

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 072 191**

21 Número de solicitud: 9300705

51 Int. Cl.<sup>6</sup>: C01G 9/00  
C01G 9/04

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **05.04.93**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.95**

Fecha de concesión: **28.12.95**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **01.02.96**

45 Fecha de publicación del folleto de patente: **01.02.96**

73 Titular/es:  
**Universidad Complutense de Madrid  
Pabellón de Gobierno Isaac Peral, s/n  
Madrid, ES  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
(CSIC)**

72 Inventor/es: **Arrambarri Cazalis, Pablo;  
Gálvez Morros, Magdalena y  
García Martínez, Oscar**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Procedimiento de obtención de hidroxiclورو de zinc,  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$  y su uso como corrector de zinc.**

57 Resumen:  
Procedimiento de obtención de hidroxiclورو de zinc,  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$  y su uso como corrector de zinc.

El hidroxiclورو se obtiene a partir de una solución de clورو de zinc 1 a 2 M de la que el oxiclورو se precipita con un álcali soluble, preferentemente hidróxido sódico, en forma de solución diluida (preferentemente 0,5 N) en la proporción de mol a mol; el lavado del precipitado se realiza con alcohol etílico y se seca a vacío a menos de 70°C. El hidroxiclورو así obtenido presenta una biodisponibilidad de zinc análoga a la de otras formas comerciales de zinc tales como el carbonato o los sulfatos básicos, pero con una tolerancia gástrica superior a la del sulfato de zinc; es de aplicación como corrector de zinc en cultivos de lechugas; así, en dosis de 300 p.p.m. de zinc aquéllas alcanzan un peso doble que las tratadas con complejos comerciales, siendo especialmente indicado tanto en suelos ácidos como en suelos calizos.

ES 2 072 191 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

## DESCRIPCION

## Campo de la técnica

- 5 Cloruros básicos de zinc  
 Empleo como corrector de deficiencias de zinc

## Introducción

10 El zinc es uno de los elementos traza indispensables para la vida. Su papel fundamental radica en que al formar parte de más de 90 metaloenzimas conocidas, su defecto ocasiona múltiples trastornos patológicos y/o de crecimiento.

15 Generalmente, una nutrición equilibrada es suficiente para cubrir los requerimientos mínimos de Zn. Estos requerimientos son variados dependiendo, primero de la especie y dentro de ella de la edad y estado patológico y además, en el caso de las plantas, de las características del terreno en que se cultivan. Sin embargo bien por un estado patológico, bien por deficiencias genéticas o por una nutrición con dietas o suelos deficitarios en zinc, se originan carencias que si no son rápidamente corregidas con la adición de compuestos de zinc en concentraciones suficientes, dan lugar a una serie de trastornos.

Diversos investigadores han probado, en experiencias recogidas en numerosa bibliografía científica que la carencia de zinc produce en el caso de los animales, incluso en el hombre, los siguientes trastornos:

- 25 Trastornos del crecimiento  
 Anorexia  
 Alteraciones en la piel  
 30 Alopecia  
 Retraso en la cicatrización de las heridas  
 35 Anomalías en los sentidos de la vista, gusto y olfato.

En el caso particular de las plantas el zinc forma parte de las deshidrogenasas y activa los enzimas asociados con la glucólisis. La carencia de zinc fue descrita por primera vez por Mazé. Las plantas carenciales son pobres en triptofano y auxina a consecuencia de lo cual el vegetal aparece pequeño y clorótico. Las inflorescencias son reducidas y los frutos y la raíz presentan malformaciones [Vallei y Wacker. *The Proteins*. Academic Press, 1970].

## Estado de la técnica

45 El hidroxicloruro II de Zn ó 4/1 de Zn como también se llama y al que se le atribuye la fórmula:  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$  o bien,  $ZnCl_2 \cdot 4Zn(OH)_2 \cdot H_2O$  es un compuesto descrito en la bibliografía de hace ya muchos años [W. Festknecht, *Helv. chim. Acta*, **13**, 22-43 (1930)] y del que no se ha descrito ninguna aplicación medicamentosa. Es un polvo blanco, microcristalino y que adecuadamente obtenido se puede llegar a aislar como "cristal único". Una vez obtenido y seco, cuando se le envasa, no presenta carácter higroscópico, únicamente tiene existencia en estado sólido, es muy poco soluble en agua y perfectamente soluble en ácidos minerales.

La solubilidad del hidroxicloruro II ha sido estudiada por Festknecht y Häberli [W. Festknecht y H. Häberli, *Helv. chim. Acta*, **33**, 922 (1950)] que dan para su producto de solubilidad:

$$55 \quad [Zn^{2+}][Cl^-]^{0.4}[OH^-]^{1.6} = 6.3 \cdot 10^{-15}$$

En la bibliografía se describen otros hidroxicloruros. En el mencionado trabajo de Festknecht y Häberli se estudia también la solubilidad del  $ZnCl_2 \cdot 6Zn(OH)_2 \cdot 2H_2O$ :

$$60 \quad [Zn^{2+}][Cl^-]^{0.29}[OH^-]^{1.71} = 1.2 \cdot 10^{-15}$$

Aksel'rud [N.V. Aksel'rud y V.B. Spivakowskii, *Zhur. neorg. Khim.*, **3**, 269 (1958)] han analizado la solubilidad del  $ZnCl_2 \cdot 3Zn(OH)_2 \cdot H_2O$ :

$$[\text{Zn}^{2+}][\text{Cl}^-]^{0.5}[\text{OH}^-]^{1.5} = 3.98 \cdot 10^{-14}$$

En los animales, incluso en el hombre, se utilizan, generalmente, las sales inorgánicas neutras para corregir deficiencias minerales. Como corrector de zinc se usa casi siempre el sulfato,  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Sin embargo, esta sal presenta algunos inconvenientes que se agravan al aumentar la dosis, como por ejemplo, gusto desagradable seguido de acidez, náuseas y frecuentemente, vómitos.

En la patente española 87305265 (de prioridad JP 86062786152541) de 12-6-87, se cita una composición oral conteniendo sales de zinc (cloruro, citrato, acetato, lactato, silicato o sulfato) a las que se añade aceite de castor para quitar la citada astringencia.

Otras sales como carbonatos y cloruros de zinc son menos usadas por su menor biodisponibilidad y otros inconvenientes adicionales.

En las plantas se utilizan generalmente complejos del tipo EDTA, ácido etilendiaminotetra acético, u otros según la industria productora.

Estos complejos tienen dos inconvenientes concretos: el primero se debe a su propia naturaleza química ya que al ceder el ion  $\text{Zn}^{2+}$  toman otro catión y desequilibran el balance catiónico del suelo o sustrato en que crece la planta y, con frecuencia, a la propia planta con frecuencia; el segundo inconveniente reside en la difícil biodegradabilidad del quelante que puede progresar con las lluvias o los riegos descendiendo en el perfil del suelo hasta llegar al acuífero desde el que pasa a suministros de agua y seguidamente a interferir en ciclos metabólicos animales, circunstancia peligrosa ya que estas macromoléculas pueden ser cancerígenas.

La patente europea EP 0363835 (prioridad DE 3834729 de 12-10-88) reivindica la utilización del hidróxido de zinc para *adjuvar* las soluciones de antígenos.

Es la primera vez que se intenta utilizar este hidroxiclорuro II de Zn con fines de patente en su doble vertiente de su síntesis y la posibilidad de utilizarlo como aporte de este oligoelemento para corregir deficiencias de Zn no sólo en plantas y animales sino también en humanos.

### Descripción de la invención

La presente invención utilizando el hidroxiclорuro II de zinc,  $\text{Zn}_5(\text{OH})_8\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , obtenido según un nuevo método, presenta ventajas sobre los compuestos usados hasta ahora, debido a su solubilidad intermedia entre la sal neutra y el hidróxido, lo que permite una incorporación del metal de una forma menos puntual y más continuada, ayudando por una parte a eliminar los síntomas indeseables originados por una rápida asimilación y por otra, a mantener durante más tiempo el nivel óptimo de este oligoelemento en los organismos. Por otro lado, debido a los 8 grupos OH por peso fórmula del compuesto, permite una gran tolerancia de la sal básica y se evita el vómito, tan habitual cuando se utiliza el  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

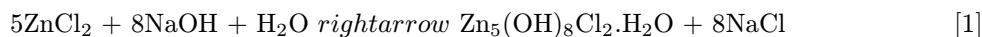
#### Procedimiento de obtención

Los procedimientos descritos en la bibliografía para la obtención de las sales básicas de zinc contemplan sólo la reacción del óxido de zinc con el correspondiente ácido en defecto. La presente invención permite llegar a un compuesto de estequiometría definida por la fórmula



mediante la neutralización con una solución de un hidróxido alcalino, tal como el sódico, de una solución de cloruro de zinc.

Las mejores condiciones de precipitación se obtienen partiendo de una solución entre 1 y 2 molar de cloruro de zinc añadiendo lentamente y bajo una fuerte agitación una solución diluida, preferentemente 0.5 N, de NaOH en defecto sobre la cantidad estequiométrica necesaria para obtener el hidroxiclорuro de acuerdo con la reacción



es decir menos de 1,6 mol de NaOH por mol de  $\text{ZnCl}_2$ , preferentemente 1,25 mol de NaOH por mol de  $\text{ZnCl}_2$ .

## ES 2 072 191 B1

El precipitado, sin necesidad de proceder a su envejecimiento, se separa de la solución por filtración o centrifugación y se lava con alcohol etílico para evitar su hidrólisis. El secado se hace en vacío a menos de 70 °C.

### 5 Ejemplo de obtención

A 100 ml de ZnCl<sub>2</sub> (anhidro) R.A. 0,2 M se agrega lentamente y con agitación continua NaOH, R.A. 0,4 N, el 25% en volumen de la cantidad necesaria para la precipitación total del Zn<sup>2+</sup> como Zn(OH)<sub>2</sub>. El precipitado blanco obtenido se envejece en estufa a 70°C durante 24 horas, o bien a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido se separa de las aguas madres por centrifugación y se lava una vez con agua destilada, dos con alcohol de 96° y una con acetona y a continuación se seca a vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, hasta peso constante. En la tabla I se presenta una serie de datos en las que se indica, la concentración de la sal de partida, el porcentaje de NaOH añadido, el producto de hidrólisis y el rendimiento de la reacción [1]

15 Una vez conseguidas las concentraciones óptimas de sal (1M y 2M), así como el porcentaje de NaOH (70 % en ambos casos) que son las que originan mayor rendimiento (85 %), se empezaron a intentar reducir costos en tiempos y temperatura de envejecimiento, así como en las aguas de lavado. En primer lugar se eliminó la temperatura de envejecimiento y se realizó a temperatura ambiente durante 24 h. El resultado fue positivo y el diagrama de R-X fue muy bueno. A continuación se intentó eliminar el tiempo haciendo un diafragma de R-X recién precipitado el hidroxicloriguro, dando a su vez un resultado positivo ya que el diagrama de R-X resultó ser también, igualmente bueno.

25 En cuanto a los lavados fue muy difícil eliminarlos ya que para obtener rendimientos altos, hay que utilizar concentraciones 1 y 2M y en este caso, la cantidad de NaCl que se produce se puede eliminar pero son necesarios de 3 a 4 lavados, con alcohol, ya que los lavados con agua hay que utilizarlos con mucho cuidado para evitar que progrese la hidrólisis.

### Utilización del hidroxicloriguro de zinc como corrector

30 La presente invención se refiere a la utilización del hidroxicloriguro y sus ventajas frente a otros correctores.

TABLA I

Zn <sup>2+</sup> mol.l <sup>-1</sup>	% NaOH (* )	Producto de hidrólisis	Rendimiento %
0.2 M	25	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	25
	50	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	55
	60	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	60
	70	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O + NaCl	-
0.5 M	25	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	30
	50	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	55
	60	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O + NaCl	-
1.0 M	25	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	60
	70	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	85
	75	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O + NaCl	-
2.0 M	50	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	60
	70	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	85
	75	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O + NaCl	-

60 (\*) La concentración de NaOH es equivalente a la de sal, es decir, se corresponden equivalente a equivalente y c.c a c.c.

## ES 2 072 191 B1

### *Estudios sobre Nutrición Animal y Humana*

#### *Determinación de la biodisponibilidad del zinc del hidroxiclóruo*

5 Nuestro primer objetivo fue evaluar la capacidad de absorción y utilización del Zn procedente de la sal básica a través de los procesos digestivos y compararla con la de las sales neutras.

La biodisponibilidad o porcentaje de zinc absorbido, fue determinada por dos diferentes procedimientos usando en ambas ratas Wistar como animal de experimentación.

10

La absorción de zinc se evaluó en animales sanos y en animales en estado de carencia.

El diseño experimental desarrollado fue el siguiente, se seleccionaron 4 lotes de 12 ratas a las que se les alimentó con una dieta, semi-sintética exenta de zinc. El zinc se añadió en una concentración 3,9 mg/100 g de dieta variando para cada lote la forma del compuesto químico en que se añadía el zinc.

15

Lote I - Ratas en estado nutricional normal alimentadas con el Zn en forma de  $\text{CO}_3\text{Zn}$ .

Lote II - Ratas anémicas alimentadas con el Zn en forma de  $\text{CO}_3\text{Zn}$ .

20

Lote III - Ratas normales alimentadas con el Zn en forma de hidroxiclóruo.

Lote IV - Ratas anémicas alimentadas con el Zn en forma de hidroxiclóruo.

25

Los animales se mantienen en jaulas metabólicas que permiten cuantificar la ingesta, así como las excreciones fecal y urinaria.

Se realizaron los siguientes controles:

30

- Ingesta sólida cada dos días

- Control de peso

- Parámetros sanguíneos (Hematocrito, hemoglobina, recuento globular).

35

- Balance nutricional durante los últimos siete días con objeto de determinar la absorción de Zn, mediante análisis en heces y orina.

- Parámetros óseos

40

- Sacrificio de los animales al final del experimento y análisis de las concentraciones de Zn en los diferentes tejidos y órganos.

En la tabla II se recogen los resultados de balance realizado para determinar el porcentaje de utilización digestiva del zinc proveniente del hidroxiclóruo y compararlo frente al que se obtiene con el carbonato.

45

#### *Método con Isótopos radiactivos:*

50 50 ratas Wistar entre 150-170 gramos de peso se alojaron en jaulas metabólicas, manteniéndose a  $21^\circ\text{C}$  y en un ciclo de 12 luz/obscuridad.

55

60

# ES 2 072 191 B1

TABLA II

*Utilización Digestiva del Zn*

	Compuesto administrado %	Lote	Ingerido $\mu\text{g}/\text{día}$	Heces $\mu\text{g}/\text{día}$	Orina $\mu\text{g}/\text{día}$	Absorbido $\mu\text{g}/\text{día}$	Absorción %	Relación Sol. Neutra
5								
10	CO <sub>3</sub> Zn	I.Normales	1272±2	761±1	71.3±0.5	440.6	34,6	
	CO <sub>3</sub> Zn	II.Anémicas	665±3	244±2	20±1	400.6	60,2	
15	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub>	III.Normales	910±2	706±1.5	32.5±2	181	30,2	56
	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub>	IV.Anémicas	665±5	289±3	14±	276	58,7	97

20 Las ratas se alimentaron “ad libitum” con una dieta semisintética y agua destilada durante diez días. Al final de este período de aclimatación se dividieron en tres grupos y en el día inicial de la experiencia (Día 0) se suministró a cada animal una pasta de almidón sacarosa y agua, con 37 K. Bequerelios de <sup>65</sup>Zn (Amecsham Internacional) y 130  $\mu\text{g}$  de Zn añadidos en forma de:

- 25 Hidroxicloruro de Zinc al grupo 1 (20 ratas).
- Cloruro de Zinc al grupo 2 (15 ratas).
- Carbonato de Zinc al grupo 3 (15 ratas).

Al mismo tiempo se depositaron también 37 KBq de <sup>65</sup>Zn en un vial de referencia para medir diariamente el decaimiento del isótopo.

30 Después de una hora en la obscuridad para permitir a las ratas ingerir la comida con el <sup>65</sup>Zn todas fueron contadas una a una en un contador de cuerpo entero NE 8112 (NE Technology, Beenham) descrito por Fairweather & Wright (1984). Se eliminaron de la experiencia los animales que visto el resultado del conteo, no habían consumido al menos dos tercios de la comida radioactiva.

35 Cinco horas después los animales fueron alimentados “ad libitum” con la dieta control, hasta el final de la experiencia, dos semanas después.

40 Después se repitió el conteo de todos los animales durante 14 días. Las cuentas obtenidas cada día, después de las correcciones pertinentes de eficacia de conteo, fondo y decaimiento, se expresan como un porcentaje de las cuentas obtenidas para el mismo animal en el día de la comida radioactiva (día 0) y así se obtuvo la retención de Zinc o absorción aparente para cada día. El logaritmo de este porcentaje fue representado frente al tiempo para cada rata para obtener la ordenada en el origen que nos indicará la absorción verdadera de Zn. Suorhon SS (1988).

45 Las heces de todos los animales se recogieron y contaron durante los cinco primeros días, con objeto de comprobar que el Zinc no asimilado pasaba a las heces y era eliminado en estos primeros días.

50 Esta técnica evita los errores que puedan cometerse en la evaluación de la biodisponibilidad del zinc, debido a las pérdidas endógenas de zinc por re-excreción en el intestino delgado.

Los resultados de la experiencia 1 se recogen en la Tabla III.

55

60

TABLA III

	Grupo 1 $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$	Grupo 2 $ZnCl_2$	Grupo 3 $ZnCO_3$	RMS ( $42_F$ )
Número de animales	19	13	13	
Peso en el día 0	247.4	250.1	251.7	112.0
Absorción de $^{65}Zn$ (%)	40.0	45.1	48.4	96.46
Pérdida de $^{65}Zn$ /día (%)	1.58	1.71	1.69	0.04112

Se ha realizado el estudio estadístico con el test de diferencias medias T-student.

Los datos de la absorción de  $^{65}Zn$  se trataron mediante análisis de varianza convertidos a  $\log_{10}$ .

Para un tratamiento con un intervalo de confianza del 95 % ( $\rho < 0,05$ ) se ha realizado un análisis de varianza mediante el estadístico F de Snedoccor.

Los grados residuales de libertad fueron usados para estimar el nivel de significación de T-student. El error standard para cualquier valor medio puede ser calculado a partir del valor RHS.

De los resultados de las experiencias se deduce que la absorción del zinc del hidroxiclورو no presenta diferencias significativas a la que se obtiene con el cloruro y el carbonato, sales de óptima disponibilidad de zinc.

El status nutricional en zinc de animales alimentados con sal básica de zinc no muestra diferencias significativas con los alimentados con la sal neutra (carbonato de zinc) como se deduce de los resultados obtenidos.

La ganancia de peso de los animales alimentados con el hidroxiclورو no muestra diferencias significativas con los alimentados con el carbonato, la concentración de zinc en plasma y fémur es también análoga en ambos grupos.

De estos estudios se deduce que en los casos de tratamientos con sulfato de zinc en los que se presente intolerancia al sulfato, este compuesto puede ser sustituido por el  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ , ya que el zinc de esta sal es absorbido y metabolizado con una disponibilidad análoga a las del zinc de los carbonatos y sulfatos.

#### *Estudios de tolerancia gástrica en humanos*

En la unidad de nutrición del Hospital Severo Ochoa de Leganés se han llevado a cabo estudios en voluntarios humanos para determinar la tolerancia gástrica del hidroxiclورو de zinc, comparándola con la del sulfato de zinc.

De los resultados obtenidos se deduce que de los individuos a los que se les suministró dosis altas de hidroxiclورو (50 mg de zinc) solo el 8,3% confesaron padecer alguna molestia mientras que el 60% de los individuos que ingirieron la misma cantidad de sulfato presentaron síntomas de acidez, sabor metálico, malestar, náuseas y en algún caso vómitos.

#### *Aplicaciones Terapéuticas*

La prueba de tolerancia gástrica hace que sea más recomendable su caso para el test de la sobrecarga oral de zinc.

Este test es un método de diagnóstico comúnmente empleado en la analítica médica para diagnosticar el estado nutricional de zinc. Consiste en determinar los niveles séricos y urinarios de zinc después de la administración de 220 mg de sulfato de zinc (Sullian 1970).

## ES 2 072 191 B1

Nosotros hemos realizado la misma prueba combinando el sulfato de zinc con hidroxiclورو y hemos comparado los resultados obtenidos en la Tabla IV.

TABLA IV

Variación del zinc sérico tras la ingesta oral de 50mg de zinc como A ó B

Horas	Zn sérico, $\mu\text{g}/\text{día}$	
	A=Sulfato heptahidratado	B=Hidroxiclورو
1	90 $\pm$ 10	70 $\pm$ 15
2	150 $\pm$ 20	80 $\pm$ 20
3	160 $\pm$ 25	90 $\pm$ 25
4	180 $\pm$ 15	100 $\pm$ 20

En esta tabla se observa que tanto el grupo A (individuos a los que se les hizo el test con el sulfato), como el grupo B (individuos a los que se les hizo el test con hidroxiclورو) muestran la absorción máxima de Zn a las tres horas y de forma similar con ambos compuestos. Por tanto el hidroxiclورو será igualmente útil como fuente de zinc con la ventaja de producir menos molestias al paciente.

### Aplicaciones para el tratamiento de las helmintosis en pollos de engorde

Entre los síntomas producidos por la ascaridiosis en pollos cabe destacar: Incremento de la mortalidad, pérdida de peso y deficiencia de zinc.

Diversos investigadores han estudiado la influencia de los aportes de zinc a la dieta en la terapia de los ascaridiosis. Soulhern y Beker (1978) Davtyan (1977).

Nuestras experiencias pretenden demostrar que el efecto positivo del aporte de zinc depende del compuesto químico en que se aporte este oligoelemento.

100 pollos machos (raza Hirex) se infectaron con *Ascaridia galli* y se dividieron en 4 grupos:

Grupo 1 - Animales control (infectados con *A. galli* y no sometidos a ningún tratamiento).

Grupo 2 - Animales infectados y tratados con  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Grupo 3 - Animales infectados y tratados con  $\text{Zn}_5(\text{OH})_8 \text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Grupo 0 - Animales sin infectar y sin tratar

La infección se realizó al tercer día después del nacimiento de los pollos, comenzando al día siguiente el tratamiento con 6 mg de  $\text{Zn}^{2+}$ , suministrado al grupo 2 en forma de sal neutra y al grupo 3 en forma de sal básica.

Tanto los animales tratados, como el grupo control, fueron alimentados y tratados en las mismas condiciones hasta su sacrificio, que se realizó a los 60 días.

Algunos de los animales murieron antes de terminar la experiencia. La mortalidad fue chequeada en los días 30 y 60 post-infección. Todos los animales fueron sometidos a su muerte a una autopsia detallada para determinar la intensidad de la carga parasitaria.

Se recogieron igualmente los hígados para determinar su contenido en zinc por espectrofotometría atómica.

De los resultados obtenidos se deduce que la mortalidad de los pollos disminuye efectivamente con el



## ES 2 072 191 B1

tratamiento con zinc, pero esta disminución es mayor para el grupo 3 (pollos tratados con sal básica de zinc) que para los del grupo 2 (pollos tratados con sal neutra de zinc).

Estos resultados están en consonancia con el n° de parásitos encontrados que es también menor en el grupo 3 que en el grupo 2.

El peso de los animales no presentó muchas diferencias y el nivel máximo de zinc en hígado se obtuvo para el grupo 2.

Estos resultados parecen significar que la sal básica de zinc presenta resultados más positivos para el tratamiento de la ascariidosis que la sal neutra.

### *Estudios sobre Nutrición Vegetal*

Estos estudios se realizan usando lechugas como cultivo test en invernadero, recomendado como el mejor indicador posible para pruebas de nutrición con metales pesados. Los resultados obtenidos usando hidroxidocloruro de zinc se comparan con los encontrados utilizando cloruro simple o complejo comercial, Bundolin Corrector 14Zn, como fuente de zinc para nutrir el cultivo test.

### *Determinación de la disponibilidad del zinc en suelo*

El zinc existe en los suelos formando parte de los distintos minerales que los constituyen. El zinc de estos minerales, es con frecuencia poco disponible para ser asimilados por las plantas. Por ello ha de añadirse el zinc en compuestos que lo liberen poco a poco, en la medida que lo requiera el cultivo. La disponibilidad de un nutriente vegetal será tanto mejor cuanto mayor sea el factor capacidad, I/Q, de este nutriente en el suelo. El factor capacidad se obtiene midiendo la velocidad o presión de disolución, del paso del nutriente a la solución del suelo (factor intensidad, I) y la solubilidad del compuesto del que forma parte el nutriente (factor cantidad, Q) [Mattingly. *Tech. Bull. Minist. Agric. Fish Fd.*, **13**, 1965].

Para probar la buena disponibilidad del zinc contenido en el hidroxidocloruro se han realizado dos experiencias añadiendo zinc a cultivos de lechugas en forma de  $ZnCl_2$  y como  $Zn_5(OH)_8 Cl_2 \cdot H_2O$ .

En la Experiencia 1 la cantidad de zinc añadida es de 100 p.p.m. y en la experiencia 2 es de 300 p.p.m.

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla V.

TABLA V

Dosis de Zn empleada por planta	Experimento 1		
	100 p.p.m. de Zn		
Parámetros medidos → Fuente de Zn empleada <i>downarrow</i>	Factor capacidad I/Q	Peso de la planta g	Zn en cenizas planta p.p.m.
$ZnCl_2$	0.0053	251.5	1342.8
$Zn_5(OH)_8 Cl_2 \cdot H_2O$	0.0208	267.9	1646.7

TABLA V (Cont.)

5	Dosis de Zn empleada por planta	Experimento 2		
		300 p.p.m. de Zn		
10	Parámetros medidos → Fuente de Zn empleada <i>downarrow</i>	Factor capacidad I/Q	Peso de la planta g	Zn en cenizas planta p.p.m.
15	ZnCl <sub>2</sub> Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	0.0072 0.0101	99.2 201.7	2037.0 1899.3

20 Se observa que siempre las lechugas tratadas con hidroxiclورو crecen más que las tratadas con cloruro, como corresponde al hecho de que el factor capacidad del zinc sea mayor en los suelos que reciben Zn<sub>5</sub>(OH)<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O que en los suelos que recibe ZnCl<sub>2</sub>. Es de destacar, sobre todo, que cuando se emplean dosis de 300 p.p.m. de Zn, las lechugas son mucho mayores usando Zn<sub>5</sub>(OH)<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, pero tienen menos Zn, medido por su contenido en las cenizas de la planta, poniendo de relieve una muy importante propiedad de hidroxiclورو, que es capaz de nutrir la planta mejor que el cloruro y además aminora el efecto nocivo de la incorporación de dosis inadecuadas del corrector.

*Incorporación del zinc a los cultivos de lechuga*

30 Para probar la eficacia del hidroxiclورو de zinc en nutrición vegetal, se compara su efectividad frente a la de uno de los complejos comerciales usados, cultivando lechugas en medios adecuados, calizos y no calizos, en invernadero con fertilización estandar que se complementa con zinc añadido como complejo o como hidroxiclورو, ambos en las mismas dosis que suelen recomendarse a los agricultores para prevenir la aparición de deficiencias de zinc.

35 Los resultados obtenidos demuestran que el hidroxiclورو de zinc es más efectivo que el complejo. Así por ejemplo, al final de la experiencia se obtiene mejores rendimientos en peso para las lechugas tratadas con hidroxiclورو, en vez de complejo, para suministrar Zn al cultivo.

40 Se ha visto que el complejo no proporciona zinc al cultivo de forma regular y que además al final de la experiencia aparecen cantidades importantes de zinc en las lechugas lo que puede explicar la razón por la cual los rendimientos en peso del cultivo crecen menos al final, mientras que en el caso del hidroxiclورو, el cultivo absorbe zinc en forma adecuada y regular a lo largo de toda la experiencia.

45 Por otra parte, la Tabla VI pone de manifiesto que el contenido en cationes del cultivo crece más regularmente con el tiempo usando hidroxiclورو en vez de complejo como corrector de zinc.

50

55

60

TABLA VI

5 10	Parámetros medidos → Fuente de Zn empleada ↓	Días de crecimiento lechuga	Cantidad de nutrientes catiónicos en lechuga meq				Suma nutrientes
			Na	K	Ca	Mg	ΣM
15	Zn <sub>5</sub> (OH) <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	40	3.30	6.27	3.34	2.06	15.4
		70	6.17	14.07	7.22	4.61	31.1
		100	11.21	24.35	14.63	8.29	58.5
	Total por lechuga					106.0	
20	Complejo 14 % Zn	40	2.50	5.25	3.01	2.03	12.8
		70	7.36	15.11	7.15	5.39	35.0
		100	8.55	16.73	12.35	7.22	44.9
	Total por lechuga					92.7	

Además, el contenido catiónico de las lechugas tratadas con hidroxiclورو es mejor que el de las lechugas tratadas con complejo, lo cual pone de relieve claramente otro de los inconvenientes del uso de complejos como es el de inhibir la toma de ciertos cationes por las plantas [Wallace, *J. Plant. Nut.*, 5 (1983), 429-438].

Todos estos resultados junto a la mejor manejabilidad ante la dosificación del hidroxiclورو frente al complejo y la no introducción por parte del hidroxiclورو de componentes extraños en el medio, justifican la utilización del compuesto que propugnamos en agricultura.

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de hidroxiclورو de zinc,  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ , a partir de una solución de cloruro de zinc de la que el oxiclورو se precipita con un álcali soluble, preferentemente hidróxido sódico, **caracterizado** porque la concentración de cloruro de zinc es 1 a 2 M y el hidróxido se añade en forma de solución diluida (preferentemente 0,5 N) en una cantidad máxima de 1 mol por mol de zinc contenido en la solución y porque el lavado del precipitado se realiza con alcohol etílico y se seca a vacío a menos de 70 °C.

2. Utilización como corrector de zinc del hidroxiclورو de zinc,  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ , obtenido según la reivindicación 1, **caracterizada** por presentar una biodisponibilidad de zinc muy superior a la que presentan otras formas comerciales de zinc, tales como el carbonato o los sulfatos básicos.

3. Utilización como corrector de zinc del hidroxiclورو de zinc,  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ , según la reivindicación 2, **caracterizada** por presentar una tolerancia gástrica superior a la del sulfato de zinc.

4. Utilización como corrector de zinc del hidroxiclورو de zinc,  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ , según la reivindicación 2, **caracterizada** por la eficaz corrección de deficiencias de zinc en plantas, presentando una alta disponibilidad de este elemento, tanto en suelos ácidos como en suelos calizos.

20

25

30

35

40

45

50

55

60



## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: C01G 9/00, 9/04

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US-3998644-A (LODGE) (21.12.76) * Columna 5, líneas 12-34 *	1
A	US-4088810-A (LODGE) (09.05.78) * Columnas 5, líneas 3-25 *	1
Y	GALVEZ MORROS M. Bioavailability in the rat of Zinc... Food Chemistry, 1992, Vol. 43(5), páginas 377-381.	2,3

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
28.04.95

Examinador  
M. Ojanguren Fernández

Página  
1/1