leche.

30 Grupo 3.- conteniendo 12 becerros se les dio so-
lamente la composición de prueba de rehidratación como en

1 el Grupo 1, pero no se les dieron antibióticos o reemplazador de leche.

5 Grupo 4.- conteniendo 13 becerros se les dieron antibióticos y reemplazador de leche como en el Grupo 1 pero no se les dió la dieta de prueba de rehidratación.

También a cada grupo de becerros se les dejó alimentar ad lib. con alimento especial (vendido bajo la marca registrada de Startena por la Ralston Purina Company, de St. Louis, Missouri).

10 Al mismo tiempo que empezó la diarrea en cada becerro, se obtuvieron muestras fecales y examinaron para la determinación de la bacteria Coliform. La presencia de la bacteria Coliform se encontró en ocho (8) de los becerros en el Grupo 1; nueve (9) becerros en el Grupo 2; nueve (9) becerros en el Grupo 3 y ocho (8) en el Grupo 4. Los becerros restantes tuvieron diarrea pero no se determinó diagnóstico positivo de infección por Coliform.

15 Un becerro en el grupo 4 murió al tercer día de diarrea infecciosa (Coliform). Los becerros se examinaron periódicamente en el período de prueba por su apariencia general; deshidratación; peso corporal y pérdida de peso y condiciones clínicas después de cinco días. Los resultados de estos exámenes se muestran en las tablas siguientes.

20 Apariencia general: Este parámetro incluye la apariencia del pelo, actividad, apariencia de bienestar, etc. Los resultados fueron:



Tabla 3

Día después de principiar la diarrea

Grupo	1º				3º				5º				12º			
	<u>E*</u>	<u>G*</u>	<u>P*</u>	<u>V*</u>	<u>E</u>	<u>G</u>	<u>P</u>	<u>V</u>	<u>E</u>	<u>G</u>	<u>P</u>	<u>V</u>	<u>E</u>	<u>G</u>	<u>P</u>	<u>V</u>
1	1	9	2	0	0	8	4	0	0	12	0	0	7	5	0	0
2	1	8	4	0	2	8	3	0	6	6	1	0	9	3	1	0
3	2	8	2	0	0	8	4	0	0	10	2	0	2	10	0	0
4**	1	10	1	0	0	9	3	0	0	3	9	0	1	5	6	0

E* = Excelente G* = Bueno P* = Escaso V* = Muy escaso

**No está incluido el becerro que murió al tercer día de diarrea.

Como puede verse, en el día 5, el Grupo 2 fue superior a los Grupos 1 y 3 y los últimos dos grupos fueron superiores al Grupo 4. En el día 12, los Grupos 1 y 2 fueron superiores al Grupo 3 y todos los grupos tratados con la dieta de prueba fueron superiores al Grupo 4. Por lo tanto, se manifiesta que el régimen con antibiótico y nuestra dieta de prueba y la retirada total de leche del principio (Grupo 2) tuvo el mejor efecto seguido muy de cerca por los Grupos 1 y 3 (ambos usando nuestra formulación de prueba).

Deshidratación: Este parámetro se determinó por la observación del investigador. Los resultados fueron:

Tabla 5

Días después de principiar la diarrea

Grupo	1º				3º				5º			
	<u>Sv*</u>	<u>M*</u>	<u>Sl*</u>	<u>N*</u>	<u>Sv</u>	<u>M</u>	<u>Sl</u>	<u>N</u>	<u>Sv</u>	<u>M</u>	<u>Sl</u>	<u>N</u>
1	2	9	1	0	0	7	5	0	0	4	5	3
2	5	7	1	0	2	9	2	0	0	2	6	5
3	2	9	1	0	1	9	2	0	0	2	6	4
4	0	11	1	0	5	7	0	0	2	10	0	0

1 Sv* = Severo M* = Moderado Sl* = Leve N* = Ninguno

5 Como puede verse, en el día 3, hubo una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre el Grupo 4 y los Grupos 1, 2 y 3 (todos con la formulación de prueba). Similarmente, en el día 5, hubo también una diferencia significativa similar ($p < 0,05$). No hubo diferencia en la severidad de la deshidratación entre los Grupos 1, 2 y 3.

10 Pesos Corporales (lbs): El peso de cada animal se obtuvo en el primer día (al principiar la diarrea y el régimen), y en los días 3, 5 y 12.

1. Promedio de los pesos corporales de aquellos becerros en los que se diagnosticó inicialmente por examen fecal que tenían diarrea producida por Coliform.

Tabla 7

15

Grupo	No. de becerros.	<u>Días de diarrea</u>			
		1	3	5	12
1	8	118,5 (53,68 Kg.)	113,5 (51,11 Kg)	112,1 (50,78 kg)	113,5 (51,41 Kg)
2	9	117,0 (53,06 Kg)	112,6 (51,00 Kg)	112,1 (50,78 Kg)	112,1 (50,78 Kg)
3	9	119,3 (54,04 Kg)	114,2 (41,73 Kg)	114,4 (51,82 Kg)	113,1 (51,23 Kg)
4	7*	116,1 (52,59 Kg)	110,1 (49,87 Kg)	107,0 (48,70 Kg)	105,7 (47,88 Kg)

25 *No se incluyó el animal muerto en los promedios.

30 El descenso de la pérdida de peso en el tiempo para el Grupo 4 difiere significativamente ($p < 0,001$) de los descensos para los Grupos 1, 2 y 3. Esto puede verse porque el descenso de peso después del día 3 cesa para los tres grupos sometidos a la prueba de dieta, pero persiste para

1 el Grupo 4 hasta el día 12.

2. Peso corporal de todos los becerros en prueba.

Tabla 8

Días de diarrea

5	Grupo	No. de becerros.	1	3	5	12
	1	12	117,2 (53,09 Kg)	112,3 (50,87 Kg)	111,3 (50,41 Kg)	112,5 (50,96 Kg)
	2	13	117,4 (53,18 Kg)	113,7 (51,50 Kg)	113,0 (51,25 Kg)	112,6 (51,00 Kg)
10	3	12	119,0 (53,97 Kg)	114,2 (51,73 Kg)	114,7 (51,95 Kg)	113,3 (51,32 Kg)
	4	12*	118,4 (53,63 Kg)	112,1 (50,78 Kg)	110,2 (49,92 Kg)	110,2 (49,92 Kg)

*No se incluyó el animal muerto en los promedios.

15 Como puede verse, la pérdida de peso en el Grupo 4 no es tan severa cuando todos los animales se incluyen en el análisis, considerando que la pérdida en los Grupos 1, 2 y 3 es aproximadamente la misma (ver Tabla 7).

3. Pérdida de peso (lbs.) de los becerros con diagnóstico inicial de Coliform durante el período de estudio.

Tabla 9

25	Grupo	No. de becerros.	1 a 3	4 y 5	6 a 12	Promedio de pérdida total (lbs.)
	1	8	-5,0 (-2,26 kg)	-1,4 (-0,63 kg)	+1,4 (+0,63 kg)	-5,0 (-2,26 Kg)
	2	9	-4,4 (-1,99 kg)	-0,7 (-0,31 kg)	0,0 (0,0 kg)	-5,1 (-2,31 Kg)
	3	9	-5,1 (-2,31 kg)	+0,2 (+0,09 kg)	-1,3 (-0,58 kg)	-6,2 (-2,80 Kg)
30	4	7*	-6,0 (-2,72 kg)	-3,1 (-1,40 kg)	-1,3 (-0,98 kg)	-10,4 (-4,71 Kg)

1

*Los promedios no incluyen el animal muerto.

5

El promedio de la pérdida para el Grupo 4 fue de (4,71 Kg) 10,4 lbs., altamente significativa ($p < 0,01$) mayor que el promedio de la pérdida en los Grupos 1, 2 y 3. No hay diferencia significativa entre los tres últimos grupos. Si se incluye el becerro que murió (inicialmente (56,70 Kg) 125 lbs.) en los cálculos anteriores, entonces el promedio de la pérdida total del peso corporal para el Grupo 4 sería de (11,18 Kg) 24,7 lbs.

10

4. Pérdida de peso (lbs.) para todos los becerros durante el período de estudio.

Tabla 10

Grupo	No. de becerros.	Período de estudio (días)			Promedio Pérdida total (lbs.)	
		1 a 3	4 y 5	6 a 12		
15	1	12	-4,8 (-2,01 kg)	-1,0 (-0,45 kg)	+1,2 (+0,54 kg)	-4,6 (-2,08 kg)
	2	13	-3,7 (-1,67 kg)	-0,8 (-0,36 kg)	-0,4 (-0,18 kg)	-4,9 (-2,21 kg)
	3	12	-4,8 (-2,01 kg)	+0,5 (+0,22 kg)	-1,3 (-0,58 kg)	-5,6 (-2,53 kg)
20	4	12*	-6,3 (-2,85 kg)	-1,8 (-0,81 kg)	-0,1 (-0,04 kg)	-8,2 (-3,71 kg)

25

*Los promedios no incluyen el animal muerto.

El promedio de la pérdida para el Grupo 4 fue de (3,71 kg) 8,2 lbs., significativamente mayor ($p < 0,05$) que la pérdida para los Grupos 1, 2 y 3. No hubo diferencia significativa entre los últimos tres grupos. Si se incluye el becerro muerto en los cálculos anteriores, el promedio de la pérdida total de peso corporal sería de (7,79 kg) 17,2 lbs.

30

Tabla 6

Condiciones médicas en el día 5

<u>Grupo</u>	<u>Bueno</u>	<u>Regular</u>	<u>Escaso</u>	<u>Ninguno</u>	<u>Peor</u>
1	12(100)*	0	0	0	0
5	2	1	0	0	0
3	10 (83)	2	0	0	0
4	3 (25)	7	1	0	1**

*El porcentaje del total de la muestra está en paréntesis.

10 **Animal muerto. No considerado para otro animal en el Grupo 4.

Hubo una diferencia significativa ($p < 0,01$) en las distribuciones entre el Grupo 4 y los Grupos 1, 2 y 3.

15 Por lo tanto puede verse que nuestra composición y método son considerablemente más efectivos que los tratamientos de antibióticos empleados ahora convenientemente y en adición, es sorpresivamente más efectivo aún sin el uso de antibióticos y/o reemplazador de leche.

20 La dieta de prueba particular, de nuestra invención, usada en las pruebas anteriores tubo la composición siguiente:

COMPOSICION DE LA DIETA DE PRUEBA

<u>Componente</u>	<u>Composición se ca % peso/peso</u>	<u>Cantidad por dos cuartos de solución acuosa</u>	<u>Cantidad por litro de solución acuosa</u>
25 Cloruro de Sodio	7,5	6,37 gm.	3,04 gm.
Cloruro de Calcio (dihidratado)	0,7	0,60	0,29
30 Cloruro de Magnesio (hexahidratado)	1,0	0,85	0,41

Componente	Composición seca % peso/peso	Cantidad por dos cuartos de solución acuosa	Cantidad por litro de solución acuosa
Bicarbonato de Sodio	9,9	8,44	4,03
5 Citrato de Potasio, Tribásico (monohidratado)	6,7	5,66	2,70
Glicina	20,5	17,39	8,30
Glucosa (anhidra) (P.M.-180,16)	53,7	45,69	21,80
10 TOTAL	100,0 %	85,00 gm.	40,57 gm.

EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra la variación de la conservación de cuatro composiciones secas representativas de la invención. En este ejemplo, las muestras de cuatro composiciones representativas, de la invención, se colocan en frascos variando los contenidos de humedad, sellados, y después se almacenan a diversas temperaturas. Las muestras se examinan periódicamente para determinar la conservación basada en pastificación y decoloración. Las formulaciones y resultados de estas pruebas se resumen en las tablas siguientes:

TABLA A

Estabilidad de composiciones de prueba

Formulación I	% en peso (seco)	% en peso seco de la Formulación I pero - sin Dextrosa
25 Cloruro de Sodio	11,6	26,2
Gluconato de Calcio	2,2	5,0
Sulfato de Magnesio	0,6	1,4
30 Fosfato ácido de Potasio	8,7	19,6

1			<u>% en peso seco de la Formulación I pero sin Dextrosa.</u>
	<u>Formulación I</u>	<u>% en peso (seco)</u>	
	Glicina	21,2	47,8
	Dextrosa, anhidra	55,7	--
5			<u>% en peso seco de la Formulación II pero sin dextrosa.</u>
	<u>Formulación II</u>	<u>% en peso (seco)</u>	
	Cloruro de Sodio	7,7	17,0
	Gluconato de Calcio	2,2	4,8
	Sulfato de Magnesio	0,6	1,3
10	Fosfato ácido de Potasio	8,6	19,2
	Acetato de sodio	5,0	11,2
	Glicina	20,9	46,5
	Dextrosa, anhidra	55,0	--
15			<u>% en peso seco de la Formulación III pero sin Dextrosa.</u>
	<u>Formulación III</u>	<u>% en peso (seco)</u>	
	Cloruro de Sodio	7,3	15,3
	Gluconato de Calcio	2,1	4,3
	Sulfato de Magnesio	0,6	1,2
20	Bicarbonato de Sodio	9,7	20,1
	Fosfato ácido de Potasio	8,2	17,2
	Glicina	19,9	41,9
	Dextrosa, anhidra	52,2	--
25			<u>% en peso seco de la Formulación IV pero sin Dextrosa.</u>
	<u>Formulación IV</u>	<u>% en peso (seco)</u>	
	Cloruro de Sodio	7,5	16,5
	Gluconato de Calcio	2,2	5,0
	Sulfato de Magnesio	0,6	1,3
	Bicarbonato de Sodio	10,0	21,9
30	Cloruro de Potasio	4,7	10,4

<u>Formulación IV</u>	<u>% en peso (seco)</u>	<u>% en peso seco de la Formulación IV pero sin Dextrosa</u>
Glicina	20,7	45,9
Dextrosa, anhidra	54,3	--

Los resultados de las pruebas de estabilidad de las formulaciones respectivas se resumen como sigue:

Tabla 1

ELECTROLITOS ORALES PARA DIARREA EN BECERROS

PAQUETE DE UNA UNIDAD A LOS 2 MESES

FORMULACION No. I

<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>
60°	1,3	SI	Café claro	NINGUNO
60°	0,6	SI	Bronceado os curo.	NINGUNO
60°	0,3	SI	Bronceado	NINGUNO
45°	1,3	SI	+ Blanco	NINGUNO
45°	0,6	SI	± Blanco	NINGUNO
45°	0,3	LIGERA	NINGUNA	NINGUNO
T.P.	1,3	NINGUNA	NINGUNA	
T.P.	0,6	NINGUNA	NINGUNA	
T.P.	0,3	NINGUNA	NINGUNA	

("aproximadamente 20°C).

FORMULACION No. II

<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>
60°	1,3	SI	Café	NINGUNO
60°	0,6	SI	Manchas café	NINGUNO
60°	0,3	SI	Manchas café claras	NINGUNO
45°	1,3	SI	Manchas bron ceadas	NINGUNO
45°	0,6	SI	Manchas bron ceadas claras	NINGUNO

	<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>
1	45°	0,3	LIGERA	± Blanco	NINGUNO
	T.P.	1,3	LIGERA	NINGUNA	
	T.P.	0,6	NO	NINGUNA	
5	T.P.	0,3	NO	NINGUNA	

FORMULACION No. III

	<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>
	60°	1,2	SI	Masa plástica negra	41
10	60°	0,6	SI	Masa plástica negra	29
	60°	0,3	SI	Manchas café	20
	45°	1,2	SI	Manchas bron- ceadas	15
	45°	0,6	SI	Manchas bron- ceadas claras	9
15	45°	0,3	SI	± Blanco	6
	T.P.	1,2	NO	NINGUNA	
	T.P.	0,6	NO	NINGUNA	
	T.P.	0,3	NO	NINGUNA	

FORMULACION No. IV

	<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>
20	60°	1,2	SI	Masa plástica café oscuro	27
	60°	0,6	SI	Masa plástica café oscuro	14
	60°	0,3	SI	Manchas café	12
25	45°	1,2	SI	Café claro	4
	45°	0,6	SI	Manchas bron- ceadas	2
	45°	0,3	LIGERA	Manchas bron- ceadas	1
	T.P.	1,2	NO	NINGUNA	
	T.P.	0,6	NO	NINGUNA	
30	T.P.	0,3	NO	NINGUNA	

1 Basada en las pruebas anteriores, la Formulación
No. I es muy sustancialmente superior a las Formulaciones
Nos. II, III y IV con respecto a la estabilidad y la For-
mulación No. IV es superior a las Formulaciones Nos. II y
5 III. Los estudios de dos meses a 45°C se pueden extrapolar
a estabilidades a la temperatura ambiente a por lo menos -
nueve meses.

EJEMPLO 3

10 Este ejemplo ilustra la estabilidad mejorada que
se obtiene empacando separadamente la dextrosa. En este -
ejemplo, se siguen los mismos procedimientos que en el Ejem-
plo 2 excepto que se usan aquellas composiciones enumeradas
en la Tabla A del Ejemplo 2 sin contener dextrosa. Los re-
sultados de estas pruebas se resumen en las tablas siguien-
15 tes.

ELECTROLITOS ORALES PARA DIARREA EN BECERROS

PAQUETES DE DOS UNIDADES A LOS DOS MESES

(DEXTROSA COMO UN PAQUETE SEPARADO)

FORMULACION Ia

20

<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>
60°	0,9	SI	Bronceado claro	NINGUNO
60°	0,5	LIGERA	NINGUNA	NINGUNO
60°	0,3	LIGERA	NINGUNA	NINGUNO
45°	0,9	SI	NINGUNA	NINGUNO
25 45°	0,5	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNO
45°	0,3	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNO
T.P.	0,9	NINGUNA	NINGUNA	
T.P.	0,5	NINGUNA	NINGUNA	
30 T.P.	0,3	NINGUNA	NINGUNA	

1

FORMULACION IIa

<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>	
60°	0,9	SI	Bronceado claro	NINGUNO	
60°	0,5	SI	+ Blanco	NINGUNO	
5	60°	0,3	SI	+ Blanco	NINGUNO
45°	0,9	SI	NINGUNA	NINGUNO	
45°	0,5	SI	NINGUNA	NINGUNO	
45°	0,3	SI	NINGUNA	NINGUNO	
10	T.P.	0,9	NINGUNA	NINGUNA	
T.P.	0,5	NINGUNA	NINGUNA		
T.P.	0,3	NINGUNA	NINGUNA		

FORMULACION IIIa

15

<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>	
60°	0,9	SI	Bronceado claro	13	
60°	0,5	SI	+ Blanco	9	
60°	0,3	SI	+ Blanco	8	
45°	0,9	SI	NINGUNA	9	
20	45°	0,5	LIGERA	NINGUNA	3
45°	0,3	LIGERA	NINGUNA	3	
T.P.	0,9	LIGERA	NINGUNA		
T.P.	0,5	NO	NINGUNA		
25	T.P.	0,3	NO	NINGUNA	

FORMULACION IVa

30

<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>
60°	0,9	SI	+ Blanco	1
60°	0,5	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNO

	<u>°C</u>	<u>% de Humedad</u>	<u>Pastificación</u>	<u>Decoloración</u>	<u>Gas (cc)</u>
1	60°	0,3	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNO
	45°	0,9	SI	+ Blanco	3
	45°	0,5	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNO
5	45°	0,3	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNO
	T.P.	0,9	NINGUNA	NINGUNA	
	T.P.	0,5	NINGUNA	NINGUNA	
	T.P.	0,3	NINGUNA	NINGUNA	

10

Como en el caso de las formulaciones de un paquete sencillo (Ejemplo 2), la Formulación Ia es sustancialmente superior a las Formulaciones II, III y IV, y la Formulación IV es superior a las Formulaciones II y III. Las estabildades de dos meses a 45°C se pueden extrapolar a estabildades a la temperatura ambiente a por lo menos nueve meses.

15

EJEMPLO 4

20

En este ejemplo se hacen estudios adicionales de becerros para determinar la efectividad posible de la composición para el tratamiento de casos severos de diarrea donde ya ha ocurrido la deshidratación y posible infección secundaria. En este ejemplo, un grupo de 50 becerros se infectan muy severamente con patógenos que producen diarrea.

25

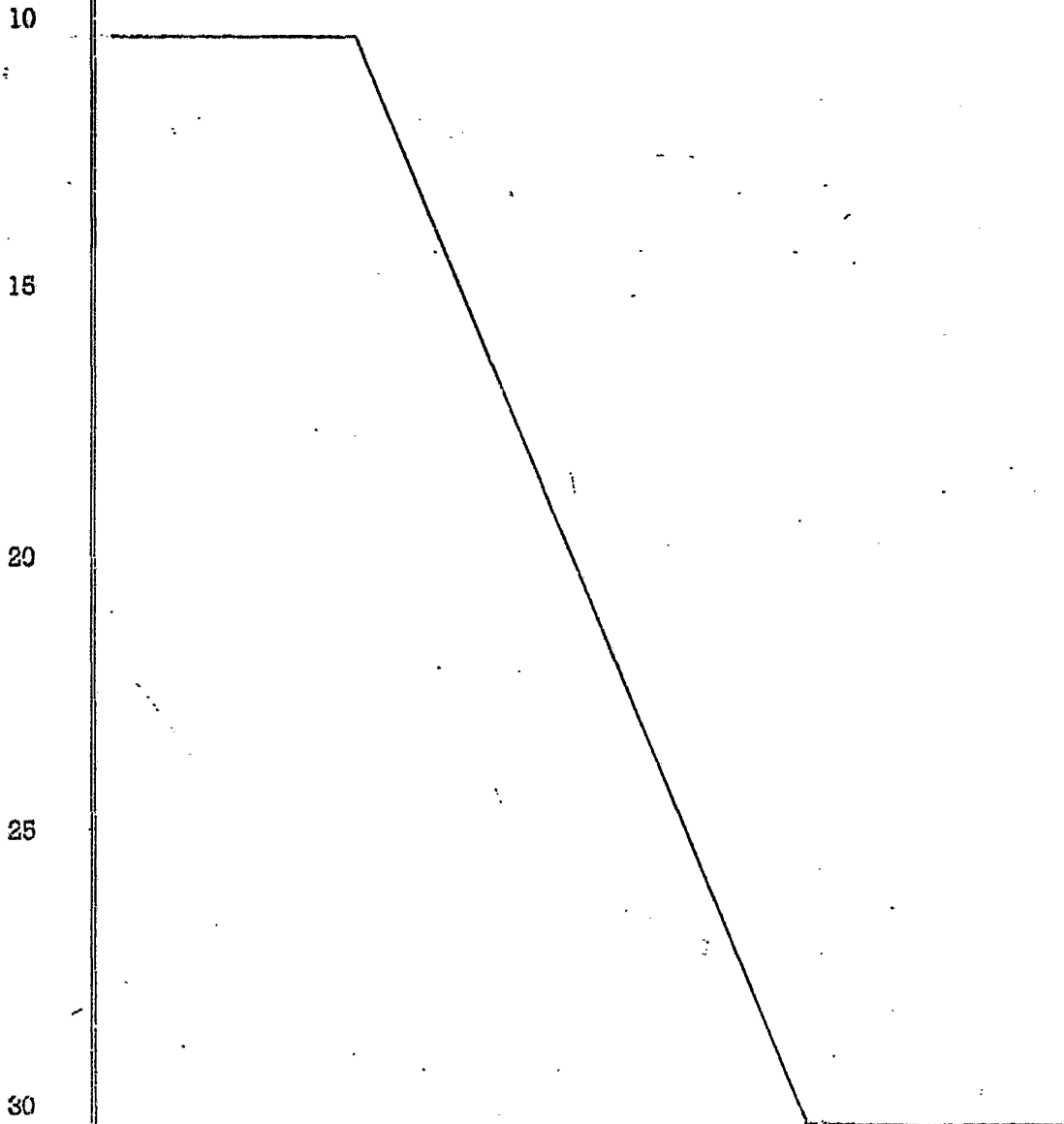
Los animales se dividen entonces en ocho grupos y tratan con varias combinaciones de antibióticos, electrolitos de control y nuestra composición. Desgraciadamente, la diarrea fue tan severa que ninguno de los tratamientos fue efectivo dando por resultado, para el experimento, una proporción de mortalidad total de aproximadamente el 80%. El experi-

30

1 mento sirve para ilustrar la necesidad del tratamiento al
principio de la diarrea antes de que ésta haya progresado
demasiado.

5 Obviamente, pueden hacerse muchas modificacio-
nes y variaciones de la invención, descrita antes y en las
reivindicaciones posteriores, sin apartarse de la esencia
y campo de la misma.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1
5
1. -- Un procedimiento para la preparación de una composición pulverulenta para el tratamiento y prevención de diarreas y deshidratamiento en animales domesticos; estableque contiene menos del 3% de agua en peso, en el que una solución acuosa de dicha composición tiene una osmolidad de aproximadamente entre 280 y 800 miliosmoles por kilogramo de agua, cuyo procedimiento se caracteriza por:

10 a) mezclar en seco los siguientes componentes en las partes por peso indicadas, relativas a la composición total:

15 15 a 25 % glicina

45 a 60 % glucosa anhidra, y

5 a 15 % cloruro de sodio

15 a aproximadamente la temperatura ambiente y en ausencia sustancial de humedad, para proporcionar dicha composición, y

20 b) almacenar opcionalmente dicha composición a aproximadamente la temperatura ambiente y en un medio sustancialmente libre de humedad hasta su uso.

2. -- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se usan los siguientes componentes en las partes por peso indicadas, relativas a la composición total:

25 20 a 23 % glicina

54 a 57 % glucosa anhidra

10,5 a 12,5 % cloruro sódico.

8 a 10 % fosfato monopotásico

0,5 a 0,7 % sulfato de magnesio, y

2 a 2,4 % gluconato de calcio.

