



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 948**

51 Int. Cl.:

**A23K 1/18** (2006.01)

**A23K 1/175** (2006.01)

**A61K 31/6615** (2006.01)

**A61P 3/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07747505 .1**

96 Fecha de presentación : **14.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2040566**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54

Título: **Fiebre de leche.**

30

Prioridad: **14.06.2006 EP 06076233**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.06.2011**

73

Titular/es: **Nutreco Nederland B.V.**  
**Veerstraat 38**  
**5831 JN Boxmeer, NL**

72

Inventor/es: **López, Javier Martín Tereso**

74

Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 361 948 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Fiebre de leche.

[0001] La invención se refiere a un suplemento alimenticio para rumiantes que se puede usar para evitar la fiebre de leche en animales, en particular animales de granja.

5 [0002] La fiebre de leche (paresia postparto) es un trastorno de la homeostasis del calcio. Los rumiantes, por ejemplo las vacas lecheras, sufren frecuentemente este trastorno en los últimos días de gestación y en la lactancia temprana.

10 [0003] Durante la lactancia, la demanda de calcio es elevada, lo que produce un desequilibrio de calcio en la vaca. Este desequilibrio de calcio activa mecanismos complejos dependientes de la vitamina D que aumentan activamente el uso del calcio dietético por medio del aumento de absorción del tracto digestivo y de la resorción del calcio del sistema esquelético a través de la sangre. Estos mecanismos activos permiten cubrir hasta en un 80 % la demanda de calcio durante la lactancia. Por lo que, normalmente estos mecanismos previenen la incidencia de hipocalcemia.

15 [0004] Durante los dos meses inmediatamente anteriores al parto, la necesidad de calcio es mínima. Normalmente, durante este periodo, las vacas lecheras no se ordeñan, y no necesitan calcio para la lactancia. Por lo que, en el periodo previo al parto, la vaca lechera tiene una baja demanda de calcio, y puede absorber una cantidad suficiente de calcio a través del tracto digestivo por simple difusión pasiva. El parto induce la lactancia y el valor máximo de producción de leche se produce 4 a 6 semanas después. El inicio de la lactancia no obstante corresponde a una demanda elevada repentina de calcio para producir leche. Los mecanismos reguladores de calcio no siempre están listos para esta demanda repentina de calcio y por lo tanto se puede producir la hipocalcemia y la fiebre de leche.

20 [0005] La técnica anterior propone varios tratamientos para la prevención de la fiebre de leche en rumiantes. En general, una estrategia de bajos niveles de calcio parece ser la más eficaz. Tal estrategia intenta promover el mecanismo activo de absorción de calcio antes del parto. La impregnación oral de calcio al acercarse a la fecha del parto resultó ser eficaz para prevenir la fiebre de leche, pero se comprobó que algunas pócimas causaban lesiones en el preestómago. Las raciones alimenticias con un balance dietético de aniones y cationes negativo (medido como  $(Na+K)-(Cl+S)$ ) también demostraron una reducción significativa de incidencia de fiebre de leche, pero este tratamiento implica un problema de palatabilidad. Las raciones alimenticias con un bajo nivel de calcio parecen ser muy eficaces para prevenir la fiebre de leche, siempre y cuando la ingesta de calcio en el periodo seco (el periodo en el cual la vaca lechera no están lactando) se mantenga inferior a 20 g por día. El problema principal de aplicación de este tratamiento es una dificultad para formular raciones con un nivel suficientemente bajo de calcio cuando se usa alimentos comúnmente disponibles (Thilsing-Hansen Acta Veterinaria Scandinavica 2002, 43, 1-19 ).

30 [0006] El documento WO-A-00/56167 describe un método de prevención de la hipocalcemia en animales lactantes que comprende la administración al animal, durante al menos parte del periodo seco, de una cantidad eficaz de un compuesto que reduce la absorción de calcio en el agua potable y/o en la ración de dicho animal. Según esta publicación, el compuesto preferido para reducir la absorción de calcio sería un mineral arcilloso, como una zeolita. Para que el mineral arcilloso sea eficaz, es necesario administrarlo en grandes cantidades de hasta 1 000 g al día por animal, lo cual, en práctica, causa problemas de palatabilidad.

[0007] El objeto de la presente invención es proveer un suplemento alimenticio para rumiantes destinado a reducir la absorción intestinal de calcio, suplemento alimenticio que tiene una alta palatabilidad y aceptación, y al mismo tiempo capta el calcio en el duodeno de manera eficiente.

40 [0008] Se ha descubierto que este objeto se puede obtener con un suplemento alimenticio para rumiantes que incluye salvado de arroz modificado específicamente. Así, en un primer aspecto, la presente invención se destina a un suplemento alimenticio para rumiantes comprendiendo salvado de arroz, donde el salvado de arroz se ha sometido a un tratamiento por bypass ruminal.

45 [0009] En el contexto de la presente invención el término "salvado de arroz" incluye salvado de arroz, cáscaras de arroz, pulidos de arroz, cortos de arroz, extracto de solventes de salvado de arroz, salvado de arroz estabilizado, y cualquier otro procesamiento de arroz en forma de subproducto que contenga una cantidad suficiente de ácido fítico, en particular más de 1 % en peso.

50 [0010] El salvado de arroz contiene una gran cantidad de ácido fítico. En el contexto de esta invención el término "ácido fítico" comprende monofosfato de inositol, difosfato de inositol, trifosfato de inositol, tetrafosfato de inositol, pentafofosfato de inositol, hexafofosfato de inositol y mezclas de éstos. El ácido fítico es la principal forma de almacenamiento del fósforo en muchos tejidos vegetales, especialmente semillas. Normalmente, el ácido fítico se digiere en el primer estómago de los rumiantes por actividad enzimática de fitasa y es una de las fuentes principales de fósforo para los animales. Los microbios ruminales proporcionan una enzima de fitasa para aislar los grupos de fosfatos de la molécula para cubrir la necesidad de fósforo. No obstante, las propiedades de enlace al calcio de la molécula son así eliminadas antes de que alcance el duodeno.

55 [0011] Cuando el salvado de arroz se trata con un tratamiento por bypass ruminal, el ácido fítico es capaz de alcanzar el duodeno donde es efectivo como fuerte antagonista de absorción del calcio, ya que cada uno de los grupos de fosfato en ácido fítico puede enlazarse con un ión de calcio.

[0012] Por otra parte, los inventores descubrieron que aunque el ácido fítico es probablemente un importante

ingrediente activo de enlace al calcio de salvado de arroz, no es el único compuesto activo usado para este propósito en el producto. Por lo que, el uso de salvado de arroz es particularmente interesante, ya que el salvado de arroz especialmente no presenta problemas de palatabilidad.

5 [0013] El uso de salvado de arroz puede tener otras ventajas dietéticas beneficiosas cuando se aplica en mamíferos, tal como una mejora general del metabolismo lípido, una mejora del estado oxidativo y efectos positivos para la prevención de la hipertensión, la hiperlipidemia, e/o la hiperglucemia.

[0014] A través del tratamiento del salvado de arroz con un tratamiento por bypass ruminal, la absorción de calcio en el duodeno se puede reducir efectivamente y se puede obtener un desequilibrio de calcio que es efectivo para la prevención de la fiebre de leche (paresia postparto).

10 [0015] En principio, se puede utilizar cualquier tratamiento por bypass ruminal conocido en la técnica tal como el recubrimiento, la reticulación química con especies tales como aldehídos (por ejemplo formaldehído), taninos y/o cualquier otro producto de enlace a proteínas, o la reticulación física tal como un tratamiento térmico. Naturalmente, la invención incluye también combinaciones de tratamientos por bypass.

15 [0016] Los mejores resultados se han obtenido con el salvado de arroz sometido a una reticulación química o a un tratamiento térmico.

[0017] Se prefiere el hecho de que el ácido fítico en el salvado de arroz tratado por bypass ruminal no se degrade hasta en el duodeno. En una forma de realización preferida, al menos un 25 % en peso, preferiblemente superior a un 40 % en peso y más preferiblemente superior a un 50 % en peso del ácido fítico en el arroz tratado por bypass ruminal del suplemento alimenticio de la invención permanece intacto hasta en el duodeno. Más preferiblemente al menos un 75 % en peso del ácido fítico permanece intacto hasta en el duodeno.

20 [0018] La reticulación química del salvado de arroz se puede conseguir por ejemplo con un tratamiento con formaldehído u otros agentes de reticulación. Típicamente el tratamiento comprende la aplicación de aproximadamente 0.5-1.0 g de formaldehído por 100 g de proteína en el producto, preferiblemente, aproximadamente 0.8.g de formaldehído por 100 g de proteína en el producto. Se prefiere un tratamiento con formaldehído, ya que éste se acepta en el procesamiento del alimento para animales.

[0019] En un tratamiento térmico, el salvado de arroz se somete típicamente a una temperatura superior a 115 °C, preferiblemente superior a 125 °C. La degradación irreversible de los ingredientes activos ocurre a una temperatura superior a 135 °C. Por lo que, el tratamiento térmico se realiza preferiblemente a una temperatura de 115-130 °C. Normalmente, se obtienen buenos resultados cuando el tratamiento térmico se realiza durante 2-30 minutos dependiendo de la presión aplicada. Un tratamiento térmico típico es un fase de calentamiento a 120 °C durante 2 minutos.

30 [0020] El salvado de arroz de la presente invención comprende preferiblemente al menos 2 % en peso de ácido fítico, con respecto al peso del salvado de arroz, más preferiblemente al menos 6 % en peso.

[0021] Preferiblemente una ración para rumiantes que incluye el suplemento alimenticio según la invención contiene hasta un 30 % en peso de arroz tratado por bypass ruminal, con respecto al peso de la ración total, preferiblemente hasta un 25 % en peso, y más preferiblemente hasta un 20 % en peso, por ejemplo 1-15 % en peso. Cuando el alimento comprende más de 30 % en peso de arroz tratado por bypass ruminal, se pueden perder las características nutritivas de la ración. Por lo que, la cantidad de arroz tratado por bypass ruminal es más preferiblemente de 1 % a 30 % en peso.

40 [0022] En forma de ejemplo, para un uso alimenticio típico se puede aplicar los siguientes parámetros típicos. Antes del parto una vaca come generalmente entre 10 y 13 kg/día de alimentos secos. En su mayoría forraje. Normalmente se alimenta con entre 1 y 4-5 kg de concentrados. El suplemento concentrado puede comprender típicamente aproximadamente desde una mitad hasta un tercio del suplemento de la presente invención.

[0023] Los rumiantes adecuados que se pueden emplear conforme a la presente invención incluyen ganado bovino, ovejas, cabras, llamas, ciervos, o antílopes. La cantidad de suplemento concentrado que se debe administrar a cada uno de estos animales depende principalmente del peso corporal y corresponde típicamente a los datos mencionados más arriba para las vacas, rectificadas según el peso corporal de las especies animales específicas.

[0024] El suplemento alimenticio puede comprender además otros ingredientes tales como agentes aromatizantes, elementos traza orgánicos, minerales y vitaminas y fuentes de energía glicogénica.

50 [0025] En otro aspecto, la presente invención también se refiere al uso de salvado de arroz para la producción de un medicamento para tratar la paresia postparto en rumiantes, donde el salvado de arroz se trata con un tratamiento por bypass ruminal.

[0026] La fracción bypass de ácido fítico en el salvado de arroz puede aumentar con varios métodos. La tabla 1 ilustra los resultados obtenidos con la técnica "in sacco" (técnica de bolsa artificial) en una muestra de salvado de arroz tratada para efectuar el bypass ruminal de ácido fítico por recubrimiento físico con grasa saturada. Para este producto específico la fracción bypass de ácido fítico se estimó entre 26 y 34 % en peso del contenido original del salvado.

Tabla 1. Parámetros de degradación de sustancia seca (DM) y ácido fólico y estimaciones de fracciones bypass.

	Fracción Soluble	Fracción No degradable	Fracción Degradable	Índice de Degradación, kd <sup>1</sup> ) (%/h)	% Fracción bypass	
					kp <sup>2</sup> ) = 0.04%/h	kp <sup>2</sup> ) = 0.06%/h
DM	15.2	10.7	74.1	0.041	47.2	54.6
Ácido fólico	4.0	4.0	92.0	0.125	26.3	33.9

1) kd = ritmo de degradación ruminal  
2) kp = ritmo de paso ruminal

5 [0027] La alimentación protegida en rumen con salvado de arroz puede cambiar el equilibrio del calcio y estimular la homeostasis del calcio. En un ensayo, el producto descrito en la tabla 1 se administró a nueve vacas Holstein no lactantes embarazadas en el centro de investigación de rumiantes Nutreco (Boxmeer, Países Bajos). Las vacas recibieron 2000 g de producto durante una semana, después de haber sido controladas durante una semana. Se mantuvieron posteriormente en observación durante otra semana después del final de la suplementación. El tratamiento produjo una reducción significativa del calcio en la orina mostrando que la suplementación desencadenaba los mecanismos homeostáticos de calcio. La suspensión del tratamiento produjo un aumento de la excreción de calcio por encima de los niveles iniciales sugiriendo que la absorción de calcio se había regulado hacia arriba gracias al tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias entre medias de mínimos cuadrados para indicadores de equilibrio del calcio

	1 <sup>er</sup> periodo	2 <sup>o</sup> periodo	3 <sup>er</sup> periodo
Ingesta de Ca	a 47.2	B 33.9	c 43.0
Ca/creatinina en orina	a 0.51	B 0.15	c 1.12
pH Orina	Aa 8.46	B 8.40	Ba 8.50
Ingesta Ca/creatinina/ Ca en orina	a 0.01067	A 0.00540	b 0.02593

Las diferencias en letras mayúsculas indican  $p < 0.05$ , las diferencias en letras minúsculas indican  $p < 0.01$

**REIVINDICACIONES**

1. Suplemento alimenticio para rumiantes que incluye salvado de arroz, donde dicho salvado de arroz se ha sometido a un tratamiento por bypass ruminal.
- 5 2. Suplemento alimenticio para rumiantes según la reivindicación 1, donde el tratamiento por bypass ruminal es seleccionado en el grupo que consiste en una reticulación química, reticulación física, recubrimiento, o combinaciones de éstos.
3. Suplemento alimenticio para rumiantes según la reivindicación 2, donde la reticulación química es una reticulación con un aldehído, un tanino y/o cualquier otro producto de enlace a proteínas.
- 10 4. Suplemento alimenticio para rumiantes según la reivindicación 2, donde la reticulación física es una reticulación por tratamiento térmico.
5. Suplemento alimenticio para rumiantes según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende también un mineral arcilloso.
6. Suplemento alimenticio para rumiantes según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho salvado de arroz tratado por bypass ruminal comprende al menos 3 % en peso de ácido fólico.
- 15 7. Alimento para rumiantes comprendiendo un suplemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de arroz tratado por bypass ruminal en el alimento es inferior a 40 % en peso con respecto a la cantidad total de alimento, preferiblemente inferior a 35 % en peso, y más preferiblemente de 1-25 % en peso.
- 20 8. Uso de salvado de arroz para la producción de una composición para el tratamiento profiláctico de la paresia postparto en rumiantes, donde el salvado de arroz se ha sometido a un tratamiento por bypass ruminal.