

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 506**

51 Int. Cl.:

A23K 20/142 (2006.01)

A23K 20/20 (2006.01)

A23K 50/10 (2006.01)

A23K 50/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2012 PCT/US2012/026246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12118688**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012 E 12709418 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2680710**

54 Título: **Moléculas de yodo biodisponibles mejoradas**

30 Prioridad:

01.03.2011 US 201113037716

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

26.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

STARK, PETER A.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 651 506 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

Moléculas de yodo biodisponibles mejoradas

5 Esta invención se refiere a la suplementación de las dietas de ganado y aves de corral con yodo en una manera biodisponible mejorada, es decir el yodo está más disponible al animal que cuando se utilizan fuentes convencionales de yodo, tal como yodato de calcio. El compuesto suplementario son complejos de yoduro de metal de alfa aminoácidos.

10 Se sabe bien que los animales domesticados (ganado y aves de corral) tienen la necesidad de suplementos de metales o minerales biodisponibles, aminoácidos esenciales y también tienen la necesidad de yodo para la saludable nutrición del animal.

15 El yodo es un componente clave de las hormonas producidas por la glándula tiroides. La tiroides es responsable del crecimiento, desarrollo del cerebro y la velocidad a la cual los animales queman energía. Dos de las fuentes más comunes de yodo utilizadas en la nutrición animal y por lo tanto utilizadas en suplementar las dietas de animal son yodato de calcio ($CaIO_3$), y diyodhidrato de etilendiamina (EDDI). Una prueba de la eficiencia de la metabolización efectiva de la fuente de yodo por un animal es medir los niveles de yodo en el suero sanguíneo después de la ingesta del material nutriente.

20 En la industria alimenticia animal se conoce que la insuficiente disponibilidad de yodo al animal puede dar por resultado condiciones tales como bocios, falla reproductiva, crías débiles, rendimiento de leche reducido, mastitis, respiración anormal, tasa de crecimiento reducida e incluso crías sin pelo. Los síntomas de toxicidad tradicionales de yodo en animales son anorexia, salivación en exceso, descarga nasal u ocular, aborto, neumonía y deformidades óseas/de tendones. Adicionalmente, se sabe que la alimentación excesiva con diyodhidrato de etilendiamina (EDDI) interfiere con el metabolismo de la Vitamina A. La alta dieta de nitrato, tiocianato, glucosinolato, perclorato de calcio, rubidio y cobalto interfiere con el metabolismo de yodo y puede incrementar los requerimientos de yodo. El hierro metálico para uso en nutrientes reduce la toxicidad del yodo, pero también puede incrementar la necesidad de requerimientos de yodo.

30 Por lo tanto, se puede observar que las fuentes de yodo ahora utilizadas convencionales en la alimentación animal, tales como sales de yodo inorgánicas o sales de amina todas tienen problemas únicos. Por lo tanto subsiste una necesidad continua para el desarrollo de fuentes de yodo únicas que proporcionen mejor disponibilidad al animal, es decir, niveles de suero en la sangre más altos sin simplemente agregar más yodo. El objetivo primario de la presente invención es cumplir esta necesidad al proporcionar complejos metálicos de oligoelementos orgánicos de yodo, particularmente con complejos metálicos de aminoácido, y más particularmente con aminoácidos de origen natural y/o complejos metálicos de aminoácidos esenciales.

40 La lisina es un aminoácido esencial en la dieta de los mamíferos. Es decir, la lisina no se puede sintetizar por los mamíferos a una velocidad adecuada para cumplir los requerimientos metabólicos y de esta manera debe ser suministrada en la dieta. El maíz es notoriamente bajo en lisina, y si se utiliza para los animales en una sola ración de grano requiere suplementación de lisina tanto para mantener la salud del animal como para lograr el crecimiento económico del animal. Las moléculas de lisina protegidas son un asunto de propiedad común de las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7,704,521 y 7,846,471. Como se explica adelante, los compuestos de la presente invención proporcionan biodisponibilidad mejorada de yodo al proporcionar dos iones de yodo por molécula y son aquellos elaborados a partir de lisina que reacciona con un compuesto tal como zinc para hacer diyoduro de zinc de lisina (estructura I, adelante).

50 El método para lograr el objetivo primario anterior así como otros será evidente a partir de la descripción detallada de la invención. Se entiende que la invención no se limita por su objetivo primario y que también se alcanzan otras ventajas de la invención tales como eficiencia de síntesis, menor costo de yodo, mejora de yodo en el nivel de suero en la sangre, es decir, biodisponibilidad y efectividad de costo de la suplementación nutricional. El documento US2281612 divulga un compuesto de yodo y un método para producir el mismo. El método incluye la etapa de producir una solución acuosa soluble en agua que puede contener yodo libre en solución. El método consiste en hacer reaccionar yodo con ácido aminoacético en presencia de hierro y en presencia de agua.

55 El documento US2003/171598 divulga un complejo de aminoácido yodado que se puede utilizar como un pienso o aditivo alimentario. También divulga un método para la producción del complejo que comprende abrir el anillo de complejo interno del aminoácido mediante catálisis ácida y permitir que el aminoácido se combine con una molécula de yodo para formar un complejo de yodo aminocarboxílico de aminoácido.

60 Resumen de la invención

Se preparan y se utilizan diyoduros de lisina metálicos que tiene una unidad estructura de yodo asociada con el átomo de metal y el segundo asociado con la sal de amina para proporcionar suplementación mejorada de yodo biodisponible para los animales (ganado y aves de corral) con aumento de los niveles de yodo en suero sanguíneo resultantes.

65 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

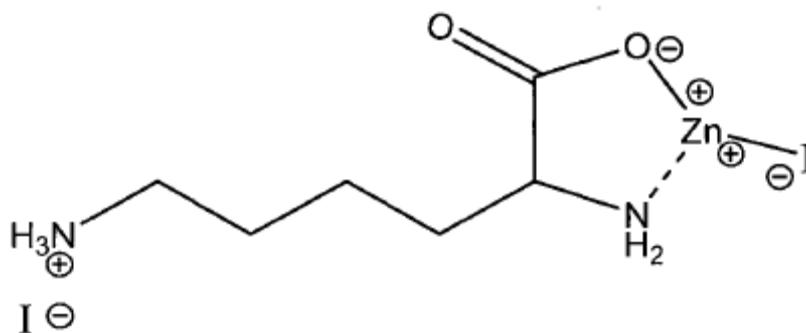
En el animal rumiante, el alimento ingerido pasa primero por el rumen donde se descompone parcialmente mediante fermentación bacteriana. Durante la fermentación del rumen, los microbios del rumen utilizan nitrógeno a partir de compuestos de nitrógeno que se han degradado para formar proteína microbiana. Las fuentes de nitrógeno para los microbios del rumen incluyen proteína degradable del rumen y péptidos, aminoácidos libres y urea. La proteína microbiana y la proteína de alimentación no degradada pasan al abomaso y al intestino delgado donde las enzimas de ácido clorhídrico y de mamíferos degradan la proteína microbiana y la proteína de alimentación no degradada en aminoácidos libres y péptidos cortos. Los aminoácidos y péptidos cortos son absorbidos en el intestino, y los animales rumiantes utilizan los aminoácidos para la síntesis de proteína para conservar la vida, crecer, reproducirse y producir leche.

De los veinte o más aminoácidos utilizados por el animal para sintetizar proteínas, nueve se consideran esenciales. Ejemplos de aminoácidos esenciales incluyen leucina, isoleucina, valina, metionina, treonina, lisina, histidina, fenilalanina y triptófano. Los aminoácidos esenciales son aquellos aminoácidos que se requieren en cantidades superiores a las cantidades producidas por el animal, y deben ser suministrados por la proteína microbiana o proteína no degradada del rumen. Los aminoácidos suministrados en exceso son degradados por el animal y se excretan en forma de urea. El proceso de síntesis de urea a partir de amoníaco es un proceso que requiere entrada de energía del animal. Si no se proporcionan ciertos aminoácidos esenciales en cantidades adecuadas, el animal se limitará de la cantidad y tipos de proteínas que puede producir, limitando de esta manera el rendimiento del animal. El suministro de cantidades adecuadas de aminoácidos esenciales, por lo tanto maximiza el rendimiento del animal al tiempo mientras que mejora la eficiencia de utilización de la energía por el animal.

La lisina y metionina son dos de los dos aminoácidos esenciales limitantes principales cuando se cargan en raciones a base de maíz. Los resultados de los estudios también indican que el contenido de proteína de leche es la más sensible de las variables de producción (rendimiento de leche, leche corregida en grasa, proteína de leche, grasa de leche, y contenido de grasa de leche y proteína) a alteraciones en el contenido de aminoácidos de la digesta duodenal. Los investigadores han determinado, mediante infusión de cantidades incrementales de los aminoácidos limitantes en el duodeno de vacas lecheras lactantes, que la contribución requerida de lisina y metionina para el total de aminoácidos esenciales en la digesta duodenal para contenido aproximado de proteína de leche máxima de 15% y 5.2%, respectivamente.

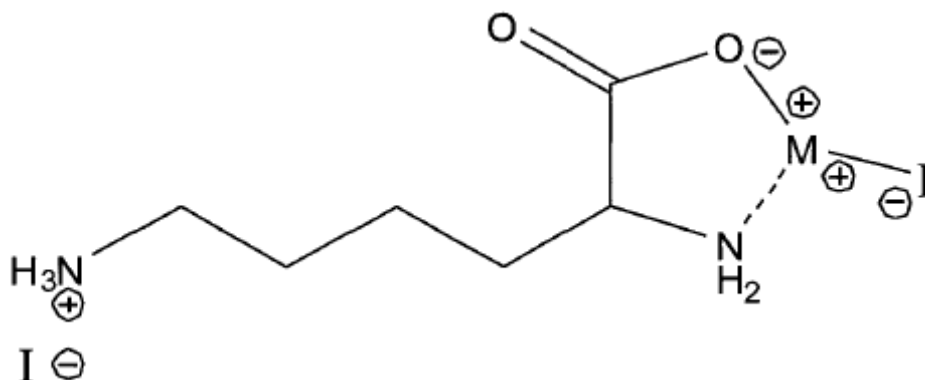
La presente invención se refiere a ciertos complejos de yodo que proporcionan al animal (ganado o aves de corral) suplementación que proporciona tanto la oportunidad de suplementación de aminoácidos esenciales, suplementación de yodo, y también proporciona un oligoelemento. En el conocimiento presente del Solicitante, no han existido compuestos que en el pasado hayan proporcionado todas estas suplementaciones en el mismo compuesto. Esto es importante porque muchas veces el espacio en una mezcla de alimentación animal es un problema; y esta invención cumple tres requisitos nutricionales con una molécula, con un resultado neto de una mayor biodisponibilidad del yodo en el suero sanguíneo en comparación con las fuentes normales de yodo, tales como EDDI y yodato de calcio.

El aminoácido para uso en la presente invención es lisina para proporcionar compuestos tales como diyoduro de lisina zinc de la fórmula:



(Estructura I)

Como se puede ver en la Estructura I, se proporciona el yodo en este compuesto en dos fuentes; primero, en asociación con el átomo de zinc y en segundo lugar en la forma de sal de amina de yodo. Por lo tanto existe, una oportunidad de "doble mejora" con este compuesto. Para decirlo de otra manera, la estructura tiene tanto yodo sal de amina como una sal metálica con yodo. La Estructura I para los diyoduros de lisina se puede generalizar sustituyendo el átomo de zinc con M que representa el ión metálico. Para la presente invención, los iones metálicos adecuados pueden ser de manganeso y hierro en el caso de la fórmula generalizada sería:



(Fórmula generalizada para sales de lisina de diyoduro metálico - Estructura II)

5 M puede ser zinc, manganeso o hierro.

El proceso de preparación de sales de yoduro metálicas de aminoácido es sencillo, simplemente mezclando cantidades equimolares en un medio acuoso del aminoácido y la fuente del ión metálico, por ejemplo, su zinc, yoduro de zinc. Se agita y se calienta durante un tiempo suficiente para permitir que se produzca la reacción, preferiblemente alrededor de 100°C durante 30-40 minutos. Esto es seguido al enfriar a temperatura ambiente, al secar para dejar un sólido que, si no es un polvo se muele para producir un material en polvo. Se puede secar mediante pulverización o secado de evaporación rotativa, etc. Una de las eficiencias que proporcionan la eficacia de coste es la metodología simple para la preparación.

15 Los compuestos preparados como anteriormente, y especialmente aquellos enumerados como preferidos, son fácilmente procesables. Se pueden vender puros como un aditivo que se completa o se pueden mezclar con portadores para mejorar el empaque, procesamiento, y sabor. Los portadores preferidos son, por ejemplo, azúcar en polvo que mejora significativamente el sabor para los rumiantes que ingieren lo mismo.

20 Los compuestos también se pueden utilizar como una parte de la suplementación de oligoelementos general para el animal.

Aunque se prefiere que los compuestos de la presente invención se puedan agregar sin portadores adicionales o material de relleno, como saborizantes hasta ahora mencionadas se puedan utilizar como o con el portador. Si se emplean portadores, el portador puede ser un portador adecuado tal como soluble de fermentación de destiladores, cereales forrajeros, harina de mazorca de maíz, suero, u otros materiales de portadores celulósicos. También se pueden agregar al mismo tiempo o con otras preparaciones de oligoelementos.

30 La cantidad de suplemento agregado a la ración de alimento por supuesto, variará, dependiendo de si se está utilizando las composiciones puras o la composición con un portador. Básicamente, el suplemento simplemente se mezclará con la ración de alimento, como se vende.

35 Generalmente, los compuestos se deben agregar a un nivel para proporcionar suficiente yodo esencial para los niveles de rendimiento animales y las necesidades nutricionales diarias, es decir, dentro del rango de aproximadamente 25 mg/cabeza/día a aproximadamente 50 miligramos por animal por día para el nivel de rendimiento y 5-10 mg/día para el nivel de nutrición. Por lo tanto, el rango total de adición es de 5 mg a 50 mg por cabeza por día, dependiendo del objetivo.

40 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar adicionalmente, pero no limitar de los compuestos de la invención y la manera de mostrar su uso para la mejora efectiva de suplementación de yodo en el ganado o las aves de corral a nivel del suero sanguíneo,

El alcance de la presente invención es definido por las reivindicaciones.

45 Ejemplo I

Síntesis de diyoduro de zinc lisina (Estructura I)

50 La lisina (4.24 gr, 0.029 moles) se disolvió en agua (200 mL). Se agregó a esta solución ZnI₂ (9.26 gr, 0.29 moles). Esta mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante 35 minutos. Esta solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y la solución resultante se secó mediante evaporación rotatoria dando como resultado un sólido de color blanco apagado. El material se analizó el contenido de zinc y el contenido de yodo. Porcentaje Zinc 12.8% y porcentaje de yodo 50.5.

Ejemplo II

(Síntesis de diioduro de hierro lisina)

5 La lisina (4.76 gr, 0.0326 moles) se disolvió en agua (100 mL). A esta solución se agregó FeI₂ (10.1 gr, 0.0326 moles). Esta mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante 35 minutos. Esta solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y la solución resultante se secó mediante evaporación rotatoria dando como resultado un sólido de color marrón. El material se analizó el contenido de hierro y el contenido de yodo. Porcentaje de hierro 11.7% y porcentaje de yodo 53.4%.

10 Ejemplo III

(Síntesis de diioduro de manganeso lisina)

15 La lisina (4.7 gr, 0.0323 moles) se disolvió en agua (100 ml). A esta solución se agregó MnI₂ (10.1 gr, 0.0323 moles). Esta mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante 35 minutos. Esta solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y la solución resultante se secó mediante evaporación rotatoria dando como resultado un sólido de color blanco apagado. El material se analizó para contenido de zinc y contenido de yodo. Porcentaje de manganeso 11.6% y porcentaje 52.1%.

20 Ejemplo IV

Este ejemplo ilustra los niveles de yodo en suero sanguíneo mejorados, lo que demuestra la superioridad sobre las fuentes convencionales.

25 EDDI = diiodhidrato de etilendiamina

CaIO₃ = yodato de calcio

30 Vacas para producción de carne preñadas Angus Simmental, no lactantes, con un peso entre 1200 y 1700 lbs se asignaron a un estudio con un diseño de bloques completamente al azar para determinar el efecto de compuestos de yodo novedosos sobre la concentración de yodo en suero en comparación con EDDI y CaIO₃. Las vacas fueron bloqueadas en el peso corporal a los 7 días antes del inicio del ensayo. Las vacas se alimentaron con un bolo que contiene 60 mg de yodo de las diversas fuentes desde el día 0 hasta el día 10. Se midió y se reportó yodo en el suero sanguíneo como un promedio de 2-14 días y como un valor pico en el día 10. Los compuestos 1 y 2 mostraron mayores niveles de yodo en sangre que CaIO₃ o EDDI.

60 mg de Yodo/día durante 10 días

Tratamiento	Nivel de yodo en suero promedio (día 2 -día 14)	Día 10 (último día de tratamiento)
Sin yodo	35	34
EDDI	141	274
CaIO ₃	148	290
Estructura I	184	380
Estructura II	173	348

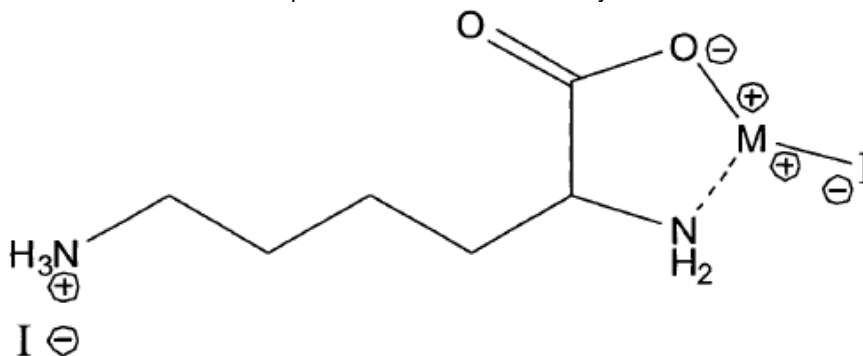
Resultados similares se logran si el metal es manganeso o hierro.

REIVINDICACIONES

1. Un suplemento nutricional para uso en un método para mejorar la biodisponibilidad de yodo en ganado y aves de corral a partir de fuentes nutrientes de yodo, que comprenden:

5

alimentar animales una cantidad efectiva de suplemento nutricional de un diyodo de lisina metálico de la fórmula:



en la que M es un ión metálico seleccionado del grupo que consiste de zinc, manganeso, y hierro.

10

2. El método de la reivindicación 1 en el que la cantidad efectiva que complementa la dieta es una cantidad suficiente para proporcionar un nivel de aproximadamente 5 miligramos por cabeza por día a aproximadamente 50 miligramos de yodo por cabeza por día.

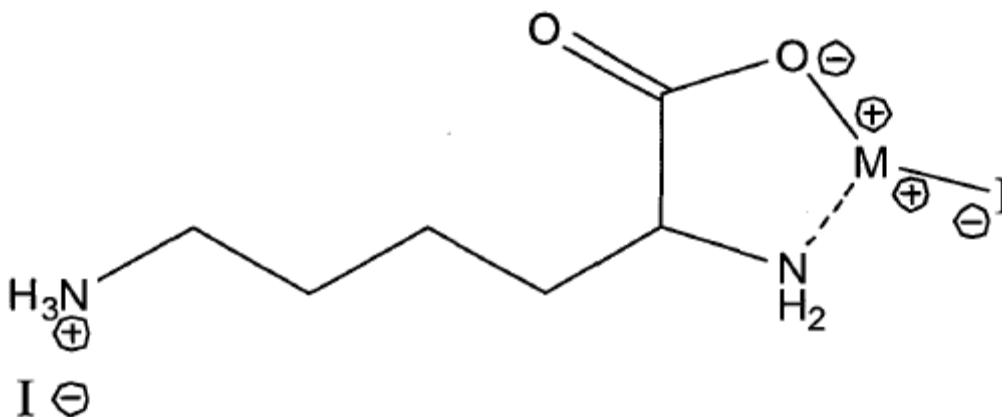
15

3. El método de la reivindicación 1 en el que el suplemento se agrega en conjunto con portadores no tóxicos.

4. El método de la reivindicación 3 en el que los portadores no tóxicos se seleccionan del grupo que consiste de azúcares, solubles de fermentación, granos de alimentación, harina de mazorca, suero, y otros materiales portadores celulósicos.

20

5. El compuesto de diyodo de lisina metálico de la fórmula:



en el que M es un ión metálico seleccionado del grupo que consiste de zinc, manganeso y hierro.

25

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que M es zinc.

7. El compuesto de la reivindicación 5 en el que M es manganeso.

30

8. El compuesto de la reivindicación 5 en el que M es hierro.