

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 558**

51 Int. Cl.:

A23K 1/16 (2006.01)

A23K 1/175 (2006.01)

A23L 1/304 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2011 E 11757709 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2717713**

54 Título: **Complejos mixtos de sales metálicas de aminoácidos**

30 Prioridad:

07.06.2011 US 201113154753

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

20.08.2015

73 Titular/es:

**ZINPRO CORPORATION (100.0%)
10400 Viking Drive, Suite 240
Eden Prairie, MN 55344-7232, US**

72 Inventor/es:

STARK, PETER A.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 543 558 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

Complejos mixtos de sales metálicas de aminoácidos

5 Campo de la invención

Esta invención se relaciona con el campo de los suplementos de la alimentación animal y más particularmente con la preparación y valor nutritivo de complejos mixtos de sales metálicas de aminoácidos que son altamente solubles, y altamente procesables.

10

Antecedentes de la invención

La presencia de metales esenciales (elementos traza) en cantidades suficientes y en una forma biológicamente disponible en la dieta es esencial para mantener la salud y el bienestar de los animales domésticos y aves de corral. Debido a que metales esenciales tales como cobre, hierro, manganeso y zinc son a menudo deficientes en los ingredientes comunes de alimentación, cantidades suplementarias de estos nutrientes a menudo se añaden a la alimentación de animales domesticados y aves de corral. Muchos aditivos comerciales de alimentación se han desarrollado para proporcionar los metales esenciales en formas que sean fácilmente utilizables biológicamente. El grado de disponibilidad biológica de nutrientes se refiere a menudo como "biodisponibilidad". La biodisponibilidad de metales esenciales depende de las propiedades físicas y/o químicas de la forma en que el metal está presente en la dieta. El aumento de la biodisponibilidad de los metales complementarios es beneficiosa porque permite el uso de menores concentraciones de los metales en la dieta para satisfacer las necesidades nutricionales de los animales, al tiempo que reduce los potenciales efectos perjudiciales de los altos niveles de estos metales tanto en los animales y en el medio ambiente.

25

Varios productos comerciales están disponibles en los cuales los elementos trazas son más biodisponibles que la fuente inorgánica correspondiente del metal. La biodisponibilidad mejorada se atribuye a la asociación del metal con una molécula orgánica, generalmente conocida como ligando. Esta asociación o enlace resulta en el aumento de la disponibilidad del metal para la utilización por los animales, es decir, en una biodisponibilidad aumentada. El aumento de la biodisponibilidad de los elementos esenciales en estos productos es el resultado del aumento de la solubilidad, una mayor estabilidad en el intestino, absorción mejorada en la circulación y/o utilización metabólica mejorada.

30

Diferentes tipos de productos que contienen un elemento traza asociado con un ligando orgánico están comercialmente disponibles. Estos se pueden clasificar en diferentes grupos en función de la naturaleza del ligando usado en la fabricación del producto. En una clase de productos, se utilizan como ligandos los aminoácidos que forman complejos o quelatos con el metal. Los ejemplos de estos productos se describen en las patentes de los Estados Unidos núms. 3,941,818; 3,950,372; 4,067,994; 4,863,898 4,900,561; 4,948,594; 4,956,188; 5,061,815; 5,278,329; 5,583,243; y 6,166,071. Un segundo grupo de aditivos alimentarios para piensos incluyen las sales metálicas de ácidos carboxílicos de cadena corta tales como ácido propiónico (Verlas patentes de los Estados Unidos números 5,591,878, 5,707,679, 5,795,615 y 5,846,581). Un tercer grupo de aditivos de elementos traza está clasificado por las autoridades de control de alimentación como "Proteinato de metal" y se define como "el producto resultante de la quelación de una sal soluble con aminoácidos y/o proteína parcialmente hidrolizada". Los ejemplos de estos productos se describen en las patentes de los Estados Unidos núms. 3,440,054, 3,463,858, 3,775,132, 3,969,540, 4,020,158, 4,076,803, 4,103,003, 4,172,072 y 5,698,724.

45

El cesionario de la presente solicitud ha sintetizado y patentado en el pasado complejos metálicos de aminoácidos como una fuente más biodisponible de los elementos esenciales. Los siguientes son ejemplos de estas patentes: las patentes de Estados Unidos núm. 3,941,818; 3,950,372; 4,021,569; 4,039,681; and 4,067,994 describen complejos 1: 1 de alfa aminoácidos, de preferencia DL-metionina con los metales de transición zinc, cromo, manganeso y hierro. La formación de complejos similares con L-metionina se describe en las patentes de los Estados Unidos núms. 5,278,329, 4,900,561 y 4,948,594 que describen complejos de cobre de alfa aminoácidos que contienen grupos amino terminal. Los complejos de cobre, manganeso, zinc y hierro con ácidos carboxílicos alifáticos con alfa hidroxilo se describen en las patentes de Estados Unidos núms. 4,956,188 y 5,583,243. Las patentes de Estados Unidos núms. 4,670,269 y 4,678,854 describen complejos de cobalto con ácido carboxílico-poli hidroxilados, como el ácido glucoheptanoico. Los complejos del aminoácido L-lisina con elementos trazas se describen en la patente de Estados Unidos núm. 5,061,815. La eficacia de los compuestos descritos en estas patentes se ha demostrado a partir de datos proporcionados en algunas de estas patentes y en numerosas publicaciones científicas e informes técnicos.

50

55

Las patentes anteriores describen el uso de aminoácidos o hidroxiaácidos sintéticos puros o naturales. En la patente de Estados Unidos núm. 5,698,724 del cesionario de la solicitud actual describe la síntesis de complejos de elementos esenciales con aminoácidos naturales obtenidos mediante la hidrólisis de proteínas. Desde que se expidió esta patente, un gran número de estudios de campo han demostrado que los metales a partir de estos complejos son más biodisponibles que los metales de fuentes inorgánicas.

60

5 Basado en la experiencia de la Corporación Zinpro con complejos metal-aminoácidos como se describe en las referencias citadas anteriormente, hemos concluido que los complejos 1: 1 de los metales Zn, Mn, Cu, Co, Fe son fuentes nutritivas efectivas de los metales y más ventajosos que los complejos 1: 2. Estos complejos 1:1 existen 1 como pares iónicos en los cuales el metal-aminoácido comprende el catión. El contraión (anión) es proporcionado por un ácido mineral y es necesario para equilibrar la carga del catión. Los requerimientos para que los aniones externos resulta en productos en los cuales que el contenido de metal es limitado.

10 La invención de la patente de Estados Unidos núm. 7,129,375 fue desarrollar complejos de metal aminoácidos en los cuales el aminoácido posee un doble papel. Sirve como ligando bidentado para formar un complejo con el ion metálico, y sirve como el contraión para equilibrar la carga sobre el complejo catiónico. Uno de los ácidos utilizados en esta invención fue el ácido glutámico. Si bien estos tipos de complejos son útiles como suplementos de alimentación animal, sufren de dificultades durante el proceso de secado.

15 La lisina es un aminoácido esencial en la dieta de los mamíferos. Es decir, la lisina no puede ser sintetizada por los mamíferos a una velocidad adecuada para satisfacer los requisitos metabólicos y así debe ser suministrada en la dieta. El maíz (*Zea mays* L.) es notoriamente bajo en lisina y, si se utiliza en una sola ración de grano, se requiere la administración de suplementos de lisina para mantener la salud de los animales y para el crecimiento económico de los animales. La presente invención, mediante la formación de complejos de metales con lisina, proporciona los suplementos tanto de metales traza y del aminoácido esencial lisina mediante la adición de un solo suplemento dietético. Se cree que el componente de metal del complejo metal lisina es transportado más fácilmente a través de la pared intestinal con el componente de lisina que cuando está en forma de una sal iónica. En consecuencia, menores cantidades de los metales, se pueden añadir a la dieta para efectuar la suplementación adecuada.

25 En la patente de los Estados Unidos núm. 5,061,815, de propiedad común, el aminoácido lisina (Lys) está complejoado con un ion metálico (M), donde M es hierro (Fe^{++} o Fe^{+++}), cobre (Cu^{++}), zinc (Zn^{++}), manganeso (Mn^{++}) o cobalto (Co^{++}) mediante reacción en una solución acuosa bajo condiciones ácidas de un compuesto que contiene lisina y una sal del metal. Estos complejos son o un complejos de mezcla 1: 1 metal lisina ($[Lys] M$) o un complejo 2: 1 lisina a metal ($[Lys]_2 M$). Estos complejos, cuando se administran parenteralmente o como un suplemento dietético en los animales o como una pulverización foliar en las plantas, proporcionan una fuente fácilmente asimilada de los metales para su uso en los procesos metabólicos del organismo.

35 Se puede observar a partir de la descripción anterior que los minerales orgánicos traza tienen una amplia aceptación por los beneficios en la alimentación animal. Hay muchas patentes relacionadas con sus estructuras, usos y la fabricación. Además, existen muchos tipos diferentes de ligandos utilizados en su producción. Cada uno de estos complejos metálicos discutidos tiene ventajas y desventajas. Uno de los ligandos más comunes que han existido desde hace varios años son los aminoácidos. Para los aminoácidos sólo cuatro están disponibles comercialmente a un costo razonable para producir minerales orgánicos traza. Los cuatro son metionina, ácido glutámico, glicina y lisina. La lisina y ácido glutámico son particularmente deseables debido a la facilidad de solubilidad y fuentes fácilmente disponibles a un costo razonable. La combinación de lisina y de ácido glutámico también son de dos clases diferentes de aminoácidos (catiónicos y aniónicos). Cada uno de estos complejos de metal aminoácidos tiene ventajas y desventajas. Esta patente tiene por objeto eliminar las desventajas mientras se conservan todas las ventajas.

45 En consecuencia, es un objetivo primario de la presente invención preparar a un costo razonable, los ligandos de aminoácidos mixtos altamente solubles de lisina y ácido glutámico con metales para la nutrición animal, en particular elementos traza tipo hierro, manganeso, cobre y zinc. Una ventaja de la sal mixta de aminoácido es que combina un ácido colgante y una base colgante para asegurar la solubilidad de la sal

50 Otro objetivo importante de la presente invención es proporcionar suplementos para animales/aves de corral que contienen complejos mixtos de aminoácidos que toman ventaja del uso de dos vías de transporte de aminoácidos diferentes para proporcionar biodisponibilidad tanto al aminoácido como al elemento asociado, metal.

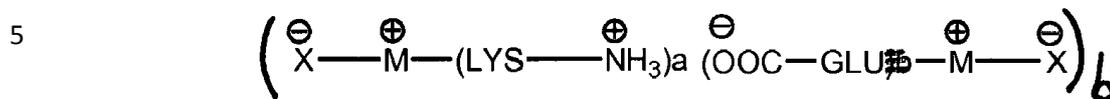
55 El método y medios para lograr estos, así como otros objetivos de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción que sigue.

Resumen de la invención

60 Un complejo salino mixto de aminoácido metal de la mezcla de aminoácidos, lisina y ácido glutámico asociado con metales traza seleccionados del grupo que consiste en hierro, manganeso, cobre y zinc para proporcionar fuentes altamente biodisponibles de hierro, manganeso, cobre y zinc así como para tomar ventaja de las diferentes vías de transporte de aminoácidos lisina y ácido glutámico

Descripción detallada de las modalidades preferidas

Los complejos salinos mixtos de aminoácido metal de la presente invención tienen la fórmula:



10 en donde M es un ión metálico seleccionado del grupo que consiste en hierro, manganeso, cobre y zinc, (a) y (b) son números seleccionados de modo que la relación de LYS: GLU está dentro del intervalo de 40:60 a 60:40, y X es un anión seleccionado para equilibrar la carga de iones metálicos. Como se aprecia a partir de la fórmula anterior, M representa el metal traza y M se puede seleccionar de entre el grupo de hierro, manganeso, cobre y zinc. Preferentemente, los iones metálicos individuales pero también iones metálicos que podrían ser mezclados, es decir, uno que representa M es decir hierro y el otro M que representa dicho cobre o zinc. La lisina se representa por [LYS] y el ácido glutámico ácido amino se representa por (GLU). Las (a) y (b) representan fracciones de 0,4 a 0,6 y (a) + (b) es igual a 1,00 de manera que la relación de lisina: ácido glutámico está dentro de la relación de 40:60 a 60:40. Preferentemente (a) y (b) son iguales y es 0,5. Dicho de otra manera, (a) representa el porcentaje de lisina y (b) representa el porcentaje de ácido glutámico en la cantidad total de aminoácido mixto.

X representa la selección de aniones para equilibrar el ion de metal y se puede seleccionar del grupo que consiste en hidroxilo, haluros, sulfatos, fosfatos y acetato. Preferentemente X es un haluro, más preferentemente X es cloruro.

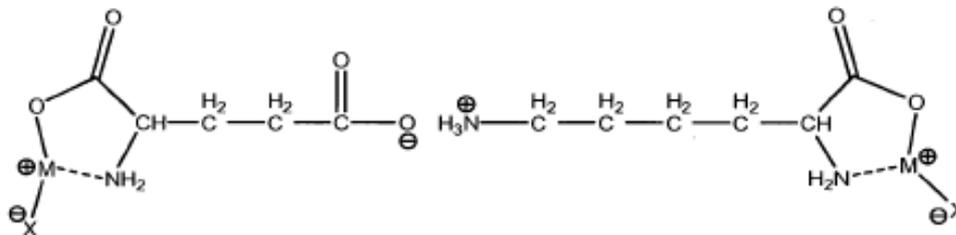
25 Los productos se pueden utilizar en una forma libre de vehículo o con un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen calcio, hidrógeno-fosfato, carbonato de calcio, sílice, mazorcas de maíz molido y azúcar en polvo o mezclas de cualquiera de los anteriores..

30 Como pauta general para los complejos mixtos de aminoácidos de hierro, zinc, manganeso y cobre, el intervalo general de las cantidades de alimento debe estar dentro de las siguientes pautas:

- 1) Los aminoácidos mixtos de zinc pueden ser suministrados a una proporción de 155 a 1.800 ppm del complejo mixto de aminoácido zinc equivalente a 30 a 360 ppm de zinc dependiendo de la especie animal. El nivel preferido es 200-1500 ppm de aminoácido mixto de zinc.
- 2) Los aminoácidos mixtos de manganeso pueden ser suministrados a una proporción de 25-900 ppm del complejo de aminoácidos mixtos de manganeso equivalente a 5-180 ppm de manganeso dependiendo de la especie animal. El nivel preferido es 50-250 ppm de aminoácidos mixtos de manganeso.
- 3) Los aminoácidos mixtos de cobre pueden ser suministrados en una proporción de 25-250 ppm del complejo de aminoácidos mixtos de cobre equivalente a 5-50 ppm de cobre dependiendo de la especie animal. El nivel preferido es 50-125 ppm de aminoácidos mixtos de cobre.
- 4) Los aminoácidos mixtos de hierro pueden ser suministrados en una proporción de 50- 3.500 ppm del complejo de aminoácidos mixtos de hierro equivalente a 10-700 ppm de hierro, dependiendo de las especies animales. El nivel preferido es 500-3000 ppm aminoácidos mixtos de hierro.

45 La fabricación y manipulación de aditivos alimenticios es una consideración importante para su utilización. Hay numerosas ventajas de procesamiento para preparar complejos que permanecen indefinidamente solubles. También hay patentes sobre soluciones estables de aminoácidos que se componen de lisina, glicina, leucina, etc. El mecanismo exacto para la utilidad de los minerales aminoácidos orgánicos traza nunca han sido completamente dilucidado, pero hay fuertes evidencias de que se absorben a través del sistema de transporte de aminoácidos. Como tal, se ha especulado que hay ventajas de tener más de 1 aminoácido como ligando para utilizar más de una vía de transporte. La metionina es un aminoácido no muy soluble y con el tiempo en solución se precipitará como metionina libre, independientemente de otros aminoácidos en la composición. La lisina y la glicina son conocidos por ser solubles en agua y así las mezclas de ellos en cualquier proporción también serían solubles en agua. La glicina es también un aminoácido aquiral y existe evidencia significativa de que es uno de los aminoácidos de menos adsorción. Esto sería una limitación para utilizar sólo glicina. Esta patente describe una situación que tiene en cuenta todos estos criterios para los aminoácidos comúnmente disponibles (costo, fabricación, estabilidad en agua y adsorción) y ha encontrado un nicho donde todo se puede lograr.. Una combinación de ácido glutámico con lisina permite una forma estable del mineral orgánico aminoácido traza que no se puede obtener mediante el ácido glutámico solo. Combina un aminoácido aniónico y un aminoácido catiónico que tienen diferentes proteínas de transporte. Es estable, relativamente de bajo costo, permite una mezcla de aminoácidos y es fácilmente procesable. Se puede utilizar como una solución estable o seca sin el problema de la precipitación. La amina y ácido colgantes a partir de cada uno de los componentes permite una sal que mantiene ambos componentes en solución.

Los complejos salinos metálicos preferidos de aminoácidos mixtos son en proporciones 1 a 1 de lisina y ácido glutámico para proporcionar un complejo de la fórmula siguiente:



M y X son como se describió previamente.

El proceso de formación de estos aminoácidos mixtos es sencillo. Los complejos de aminoácidos mixtos se forman disolviendo primero los aminoácidos en agua. Las fuentes de los aminoácidos son clorhidrato de lisina y glutamato monosódico. Los equivalentes molares apropiados se disuelven ambos en agua a aproximadamente 40% de sólidos. Después, 1 equivalente molar de la sal de metal basado en el total de aminoácidos, como cloruro o sulfato, se añade a esta mezcla. Aunque son posibles otras fuentes del mineral. La sal del metal se añade con suficiente agua adicional para dar un contenido de sólidos finales de aproximadamente 50%. La mezcla se calienta después hasta aproximadamente 50 ° C durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente y luego se elimina el agua. Para lotes a escala de laboratorio se elimina el agua por evaporación rotatoria o el secado en moldes metálicas y para lotes de producción a través de un secador por pulverización. Varios ejemplos de estos tipos de complejos han sido preparados.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar adicionalmente, pero no limitar, el proceso del producto y la composición de suplemento nutricional de la presente invención.

Ejemplo típico (3 a partir de Tabla):

En un matraz de 250 ml Erlenmeyer se añadió 100 ml de agua. A este se añadieron 20,7 gr de HCl lisina (0,113 moles) y 21,2 gr de MSG (0,113 moles) y se disolvieron. A esta solución se añadieron 38,66 g de CuCl₂ dihidrato (0,226 moles) y 35 ml adicionales de agua. La mezcla se calienta y se agita y luego se coloca en un molde metálico para el secado.

La siguiente tabla muestra ejemplos adicionales, todos desarrollados en condiciones similares o idénticos al Ejemplo típico anterior.

TABLA DE EJEMPLOS

Ejemplo	% Molar de aminoácido		Metal	Comentarios
	Lisina	Ácido glutámico		
1	50	50	ZnCl ₂	solución estable
2	50	50	ZnSO ₄	solución estable
3	50	50	CuCl ₂	solución estable
4	50	50	CuSO ₄	solución estable
5	50	50	MnSO ₄	solución estable
6	50	50	FeCl ₂	solución estable
7	50	50	FeSO ₄	solución estable
8	40	60	CuSO ₄	solución estable
9	40	60	MnSO ₄	solución estable
10	60	40	ZnCl ₂	solución estable
11	55	45	FeCl ₂	solución estable

ES 2 543 558 T3

C1	30	70	ZnCl ₂	ptdo formado
C2	30	70	CuCl ₂	ptdo formado
C3	0	100	ZnCl ₂	ptdo formado
C4	0	100	FeCl ₂	ptdo formado
C5	0	100	MnSO ₄	ptdo formado

5

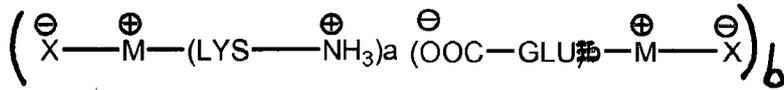
10

Los ejemplos comparativos (C1-C5) son diferentes de las proporciones reivindicadas e ilustran que los complejos de cinc y cobre precipitan inmediatamente. El Fe y el Mn forman un precipitado con el tiempo. Esto demuestra la necesidad de que se mantengan las proporciones reivindicadas para lograr los resultados de estabilidad del solicitante.

15

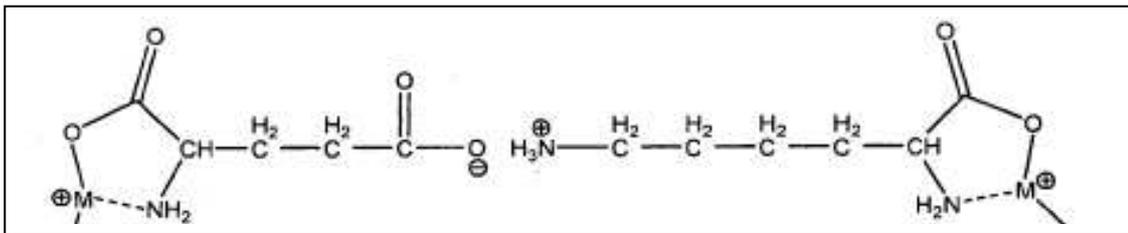
REIVINDICACIONES

1. Un complejo salino de aminoácido metal mixto de los fragmentos mixtos de aminoácidos lisina (LYS) y ácido glutámico (Glu) de la fórmula:



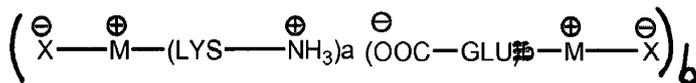
en donde M es un ión metálico seleccionado del grupo que consiste en hierro, manganeso, cobre y zinc, (a) y (b) son números seleccionados de modo que la relación de LYS: GLU está dentro del intervalo de 40:60 a 60:40, y X es un anión seleccionado para equilibrar la carga de iones metálicos.

2. Los aminoácidos mixtos de la reivindicación 1 en donde X es un anión seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, haluros, sulfatos, fosfatos y acetato.
3. Los aminoácidos mixtos de la reivindicación 1 en donde los números (a) y (b) son iguales y son 0,5.
4. El complejo aminoácido sal metálica mixto 1:1 de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula:



en donde M se selecciona del grupo que consiste en hierro, manganeso, cobre y zinc, y x se selecciona del grupo de hidroxilo, haluros, sulfatos, fosfatos y acetato.

5. Una composición de suplemento nutricional para animales que comprende un portador de alimentación para animales y una cantidad efectiva de suplemento nutricional de un complejo aminoácido sal metálica mixto de fragmentos de lisina (LYS) y ácido glutámico (GLU) de la fórmula:



en donde M es un ión metálico seleccionado del grupo que consiste en hierro, manganeso, cobre y zinc, (a) y (b) son números seleccionados de modo que la relación de LYS: GLU está dentro del intervalo de 40:60 a 60:40, y X es un anión seleccionado para equilibrar la carga de iones metálicos.