



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 462.923	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 5-10-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
730.092	6-10-1976	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C12D/A23K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION DE BACITRACINA DE ZINC"

71 SOLICITANTE (S)

A/S APOTHEKERNES LABORATORIUM FOR SPECIALPRAEPARATER  
(Zn-Ba/Carrier)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Harbitzalléen 3, Oslo 2, Noruega

72 INVENTOR (ES)

Bright Øystese

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ  
(P.-67.080)

UNE A-4 MOD. 3106

jga

20 JUN 1978

20 JUN 1978

Concedido el Patente de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el tenido de la Memoria adjunta. SE CONSIDERA COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR QUALITY

1

DESCRIPCION

El presente invento se refiere a una composición de bacitracina de zinc para empleo como suplemento alimenticio, y a un método para prepararla. La composición de bacitracina de zinc del presente invento posee una estabilidad creciente cuando se mezcla con piensos para animales. Dichos piensos para animales que contienen la composición de bacitracina de zinc del presente invento pueden granularse térmicamente y/o tratarse en condiciones de temperatura elevada y de humedad, con una descomposición relativamente pequeña de la bacitracina de zinc.

5

10

Fundamento

La bacitracina es un antibiótico de aplicación terapéutica humana relativamente limitada, en concreto, principalmente en uso tópico. Es un excelente suplemento alimenticio para prevención y tratamiento de enfermedades, así como un promotor del crecimiento, y se emplea ampliamente en su forma relativamente estable, bacitracina de zinc, como aditivo para piensos para ganado, como para cerdos y ganado vacuno, y a piensos de aves de corral. Debido a su utilidad antibiótica humana limitada la bacitracina de zinc se prefiere como suplemento alimenticio para animales, para ganado y aves de corral.

15

20

25

La bacitracina de zinc se ha desarrollado como suplemento alimenticio debido a su estabilidad relativamente mayor frente a temperaturas elevadas y humedad que la bacitracina, véase la patente de EE.UU. 2.809.892 expedida el 15 de octubre, 1957 a Francis W. Chornock. Sin embargo, la bacitracina de zinc de calidad para alimentación comercial no tiene en conjunto una estabilidad comercial satisfactoria.

30  
18107

1 toria frente a la temperatura y humedad. Los esfuerzos para  
mejorar la estabilidad de las composiciones de bacitracina  
han incluido la adición de ligninas para formar complejos,  
véase la patente de EE.UU. 3.035.919 expedida el 22 de Ma-  
5 yo de 1962 a Jack Ziffer y otros, o la adición de sales de  
zinc insolubles tales como óxido de zinc, véase la patente  
de EE.UU. 3.025.216 expedida el 13 de Marzo de 1962 a Jack  
Ziffer y otros.

10 George Hines de Comercial Solvents Corporation of  
Terre Haute, Indiana, el fabricante del suplemento alimenticio  
comercial llamado "BACETIRM", que es bacitracina de zinc,  
ha resumido la estabilidad de este material en un artículo  
titulado "Bacifirm (Zinc Bacitracin) In Liquid Feed Supple-  
ments" que se publicó en el AFMA Liquid Feed Symposium Pro-  
15 ceedings por la American Feed Manufacturers Association, 53  
W. Jackson Boulevard, Chicago, Illinois 60604, en 1972.

A pesar de la amplia investigación, evitar la des-  
composición de bacitracina de zinc, particularmente cuando  
se emplea junto con piensos para animales que contienen una  
20 variedad de grasas, vitaminas, minerales, medicamentos ta-  
les como coccidiocidas, etc., no se ha entendido bien. Aun-  
que se ha conseguido una mejora en la estabilidad de la ba-  
citracina de zinc de calidad de alimentación comercialmente  
disponible durante la pasada década, los problemas de ines-  
25 tabilidad de este material, particularmente en presencia de  
temperatura y humedad, y en presencia de piensos para ani-  
males ampliamente empleados, existen todavía.

Se ha determinado que la mezcla de la bacitracina  
de zinc con piensos para animales promueve la descomposición  
de la bacitracina de zinc, particularmente cuando la mezcla

1 de pienso para animales-bacitracina de zinc se mezcla me-  
cánicamente y/o se calienta.

#### Objetos

5 Este invento tiene como objeto la creación de una  
composición de bacitracina de zinc de estabilidad mejorada  
en los piensos para animales, principalmente piensos para  
ganado y aves de corral, y particularmente una composición  
de bacitracina de zinc que es resistente a las condiciones  
10 adversas de temperatura, humedad, mezclado mecánico, y que  
puede emplearse en piensos para animales como un promotor  
del crecimiento y un agente terapéutico.

Este invento tiene como otro objeto la creación  
de un método para formar dicha composición de bacitracina  
de zinc que tiene estabilidad mejorada.

15 Otros objetos serán evidentes a continuación.

#### Exposición del invento

Se ha descubierto que un compuesto de bacitraci-  
na de zinc con estabilidad mejorada cuando se mezcla en  
piensos puede prepararse precipitando bacitracina de zinc  
20 a partir de un caldo de fermentación de bacitracina por la  
adición de cationes de zinc en las relaciones de aproxima-  
damente 0,5 a 0,7 g de  $Zn^{++}$ /g de bacitracina <sup>‡</sup>. A continua-  
ción, se regula el pH del caldo de fermentación por aplica-  
ción de un álcali fuerte, tal como hidróxido de sodio, has-  
ta un pH final entre 6,0 y 7,0. A continuación, se separa  
25 el agua del medio por evaporación o por cualquier otro mé-  
todo adecuado hasta una concentración del orden de 10-35%  
en peso, preferiblemente 25 a 35% en peso de sólidos, tal  
como 30% en peso de sólidos. Luego se añaden entre aproxi-

<sup>‡</sup> Basado en una potencia de bacitracina de 42 UI por mg.

1 madamente 50 a 100% en peso basado en la materia seca de un  
vehículo finamente dividido, preferiblemente carbonato de  
calcio, y se agita la suspensión para obtener una mezcla  
uniforme. A continuación, se seca por pulverización la sus-  
5 pensión para eliminar el agua hasta el orden de aproximada-  
mente 1 a 5% en peso de agua, como del orden de 3% en peso\*.  
El secado por pulverización debe realizarse a una tempera-  
tura elevada, tal como del orden de 300° a 450°C, y prefe-  
riblemente 350° a 450°C, para efectuar un secado muy rápido.  
10 La composición de bacitracina de zinc secada por pulveriza-  
ción resultante en la que la bacitracina de zinc está aso-  
ciada íntimamente con el vehículo debe dividirse finamente  
en partículas sustancialmente sólidas de elevada resisten-  
cia física, es decir, con inmunidad relativa a la fractura  
15 y finos. Al menos el 80% en peso de las partículas tienen  
un tamaño entre 30 a 219 micras, siendo su forma sustancial-  
mente esférica, y siendo sus superficies exteriores relati-  
vamente lisas. Un porcentaje en peso principal de las parti-  
culas debe tener un tamaño de al menos 30 a 149 micras. Ge-  
20 neralmente, la densidad relativa de las partículas es del  
orden de 0,6 a 0,7 cuando se añade  $\text{CaCO}_3$  como vehículo. El  
contenido de carbonato de calcio del producto secado por  
pulverización debe variar entre aproximadamente 40 a 60% en  
peso, cuando el producto contiene 100 gramos de actividad  
25 por kilogramo basado en la actividad de 42 U.I. por mg. Nor-  
malmente, sin adición de  $\text{CaCO}_3$ , las partículas tienen un nú-

\* Cuando se da en esta memoria la concentración de agua de sólidos relativamente secos, la misma se determina secando las muestras a vacío por debajo de 5 mm de Hg a 60°C durante 3 horas.

1 cleo hueco, y son relativamente propensas a la destrucción,  
como cuando se trituran.

5 Se ha determinado que la composición de bacitracina de zinc del presente invento tiene una estabilidad mejorada cuando se mezcla con composiciones de piensos para animales en condiciones de temperatura elevada, mezclado mecánico o humedad.

10 No se desea estar vinculado a ninguna teoría o mecanismo que se refiera a la estabilidad relativa de la composición de bacitracina de zinc del presente invento, pero se cree que su estabilidad es debida a una combinación de factores que incluyen la asociación íntima de la bacitracina de zinc y el vehículo en la composición de bacitracina de zinc, la resistencia física de las partículas, la forma sustancialmente esférica de las partículas, y la ausencia  
15 relativa de finos muy pequeños y polvo.

20 Se han hecho ensayos de secado comparativos en los que se omitió el vehículo. Se ha determinado que es mucho más fácil secar bacitracina de zinc en presencia de un vehículo. Así, en ausencia del vehículo, la bacitracina de zinc tendía a pegarse a las paredes del secador por pulverización. El rendimiento total del producto activo es aproximadamente 6 a 8% mayor que cuando está presente el vehículo. Las propiedades de flujo del producto son mucho más  
25 superiores cuando está presente el vehículo. Así, el producto fluye más fácil y es más fácil manipularlo. El producto tiene una densidad relativa mayor debido a que el vehículo que induce la formación de esferas sustancialmente sólidas tiene una resistencia mecánica relativamente elevada.

30 Se ha determinado que el rendimiento del producto

1 activo es aproximadamente 10 a 15% menor cuando se emplea  
secado en tambor convencional en lugar de secado por pulve-  
rización, y esto se atribuye principalmente a la descompo-  
sición térmica. El producto derivado del secado en tambor  
5 no consiste en partículas esféricas, y dicho producto pue-  
de distinguirse fácilmente desde el punto de vista físico  
del producto del presente invento. El producto del secado  
en tambor no es tan estable en mezcla con las composiciones  
de piensos para animales, particularmente en condiciones de  
10 temperatura elevada, mezclado mecánico, y/o contacto con la  
humedad.

El vehículo debe añadirse al concentrado antes del  
secado por pulverización. Se ha determinado que añadiendo  
las partículas de carbonato de calcio finamente divididas  
15 al caldo de fermentación de bacitracina de zinc secado por  
pulverización, sin adición de partículas de carbonato de  
calcio antes del secado por pulverización, no se alcanzan  
los objetos del presente invento. Así, en dicho caso la adi-  
ción del carbonato de calcio funciona simplemente como di-  
20 luyente.

De ensayos comparativos, tales como los anteriores,  
se ha llegado a la conclusión que las partículas sustancial-  
mente esféricas en las que la bacitracina de zinc está en  
contacto íntimo con el vehículo son estables debido a su  
25 superficie específica relativamente baja, y debido a que  
el vehículo de alguna forma protege a la bacitracina de zinc  
de los efectos adversos del contacto con los piensos para  
animales y/o los efectos adversos de las condiciones ambien-  
tes indeseables, tal como temperatura aumentada, mezclado  
30 mecánico y/o humedad. Al mismo tiempo la actividad de la

1      bacitracina de zinc en el pienso para animales no se afecta  
adversamente.

Descripción detallada del invento

5      Los medios de fermentación de bacitracina emplea-  
dos en el presente invento son convencionales y están bien  
descritos en la bibliografía. Puede contener harina de acei-  
te de soja, almidón de maíz, harina de aceite de algodón,  
dextrosa y sales minerales.

10     La fermentación de la bacitracina se consigue em-  
pleando microorganismos y condiciones convencionales.

15     Para conseguir la precipitación de la bacitracina  
de zinc, se sigue sustancialmente el procedimiento descrito  
en la patente de EE.UU. 2.809.892 de Chornock y se emplea  
una sal de zinc soluble en agua, tal como por ejemplo, clo-  
ruro de zinc, sulfato de zinc, acetato de zinc, que se aña-  
de al medio nutriente en el que se había cultivado una ce-  
pa de Bacillus subtilis que produce bacitracina, ahora de-  
signada Bacillus licheniformis, y cuyo medio nutriente con-  
tiene en solución bacitracina producida por el organismo.

20     Generalmente hablando, el caldo de fermentación de bacitra-  
cina tiene un pH de aproximadamente 8,2 a 8,4. Por adición  
de la sal de zinc soluble en agua, tal como una solución  
de cloruro de zinc que tiene una concentración de 40 a 60%  
en peso, tal como en el orden de 50% en peso, el pH cae  
25     a un intervalo de aproximadamente 5,0 a 5,7, tal como apro-  
ximadamente 5,5. La bacitracina de zinc se precipita luego  
por adición de una solución de álcali fuerte, tal como apro-  
ximadamente 25% en peso de hidróxido de sodio, hasta que  
se obtiene un pH final de 6,0 a 7,0.

30

Se prefiere emplear concentraciones mayores de

1 zinc que las descritas en la patente de EE.UU. 2.809.892 de  
Chornock. Se prefiere emplear concentraciones de zinc que  
están en el intervalo de 0,5 a 0,7 g de  $Zn^{++}$ /g de bacitra-  
cina en el caldo de fermentación. Los métodos para extrac-  
5 ción microbiológica y ensayo de la bacitracina son los pro-  
cedimientos modificados de Grynne y Grove citados a conti-  
nuación en la nota al pie de página del Ejemplo 1.

La bacitracina de zinc se precipita de la solución,  
junto con otros materiales que forman complejo con el zinc,  
10 tal como proteínas y péptidos, que están inevitablemente pre-  
sentes en el medio. El agua se separa luego preferiblemente  
por evaporación empleando un evaporador a vacío convencio-  
nal hasta que haya una concentración de aproximadamente 25  
a 35% en peso de materia seca.

15 Cuando se obtiene esta concentración de materia  
seca, se añade luego el vehículo finamente dividido, y la  
suspensión se agita por agitación mecánica para formar una  
mezcla uniforme.

Pueden utilizarse una variedad de vehículos que  
20 incluyen carbonato de calcio, silicato de calcio, sílice,  
silicatos de calcio y magnesio, caolín, carbonato de magne-  
sio, y otros vehículos adecuados que pueden estar presentes  
en los piensos para animales sin efecto adverso sobre los  
animales que ingieren dichos piensos, y que son capaces de  
25 conseguir una asociación íntima con la bacitracina de zinc  
en el método del presente invento.

El vehículo preferido es carbonato de calcio. El  
vehículo debe estar dividido muy finamente, y se prefiere  
que el vehículo esté suficientemente dividido de modo que  
30 al menos 80% en peso de las partículas estén por debajo de

1 40 micras de dimensión máxima. Preferiblemente, aproximada-  
 mente 85% en peso del vehículo debe ser de partículas que  
 tienen una dimensión máxima por debajo de 20 micras. Opti-  
 mamente, más del 50% en peso del vehículo debe tener una  
 5 dimensión máxima menor de 10 micras.

La cantidad de vehículo finamente dividido que se  
 añade a la suspensión es del orden de 50 a 100% en peso de  
 la materia seca en la suspensión.

10 Un vehículo que se ha utilizado es el carbonato  
 de calcio finamente dividido comercialmente disponible de  
 marca "SJOHEST" (traducción "CABALLO DE MAR"), fabricado por  
 Krithusbolaget i Malmo A.B. de Malmo, Suecia. Este carbona-  
 to de calcio se deriva de los depósitos marinos orgánicos y  
 tiene una distribución de tamaño de partícula de aproximada-  
 15 mente 7% en peso mayor de 40 micras; 16% en peso mayor de  
 20 micras; 27% en peso mayor de 10 micras, y 44% en peso ma-  
 yor de 4 micras. Su análisis se da en la Tabla siguiente:

Análisis de carbonato de calcio "CABALLO DE MAR"

	<u>Componentes</u>	<u>% en peso</u>
20	CaCO <sub>3</sub>	97,23
	MgCO <sub>3</sub>	0,30
	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,01
	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,07
	SiO <sub>2</sub>	0,30
25	Sustancias insolubles en ácido	0,79
	Materia orgánica	< 0,36
	Materia soluble en agua	0,25
	Agua	0,07
	MnO <sub>2</sub>	120 ppm

30

18107

La densidad del "CABALLO DE MAR" es 0,8 (kg/l);

1 la superficie específica es aproximadamente 2 metros cuadrados por gramo según el método BET, el pH es aproximadamente 9,0 a 9,2, la dureza es de aproximadamente 3 (Mho) y la estructura cristalina es criptocristalina.

5 A continuación se seca por pulverización la mezcla uniforme del caldo de fermentación de la bacitracina de zinc concentrado y el vehículo. Pueden emplearse un equipo y técnicas de secado por pulverización convencionales para conseguir una composición de bacitracina de zinc del presente invento. Sin embargo, se prefiere emplear temperaturas de aire en la entrada relativamente elevadas, tal como 10 del orden de 300° a 450°C, preferiblemente 350°C a 450°C, para conseguir un secado rápido. Cuando se consigue un secado rápido, existe una cantidad mínima de descomposición de la bacitracina de zinc, puesto que el producto relativamente seco puede soportar temperaturas elevadas y el agua se separa muy rápidamente.

15 Aunque como se ha indicado antes se prefiere secar hasta una concentración del agua del orden de 1 a 5% en peso, pueden realizarse secados hasta otros niveles de humedad dependiendo de las instalaciones de equipo existentes.

20 Típicamente, más del 80% en peso de las partículas de producto seco tienen una dimensión de entre 30 a 219 micras, y preferiblemente más de un porcentaje en peso principal de las partículas debe tener un tamaño de al menos 30 a 149 micras.

25 Después de secar, la composición de bacitracina de zinc puede mezclarse con un diluyente para normalizar su potencia, tal como cualquiera de los diluyentes convencionales similares a sustancias solubles de los destiladores

30

18107

1 en seco, alimentos de gluten de maíz, o harina de soja y  
mezclarse luego con piensos convencionales para animales,  
tal como piensos para aves de corral, cerdos o ganado.

5 La combinación de la composición de bacitracina  
de zinc del presente invento con piensos para animales po-  
see una estabilidad superior. La mezcla de bacitracina de  
zinc-piensos para animales puede tratarse a temperaturas  
elevadas, y almacenarse con una pérdida más pequeña de po-  
tencia que la que se consigue con las mezclas existentes  
10 de bacitracina de zinc y piensos para animales comercial-  
mente obtenibles.

La naturaleza del medio de cultivo y las proteí-  
nas y péptidos precipitados con la bacitracina de zinc no  
parecen ser significativos en afectar los parámetros y con-  
15 diciones variables del presente procedimiento, aunque estos  
materiales pueden afectar la estabilidad de la composición  
de bacitracina de zinc del presente invento de alguna for-  
ma no entendida. Las proteínas y péptidos del medio de cul-  
tivo pueden formar complejos con los cationes de zinc, y  
20 con la bacitracina de zinc, como en las mezclas de bacitra-  
cina de zinc convencionales empleadas en piensos para ani-  
males. Debido a la presencia de estos otros materiales acom-  
plejantes con el zinc no es posible especificar la cantidad  
de zinc que se acompleja con la bacitracina en cantidades  
25 molares.

El control del pH con álcali fuerte, tal como  
hidróxido de sodio, debe ser tal que el precipitado que  
contiene la bacitracina de zinc debe completarse a un pH  
entre 6,0 y 7,0. El tiempo de ajuste, la velocidad de agita-  
30 ción, y la temperatura de la solución durante la precipita-

1 ción no parece ser variable significativa en tanto que se  
obtiene una masa homogénea que contiene la bacitracina de  
zinc.

#### EJEMPLOS

5 Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la  
composición y procedimiento del presente invento. Los ejem-  
plos han de considerarse como ilustrativos y no intentan de-  
limitar las proporciones, materiales y otros parámetros par-  
ticulares que se citan. Además, la memoria y los ejemplos  
10 se dirigen a los expertos en la técnica y no se pretende  
que los mismos sean malentendidos más allá de límites ra-  
zonables.

Los experimentos siguientes ilustran el efecto de  
la concentración de zinc sobre la estabilidad de la bacitra-  
cina de zinc en el caldo de fermentación.

15

#### Ejemplo 1

Se añade cloruro de zinc en varias cantidades a  
un caldo de fermentación con un pH de 8,3 que contiene 700  
UI/ml con agitación (16,6 g de bacitracina/l). Después de  
20 ajustar el pH de 6,5 a 6,8 las muestras se calentaron en ma-  
trices de vidrio cerrados a 90°C durante 4 horas y se en-  
friaron a temperatura ambiente.

25

30

18107

1	Zn <sup>++</sup> g/l	Bac <sup>±</sup> . g/l	g de Zn <sup>++</sup> añadido	% de pérdida de bac
	Caldo de fermentación	caldo de fermentación	a 100g de bac.	
	0	16,6	0	52
	2,4	16,6	14,5	40
5	4,8	16,6	29,0	35
	7,2	16,6	43,0	35
	9,6	16,6	58,0	26

Ejemplo 2

10 Se llevó a cabo el experimento con un caldo de fermentación que contenía 350 UI/ml (8,3 g de bacitracina/l).

El procedimiento era análogo al descrito en el Ejemplo 1.

15	Zn <sup>++</sup> g/l	Bac. g/l	g de Zn <sup>++</sup> añadido	% de pérdida de bac.
	Caldo de fermentación	caldo de fermentación	a 100 g de bac.	
	0	8,3	0	56
	4,2	8,3	51,0	35
	4,8	8,3	58,0	27
	5,4	8,3	65,0	26

Ejemplo 3

20 Se llevó a cabo el experimento con un caldo de fermentación que contenía 420 UI/ml (10 g de bacitracina/l).

El procedimiento era análogo al descrito en el Ejemplo 1.

25 <sup>±</sup> Basado en una potencia de 42 UI por mg. La extracción de la bacitracina de zinc para la medida de la potencia se efectuó por el procedimiento de Grynne expuesto en el artículo titulado "An Improved Method For The Determination Of Bacitracin in Animal Feeds" en el número de Mayo de 1971 de Analyst, Vol 96, páginas 338-342 en las páginas 338 y 339 por B.Grynne, con la modificación de que todas las muestras se trataron con acetona. La bacitracina de zinc en los extractos se determinó microbiológicamente de acuerdo con el procedimiento de "Assay Methods Of Antibiotics", por D.C. Grove y W.A. Randall, Medical Encyclopedia Inc. (1965) páginas 76 a 78, con la modificación de que se omitió la capa de agar de siembra. Se empleó un ensayo de tres puntos con concentraciones de 0,1 a 0,05 y 0,025 UI/ml para el patrón y la muestra.

	Zn <sup>++</sup> g/l	Bac. g/l	g de Zn <sup>++</sup> añadido	% de pérdi-
	Caldo de fer-	caldo de fer-	a 100 g de bac.	da de bac.
	mentación	mentación		
1	3,6	10,0	36,0	34
	4,8	10,0	48,0	35
5	6,0	10,0	60,0	25
	7,2	10,0	72,0	26

Ejemplo 4

Se llevó a cabo el experimento con un caldo de fermentación que contenía 630 UI/ml (15 g de bacitracina/l).

10 El procedimiento era análogo al descrito en el Ejemplo 1.

	Zn <sup>++</sup> g/l	Bac. g/l	g de Zn <sup>++</sup> añadido	% de pérdi-
	Caldo de fer-	caldo de fer-	a 100 g de bac.	da de bac.
	mentación	mentación		
	0	15,0	0	56
	7,2	15,0	48,0	40
15	8,4	15,0	56,0	40
	9,6	15,0	64,0	27
	10,8	15,0	72,0	26

Los experimentos siguientes revelan el secado por pulverización de la bacitracina de zinc:

20 Ejemplo 5

Se añadió cloruro de zinc en la cantidad de 0,5 g de Zn<sup>++</sup>/g de bacitracina a un caldo de fermentación, después de lo cual se ajustó el pH a 6,8. Por evaporación se concentró el caldo y se secó por pulverización a una temperatura de entrada del aire de 350°C a 400°C y a una temperatura de salida del aire de 115°C a 120°C. La recuperación de la etapa de secado por pulverización en 4 experimentos individuales fue como sigue:

1	Experimento	Temperatura °C	Materia seca de concentrado, %	% de recuperación
	1	350	28	94,5
	2	350	28	94,5
	3	425	25	86,8
5	4	370	24	93,2

Recuperación media: 92,3%

#### Ejemplo 6

10 Se añadió cloruro de zinc en la cantidad de 0,50 g de  $Zn^{++}$ /g de bacitracina al caldo de fermentación, después de lo cual el pH se ajustó a 6,7.

15 Se concentró por evaporación el caldo. Basado en su 50% de materia seca, se añadió  $CaCO_3$  "CABALLO DE MAR" al 100%. Se llevó a cabo un secado por pulverización subsiguientemente a temperaturas de entrada de aire de 350 a 400°C y a temperaturas de salida de aire de 115 a 120°C. La recuperación de la etapa de secado por pulverización en cuatro experimentos individuales era la siguiente:

20	Experi- mento	% en peso de $CaCO_3$	Temperatura °C	Materia seca de concentrado, %	% de recu- peración
	5	50	350	28	101,5
	6	50	400	28	102,5
	7	50	400	25	98,2
	8	100	420	25	96,1

Recuperación media: 99,6%

#### 25 Datos físicos de los productos secados por pulverización

	<u>Con <math>CaCO_3</math></u>	<u>Sin <math>CaCO_3</math></u>
Tamaño de partícula: mayor de 219 $\mu$	aprox. 10%	aprox. 10%
30 - 219 $\mu$	" 80%	" 80%
30 - 149 $\mu$	" 60%	" 60%
menor de 30 $\mu$	" 10%	" 10%

1

	<u>Con CaCO<sub>3</sub></u>	<u>Sin CaCO<sub>3</sub></u>
Humedad:	1 - 3%	3 - 5%
Densidad aparente:	0,6 - 0,7 g/cm <sup>3</sup>	0,3 - 0,35 g/cm <sup>3</sup>

5

Los experimentos siguientes demuestran la estabilidad de la bacitracina de zinc del presente invento en mezclas de maíz y pienso:

Ejemplo 7

10

Se llevaron a cabo experimentos en un mezclador de alimentación de volumen total 54 l, empleando cargas de 25 kilogramos de maíz. El mezclador estaba provisto de una camisa de vapor y antes de la adición de 200 ppm de bacitracina de zinc, el maíz se calentó previamente a 95°C. Durante la mezcla continua se sacaron muestras después de 1, 4 y 10 minutos. Las muestras se enfriaron por aire antes de ser analizadas.

15

Con el fin de estudiar su estabilidad al almacenamiento, las muestras se mantuvieron en bolsas de papel a la temperatura ambiente durante 3 meses antes de ser analizadas.

20

Los resultados se recogen en la Tabla 1.

TABLA 1 ‡

Grano de maíz

Tiempo de acondicionamiento	Pérdida de actividad durante el acondicionamiento	
	Producto testigo <sup>1</sup>	Producto modificado <sup>2</sup>
1 min.	0 % 3)	0 % 3)

25

- ‡ Con referencia a las Tablas 1, 2 y 3:
- (1) - Producto testigo: Producto secado en tambor
  - (2) - Producto modificado: Producto secado por pulverización con adición de CaCO<sub>3</sub> y 0,5 de Zn<sup>++</sup>/g de bacitracina antes de la etapa de secado.
  - (3) - El valor analítico de las muestras no almacenadas acondicionadas 1 minuto es empleado como referencia (100% de actividad, es decir 0% de pérdida) para calcular el acondicionamiento y la pérdida total.

30

1	<u>Tiempo de acondi- cionamiento</u>	Pérdida de actividad durante el acondi- cionamiento	
		<u>Producto testigo<sup>1</sup></u>	<u>Producto modificado<sup>2</sup></u>
	4 min.	- 11,7 %	+ 4,5 %
	10 min.	- 29,9 %	- 4,5 %

5

Ejemplo 8

Se llevaron a cabo experimentos en piensos para cerdos empleando la misma condición que se ha descrito en el Ejemplo 7.

Receta de pienso para cerdos.

10

<u>Componentes</u>	<u>% de conteni- do</u>
Cebada	38,00
Maíz triturado	12,00
Soja triturada, extracto	13,20
15 Concentrado de proteína para cerdos	10,00
Salvado de centeno	8,75
Raíces de tapioca	8,00
Harina de alfalfa	5,00
Pienso de gluten de maíz	3,00
20 Grasas	1,00
Mezcla mineral	1,00
Mezcla previa de vitaminas	0,05
	<u>100,00</u>

25

Los resultados de los análisis en el pienso para cerdos se recogen en la Tabla 2.

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

18107

TABLA 2

PIENSO PARA CERDOS

Tiempo de acondicionamiento	Pérdida de actividad durante el acondicionamiento		Pérdida durante almacenamiento de 3 meses		Pérdida total	
	Producto testigo <sup>1)</sup>	Producto modificado <sup>2)</sup>	Producto testigo	Producto modificado	Producto testigo	Producto modificado
1 min.	0 %	0 %	- 7,6%	- 6,7%	- 7,6%	- 6,7%
4 min.	-6 %	-4,7 %	No analizado	No analizado	No analizado	No analizado
10 min.	-14,3%	-19,8%	- 7,0%	+ 8,0%	-21,2%	-13,4%

1 Ejemplo 9

Se llevaron a cabo experimentos en piensos para gallinas ponedoras empleando las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 7.

## 5 Receta del pienso para gallinas ponedoras:

	<u>Componentes</u>	<u>Contenido, %</u>
	Maíz triturado	40,00
	Trigo triturado	5,00
	Soja triturada	15,00
10	Pienso de gluten de maíz	11,75
	Salvado de trigo	11,00
	Carne y harina de huesos	5,50
	Harina de alfalfa	3,50
	Forraje	3,00
15	Harina de pescado	3,00
	Mezcla mineral	1,00
	Grasas	1,00
	Mezcla previa de vitaminas	<u>0,25</u>
		<u>100,00</u>

20 Los resultados de los análisis se recogen en la Tabla 3.

25

1

5

10

15

20

25

30

18107

TABLA 3

PIENSO PARA GALLINAS PONEDORAS

Tiempo de acondicionamiento	Pérdida de actividad durante el acondicionamiento	Pérdida durante almacenamiento de 3 meses	Pérdida total
	Producto testigo 1) modificado 2)	Producto testigo modificado	Producto testigo modificado
1 min.	0 % 3)	- 7,8 %	- 7,8 %
4 min.	- 4,6%	- 29,0 %	- 31 %
10 min.	- 20,9%	- 36,2 %	- 50 %
		- 5,8 %	- 5,8 %
		- 28,0 %	- 24,6 %
		- 27,7 %	- 32,7 %

1                    En virtud de la estabilidad mejorada frente al calor, la mezcla mecánica y la humedad que poseen las composiciones de bacitracina de zinc del presente invento, los piensos para animales que contienen dichas composiciones de bacitracina de zinc tienen propiedades superiores en términos de tratamientos térmicos. Antes de la granulación térmica de los piensos para animales, es convencional acondicionar dichos piensos para animales por mezclado mecánico de los piensos a una temperatura superior, tal como del orden de 10    75° a 85°C. La granulación térmica subsiguiente de los piensos para animales que contienen las composiciones de bacitracina de zinc del presente invento, puede dar como resultado el mantenimiento superior de la potencia de la bacitracina de zinc.

15                    La potencia de la vida en almacenamiento de los piensos para animales que contienen las composiciones de bacitracina de zinc del presente invento es superior a las de los piensos comerciales para animales existentes que contienen bacitracina de zinc.

20                    El presente invento puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales y por consiguiente, debe hacerse referencia a las reivindicaciones que se acompañan, en vez de a la descripción anterior, como indicativas del alcance del invento.

25

1

REIVINDICACIONES

5

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

10

1ª.- Un procedimiento para la obtención de una composición de bacitracina de zinc con una estabilidad mejorada adecuada para empleo en piensos para animales que incluye precipitar bacitracina de zinc a partir de un caldo de fermentación, ajustar el pH del caldo de fermentación con álcali dentro del intervalo de 6,0 a 7,0, separar el agua para proporcionar una suspensión que contiene entre aproximadamente 10-35 preferiblemente 25 a 35% en peso de materia seca, añadir aproximadamente 50 a 100% en peso basado en la materia seca de la suspensión de un vehículo finamente dividido, en el que el 80% en peso de las partículas que forman el vehículo tienen una dimensión por debajo de 40 micras, mezclar la mezcla para dispersar uniformemente las partículas del vehículo, secar por pulverización dicha dispersión uniforme a una temperatura entre aproximadamente 300º a 450ºC, de modo que el agua se separe fácilmente para producir partículas sustancialmente esféricas y finamente divididas que contienen la bacitracina de zinc en contacto íntimo con el vehículo.

15

20

25

30

18107

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que 80% en peso de las partículas esféricas

1 tienen una dimensión entre 30 y 219 micras.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el vehículo es carbonato de calcio.

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que un porcentaje en peso principal de las partículas esféricas tiene una dimensión entre 30 a 149 micras, y son sustancialmente sólidas.

10 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la cantidad de catión zinc que se añade al caldo de fermentación que contiene bacitracina para precipitar y estabilizar la bacitracina de zinc está entre 0,5 y 0,7 g de  $Zn^{++}$ /g de bacitracina en el caldo de fermentación.

15 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que aproximadamente el 85 por ciento en peso de las partículas de vehículo finamente dividido tienen una dimensión menor de 20 micras.

7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que las partículas esféricas contienen entre aproximadamente 1 y 5 por ciento en peso de agua.

20 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el secado por pulverización se efectúa a una temperatura entre 350º y 450ºC.

9ª.- Un procedimiento para la obtención de una composición de bacitracina de zinc.

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

Esta Memoria consta de VEINTICUATRO hojas escritas

1 a máquina por una sola cara.

Madrid, 26.OCT.1977

P.A.

5

*revisar 300*  
**Fernando de Elizaburu**  
Por Poder

10

15

20

25

30  
18107  
VAL

