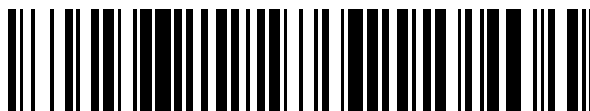


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 346**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)  
**A23K 40/30** (2006.01)  
**A23K 40/35** (2006.01)  
**A23K 20/158** (2006.01)  
**A23K 20/22** (2006.01)  
**A23K 50/10** (2006.01)  
**A23K 50/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2011 PCT/US2011/061021**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12068270**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2011 E 11841864 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 2640361**

54 Título: **Aditivo alimentario para ganado de metabisulfito de sodio con recubrimiento entérico para destoxificación de vomitoxina**

30 Prioridad:

**16.11.2010 US 414238 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.03.2020**

73 Titular/es:

**PROVIMI NORTH AMERICA INC. (100.0%)  
10 Collective Way P.O. Box 69  
Brookville, OH 45309, US**

72 Inventor/es:

**COOK, DOUGLAS, R. y  
ADAMS, KEITH**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 751 346 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**

Aditivo alimentario para ganado de metabisulfito de sodio con recubrimiento entérico para destoxificación de vomitoxina

5 Antecedentes de la invención

10 La vomitoxina (desoxinivalenol o DON) es una micotoxina de tricoteceno producida por mohos del género *Fusarium* que aparecen en granos de cereales destinados al consumo por el ganado. Según se ha documentado, la contaminación de los granos con vomitoxina tiene efectos tóxicos en muchas especies, que incluyen cerdos que parecen ser los más sensibles de todas las especies analizadas. Unos niveles de vomitoxina tan bajos como de 0,6 a 2,0 ppm en el pienso completo causan una reducción en la ingesta de alimento y en la tasa de crecimiento. Niveles más altos, por encima de 5 ppm, pueden tener como resultado un rechazo total del alimento, vómitos, inmunosupresión y lesiones gastrointestinales.

15 Se ha demostrado que el metabisulfito de sodio ( $\text{NaS}_2\text{O}_5$ ) y el bisulfito de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ) destruyen la vomitoxina en los granos procesados. El grado de destrucción depende del calor, nivel de humedad y tiempo. Se ha probado la administración de metabisulfito de sodio a cerdos en un estudio de toxicología (*The Toxicity of Sulphite. II. Short and Long-Term Feeding Studies in Pigs.* H.P. Til, V.J. Feron, A.P. De Groot and P. Van Der Wal. *Fd Cosmet. Toxicol.* Vol. 10, p. 463-473. Pergamon Press 1972. Printed in Great Britain.) y se puede lograr sin efectos tóxicos en niveles de hasta el 0,35 % de la dieta, el nivel "sin efecto" establecido en el estudio. En vista de la toxicidad de la vomitoxina y la toxicidad del metabisulfito de sodio por encima del 0,35 % en peso en dietas para cerdos, existe la necesidad de un suplemento para ganado que tenga un nivel no tóxico de metabisulfito de sodio que sea efectivo para reducir los efectos tóxicos de la vomitoxina.

20 AWAD ET AL.: "Decontamination and detoxification strategies for the *Fusarium* mycotoxin deoxynivalenol in animal feed and the effectiveness or microbial biodegradation", *FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS*, vol. 27. N.º 4, Marzo de 2010 (2010-03), páginas 1-28, XP055136450 desvela el uso de metabisulfito de sodio y bisulfito de sodio para mitigar los efectos tóxicos de la vomitoxina en animales.

25 Sumario de la invención

30 La presente invención incorpora el descubrimiento de que el intestino delgado o porciones equivalentes de pH más alto del tracto gastrointestinal proporcionan un entorno más ideal que el estómago monogástrico o entornos similares para destruir la vomitoxina con metabisulfito de sodio. Sin desear quedar ligado por teoría particular alguna, se cree que el agente se une y evita la adsorción de la toxina. Por consiguiente, la presente invención proporciona un producto y un método para suministrar metabisulfito de sodio al tracto gastrointestinal inferior a modo de antídoto para la ingestión de vomitoxina por un mamífero.

35 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de presente invención, se proporciona un suplemento alimentario para ganado en el que una partícula central que contiene metabisulfito de sodio y al menos un aglutinante se reviste con un recubrimiento entérico, en donde el grosor y la composición del recubrimiento protegen el metabisulfito de sodio de la descomposición en dióxido de azufre en el ambiente ácido acuoso del estómago. De acuerdo con una realización, el aglutinante es un aglutinante de gránulos, un aglutinante de almidón o un aglutinante de fibra.

40 De acuerdo con una realización, el aglutinante es un aglutinante soluble en agua seleccionado de almidón, caseinato de sodio, gelatina, proteína de soja, melaza, lactosa, dextrina, sal de carboximetilcelulosa, alginatos, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sal de almidón y ácido glicólico, polimetacrilatos, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona. De acuerdo con otra realización, el aglutinante es un aglutinante hidrófobo seleccionado de ceras naturales, goma laca, colofonia, cera de abeja, cera de parafina, cetanol, ácidos grasos superiores, ácido esteárico, sales metálicas de ácido esteárico, grasas animales, aceites animales, grasas vegetales, aceites vegetales, aceite de palma, grasas animales hidrogenadas, aceites animales hidrogenados, grasas vegetales hidrogenadas, aceites vegetales hidrogenados; tensioactivos no iónicos, monoestearato de glicerina; resinas semisintéticas, sustancias sintéticas de alto peso molecular, acetil celulosa, acetato de polivinilo, goma de éster y resina de cumarona.

45 En una realización, el recubrimiento entérico es un aceite vegetal altamente hidrogenado seleccionado de semillas de algodón, maíz, cacahuete, soja, palma, semilla de palma, babasú, girasol, cártamo y combinaciones o dos o más de los mismos. En otra realización, el aceite vegetal altamente hidrogenado es aceite de soja.

50 En otra realización más, el recubrimiento entérico incluye además:

- (a) uno o más componentes de cera seleccionados de cera de parafina, cera de petróleo, cetanol, cera mineral, ozoquerita, ceresina, cera de Utah, cera montana, cera vegetal, cera de salvado de arroz, cera de ricino, cera de carnauba, cera japonesa, cera de arrayán, cera de lino, colofonia, cera de insectos, cera de abeja, cera china, goma laca y gomas; y/o
- (b) uno o más glicéridos seleccionados de monoglicéridos, diglicéridos y mezclas de los mismos, extraídos de

aceites vegetales seleccionados de semillas de algodón, maíz, cacahuete, soja, palma, semilla de palma, babasú, girasol, cártamo y combinaciones de dos o más de los mismos; y/o  
(c) uno o más ingredientes adicionales seleccionados de aceite mineral, glicerina, lecitina, gomas y alginatos.

5 En una realización, dicho uno más componentes de cera incluyen cera de abejas. En otra realización, dicho uno más glicéridos tienen entre 10 y 22 átomos de carbono.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método no terapéutico para administrar metabisulfito de sodio al tracto gastrointestinal inferior de un animal mediante la administración al animal del  
10 suplemento alimentario para ganado de la presente invención. Además, se desvela el suplemento alimentario para ganado de la presente invención para su uso en la mitigación de los efectos tóxicos de la vomitoxina en un animal. Los efectos tóxicos incluyen al menos uno seleccionado de la reducción en la ingesta de alimento, reducción en la tasa de crecimiento, rechazo de alimento, vómitos, inmunosupresión y lesiones gastrointestinales. En una  
15 realización, el animal se selecciona de ganado lechero y vacuno, pollos de engorde y gallinas ponedoras, patos, cabras, cerdos, ovejas y pavos.

Se puede obtener fácilmente una apreciación más completa de la invención y muchas otras ventajas previstas haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones y reivindicaciones preferidas, que desvelan los principios de la invención y los mejores modos que se contemplan actualmente para llevarlos a cabo.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un suplemento alimentario para ganado para reducir los efectos tóxicos de la vomitoxina en el ganado. Como se usa en el presente documento, el término "ganado" incluye, pero sin limitarse a,  
25 ganado lechero y vacuno, pollos de engorde y gallinas ponedoras, patos, cabras, cerdos, ovejas y pavos. El suplemento incluye una partícula central que incluye metabisulfito de sodio y al menos un aglutinante; y un recubrimiento entérico que recubre la partícula central.

El o los aglutinantes pueden incluir cualquier aglutinante de gránulos, aglutinante de almidón, aglutinante de fibra o cualquier aglutinante similar conocido en la técnica. Por ejemplo, el aglutinante puede ser cualquier tipo de  
30 aglutinante soluble en agua que incluye, pero sin limitarse a, almidón, caseinato de sodio, gelatina, proteína de soja, melaza, lactosa, dextrina, sal de carboximetilcelulosa, alginatos, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sal de ácido glicólico de almidón y sustancias sintéticas de alto peso molecular tales como polimetacrilatos, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona.

Como alternativa, el aglutinante puede estar compuesto por cualquier tipo de aglutinante hidrófobo que incluye, pero sin limitarse a, ceras naturales tales como goma laca, colofonia, cera de abejas y cera de parafina; cetanol, ácidos grasos superiores tales como ácido esteárico y sales metálicas de los mismos; materiales asociados con grasas y aceites, tales como grasas animales y vegetales, por ejemplo, aceite de palma y grasas y aceites animales y  
40 vegetales hidrogenados; tensioactivos no iónicos tales como monoestearato de glicerina; y resinas semisintéticas y sustancias sintéticas de alto peso molecular tales como acetil celulosa, acetato de polivinilo, goma de éster y resina de cumarona. Con este fin, la composición del aglutinante no necesariamente limita la presente invención y puede usarse cualquier aglutinante conocido en la técnica.

El metabisulfito de sodio se descompondrá rápidamente en condiciones ácidas acuosas (por ejemplo, estómago monogástrico) para formar bisulfito de sodio y dióxido de azufre. El bisulfito de sodio se descompondrá posteriormente en óxido de sodio y dióxido de azufre. Cuando se administra a un animal, poco o nada de metabisulfito permanecerá intacto cuando el estómago se vacíe en el intestino delgado, y el dióxido de azufre produce efectos deletéreos. De esta manera, cualquier acción del metabisulfito de sodio sobre la vomitoxina cuando se administra a un mamífero tiene lugar en el estómago.

Para administrar metabisulfito de sodio intacto a un área del tracto gastrointestinal inferior tal como el intestino delgado, se utiliza un recubrimiento entérico. El recubrimiento protege al metabisulfito de sodio de la exposición a un ambiente ácido acuoso y, por lo tanto, de la descomposición en el estómago o en entornos similares donde el metabisulfito de sodio se descompone formando dióxido de azufre. El recubrimiento se retira, fractura o degrada por la acción de la lipasa intestinal, el aumento del nivel de pH frente al estómago, las sales biliares o el tiempo de exposición a un ambiente acuoso. Esto permite que el metabisulfito de sodio intacto actúe sobre la vomitoxina a un nivel de pH en el que el metabisulfito de sodio puede ser óptimamente efectivo para destruir la vomitoxina y, por lo tanto, reducirá la cantidad de metabisulfito de sodio requerida para provocar un efecto positivo en presencia de vomitoxina. Esto también mejora la respuesta al metabisulfito de sodio en presencia de vomitoxina y, por lo tanto, restaurará un mayor porcentaje de la tasa de crecimiento perdida por el consumo de vomitoxina.

Uno de estos métodos para crear un recubrimiento protector consiste en crear una partícula central que consiste en metabisulfito de sodio y un aglutinante, tal como un aglutinante de gránulos, aglutinante de almidón, aglutinante de fibra o cualquier tipo de aglutinante soluble en agua o aglutinante de tipo hidrófobo. En una realización, el aglutinante puede estar compuesto de sulfonato de lignina. La partícula central resultante se recubre posteriormente utilizando

una composición de recubrimiento elástica que puede formarse a partir de grasas, ácidos grasos, aceites altamente hidrogenados, ceras, glicéridos u otros materiales que son resistentes a un pH ácido y, por lo tanto, permanecerán intactos o no degradados en el estómago, protegiéndose así la partícula central de la exposición y la posterior descomposición en el estómago. El recubrimiento puede proporcionar un 20-70 % p/v del producto final.

En una realización, el componente base de la composición de recubrimiento es un aceite altamente hidrogenado. Como se usa en el presente documento, la frase "altamente hidrogenado" o "altamente saturado" se refiere a aceites que tienen cadenas de carbono completamente o casi completamente saturadas con átomos de hidrógeno (es decir, relativamente pocos dobles enlaces carbono-carbono). En una realización, los aceites altamente hidrogenados se refieren a extractos de aceites vegetales que incluyen, pero sin limitarse a, aquellos de semilla de algodón, maíz, cacahuete, soja, palma, semilla de palma, babasú, girasol, cártamo y sus combinaciones. En determinadas realizaciones no limitantes, el aceite vegetal altamente hidrogenado se extrae de la soja.

En realizaciones adicionales, la composición de recubrimiento incluye un componente de cera. El componente de cera puede estar compuesto por cualquier cera que se conozca en la técnica. Los ejemplos no limitativos de tales ceras pueden incluir, pero sin estar limitados a los mismos, cera de parafina, cera de petróleo, cetanol, cera mineral (por ejemplo, ozoquerita, ceresina, cera de Utah, cera montana, etc.), una cera vegetal (por ejemplo, cera de salvado de arroz, cera de ricino, cera de carnauba, cera japonesa, cera de arrayán, cera de lino, colofonia, etc.), una cera de insectos (por ejemplo, cera de abejas, cera china, cera de goma laca, etc.) o gomas que de otra manera se conocen en la técnica. En determinadas realizaciones, la cera está compuesta de cera de abejas.

El componente de cera del recubrimiento puede proporcionarse en cualquier cantidad para contribuir al aspecto hidrófobo de la composición de recubrimiento. En una realización, la cera puede comprender entre aproximadamente un 0,1 % y un 25 % de la composición de recubrimiento. En una realización adicional, el componente de cera puede comprender entre el 2,0 % y el 15,0 % de la composición de recubrimiento. En una realización adicional, el componente de cera puede comprender entre el 2,5 % y el 10,0 % de la composición de recubrimiento. En determinadas realizaciones, el componente de cera comprende un 2,5%, 5,0 %, 7,5 %, 8,25% o 10 % de la composición de recubrimiento. El componente de cera del recubrimiento, sin embargo, no está limitado a este intervalo y puede proporcionarse en cualquier cantidad para lograr los objetivos y ventajas discutidas en el presente documento.

En otras realizaciones adicionales, la composición de recubrimiento contiene un componente de glicérido. Si bien no se limita a esto, el componente de glicérido puede estar compuesto de monoglicéridos, diglicéridos o combinaciones de los mismos. Con este fin, el componente de glicérido de la presente invención puede estar compuesto por una mezcla de mono y diglicéridos. En dichas realizaciones, los monoglicéridos pueden comprender un 40-75 % del componente de glicéridos y los diglicéridos pueden comprender un 25-60 % del componente de glicéridos. En realizaciones adicionales, aproximadamente el 52 % del componente de glicéridos está compuesto de monoglicéridos y aproximadamente el 48 % está compuesto de diglicéridos.

Se pueden obtener monoglicéridos, diglicéridos y sus mezclas a partir de cualquier fuente con longitudes de cadena de cualquier longitud conocida en la técnica. En una realización, pueden ser una mezcla extraída de aceite vegetal tal como, pero sin limitarse a, semillas de algodón, maíz, cacahuete, soja, palma, semilla de palma, babasú, girasol, cártamo y sus combinaciones. Si bien pueden ser de cualquier longitud, los mono y diglicéridos, en determinadas realizaciones, tienen entre 10 y 22 átomos de carbono.

El componente de glicérido del recubrimiento puede proporcionarse en cualquier cantidad para contribuir a los objetivos y ventajas discutidas en el presente documento. En una realización, el componente de glicérido puede comprender entre aproximadamente el 0,01 % y el 10,0 % de la composición de recubrimiento, estando constituido menos del 1,5 % del componente de glicérido por glicerina libre. En realizaciones adicionales, el componente de glicérido puede comprender entre el 1,0 % y el 5,0 % de la composición de recubrimiento, estando constituido menos del 1,5 % del componente de glicérido por glicerina libre. En ciertas realizaciones, los componentes de glicéridos comprenden aproximadamente un 0,72 %, 1,3 %, 1,8 %, 2,0 %, 2,5 % o 3,6 % de la composición de recubrimiento, de nuevo, estando constituido menos del 1,5 % del componente de glicérido por glicerina libre. El componente de glicérido del recubrimiento, sin embargo, no se limita a estos intervalos y puede proporcionarse en cualquier cantidad para contribuir a los objetivos y ventajas discutidas en el presente documento.

El recubrimiento también puede estar compuesto por uno o más ingredientes adicionales tales como aglutinantes, cargas, lubricantes o similares. Dichos ingredientes adicionales pueden incluir, entre otros, uno o una combinación de aceite mineral, glicerina, lecitina, gomas o alginatos.

El recubrimiento de los núcleos de las partículas con la composición de recubrimiento anterior se puede realizar por cualquier método conocido en la técnica, particularmente aquellos que logran uniformidad en el recubrimiento. En una realización, por ejemplo, las partículas centrales se recubren utilizando un proceso de tambor de cortina descendente y una bomba de alta presión. Específicamente, los núcleos de las partículas se precalcientan primero a aproximadamente de 60 a 65,5 °C (de 140 a 150 °F), a continuación se aplica el recubrimiento con una bomba de alta presión y una boquilla de pulverización. En determinadas realizaciones, el recubrimiento se aplica de 96,1 a 98,8

## ES 2 751 346 T3

°C (de 205 a 210 °F), a una presión de pulverización de recubrimiento de aproximadamente 300 a 350 PSIG. En otras realizaciones adicionales, la temperatura del lecho de recubrimiento es de aproximadamente 43,3 a 48,8 °C (110 a 120 °F) y la velocidad del tambor es de aproximadamente 16 rpm.

5 La etapa de recubrimiento, sin embargo, no se limita a usar un tambor de cortina descendente. En su lugar, se pueden usar otras técnicas de recubrimiento conocidas en la técnica tales como, pero sin limitarse a, recubrimiento de lecho fluidizado, recubrimiento en sartén. Los métodos alternativos pueden incluir, pero sin estar limitados a los mismos, los métodos desvelados en las patentes de los Estados Unidos N.º 4.511.584; 4.537.784; 4.497.845; 3.819.838; 3.341.446; 3.279.994; 3.159.874; 3.110.626; 3.015.128; 2.799.241; y 2.648.609, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

Los siguientes ejemplos no limitativos expuestos a continuación en el presente documento ilustran ciertos aspectos de la invención.

### 15 Ejemplos

Ejemplo 1 - Efectos del metabisulfito de sodio en dietas contaminadas.

20 El efecto tóxico de la vomitoxina en el alimento para cerdos queda evidenciado por los resultados que se muestran a continuación en la Tabla 1. Una dieta que contenía aproximadamente 5 ppm de vomitoxina redujo la ingesta diaria de alimento y la tasa de crecimiento en cerdos de 11-25 kg (25-55 lb) en un 20 y 15 por ciento, respectivamente (P < 0,01).

25 Tabla 1. Impacto de administrar maíz contaminado con vomitoxina con niveles crecientes de metabisulfito de sodio sobre la tasa de crecimiento de cerdos de 11-25 kg (25-50 lb) (F3 N07 05).

Fuente de maíz:	Control	Contaminado			
Defusion:	0 kg (0 lb)	0 kg (0 lb)	2,3 kg (5 lb)	4,53 kg (10 lb)	9,07 kg (20 lb)
Peso inicial (kg) (lb)	11 (24,3)	11,3 (25,1)	11,1 (24,6)	11,2 (24,7)	11,2 (24,8)
Peso final (kg) (lb) (ab)	24,9 (55,0)	23,1 (51,0)	24,1 (53,2)	24,3 (53,7)	23,6 (52,2)
ADG (kg) (lb) (ab)	0,59 (1,32)	0,50 (1,12)	0,55 (1,23)	0,56 (1,25)	0,54 (1,21)
ADFI (kg) (lb) (ab)	0,94 (2,08)	0,75 (1,67)	0,83 (1,83)	0,84 (1,85)	0,83 (1,84)
FG (kg/kg) (a)	1,57	1,50	1,48	1,48	1,52
Mortalidad y traslados, %	2,3	5,4	2,2	4,1	2,3
Vomitoxina, ppm	1,8	8,8	5,6	5,0	3,7
(a) Limpio frente contaminado, P < 0,01					
(b) Efecto de Defusion cuadrático, P < 0,01.					

Ejemplo 2 - Efectos del metabisulfito de sodio en dietas limpias.

30 Los datos presentados en la tabla 2 confirman que los efectos tóxicos comienzan a ocurrir entre el 0 y el 0,5% de metabisulfito de sodio en la dieta. La ingesta diaria promedio de alimento se redujo de manera lineal a medida que el nivel de metabisulfito de sodio aumentaba del 0 al 0,5 y al 1,0 % en las dietas no contaminadas con vomitoxina.

Tabla 2. Efecto de la administración de metabisulfito de sodio en dietas limpias sobre el rendimiento de crecimiento de cerdos de 30-126 kg (66-278 lb) (F6 G07 01).

	Nivel de dispersión, kg/tonelada (lb/ton)		
	0 (0)	4,53(10)	9,07 (20)
Peso inicial, kg (lb)	30,07 (66,3)	30,25 (66,7)	30,2 (66,6)
Peso final, kg (lb)	126,64 (279,2)	126,41 (278,7)	124,05 (273,5)
ADG, kg (lb) (a)	0,87 (1,94)	0,87 (1,94)	0,85 (1,89)
ADFI, lb (b)	2,50 (5,52)	2,47 (5,46)	2,38 (5,26)
F/G	2,84	2,81	2,80
(a) Efecto de Defusion lineal P < 0,10.			
(b) Efecto de Defusion lineal P < 0,05.			

35

Ejemplo 3 - Efectos de aditivos en dietas altas en vomitoxina.

40 La administración de metabisulfito de sodio a cerdos que consumen una dieta contaminada con vomitoxina mejora (P < 0,01) la ganancia diaria promedio (ADG) y la ingesta diaria promedio de alimento (ADFI) a niveles de metabisulfito de sodio que varían de 2,3 a 9,07 kg/tonelada (5 a 20 lb/ton) de dieta, o del 0,25 al 1,0 % (Tabla 1). Esto se confirmó en un segundo ensayo que se muestra en la Tabla 3, utilizando un producto ("Defusion") que comprende principalmente (más del 97 %) metabisulfito de sodio, en niveles que van desde 0,125 al 0,5 % de la

dieta. En esta segunda prueba, la respuesta a Defusion mejoró con niveles crecientes de Defusion ( $P < 0,01$ ).

Tabla 3. Efectos de los aditivos en el rendimiento de los cerdos de cría alimentados con alta vomitoxina (F3-N09-46-47).

Fase 4 (21-22 días)	PC	NC	NC + Defusion, %			NC + Defusion Plus, %		0,10 % Biofix	0,20% Unike
			0,125	0,25	0,5	0,125	0,25		
Peso inicial, kg	11,63	11,60	11,40	11,53	11,33	11,57	11,43	11,76	11,40
Peso final, kg (ac)	22,55	20,97	21,60	21,56	21,82	21,40	21,21	20,83	20,70
ADG, kg/d (abg)	0,508	0,436	0,474	0,467	0,487	0,457	0,455	0,421	0,433
ADFI, kg/d (ab)	0,830	0,700	0,732	0,736	0,764	0,712	0,705	0,697	0,701
Ganancia con la administración, kg/kg	0,613	0,623	0,649	0,635	0,638	0,642	0,646	0,605	0,617
Coste por kg de ganancia, USD/kg (fg)	0,492	0,484	0,469	0,482	0,487	0,475	0,478	0,508	0,502
Mortalidad y traslados, %	1,8	4,6	4,2	5,3	2,3	6,5	8,2	4,0	1,7
Mortalidad, %	1,2	1,7	1,2	3,0	0,6	0,6	1,2	0,6	0,6
Traslados, % (de)	0,6	2,9	3,0	2,3	1,7	5,9	7,0	3,5	1,1

a PC frente a NC ( $P < 0,01$ )  
 b Defusion lineal ( $P < 0,01$ )  
 c Defusion lineal ( $P < 0,10$ )  
 d Defusion Plus Lineal ( $P < 0,05$ )  
 e NC frente a Defusion Plus ( $P < 0,05$ )  
 f NC frente a Biofix ( $P < 0,05$ )  
 g NC frente a Nutrisound ( $P < 0,10$ )

5

Ejemplo 4 - Destrucción de vomitoxina por metabisulfito de sodio *in vitro*.

10

Se evaluó la capacidad del metabisulfito de sodio para destruir la vomitoxina *in vitro* a diferentes niveles de pH. Los datos en la Tabla 4 demuestran que el metabisulfito de sodio destruye más vomitoxina a un pH neutro (pH 6,5) frente a un pH ácido (pH 3,0). Por ejemplo, cuando se ensayó a 4,5 kg/tonelada (10 lb/ton), el metabisulfito de sodio destruyó el 70 % de la vomitoxina medible a pH 6,5, pero ninguna a pH 3,0. A 9 kg/tonelada (20 lb/ton), el metabisulfito de sodio destruyó más del 97 % de la vomitoxina a pH 6,5 pero solo el 41% a pH 3,0. Los niveles de destrucción inferiores al 10 % se consideran variaciones aleatorias en este ensayo y no están relacionados con el tratamiento. Por lo tanto, el metabisulfito de sodio es más efectivo para destoxificar la vomitoxina a un pH similar al del intestino delgado de un animal en comparación con el del estómago. Aunque los niveles de metabisulfito de sodio requeridos para destruir la vomitoxina en este ensayo *in vitro* son más altos que el nivel "seguro" del 0,35% determinado en el ensayo de administración en cerdos mencionado anteriormente, otros estudios (tablas 1 y 3) muestran claramente los efectos positivos del metabisulfito de sodio a niveles del 0,125 al 0,25% en dietas contaminadas con vomitoxina. Por lo tanto, los niveles *in vitro* de metabisulfito de sodio requeridos para los efectos del producto *in vitro* no se correlacionan perfectamente con los niveles requeridos para producir efectos positivos *in vivo*. Los resultados *in vitro* muestran que a niveles de pH más altos (por ejemplo, 6,5) se produce cerca del 100 % de destrucción de vomitoxina mientras que a niveles de pH ácido solo se produce el 41 %. Los ensayos de administración *in vivo* (tablas 1 y 3) muestran que puede recuperarse significativamente menos del 100% de la reducción de la ingesta de alimento y de la tasa de crecimiento causada por la vomitoxina mediante la administración de metabisulfito de sodio a los cerdos.

15

20

25

Tabla 4. Porcentaje de destrucción de vomitoxina por metabisulfito de sodio *in vitro* a dos niveles de pH.

Metabisulfito, kg/ton (lb/ton):	% de destrucción			
	1,13 (2,5)	2,26 (5)	4,53 (10)	9,07 (20)
% de destrucción a pH 3,0	4,2	0,9	0,0	41,0
% de destrucción a pH 6,5	0,0	0,0	70,0	97,7

30

Ejemplo 5 - Lotes de recubrimiento

Se preparan los siguientes lotes para el análisis:

Lote	Composición del recubrimiento %					
	Aceite de soja	Cera de abejas	Monoglicérido	Diglicérido	Aceite de soja parcialmente hidrogenado	*Otros
A	30	7,5	1,8			

ES 2 751 346 T3

(continuación)

Lote	Composición del recubrimiento %					
	Aceite de soja	Cera de abejas	Monoglicérido	Diglicérido	Aceite de soja parcialmente hidrogenado	*Otros
B	30	5,0	3,6			
C	30	5,0	7,2			
D	30	7,5	0,25	1,83		
E	30	7,5	1,05			
F	30	7,5	1,3			
G	30	7,5			2,5	
H	32,5	10	1,8			
I	30	10				
J	31,75	8,25				
K	40	10				
L	30	15				
M	30	10	1,8			
N	30	10	0,25	1,83		
O	30	10	0,25	1,83		
P	30	10				5,0
Q	30	10				2,5
R	30	10				1,0
S	30	10				1,0
T	30	10				0,1
U	30	10			1,0	
v	30	10			1,0	
W	30	10				1,0
X	3430	5	0,72			
Y	35	2,5	1,8			
Z	25	2,5	1,8			
AA	37,5		1,8			
BB	30		1,8			
CC	25	2,5	1,8			
DD	25	2,5	1,8			
EE	30	10				
FF	30	10				
GG	30	7,5	1,3			
HH	30	7,5	1,3			
II	30	7,5	1,3			
JJ	30	7,5	1,3			
KK	30	7,5	1,3			
LL	30	7,5	1,3			
MM	30	7,5	1,3			
Otro incluye uno o una combinación de aceite mineral, glicerina, lecitina, Gomas, Alginatos						

Los ejemplos anteriores ilustran cómo la presente invención permite que el metabisulfito de sodio pase a través del estómago (pH ácido) sin alteraciones y se libere en el intestino delgado (pH más alto) donde es más efectivo para destruir la vomitoxina. Estos ejemplos, y la descripción anterior de la realización preferida, deben considerarse ilustrativos, en lugar de limitantes, de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Como se apreciará fácilmente, se pueden utilizar numerosas variaciones y combinaciones de las características establecidas anteriormente sin apartarse de la presente invención como se establece en las reivindicaciones. Dichas variaciones no se consideran una desviación del espíritu y el alcance de la invención, y todas estas modificaciones deben considerarse incluidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

5

10

**REIVINDICACIONES**

1. Un suplemento alimentario para ganado que comprende:

- 5 (a) una partícula central que comprende metabisulfito de sodio y al menos un aglutinante, y  
(b) un recubrimiento entérico que recubre dicha partícula central,

en donde el grosor y la composición de dicho recubrimiento protegen a dicho metabisulfito de sodio de la descomposición en dióxido de azufre en el ambiente ácido acuoso del estómago.

10 2. El suplemento alimentario para ganado de la reivindicación 1, en donde dicho aglutinante comprende un aglutinante de granulos, un aglutinante de almidón o un aglutinante de fibra.

15 3. El suplemento alimentario para ganado de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho aglutinante es un aglutinante soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en almidón, caseinato de sodio, gelatina, proteína de soja, melaza, lactosa, dextrina, sal de carboximetilcelulosa, alginatos, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sal de almidón y ácido glicólico, polimetacrilatos, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona.

20 4. El suplemento alimentario para ganado de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho aglutinante es un aglutinante hidrófobo seleccionado del grupo que consiste en ceras naturales, goma laca, colofonia, cera de abeja, cera de parafina, cetanol, ácidos grasos superiores, ácido esteárico, sales metálicas de ácido esteárico, grasas animales, aceites animales, grasas vegetales, aceites vegetales, aceite de palma, grasas animales hidrogenadas, aceites animales hidrogenados, grasas vegetales hidrogenadas, aceites vegetales hidrogenados, tensioactivos no iónicos, monoestearato de glicerina, resinas semisintéticas, sustancias sintéticas de alto peso molecular, acetil celulosa, acetato de polivinilo, goma de éster y resina de cumarona.

25 5. El suplemento alimentario para ganado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde dicho recubrimiento entérico comprende un aceite vegetal altamente hidrogenado seleccionado del grupo que consiste en semilla de algodón, maíz, cacahuete, soja, palma, semilla de palma, babasú, girasol, cártamo y combinaciones o dos o más de los mismos.

30 6. El suplemento alimentario para ganado de la reivindicación 5, en donde dicho aceite vegetal altamente hidrogenado comprende aceite de soja.

35 7. El suplemento alimentario para ganado de las reivindicaciones 5 o 6, en donde dicho recubrimiento entérico comprende además:

40 (a) uno o más componentes de cera seleccionados del grupo que consiste en cera de parafina, cera de petróleo, cetanol, cera mineral, ozoquerita, ceresina, cera de Utah, cera montana, cera vegetal, cera de salvado de arroz, cera de ricino, cera de carnauba, cera japonesa, cera de arrayán, cera de lino, colofonia, cera de insectos, cera de abeja, cera china, goma laca y gomas; y/o

45 (b) uno o más glicéridos seleccionados del grupo que consiste en monoglicéridos, diglicéridos y mezclas de los mismos, extraídos de aceites vegetales seleccionados del grupo que consiste en semillas de algodón, maíz, cacahuete, soja, palma, semilla de palma, babasú, girasol, cártamo y combinaciones de dos o más de los mismos; y/o

(c) uno o más ingredientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en aceite mineral, glicerina, lecitina, gomas y alginatos.

50 8. El suplemento alimentario para ganado de la reivindicación 7, en donde dicho uno más componentes de cera comprende cera de abejas.

9. El suplemento alimentario para ganado de las reivindicaciones 7 u 8, en donde dicho uno o más glicéridos tiene entre 10 y 22 átomos de carbono.

55 10. Un método no terapéutico para liberar metabisulfito de sodio en el tracto gastrointestinal inferior de un animal, que comprende administrar a dicho animal el suplemento alimentario para ganado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9.

60 11. El suplemento alimentario para ganado de las reivindicaciones 1 - 9 para su uso en la mitigación de los efectos tóxicos de la vomitoxina en un animal.

65 12. El suplemento alimentario para ganado para el uso de la reivindicación 11, en donde dichos efectos tóxicos incluyen al menos uno seleccionado del grupo que consiste en la reducción en la ingesta de alimento, reducción en la tasa de crecimiento, rechazo de alimento, vómitos, inmunosupresión y lesiones gastrointestinales.

13. El suplemento alimentario para ganado para el uso de la reivindicación 11 o 12, en donde dicho animal se



selecciona del grupo que consiste en ganado lechero y vacuno, pollos de engorde y gallinas ponedoras, patos, cabras, cerdos, ovejas y pavos.

- 5 14. El método de la reivindicación 10, donde dicho animal se selecciona del grupo que consiste en ganado lechero y vacuno, pollos de engorde y gallinas ponedoras, patos, cabras, cerdos, ovejas y pavos.