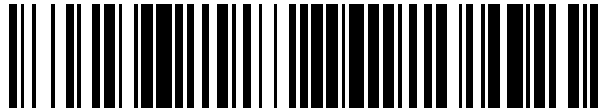


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 538**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/28** (2006.01)

**A23K 1/18** (2006.01)

**A23K 1/165** (2006.01)

**A61P 1/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2008 E 08763540 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2150272**

54 Título: **Medios y métodos para potenciar la ganancia de peso en aves de corral**

30 Prioridad:

**07.06.2007 US 925000 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.12.2013**

73 Titular/es:

**NUTRINIA LTD. (100.0%)  
P.O. Box 1252  
17111 Nazareth Illit , IL**

72 Inventor/es:

**SHEHADEH, NAIM;  
ESHKAR-SEBBAN, LORA;  
HANIEN, AVIV y  
DEVIR, SHARON**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 435 538 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).

**Medios y métodos para potenciar la ganancia de peso en aves de corral.****Descripción****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a medios y métodos para potenciar la función intestinal en aves de corral, lo que conduce a un aumento en la relación de conversión del alimento y a una ganancia de peso total. Particularmente, la presente invención se refiere a formulaciones de pienso que contiene insulina que potencial la función intestinal y la ganancia de peso en aves de corral.

**Antecedentes de la invención**

15 La productividad una manada de aves de corral depende en gran medida de la relación de conversión del alimento (FCR), es decir, la cantidad de forraje necesario para conseguir una cierta cantidad de producto (carne de aves de corral). Se ha demostrado previamente que la mejora en la calidad nutricional del pienso aumentaba la tasa de crecimiento de las aves de corral en cepas modernas. El crecimiento aumentado se refleja en un peso aumentado de la gallina adulta, o en una reducción en el periodo de tiempo necesario para obtener una gallina adulta.

20 Típicamente se emplean materiales que promueven el crecimiento, los llamados "estimulantes del crecimiento" en pienso animal para producir un crecimiento más rápido y una producto aumentada del tejido de carne. Los agentes conocidos promotores del crecimiento pueden categorizarse como antibióticos, promotores químicos del crecimiento sintéticos, u hormonas, particularmente hormonas sexuales.

25 Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.929.600 desvela un método para mejorar la calidad de las carcasas de aves de corral, mediante la manipulación del sistema hormonal de las aves de corral incluyendo alterar los niveles sanguíneos de las hormonas en los cuerpos de aves de corral añadiendo cantidades eficaces de hormona tiroidea metabólicamente activa.

30 La patente de Estados Unidos N° 5.017.560 desvela la administración de prolactina porcina (pPRL) a aves de corral en dosificaciones de aproximadamente 1-500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , preferiblemente 10-100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , para promover el crecimiento mejorando la tasa de ganancia de peso y/o aumentando la eficacia de utilización del pienso.

35 También se han desvelado suplementos minerales para pienso para aves de corral como medio para mejorar la ganancia de peso. La patente de Estados Unidos N° 5.459.162 desvela un suplemento de cobre para pienso para gallinas y un método para usar el mismo. La patente de Estados Unidos N° 7.045.150 desvela una formulación nutricional que contiene telurio para su uso en aves de corral, y un método para alimentarlas que mejora la posterior viabilidad, eficacia cumulativa del pienso o ganancia de peso.

40 La patente de Estados Unidos N° 5.985.336 desvela una formulación nutricional incluyendo humedad que está diseñada para su uso en aves de corral y otros animales, y un método para alimentarlos que mejora la posterior viabilidad, eficacia cumulativa del pienso y ganancia de peso. El método comprende poner a disposición para el consumo *ad libitum* un material de alta humedad que contiene al menos aproximadamente un 20% en peso de agua para las aves de corral u otros animales antes de ofrecerles alimento seco *ad libitum*.

45 La patente de Estados Unidos N° 6.258.399 desvela una composición que contiene monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos suministrados inmediatamente tras la eclosión y durante los primeros días de vida que tiene un efecto potenciador del crecimiento y reductor de la mortalidad. La publicación de solicitud internacional N° WO 2007/015932 se refiere a suplementar la dieta de aves de corral con polisacáridos de glucomanano fosforilado hasta alcanzar una tasa aumentada de la ganancia de peso de aves de corral, un índice de conversión más eficaz y un tamaño aumentado de la carne de pechuga de aves de corral.

50 La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 20030099624 desvela la administración de esporas o células vivas de *Bacillus laterosporus* a aves de corral, que causa uno o más de: (i) ganancia de peso; (ii) conversión aumentada de pienso en masa; y (iii) mortalidad disminuida. La publicación de solicitud internacional N° WO 01/87085 se refiere a pienso animal, particularmente pienso para aves de corral o cerdos adecuado para alimentarlos en la fase temprana del animal que incluye hongos elegidos entre géneros dentro de los Basidiomicetes, un extracto, un derivado o una mezcla de los mismos, y el uso de los mismos para la mejora de la ganancia de peso y/o para reducir la conversión de pienso y/o para la mejora del valor del pienso y/o salud y bienestar del animal.

60 Los compuestos bioactivos presentes de forma natural en leche sin procesar y huevos han demostrado tener un efecto positivo sobre los aspectos de desarrollo, inmunológicos y nutricionales en seres humanos y varios tipos de ganado comercialmente viables. Entre ellos, se ha sugerido la insulina como uno de los factores tróficos presentes en el calostro. La concentración de insulina en calostro humano y de cerdo es 3-30 veces mayor que en el suero.

La insulina ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, acelerar varias funciones gastrointestinales (GI). La ingesta oral de insulina por cerdos y ratas recién nacidos ha demostrado potenciar el desarrollo de la actividad intestinal y el crecimiento. Se descubrió que la administración enteral de insulina era beneficiosa para reducir la intolerancia a alimentos en bebés humanos prematuros (Shulman R J 1990, *Pediatr Res* 28:171-175; Shulman R J 2002, *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 86:F131-F133).

La publicación de solicitud de patente internacional (PCT) N° WO 2005/115473 de algunos de los inventores de la presente invención y colaboradores demostró que la insulina y derivados de insulina proporcionados a los pollos a través del agua potable o el pienso provocaba una mayor ganancia de peso de los pollos en comparación con los que recibieron el mismo pienso sin insulina. Sin embargo, para conseguir estos resultados, se requirieron altas cantidades de insulina y al menos 21 días de administración de insulina.

El documento WO 2005/117951 se refiere a un método para tratar el síndrome del intestino corto aumentando la función intestinal por administración oral y/o enteral de una cantidad terapéuticamente eficaz de insulina a un sujeto que lo necesitaba. Se indica que la cantidad varía de 1  $\mu$ UI a 10.000 UI. En los ejemplos proporcionados, la composición farmacéutica que comprende insulina se administra a ratas y seres humanos, respectivamente.

Shehadeh et al., *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, Tel Aviv, 16(3) 203, pág. 431-437 describe los efectos locales y sistémicos de la suplementación con insulina oral en el periodo post destete, usando ratones como modelo.

El documento WO 2004/112494 se refiere a un suplemento para alimento infantil que comprende una molécula bioactiva encapsulada tal como insulina.

En los últimos años, la concienciación pública respecto a la seguridad de los productos alimenticios, particularmente los productos frescos, ha aumentado significativamente. Existe una demanda creciente de aves de corral y otros productos de carne que estén libres de promotores del crecimiento, particularmente antibióticos y hormonas. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente en este documento, los estimulantes del crecimiento aumentan la relación de conversión del alimento y el valor económico de una manada de aves de corral.

Por tanto, existe la necesidad reconocida de, y sería muy ventajoso tener, agentes bioactivos que actúen como un promotor del crecimiento de aves de corral añadiéndose a bajas concentraciones y durante un corto tiempo, de modo que no puedan hallarse trazas de este agente en el producto de carne final.

### 35 **Sumario de la invención**

La presente invención aborda satisfactoriamente los inconvenientes de las composiciones y métodos conocidos proporcionando regímenes de tratamiento específicos para aumentar la ganancia de peso en aves de corral y mejorar la función intestinal así como potenciar la salud, viabilidad y eficacia de alimentación en aves de corral.

La presente invención se refiere al uso de composiciones que contienen insulina eficaces en el aumento de la actividad intestinal de aves de corral, particularmente en el aumento de la masa intestinal, y en el aumento de la ganancia de peso de pollos sin afectar de forma negativa a la calidad de la carne.

La presente invención se basa en parte en el inesperado descubrimiento de que administrar insulina de mamífero, particularmente insulina humana recombinante a pollos poco después de la eclosión, incluso cuando se utiliza una dosificación y tiempos de aplicación reducidos, consigue una promoción significativa del crecimiento.

Sin el deseo de limitarse por ninguna teoría o mecanismo particular de acción la promoción del crecimiento de las aves de corral puede atribuirse a la actividad directa de la insulina sobre el intestino del pollo, provocando una masa y actividad intestinales aumentadas, lo que conduce a un aumento en la relación de conversión del alimento y ganancia de peso.

Además, los contenidos de la presente invención son ventajosos sobre los métodos conocidos previamente para aumentar la ganancia de peso en manadas de aves de corral criadas de forma comercial en que (i) la cantidad de insulina necesaria para conseguir una ganancia de peso significativa es significativamente inferior en comparación con las composiciones y métodos hasta ahora conocidos; (ii) el periodo de administración de insulina es corto, y por tanto (iii) la carne comercialidad de las aves de corral está libre de agentes promotores del crecimiento.

Puede proporcionarse un método para potenciar al menos un resultado seleccionado entre salud, viabilidad, ganancia cumulativa de peso y eficacia de conversión del alimento mejorada de aves de corral, que comprende administrar insulina de forma oral a una dosis cumulativa de 2 UI o menos por pollo individual.

Puede conseguirse una pluralidad de estos resultados beneficiosos.

Pueden proporcionarse métodos para potenciar una pluralidad de resultados seleccionados entre salud, viabilidad,

- ganancia cumulativa de peso, o eficacia de conversión del alimento mejorada de aves de corral usando cantidades de insulina a dosis al menos un orden de magnitud inferior en comparación las dosis usadas hasta ahora. La presente invención ahora desvela que el efecto de diversas cantidades de insulina sobre la masa intestinal de las aves de corral y la ganancia de peso muestra una curva óptima, utilizando dosis inferiores de insulina que las pensadas eficaces hasta ahora, teniendo mayores cantidades de insulina ningún efecto o efecto negativo sobre estos parámetros.
- La cantidad de insulina puede ser eficaz en el aumento de la masa intestinal de aves de corral. La cantidad de insulina es menor de 1 UI por pollo o menos. De acuerdo con ciertas realizaciones preferidas, la cantidad cumulativa de insulina es 0,5 UI por pollo o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,004 UI a aproximadamente 0,5 UI de cantidad cumulativa de insulina por pollo.
- La insulina puede ser insulina de mamífero. La insulina puede ser insulina humana recombinante o semisintética.
- La presente invención muestra que la administración de insulina puede comenzar poco después de la eclosión, de modo que puede administrarse fácilmente por vía oral sin necesidad de inyección in-ovo de la insulina al pollo de ave pre-eclosionado.
- De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un suplemento para pienso que comprende insulina para al menos uno de ganancia cumulativa de peso mejorada y eficacia de conversión del alimento mejorada de aves de corral, donde el suplemento para pienso se administra a una dosis cumulativa total de insulina de 1 UI o menos por pollo individual.
- De acuerdo con una realización, el suplemento para pienso se usa para aumentar la masa intestinal de las aves de corral en comparación con la masa intestinal de aves de corral que no han recibido el suplemento para pienso.
- De acuerdo con otra realización, el suplemento para pienso se administra a una dosis cumulativa total de insulina de aproximadamente 0,5 UI por pollo o menos.
- De acuerdo con otra realización más, el suplemento para pienso se administra a una dosis cumulativa total de insulina de aproximadamente 0,004 UI a aproximadamente 0,5 UI por pollo.
- La administración de insulina puede comenzar por después de la eclosión, un día, dos días o tres días después de la eclosión. La administración de insulina puede comenzar cuando las aves de corral tienen un día de edad.
- La insulina puede administrarse directamente o como un suplemento oral para pienso. La insulina o composición que comprende insulina puede mezclarse con pienso animal o líquido para beber (por ejemplo, agua). La insulina puede administrarse como un suplemento para pienso, premezcla, suplemento para agua potable, bolo y/o microcápsula. La insulina puede encapsularse en un material de encapsulado. Los materiales de encapsulado se seleccionan típicamente entre el grupo que consiste en polisacárido, maltodextrina, leche en polvo, proteína de lactosuero, lípido, goma arábiga y celulosa microcristalina. Otros materiales de encapsulación son bien conocidos en la técnica.
- La insulina puede microencapsularse dentro de una matriz de maltodextrina (MD) y vitamina C para formar suplemento para pienso. Esta formulación es altamente estable, particularmente al calor. El suplemento para pienso puede mezclarse adicionalmente con una fórmula de pienso.
- Se muestra que la administración oral de insulina a una cantidad total de 2 UI por pollo o menos, durante un periodo tan corto como aproximadamente 7 días comenzando el primer día después de la eclosión, aumenta la ganancia cumulativa de peso significativamente. Incluso cuando la insulina se administra solamente durante la primera semana de vida del pollo, el aumento en la ganancia de peso es pronunciado hasta la fecha de comercialización de las aves de corral, típicamente a la edad de 35-42 días. Este hallazgo es muy ventajoso en la industria de aves de corral, respondiendo a la demanda creciente de carne fresca sin trazas de agentes promotores del crecimiento.
- La insulina puede administrarse desde aproximadamente el primer día después de la eclosión hasta aproximadamente 7 días después de la eclosión. La administración de insulina puede detenerse al menos 7 días antes de la comercialización, o 14 días, o 21 días, o 28 días antes de la comercialización.
- Se desvela el uso de insulina para la preparación de un suplemento para pienso de aves de corral para potenciar al menos uno de, o de acuerdo con ciertas realizaciones, una pluralidad de resultados seleccionados entre salud, viabilidad, ganancia cumulativa de peso y eficacia de conversión del alimento mejorada en aves de corral, donde el suplemento para pienso puede administrarse a una dosis total de insulina de 2 UI o menos por pollo individual.
- De acuerdo con ciertas realizaciones, el suplemento para pienso se administra a una dosis total de insulina de aproximadamente 0,5 UI por pollo o menos. De acuerdo con otras realizaciones, el suplemento para pienso se administra a una dosis cumulativa de insulina de aproximadamente 0,004 UI a aproximadamente 0,5 UI por pollo.

La administración del suplemento para pienso puede comenzar entre inmediatamente después de la eclosión a aproximadamente tres días después de la eclosión, típicamente cuando las aves de corral tienen un día de edad. El suplemento para pienso puede administrarse durante al menos 7 días consecutivos. La administración del suplemento para pienso puede detenerse al menos 7 días, al menos 14 días, al menos 21 días o al menos 28 días antes del día programado de comercialización.

La insulina en el suplemento para pienso de aves de corral puede encapsularse dentro de material de encapsulación, típicamente seleccionado entre el grupo que consiste en polisacárido, maltodextrina, leche en polvo, proteína de lactosuero, lípido, goma arábica, vitaminas o celulosa microcristalina. El material de encapsulado puede comprender maltodextrina y vitamina C.

Típicamente, el suplemento para pienso puede proporcionarse a las aves de corral mezclado con su fórmula de pienso habitual o agua potable.

Puede proporcionarse una composición de suplemento para pienso de aves, que comprende insulina encapsulada en un material de encapsulado, donde la cantidad de insulina es de aproximadamente 0,5 UI a aproximadamente 5 UI por gramo de composición seca. La composición de suplemento para pienso puede estar en forma de un polvo seco. El material de encapsulado se selecciona típicamente entre el grupo que consiste en polisacárido, maltodextrina, leche en polvo, proteína de lactosuero, lípido, goma arábica o y celulosa microcristalina. El material de encapsulado puede ser una combinación de maltodextrina y vitamina C, y la composición de suplemento para pienso se prepara como se describe a continuación en este documento.

La cantidad de insulina en el suplemento para pienso es de aproximadamente 1 UI a aproximadamente 3 UI. La cantidad de insulina puede ser de aproximadamente 1 UI a aproximadamente 2 UI.

Puede proporcionarse una composición de suplemento para pienso de aves que comprende insulina para potenciar al menos un resultado seleccionado entre salud, viabilidad, ganancia acumulativa de peso y eficacia de conversión del alimento mejorada de aves de corral, donde la composición se administra a una dosis de insulina de aproximadamente 2 UI o menos por pollo individual.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención quedarán claras a partir de la siguiente descripción y dibujos.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a medios y métodos para aumentar al menos un efecto, preferiblemente una pluralidad de efectos seleccionados entre peso corporal, y/o masa intestinal y/o función, y/o salud, y/o viabilidad y/o eficacia de alimentación aumentados en miembros inmaduros de especies de aves, por ejemplo, en aves de corral. La presente invención ahora desvela que la administración oral de insulina desde aproximadamente el primer día a aproximadamente el séptimo día después de la eclosión a una cantidad acumulativa de 2 UI o menos de insulina por pollo individual provoca una ganancia de peso significativa al final del periodo de crecimiento de las aves de corral.

Antes de explicar al menos una realización de la invención en detalle, debe entenderse que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles expuestos en la siguiente descripción o ejemplificada por los ejemplos. La invención tiene capacidad para otras realizaciones o para ponerse en práctica o realizarse de diversos modos. Además, debe entenderse que la fraseología y terminología empleadas en este documento son con fines de descripción y no deben considerarse limitantes.

### Definiciones

Como se usa en este documento la expresión "aves de corral" se refiere a aves de corral domesticadas mantenidas principalmente por su carne y los huevos; incluyendo aves del orden Galliformes, por ejemplo, gallinas, pavos, gallinas de Guinea, faisanes, codornices, y pavos reales; y Anseriformes (aves acuáticas) por ejemplo, los patos y los gansos. La expresión también se refiere a pichones, palomas, o aves de caza como faisanes. Por consiguiente, el término "pollo" se refiere a las crías de las aves descritas anteriormente.

Como se usa en este documento, el término "insulina" se refiere a una hormona polipeptídica, que se secreta de forma natural por los islotes de Langerhans y funciona en la regulación del metabolismo de carbohidratos y grasas, particularmente la conversión de glucosa a glucógeno. De acuerdo con ciertas realizaciones, el término se refiere a insulina que puede usarse para aumentar el peso corporal de aves. Ésta puede ser insulina nativa (purificada o sintética o recombinante) o análogos de la misma. El término incluye adicionalmente derivados funcionales de insulina, refiriéndose a los productos de la digestión enzimática de la insulina (por ejemplo, por tripsina, quimotripsina, lisina-C o elastasa). De acuerdo con ciertas realizaciones, el término insulina se refiere a insulina de mamífero. De acuerdo con ciertas realizaciones típicas, el término insulina se refiere a insulina humana recombinante y a análogos de la misma.

Como se usa en este documento, el término "UI" (unidad internacional) se refiere al equivalente biológico de aproximadamente 45,5 µg de insulina cristalina pura (exactamente 1/22 mg).

5 Como se usa en este documento, la expresión "suplemento para pienso" se refiere a composiciones que comprenden sustancias farmacéuticas o nutricionales que no son productos alimenticios naturales, y que se añaden a piensos hechos y almacenados con diversos fines, principalmente para controlar enfermedades infecciosas o, como en la presente invención, para promover el crecimiento.

10 Las expresiones "que aumenta" o "que potencia" (por ejemplo, el peso corporal) se refiere a un aumento de al menos el 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20% en un parámetro examinado de la presente invención incluyendo el peso corporal, la eficacia de alimentación, la función intestinal o la masa intestinal en aves de corral tratadas con insulina en comparación con aves de corral no tratadas.

15 Como se usa en este documento el término "aproximadamente" se refiere a ±10%. Es necesario que cualquier valor numérico en la solicitud se mencione como si estuviera precedido por el término "aproximadamente".

20 La presente invención puede proporcionar un método para potenciar al menos un parámetro seleccionado entre salud, viabilidad, ganancia acumulativa de peso y eficacia de conversión del alimento mejorada o potenciada de aves de corral, que comprende administrar por vía oral insulina a una dosis total de 2 UI o menos por pollo individual.

25 La insulina se ha sugerido como uno de los factores tróficos presentes en el calostro de varias especies de mamífero, incluyendo seres humanos y cerdos. Su concentración en calostro humano y de cerdo es 3-30 veces superior que en suero y disminuye en paralelo a la disminución en la actividad trófica del calostro. Shulman (1990, *ibid*) demostró que la masa ileal del intestino y la actividad lactasa aumentaban en cerdos enanos recién nacidos en respuesta a administración oral de insulina. El aumento en la masa ileal fue significativamente suficiente para afectar a la masa total del intestino delgado, que se descubrió que era mayor en grupos tratados con insulina en comparación con grupos no tratados. En este y otros estudios se ha demostrado que la ingesta oral de insulina en las concentraciones examinadas no afecta al nivel de azúcar o insulina en la sangre, lo que indica que la insulina no se absorbe de forma sistémica a ningún grado significativo. Shulman (2002, *ibid*) demostró adicionalmente que la administración enteral de insulina a bebés humanos prematuros potencia la función gastrointestinal, medida por una actividad lactasa aumentada.

35 También se detectó insulina en embriones de aves de corral antes de que fueran reconocibles las células β, así como en los constituyentes del huevo incluso antes de la fertilización. Sin embargo, la concentración de insulina en la yema y la clara de huevos no fertilizados y fertilizados es muy inferior en comparación con su concentración en el embrión (0,2-0,8 ng/ml frente a 2 ng/g) (de Pablo F et al., 1982, *Endocrinology* 111:1909-1916). El sitio de síntesis de la yema es principalmente el hígado de la gallina y se transporta al óvulo en desarrollo (Knepper P A 1999, *In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal* 35:357-363).

40 En el cuidado de animales, la economía de la producción de carne está significativamente incluida por el grado de utilización del forraje usado para alimentar los animales, es decir, la cantidad de forraje necesaria para conseguir una cierta ganancia de peso. Otro parámetro importante es el periodo durante el cual los animales alcanzar el peso deseado de comercialización. Cuando menor sea la cantidad de forraje necesaria y más corto el tiempo de alimentación necesario para conseguir el peso en el momento del sacrificio, más económica será la producción de carne.

50 Las condiciones de crecimiento comercial sitúan a las aves de corral jóvenes bajo estrés, principalmente debido a elevadas densidades de crecimiento y largos periodos de luz. Dicho estrés no puede eliminarse; sin embargo, agentes promotores del crecimiento eficaces ayudan a que los pollos superen estas condiciones.

55 Los presentes inventores y los colaboradores han mostrado previamente resultados preliminares que demuestran que la administración oral de un complejo de aminoácidos que comprende insulina degradada a pollos macho Cobb durante un periodo de 21 días a concentraciones de por encima de 2 UI a aproximadamente 4 UI por pollo provocaba una mayor ganancia de peso en comparación con pollos no tratados (documento WO 2005/115473).

60 Se demuestra que la administración de insulina durante un periodo corto como aproximadamente siete días a una cantidad acumulativa de menos de 2 UI por pollo basta para ejercer el efecto beneficioso de la insulina sobre el intestino de las aves de corral jóvenes. La administración de insulina debe comarcar poco tiempo después de la eclosión, desde inmediatamente después de la eclosión hasta 2-3 días después de la eclosión. La administración de insulina puede comenzar en el primer día después de la eclosión. Como se desvela en la sección de ejemplo a continuación en este documento, dicha administración de insulina provoca un aumento en la ganancia de peso de animales tratados en comparación con animales no tratados hasta el día de comercialización de las aves de corral.

65 El acortamiento del periodo de tiempo de administración de insulina es de importancia significativa para la industria de aves de corral. Existe una concienciación creciente de las autoridades reguladoras así como de la sociedad sobre

- el consumo de alimentos que contienen compuestos potencialmente peligrosos para la salud. Por consiguiente, la carne fresca que está libre de trazas de promotores del crecimiento tiene mayor valor económico. La divulgación proporciona una ganancia de peso significativa hasta el día de comercialización aunque la administración de insulina se cesa bastante antes de ese día, de modo que no pueden hallarse trazas de insulina exógena en las aves de corral comercializadas. Tomado en conjunto el bajo coste básico de la insulina con el corto tiempo de administración, las bajas cantidades de insulina requeridas, la ganancia de peso significativa y la ausencia de residuos de insulina en el momento de la comercialización, el uso de insulina como promotor del crecimiento de acuerdo con los contenidos de la presente invención es altamente ventajoso para la industria de aves de corral.
- 5
- 10 Sorprendentemente, la presente invención ahora muestra que la insulina intacta de mamífero es altamente eficaz en aumentar la ganancia de peso de las aves de corral. Además, la presente invención muestra por primera vez que la administración oral de insulina, particularmente insulina humana, aumenta la masa intestinal de las aves de corral.
- 15 La insulina se considera una proteína altamente conservada cuando se comparan proteínas de mamífero. Por ejemplo, la insulina bovina y porcina son muy similares a la insulina humana. En términos de secuencia de aminoácidos, se detectan siete diferencias de aminoácidos cuando se comparan insulina de aves e insulina humana.
- 20 Sin el deseo de limitarse por ningún mecanismo o teoría específica, el aumento observado en la masa intestinal puede contribuir a la ganancia de peso aumentada potenciando la eficacia de conversión del alimento o potenciando la cantidad o tasa de consumo de alimento. Debe apreciarse que el aumento en la ganancia de peso no solamente no afectaba a la salud general y viabilidad del animal tratado negativamente, sino por el contrario, la potenciaba. Esto se refleja por el aumento del peso del músculo de la pechuga en aves de corral tratadas y la ausencia de cambios en el porcentaje de grasa.
- 25 La insulina se administra a una dosis cumulativa de 1 UI por pollo o menos. De acuerdo con ciertas realizaciones preferidas, la cantidad cumulativa de insulina es de 0,5 UI por pollo o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,004 UI a aproximadamente 0,5 UI por pollo.
- 30 La insulina puede administrarse por vía oral directamente o en una composición oral, sola o con el pienso o el agua potable de las aves de corral.
- 35 La insulina puede encapsularse dentro de material de encapsulado que proporciona estabilidad a la insulina. Como se usa en este documento, la expresión "estabilidad de la insulina" se refiere a mantener al menos el 80%, 85%, 90% 95% o 100% de la actividad inicial de la insulina. Se conocen en la técnica métodos para encapsular insulina. Se proporcionan ejemplos de dichos métodos en las publicaciones de solicitud de patente internacional N° WO 2004/112494 y WO 2005/115473, cedidas al solicitantes de la presente invención.
- 40 En las industrias alimentaria y farmacéutica, por ejemplo, se usa la microencapsulación para estabilizar el material central, para controlar el momento y la tasa de la liberación del material central y para separar y prevenir la interacción química entre componentes reactivos o incompatibles de una formulación de múltiples componentes. Por tanto, la microencapsulación hace posible proteger a los agentes bioactivos sensibles, prevenir la pérdida de actividad y enmascarar o conservar los sabores y aromas. La encapsulación puede usarse para conservar la actividad biológica del ingrediente bioactivo, tal como agentes promotores del crecimiento contra cualquiera de los siguientes factores destructivos o similares: temperatura adversa, presión, humedad, pH, concentración osmótica, concentración iónica, degradación química, presencia de metales, tensioactivos y quelantes, radiación (incluyendo aunque sin limitación UV, IR, luz visible), degradación enzimática y microbiana y combinaciones de los mismos.
- 45
- 50 La liberación del ingrediente bioactivo encapsulado puede suceder espontáneamente en el tracto digestivo, o puede ser el resultado de los acontecimientos ambientales.
- 55 Puede diseñarse una capa protectora que rodee o incorpore la insulina específicamente para que se degrade o experimente liberación controlada como respuesta a la exposición al cambio en las condiciones ambientales. El cambio en las condiciones ambientales puede ser el tiempo, la temperatura, el contenido de humedad, la presión, o el pH, la fuerza iónica, la actividad enzimática, o una combinación de los mismos. La insulina puede encapsularse en un material diseñado para protegerla de la digestión en el sistema digestivo de las aves de corral, y para liberar la insulina solamente como una respuesta a un aumento en el pH. La insulina puede encapsularse adicionalmente con otro material de encapsulado, diseñado para proteger al núcleo del aumento de temperatura. Los especialistas en la técnica, reconocerían que el orden de desencadenantes ambientales que liberan el compuesto activo no es rígido y depende de las condiciones ambientales de fabricación, las condiciones ambientales de integración en el alimento o los productos de pienso, las condiciones ambientales de almacenamiento después de la integración en el alimento o los productos de pienso, la localización deseada de suministro dentro del sistema gastrointestinal, el momento y la actividad fisiológica deseados.
- 60
- 65 Puede utilizarse cualquier factor que pueda afectar al atrapamiento de la insulina en una matriz biodegradable y por lo tanto afectar a su carga inicial, posterior liberación, o una combinación de las mismas. Dichos factores pueden comprender *inter-alia*, la concentración inicial de disolvente, su tamaño molecular y polaridad, la temperatura y

presión a la cual se retira el disolvente, el peso molecular promedio en número (PMn) de la matriz biodegradable, y su índice de polidispersión. Cuando la matriz biodegradable es un polímero, también pueden considerarse el tamaño y la polaridad de la insulina, la proporción de monómero y la distribución a lo largo de la cadena de copolímero, o una combinación de los mismos. Además, la proporción D/L dentro de cada monómero de un polímero biodegradable afectara a las tasas de liberación. La expresión proporción D/L se refiere a la proporción de moléculas de monómero que afectan a la dirección (D-derecha, L-izquierda), en que una lenta con polarización cruzada rotará cuando se observa un único monómero ópticamente activo como ácido láctico. Como la mayoría de los mamíferos tienen enzimas D-específicas, la proporción afectará a la tasa de digestión del biopolímero biodegradable, afectando a su peso molecular y consecuentemente a su viscosidad, afectando de este modo a la tasa de liberación de la insulina atrapada.

Pueden usarse diversos materiales como material encapsulado como se describe en el documento WO 2004/112494 y el documento WO 2005/115473 citados anteriormente. La insulina puede microencapsularse dentro de una matriz de maltodextrina (MD) y vitamina C como se describe en la sección de Ejemplo a continuación en este documento.

La insulina encapsulada puede mezclarse adicionalmente con una fórmula de pienso o líquido para beber, típicamente agua. La encapsulación protege a la insulina de un modo que, cuando se consume un líquido para beber o pienso sólido que contiene la insulina encapsulada por un ave joven, la insulina se protege, al menos parcialmente, durante su paso a través de los dos estómagos de mofo que suficientes cantidades de insulina aún activa ejercerán su actividad promotora del crecimiento como se describe en este documento.

Los piensos particulares de aves de corral que son útiles en la presente invención no son críticos. Está disponible en el mercado una diversidad de piensos para aves de corral. Los piensos típicos para aves de corral que pueden ser útiles para proporcionar insulina a aves de corral jóvenes de acuerdo con los contenidos de la presente invención se desvelan en M. O. North y D. D. Bell, "Commercial Chick Production Manual," Chapman & Hall, 4ª Ed., 1990, y pueden contener mezclas de los siguientes: carbohidratos, tales como, cebada; alforfón; mandioca; maíz, por ejemplo, maíz amarillo, maíz blanco y maíz de alto contenido en lisina; mijo (perla); melaza; avena; arroz; centeno; sorgo, por ejemplo, kafir y milo; triticale; y trigo; subproductos de molienda, tales como pienso de sémola; salvado de arroz; cáscaras de arroz; subproductos del trigo, por ejemplo, salvado de trigo y molienda del trigo, en seco; grasas y aceites, tales como, grasas duras de ganado bovino sacrificado; grasas blandas, por ejemplo, grasa amarilla; grasas animales hidrolizadas; aceites vegetales; y ácidos grasos poliinsaturados en yemas de huevo; proteínas de origen animal, tales como, sangre seca; restos secos de aves de corral, por ejemplo, estiércol seco del recubrimiento de la jaula; harina de hígado; subproductos de carne, por ejemplo, restos de carne y harina de carne y huesos; productos lácteos, tales como, leche desnatada en polvo; leche para mantequilla en polvo, y lactosuero en polvo; subproductos de aves de corral, tales como, harina de plumas hidrolizada de aves de corral; harina del subproducto de los criaderos de aves de corral, por ejemplo, cáscaras de huevo, huevos no eclosionados e infértiles, y pollos sacrificados; proteínas derivadas del pescado, tales como harina de pescado blanco; harina de pescado azul; y harina de gambas; proteínas de origen vegetal, tales como, gluten de maíz, harina de aceite de coco (copra); harina de semilla de algodón; harina de guar; harina de aceite de linaza (lino); harina de cacahuete (maní); harina de aceite de colza (harina de canola); harina de cártamo; harina de sésamo; harina de soja; semillas de soja completas; y harina de semilla de girasol; productos de hojas verdes, tales como, productos de alfalfa, por ejemplo, harina de alfalfa curada al sol, harina de alfalfa deshidratada, y harina de hojas de alfalfa deshidratadas; macrominerales, tales como, fosfato de roca Curacao (isla) ( $\text{CaHPO}_4$ )( $\text{CaHPO}_4\text{H}_2\text{O}$ ); fosfato dicálcico ( $\text{CaHPO}_4\text{2H}_2\text{O}$ ); fosfato de roca; harina de hueso al vapor ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ); argonita ( $\text{CaCO}_3$ ); piedra caliza ( $\text{CaCO}_3$ ); concha de ostra ( $\text{CaCO}_3$ ); yeso ( $\text{CaSO}_4\text{2H}_2\text{O}$ ) y sal ( $\text{NaCl}$ ); y vitaminas, minerales e ingredientes traza, tales como, vitaminas liposolubles, por ejemplo, vitaminas A, D, E, y K; vitaminas hidrosolubles, por ejemplo, C (ácido ascórbico), tiamina ( $\text{B}_1$ ), riboflavina ( $\text{B}_2$ ), ácido pantoténico, niacina, piridoxina ( $\text{B}_6$ ), colina, biotina, folacina (ácido fólico),  $\text{B}_{12}$  (cobalamina); minerales, tales como, calcio; fósforo; vitamina D; sodio; cloro; potasio; azufre; yodo; flúor; hierro; cobre; manganeso; magnesio; selenio; vanadio; y zinc; aminoácidos, tales como, metionina; cistina; lisina; triptófano; y arginina; y otros constituyentes de pienso, tales como, antibióticos; arsénicos; xantófilas; antioxidantes; coccidiostáticos; electrolitos; aglutinantes de gránulos; tranquilizantes y otros suplementos, por ejemplo, agentes aromatizantes, enzimas, compuestos tiroactivos, y fármacos. Típicamente, la dieta comercial basal convencional usada en la presente invención está principalmente compuesta por maíz, trigo, harina de soja, vitaminas, promotor del crecimiento antibiótico y premezcla coccidiostática.

Las aves de corral pueden alimentarse con la misma fórmula de forraje durante todo el periodo de crecimiento. Sin embargo, los regímenes de crecimiento actuales comprenden una fórmula particular para cada fase de crecimiento, incluyendo dieta pre-iniciación típicamente proporcionada desde el primer día después de la eclosión hasta el 7º día; iniciación - proporcionada hasta el día 17; crecimiento hasta el día 27 y pienso de finalización hasta la comercialización, típicamente entre 35-42 días después de la eclosión.

Como se muestra en la sección de Ejemplo a continuación en este documento, aunque se administró insulina solamente durante los primeros siete días de la vida del pollo, se observó una mayor ganancia de peso en el pollo tratado con insulina en comparación con animales no tratados hasta la edad de 28 días.



La insulina puede administrarse desde aproximadamente el primer día después de la eclosión hasta aproximadamente 7 días después de la eclosión. La administración de insulina puede detenerse al menos 7 días antes de la comercialización, o 14 días, o 21 días, o 28 días antes de la comercialización.

- 5 Los objetos, ventajas, y nuevas características de la presente invención llegarán a ser evidentes para los especialistas en la técnica tras la revisión de los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes.

### Ejemplos

#### 10 Ejemplo 1: Tratamiento de aves de corral con derivados de insulina

El siguiente experimento es un ejemplo comparativo representativo de la técnica previa traído para una comparación con el estudio de la presente invención. El experimento se realizó para investigar la producción de pollos a los que se había dado un aditivo de pienso animal desarrollado y fabricado por Nutrinia Ltd. (Israel) desde el día 1 y hasta la comercialización. El ingrediente activo en el aditivo de pienso es derivados de insulina (complejo de aminoácidos degradado ex-vivo a partir de insulina con tripsina denominado complejo de aminoácidos, AAC). El ingrediente activo se encapsula dentro de diversos recubrimientos como se describe a continuación en este documento.

#### 20 Materiales y métodos

El experimento se realizó en la instalación experimental de Kibbutz Gazit localizada en Israel.

El experimento se realizó usando niveles de dosis crecientes o estacionarios de AAC con dos tipos de recubrimiento:

- 25 1. Térmico (T): Núcleo de esferas de azúcar, recubierto con AAC, recubierto con maltodextrina 18 y maltodextrina 6
- 30 2. Entérico (E): Núcleo de esferas de azúcar, recubierto con AAC, recubierto con Eudragit recubierto con maltodextrina 18 y maltodextrina 6

#### Alojamiento

35 Se usaron instalaciones de corral en suelo durante el ensayo. El alojamiento está cerrado con dos capas de polietileno y una malla de sombra para controlar las fluctuaciones de temperatura. La densidad promedio de pollos por corral en el alojamiento fue de 14 pollos por m<sup>2</sup>. El alojamiento estaba equipado con alimentadores de bandeja, bebedores de campana y serrín de pino acumulado. El pienso y el agua estuvieron disponibles para las aves *ad libitum*.

#### Dietas y tratamientos dietéticos

40 Se colocaron 308 pollos Ross de un día de edad en la instalación de ensayo y se dividieron en 5 grupos experimentales con 6 réplicas (62 aves por corral). Todas las aves se alimentaron con una dieta comercial convencional basal desde el día 1 (después de la eclosión) y hasta la comercialización en el día 36. Las dietas estaban principalmente compuestas por maíz, trigo, harina de soja, vitaminas, promotor del crecimiento antibiótico y premezcla coccidiostática. Las dietas pre-iniciación se dieron desde el día 1-7; la dieta de iniciación hasta el día 17; la dieta de crecimiento hasta el día 27 y el pienso de finalización hasta la comercialización en a los 36 días. Los ingredientes del pienso se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición del pienso

Análisis calculado	Pre-iniciación	Iniciación	Crecimiento	Finalización
Proteína %	22,5	20,0	20,0	18,5
Ca %	1,0	1,0	0,95	0,95
Fósforo %	0,63	0,62	0,58	0,57
Grasa %	6,04	6,48	7,35	8,12
Fibra %	3,49	3,27	3,27	3,15
Cenizas %	5,77	5,51	5,3	5,16
Sal %	0,49	0,49	0,45	0,38
Energía (kcal/kg)	3050	3120	3180	3250

#### 50 Tratamientos dietéticos incluidos:

Grupo A: Dosis decreciente que se acumula hasta un total de 3 UI por pollo de equivalente de insulina de AAC con recubrimiento térmico y entérico (T + E).

Grupo B: Dosis decreciente que se acumula hasta un total de 3 UI por pollo de equivalente de insulina de AAC con recubrimiento térmico (T).

5 Grupo C: Dosis estacionaria que se acumula hasta un total de 5 UI por pollo de equivalente de insulina de AAC con recubrimiento T + E;

Grupo D: Dosis estacionaria que se acumula hasta un total de 5 UI por pollo de equivalente de insulina de AAC con recubrimiento T.

10 Grupo de control: Dieta basal.

Mediciones

15 Se midieron el peso total de los pollos y el consumo de pienso por corral a los 7, 17, 27 y 35 días de edad. Se recogieron las mortalidades diariamente y se ponderaron. Se corrigieron la conversión y la ingesta de alimento en todos los periodos ajustando la mortalidad, el peso y la cantidad. La conversión de alimento (FC) se determinó hasta el día 27. El problema técnico en la medición de la distribución del peso del pienso en los corrales desde el día 27 y hasta el día 35 evitó el análisis del resultado para FC en el día 35. Las mediciones de procesamiento se recogieron en el día 36. Se usó un total de 40 aves para el estudio del parámetro de carcasa. Las aves se pesaron antes del  
20 procesamiento. El procesamiento fue manual y se midieron y registraron el peso corporal en vivo (BW), el peso de la carcasa, y los pesos de los cortes.

Análisis estadísticos

25 Los datos se analizaron por separado usando los procedimientos de modelos lineales generales del software de descubrimiento estadístico JMP® (SAS Institute NC EEUU).

30 Debido a la aplicación de un tratamiento de control, se realizaron dos análisis diferentes para describir los efectos de la dieta sobre la producción de los pollos. Se realizó un análisis factorial del recubrimiento de la dosis para explorar los efectos principales y sus interacciones. Se realizó un segundo análisis que incluyó todos los tratamientos. Este análisis permitió comparaciones entre cada tratamiento y la dieta de control.

35 Se ensayaron las diferentes entre las medias usando ensayos *t*, y la significancia (definida por diferentes letras) fue  $p < 0,05$  salvo que se indique otra cosa (JMP, 2003).

Resultados y discusión

Efecto del AAC sobre el peso corporal (BW) y la conversión del alimento (FC)

40 En el día 7, se determinó un efecto significativo de todos los tratamientos en comparación con el grupo de control para la ganancia de peso corporal, demostrando el grupo A una ventaja estadística. El BW promedio en el día 17 y hasta la comercialización indicó una mejora significativa similar en el BW de todos los grupos tratados en comparación con el control. Sin embargo, no se hallaron diferentes en la FC entre los tratamientos (Tablas 2 y 3).

Tabla 2: Efecto de los tratamientos sobre el BW (g)

Grupo/Día	7	17	27	35
A	184,0±1,73 a	607,8±5,9 a	1352,2±9,3 a	2189,5±16,7 a
B	178,8±1,73 b	594,5±5,9 a	1320,8±9,3 b	2136,0±16,7 bc
C	179,5±1,60 ab	599,9±5,5 a	1334,4±8,6 ab	2156,2±15,5 bc
D	182,0±1,60 ab	600,2±5,5 a	1325,1±8,6 b	2165,2±15,5 ab
Control	171,4±1,73 c	565,5±5,9 b	1278,3±9,3 c	2111,3±16,7 c

45

Tabla 3: Efecto del tratamiento sobre la FC (kg/kg)

Grupo//Día	7	17	27
A	0,896 ± 0,01	1,27 ± 0,02 ab	1,47 ± 0,02
B	0,888 ± 0,01	1,32 ± 0,02 b	1,51 ± 0,02
C	0,882 ± 0,01	1,28 ± 0,02 ab	1,45 ± 0,02
D	0,873 ± 0,01	1,29 ± 0,02 ab	1,46 ± 0,02
Control	0,888 ± 0,01	1,23 ± 0,02 a	1,45 ± 0,02

Los efectos factoriales sobre el BW en el momento de comercialización (excluyendo el grupo de control) indicaron una ventaja para la dosis disminuida usando recubrimiento térmico y entérico (T + E) (Tablas 4-6). No se halló ningún efecto sobre la FC (Tablas 7-9).

Tabla 4: Efecto factorial sobre el BW

Grupo/día	7	17	27	35
A	178 ± 1,8 b	594,5 ± 6,1	1320 ± 9,7 b	2136,5 ± 17,9 b
B	184,0 ± 1,8 a	607 ± 6,1	1352 ± 9,7 a	2189 ± 17,9 a
C	182,0 ± 18 a	600 ± 6,1	1325 ± 9,7b	2165 ± 17,9 ab
D	179,5 ± 1,6 b	599 ± 6,1	1334 ± 9,7 ab	2156 ± 16,6 ab
Pr>f	0,07		0,06	

5

Tabla 5: Efecto de la dosis sobre el BW

Dosis/Days	7	17	27	35
Disminuida	181,4 ± 1,2	601,2 ± 4,3	1336,5 ± 6,9	2162,8 ± 12,7
Constante	180,7 ± 1,2	600,0 ± 4,2	1329,7 ± 6,6	2160,7 ± 12,2

Tabla 6: Efecto del recubrimiento sobre el BW

Recubrimiento/días	7	17	27	35
T	180,4 ± 1,2	597,4 ± 4,3	1322,9 ± 6,9 b	2150 ± 12,6
T+E	181,7 ± 1,2	604,8 ± 4,2	1343,3 ± 6,6 a	2172 ± 12,2

10

Tabla 7: Efecto factorial sobre la FC

Grupo/día	7	17	27
A	0,88 ± 0,001	1,32 ± 0,03	1,51 ± 0,02
B	0,89 ± 0,001	1,28 ± 0,03	1,47 ± 0,02
C	0,87 ± 0,001	1,28 ± 0,03	1,46 ± 0,02
D	0,88 ± 0,001	1,27 ± 0,03	1,45 ± 0,02

Tabla 8: Efecto de la dosis sobre la FC

Dosis/días	7	17	27
Dis.	0,89 ± 0,06	1,30 ± 0,02	1,49 ± 0,017
Constante	0,88 ± 0,06	1,28 ± 0,02	1,46 ± 0,017

Tabla 9: Efecto del recubrimiento sobre la FC

Recubrimiento	7	17	27
T	0,88 ± 0,06	1,30 ± 0,02	1,48 ± 0,017
T+E	0,89 ± 0,06	1,28 ± 0,02	1,46 ± 0,017

15

20

25

Efectos de AAC sobre la composición corporal

5 El peso vivo del grupo de control y el grupo A fue significativamente mayor que el peso vivo del grupo D. El peso de la carcasa fue similar para todos los tratamientos; sin embargo, el porcentaje de peso de la carcasa fue mayor en el grupo D en comparación con el control y el grupo A. No se hallaron diferencias significativas entre el control y los grupos tratados en la producción de pechuga. La producción de muslo fue la mayor en el control, el grupo A y el grupo C en comparación con el grupo D (Tabla 10).

Tabla 10: Efecto de AAC sobre la producción de carcasa en el día 35

	Control	Grupo A	Grupo C	Grupo D
Peso vivo	2215 ± 9,1 a	2217 ± 9,1 a	2196,8 ± 9,1 ab	2183,8 ± 9,1 b
Peso de la carcasa	1583,5 ± 7,7	1589,8 ± 7,6	1585,4 ± 7,5	1588,9 ± 7,9
Carcasa (% de peso vivo)	71,5 ± 0,3 b	71,7 ± 0,3 b	72,2 ± 0,3 ab	72,8 ± 0,3 a
Producción de pechuga (g)	451,0 ± 4,1	455,3 ± 4,1	457,7 ± 4,3	448,6 ± 4,1
Producción de pechuga (% de peso vivo)	20,4 ± 0,17	20,5 ± 0,17	20,8 ± 0,18	20,5 ± 0,18
Producción de pechuga (% de carcasa)	28,4 ± 0,2	28,6 ± 0,2	28,9 ± 0,2	28,2 ± 0,2
Producción de muslo (g)	671,2 ± 4,6 a	673,7 ± 4,5 a	668,6 ± 4,7 ab	657,0 ± 4,1 b
Producción de muslo (% de peso vivo)	30,3 ± 0,2	30,4 ± 0,2	30,4 ± 0,2	30,1 ± 0,2
Producción de muslo (% de carcasa)	42,4 ± 0,2 (a)	42,4 ± 0,2 (a)	42,2 ± 0,2 a	41,4 ± 0,2 b
Patas (g)	89,0 ± 0,8 a	89,1 ± 0,8 a	85,9 ± 0,8 b	85,1 ± 0,8 b
Patas (% de peso vivo)	4,0 ± 0,03 a	4,0 ± 0,03 a	3,9 ± 0,03 b	3,9 ± 0,03 b
Patas (% de carcasa)	5,6 ± 0,04 (a)	5,6 ± 0,04 a)	5,4 ± 0,05 b	5,4 ± 0,05 b

10 **Ejemplo 2: Efecto de insulina sobre el rendimiento de crecimiento de pollos de engorde jóvenes**

El objeto del siguiente estudio fue determinar el efecto de preparaciones de insulina sobre la ganancia de peso, la eficacia de alimentación, la composición corporal y el desarrollo del intestino de pollos de engorde, que obtienen

15

Procedimiento experimentalDietas

20 Se usó en el estudio dieta de iniciación comercial para gallinas de Brown & S., Ltd. molida en pienso y formulada para cumplir los requisitos del NRC-94 para pollos de engorde. La alimentación fue ad libitum en forma triturada desde el inicio en que los pollos tenían un día de edad. La Tabla 11 resume los análisis calculados de la dieta.

Tabla 11: Análisis calculados de la dieta triturada de iniciación de los pollos

Energía metabólicamente disponible, kcal/kg	2980
Proteína sin procesar, %	21,0
Calcio, %	0,95
Fósforo, %	0,72
Grasa, %	4,0
Fibra, %	3,5
Aminoácidos de azufre, %	0,90
Lisina, %	1,18
Arginina, %	1,4

La insulina se proporcionó en forma de preparación encapsulada (Insumeal™, Nutrinia, Ltd., Israel) cuando se indicó. Los componentes aditivos de Insumeal™ son:

1. Insulina Actrapid® HM (ge) - Insulina humana biosintética, fabricada por Novo Nordisk, HM
2. Maltodextrina - Polisacárido
3. Vitamina C

5

10 El placebo constaba de harina de maíz y maltodextrina.

La adición de Insumeal™ a la dieta de los pollos se terminó cuando tenían una semana de edad. Después de ello, los pollos recibieron dieta de engorde regular sin insulina hasta el final del estudio a los 28 días después de la eclosión.

15

Los tratamientos experimentales fueron los siguientes:

1. Control, sin ninguna suplementación de preparación de insulina.
2. Tratamiento experimental con suplementación de preparación de insulina de 0,23 unidades por 14 kg de la dieta. Consumo total por ave por estudio - 0,004 UI de insulina.
3. Tratamiento experimental con suplementación de preparación de insulina de 1,14 unidades por 14 kg de la dieta. Consumo total por ave por estudio - 0,02 UI de insulina.
4. Tratamiento experimental con suplementación de preparación de insulina de 5,71 unidades por 14 kg de la dieta. Consumo total por ave por estudio - 0,1 UI de insulina.
5. Tratamiento experimental con suplementación de preparación de insulina de 28,57 unidades por 14 kg de la dieta. Consumo total por ave por estudio - 0,5 UI de insulina.
6. Tratamiento experimental con suplementación de preparación de insulina de 142,86 unidades por 14 kg de la dieta. Consumo total por ave por estudio - 2,5 UI de insulina.

20

25

30

### 35 Pollos

Se distribuyeron pollos de engorde de un día de edad en los seis tratamientos descritos anteriormente con 4 grupos replicados para cada tratamiento, 10 pollos en cada grupo. Los pollos se ubicaron en baterías calientes en una habitación de clima regulado con temperatura constante de 22°C y 24 horas de luz hasta la edad de 28 días (final del ensayo).

40

Se registraron semanalmente el peso corporal y el consumo de pienso individuales en una base de grupo. Al final del ensayo, se calcularon la ingesta de pienso y la eficacia de alimentación.

45

A la edad de 7 y 28 días se sacrificó a los pollos con el peso corporal promedio de cada grupo y se pesó individualmente el músculo de la pechuga, la grasa abdominal y el intestino y se calculó como el % de peso corporal. A la edad de 7 días se tomaron las muestras de intestino para investigación histológica en un laboratorio en la Faculty of Agricultural, Food and Environmental Quality Sciences, Rehovot Israel.

### 50 Resultados

El rendimiento de crecimiento de los pollos en el periodo de edad de 1-28 días se muestra en la Tabla 12. Se hallaron diferencias significativas entre los tratamientos de control y experimentales en el peso corporal final y la ganancia de peso en los periodos de crecimiento completos hasta 28 días después de la eclosión.

55

La ingesta de pienso fue casi igual entre los tratamientos y la eficacia de alimentación (g de pienso/g de ganancia de peso) fue significativamente mejor para los pollos alimentados con el suplemento de insulina.

60

Debe señalarse que la preparación de insulina se suplementó a la dieta de los pollos solamente en los primeros 7 días de su vida, pero el crecimiento potenciado se midió hasta el final del ensayo. Además, las diferencias entre los pollos tratados y no tratados aumentaron con la edad.

65

**Tabla 2: Rendimiento de crecimiento de los pollos de 28-d de edad con dietas con diferentes cantidades de preparación de insulina**

Parámetro	Tratamiento con insulina (UI)					
	Control	0,004	0,02	0,1	0,5	2,5
Peso corporal 7 días, g	169 b	174 ab	180 a	170 b	172 b	174 ab
Ganancia de peso	124 b	129 ab	135 a	126 b	127 b	129 ab
Ingesta de pienso, g	169	179	178	180	178	171
Eficacia de alimentación, g/g	1,36 ab	1,39 ab	1,32 b	1,43 a	1,41 ab	1,32 b
Peso corporal 14 días, g	496 c	520 b	538 a	525 ab	524 ab	519 b
Ganancia de peso	451 c	475 b	493 a	480 ab	479 ab	474 b
Ingesta de pienso, g	602	619	626	621	629	615
Eficacia de alimentación, g/g	1,34 a	1,30 ab	1,27 b	1,29 ab	1,31 ab	1,30 ab
Peso corporal 21 días, g	983 b	1025 a	1044 a	1028 a	1032 a	1016 a
Ganancia de peso	938 b	980 a	999 a	983 a	986 a	971 ab
Ingesta de pienso, g	1353	1368	1381	1369	1373	1339
Eficacia de alimentación, g/g	1,44 a	1,40 ab	1,38 b	1,39 ab	1,39 ab	1,38 b
Peso corporal 28 días, g	1543 b	1602 a	1607 a	1612 a	1601 a	1581 ab
Ganancia de peso	1498 b	1558 a	1563 a	1568 a	1557 a	1536 ab
Ingesta de pienso, g	2348	2332	2329	2334	2336	2290
Eficacia de alimentación, g/g	1,57 a	1,50 b	1,49 b	1,49 b	1,50 b	1,49 b

La composición corporal de los pollos de 28-d de edad se muestra en la Tabla 3. Se halló una diferencia significativa en el tamaño del músculo de la pechuga entre los tratamientos de control y experimentales con preparación de insulina en sus dietas. El peso del intestino del pollo tratado también fue significativamente mayor en comparación con pollos que no recibieron insulina en su dieta.

**Tabla 3: Efecto de diferentes cantidades de preparación de insulina dietética sobre el tamaño de las partes corporales del pollo a los 28-d de edad (en % de peso corporal vivo).**

Parámetros	Tratamiento de insulina (UI)					
	Control	0,004	0,02	0,1	0,5	2,5
Músculo de la pechuga	1,61 c	17,1 b	17,9 ab	17,4 ab	18,1 a	17,1 b
Intestino	6,15 b	7,19 a	6,89 a	6,71 ab	6,72 ab	6,84 a
Grasa abdominal	1,32 ab	1,32 ab	1,33 ab	1,17 b	1,34 ab	1,38 a

### **Ejemplo 3: Preparación de insulina encapsulada (Insumeal™)**

Insumeal™, la composición de insulina usada en el ejemplo de la presente invención es un polvo seco compuesto por insulina microencapsulada, dentro de una matriz de maltodextrina (MD) y vitamina C. El proceso de microencapsulación posibilita la protección de la bioactividad de la insulina hasta su consumo por el animal.

El producto contiene tres componentes:

**Insulina:** Actrapid® HM (ge), insulina humana biosintética, solución para inyección, concentración de 100 UI/ml, fabricada por Novo Nordisk.

**Maltodextrina 18 (MD):** polisacárido de almidón de maíz, fabricado por Cargill Ltd. **Ácido ascórbico - 1%**

La producción se preparó de acuerdo con las siguientes fases:

<b>Fase 1</b>		<b>Ejemplo</b>
El núcleo:	MD 18	600 gramos
La solución:	Insulina	2000 UI
	NaCl	833 ml
	MD 18	400 gramos

5

El producto de la fase 1 se procesó adicionalmente en la fase 2:

<b>Fase 2</b>		<b>Ejemplo</b>
El núcleo:	Producto de la fase 1	800 gramos
La solución:	MD 18	88,7
	Agua	207,4

10

El producto de la fase 2 se procesó adicionalmente en la fase 3:

<b>Fase 3</b>		<b>Ejemplo</b>
El núcleo:	Producto de la fase 2	800 gramos
La solución:	MD 18	80 gramos
	Agua	207,4
	Vitamina C	8,9

La concentración de insulina en la formulación final es 1,62 UI por gramo de producto seco.

15

La descripción anterior de las realizaciones específicas revelará así la naturaleza general de la invención que otros pueden, aplicando los conocimientos actuales, modificar fácilmente y/o adaptar para diversas aplicaciones de dichas realizaciones específicas sin experimentación excesiva y sin alejarse del concepto genérico y, por lo tanto, dichas adaptaciones y modificaciones deben y pretenden concebirse dentro del significado e intervalo de equivalentes de las realizaciones divulgadas. Debe apreciarse que la fraseología o terminología empleadas en este documento son con fines de descripción y no de limitación. Los medios, materiales, y etapas para realizar diversas funciones desveladas pueden adoptar una diversidad de formas alternativas sin alejarse de la invención.

20

25

30

35

40

45

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de un suplemento para pienso que comprende insulina para al menos uno de ganancia cumulativa de peso mejorada y eficacia de conversión del alimento mejorada de aves de corral, donde el suplemento para pienso se administra a una dosis cumulativa total de insulina de 1 UI o menos por pollo individual.
- 10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, para aumentar la masa intestinal de las aves de corral en comparación con la masa intestinal de aves de corral que no reciben el suplemento para pienso.
- 15 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el suplemento para pienso se administra a una dosis cumulativa total de insulina de aproximadamente 0,51 U por pollo o menos.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el suplemento para pienso se administra a una dosis cumulativa total de insulina de aproximadamente 0,004 UI a aproximadamente 0,5 UI por pollo.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65