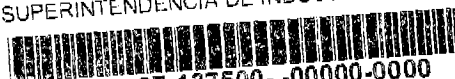


**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137500-00000-0000

Fecha: 2007-12-28 17:21:07 Dep. 2020 NUECREACION n
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **U.S. BORAX INC.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de California, Estados
Unidos de América.Dirección: 8051 E. Maplewood Avenue,
Greenwood Village,
Colorado 80111,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Greenwood Village,
Colorado,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P. 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)****1. Edgar Wayne JOHNSON**
1810 South Vine Street,
Urbana,
Illinois 61801,
Estados Unidos de América**2. Larry M. JAYROE**
P.O. Box 1093,
Forrest City,
Arkansas 72336-1093,
Estados Unidos de América**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US2006/021505Fecha: 2 de junio de 2006Publicación Internacional No. WO 2006/130839 A1Fecha: 7 de diciembre de 2006**6****Título (54)****PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOCONDROSIS (Ver folio 123)
EN ANIMALES Y EN HUMANOS****7****Clasificación Internacional (51)** A23K 001/175A61K33/00 // A61P19/00
A23K01/175**8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

2 de junio de 2005

(31) Número de Solicitud

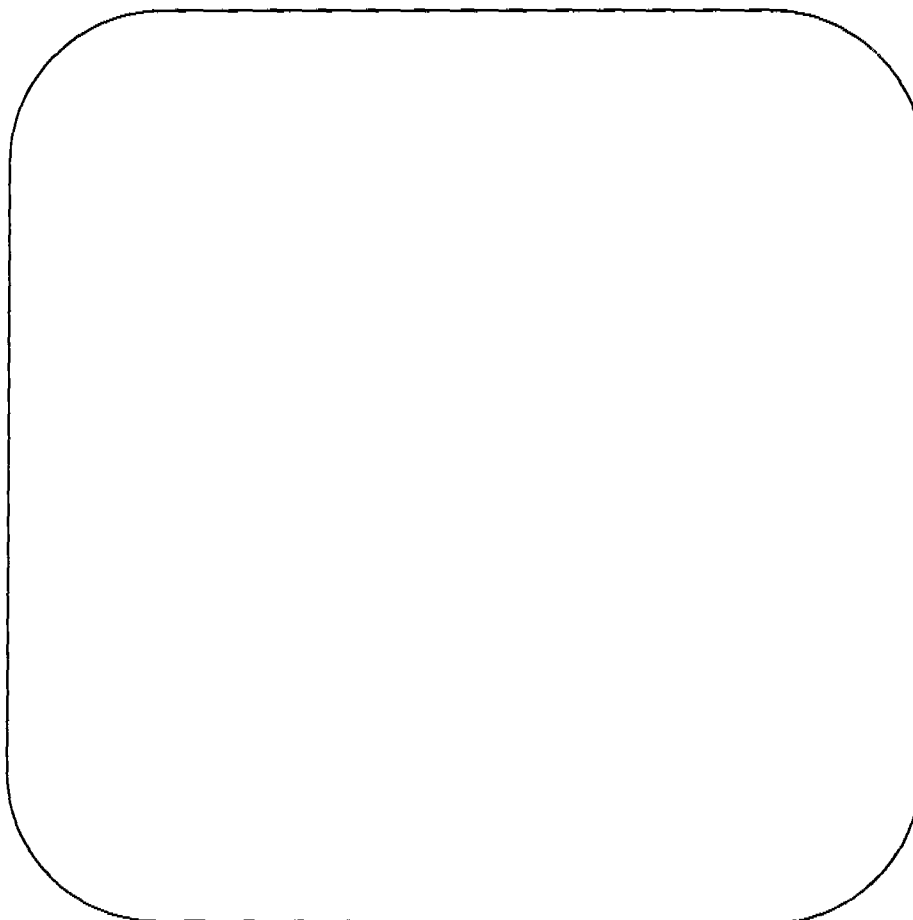
60/687,653**9**Comprobante de pago No.: 07-105,456Fecha: 28 de diciembre de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

AHP

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/130839 A1

Descripción:

Páginas 34 en el idioma original

Páginas 38 en español

Reivindicaciones: Número (s) 36

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Pet-115799
Ext-115800
07801-841-001-9

4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 December 2006 (07.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/130839 A1

(51) International Patent Classification:
A23K 1/175 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/021505

(22) International Filing Date: 2 June 2006 (02.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/687,653 2 June 2005 (02.06.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **U.S. BORAX INC.** [US/US]; 26877 Tourney Road, Valencia, CA 91355-1847 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JOHNSON, Edgar, Wayne** [US/US]; 1810 South Vine Street, Urbana, IL 61801 (US). **JAYROE, Larry, M.** [US/US]; P.O. Box 1093, Forrest City, AR 72336-1093 (US).

(74) Agent: **GANDERUP, Kurt, R.**; 26877 Tourney Road, Valencia, CA 91355-1847 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2006/130839 A1

(54) Title: PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOCHONDROSIS IN ANIMALS AND HUMANS

(57) Abstract: The present invention relates to compositions and methods for preventing and treating osteochondrosis by administration of supplemental boron containing compounds to animals and humans. The supplemental boron containing compounds are provided in animal feed compositions or as supplements for animal feed. Also provided by this invention are animal feed compositions that are supplemented with boron containing compounds and which have reduced phosphorus content. The invention also provides a method for treating or preventing osteochondrosis in animals or humans by the administration of supplemental boron containing compounds. The invention also provides a method for decreasing the amount of phosphorus excreted by an animal, a method of increasing the efficiency of absorption of phosphorus by an animal, a method of reducing environmental phosphorus pollution by administering supplemental boron to the animal. The invention also provides a method of reducing pre-weaning mortality in an animal by feeding pregnant, nursing or lactating animals by administering supplemental boron containing compounds.

**PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOCHONDROSIS
IN ANIMALS AND HUMANS**

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] This application claims the benefit under 35 USC 119(e) of U.S. Provisional Application No. 60/687,653, filed June 2, 2005, which is incorporated in its entirety herein by reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Lameness is a major cause of culling and death in female pigs of breeding age, affecting over 20 million animals annually. At least 3 to 10% of young growing swine die or are culled due to lameness. Osteochondrosis (OC) is a major factor in this lameness, causing economic losses potentially exceeding \$200 million in the United States alone.

[0003] OC is a non-infectious disease of cartilage affecting young growing animals and humans. OC is characterized by abnormal development of articular cartilages of the joints and in the growth plates of the bones, with associated changes in bone development. Lameness occurs when OC changes cause pain and/or interfere with normal skeletal function.

[0004] OC is the major cause of lameness in swine. It has been reported that 20 to 80 percent or more of growing pigs are affected by OC. OC severe enough to cause lameness is observed in 5 to 10 percent of horses and large breed dogs, and in 1 of 40 humans. OC is also reported in young growing cattle, especially bulls, and in sheep. OC is not common in cats but has been reported.

[0005] In humans, OC primarily afflicts adolescents, an age group that is very physically active and has bones which are still growing. The disease is more common among boys than girls. In children between the ages of 10 to 15, the disease frequently appears at the elbow, knee, or foot joints. Afflicted humans experience tenderness, swelling, and pain at the affected joints which worsens with activity.

6
6

[0006] Among the more common forms of OC in human children are: Freiberg's disease, which occurs in the head of the metatarsals of the feet in children between the ages of 12-15; Legg-Calve-Perthes' disease, which occurs in the hip in children between the ages of 6 to 9; Osgood-Schlatter disease, which occurs in the tibial tubercle apophysis at the insertion of the patellar tendon in the knee in children between the ages of 10 to 15; Panner's disease, which occurs in the capitellum of the distal humerus at the elbow in children between the ages of 5-10; and Sinding-Larsen-Johannson disease, which occurs at the inferior pole of the patella in the knee in children between the of ages 10-15. Animal correlates of each human OC condition are observed, with species and breed related "predilection sites". In particular, different specific joints are more likely to be affected in a given species or breed; for instance there is a tendency for "elbow dysplasia" to develop in German Shepherds.

[0007] Thus, improved methods for the prevention and treatment of OC would be of great economic value in the livestock industry, would reduce animal suffering, and would help alleviate the painful joint discomfort and loss of function and mobility experienced by humans suffering from this disease.

[0008] Furthermore, phosphate pollution resulting from excess phosphorus in animal feed is an increasing problem. Such phosphorus can potentially contaminate ground water. There is a need to provide animal feed with reduced phosphorus content to reduce ground water contamination. Reduction in phosphorus use would assist animal producers in complying with nutrient control regulations.

[0009] It would be highly advantageous if one could provide a reduced phosphorus animal feed that would simultaneously facilitate the prevention and treatment of OC.

BRIEF SUMMARY OF THE PREFERRED EMBODIMENTS OF THE INVENTION

[0010] The inventors have made the unexpected discovery that the administration of boron containing compounds is effective in preventing and treating osteochondrosis in animals. In one embodiment, this invention provides an animal feed containing supplemental boron. Animal feeds contain plant material. Boron is a required element for plant growth. As such all plants and hence all plant material in animal feeds contain some boron, e.g. 10-20 ppm boron in corn/soybean feed (unless the boron has been extracted). The animal feeds of the present invention contain supplemental boron in addition to the boron naturally present in

X
2

the animal feed from the plant material. The supplemental boron is supplied as a boron-containing compound, as plant material with elevated boron levels or as microorganisms such as yeast with elevated boron levels. Among the boron-containing compounds that may be used in the practice of the present invention are sodium borate and boric acid as typical boron sources. However, the invention is not limited to these forms of boron. Also included are other inorganic forms of boron such as calcium borate, as well as, organic boron compounds and complexes that dissociate or are metabolized in the body to release boron as borate or boric acid. Among the inorganic forms are sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate. Among the organic forms are complexes and compounds formed by boron, usually as boric acid, with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate. In this embodiment, the supplemental boron containing compounds are typically included in animal feed at concentrations providing about 1 to about 500 ppm supplemental elemental boron. In other embodiments, the boron containing compounds are typically included in animal feed at concentrations providing about 1 to about 150 ppm supplemental elemental boron. In yet another embodiment, the supplemental boron containing compounds are typically included in animal feed at concentrations providing about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental elemental boron. Among the animals that would benefit from the animal feed are pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats.

[0011] In a further unexpected discovery, the inventors have determined that the addition of supplemental boron to animal feed allows for the reduction in phosphorus content of the

animal feed. Thus, in another embodiment, the invention provides an improved animal feed containing supplemental boron-containing compounds and reduced phosphorus content. In such an embodiment, the supplemental boron containing compound can be sodium borate or boric acid. However, the invention is not limited to these forms of supplemental boron. Other inorganic forms of boron such as calcium borate, as well as, organic boron compounds and complexes that dissociate or are metabolized in the body to release boron as borate or boric acid can be used as well. Among the inorganic forms are sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate. Among these organic forms are complexes and compounds formed by boron, usually as boric acid, with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate. The boron can be combined with talc in a ratio of boron containing compound to talc of approximately 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 or 25:1 prior to addition to the animal feed. The supplemental boron containing compounds are included in the animal feed at about 1 to about 500, about 1 to about 150 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental boron and the total phosphorus content is reduced by at least 3% as compared to a comparable animal feed without supplemental boron. Generally, the animal feed is supplemented with boron at concentrations ranging from about 5 to about 150 ppm. The animal feed is suitable for pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

ga

[0012] In another embodiment, the invention provides a method of decreasing the amount of phosphorus excreted by an animal. In this embodiment, animals are fed a diet of an improved animal feed composition containing about 1 to about 500, about 1 to about 150 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental boron supplied as boron containing compounds, plant material with elevated boron levels, yeast or other microorganisms with elevated boron levels in which the animal feed composition has at least a 3% reduction in phosphorus as compared to a comparable animal feed without supplemental boron.

Generally, the animal feed contains supplemental boron at concentrations ranging from 5-150 ppm. In such an embodiment, the supplemental boron containing compound can be sodium borate or boric acid can be used. However, other inorganic forms of boron such as calcium borate, as well as, organic boron compounds and complexes that dissociate or are metabolized in the body to release boron as borate or boric acid can be used. Among the inorganic forms are sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate. Among the organic forms are complexes and compounds formed by boron, usually as boric acid, with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate. The method is suitable for use with pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0013] An additional embodiment provides a method of increasing the efficiency of absorption of phosphorus in animals. In this embodiment, animals are fed a diet of an improved animal feed composition containing about 1 to about 500, about 1 to about 150 or

10

about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental boron wherein the phosphorus absorption is improved by at least a 3% as compared to a comparable animal feed without supplemental boron. In such an embodiment, the supplemental boron containing compound can be sodium borate or boric acid. However, other inorganic forms of boron such as calcium borate, as well as, organic boron compounds and complexes that dissociate or are metabolized in the body to release boron as borate or boric acid can be used. Among the inorganic forms are sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate. Among the organic forms are complexes and compounds formed by boron, usually as boric acid, with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate. The method is suitable for use with pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0014] In yet an additional embodiment, this invention provides a method of reducing environmental phosphorus pollution from an animal farm. In this embodiment, animals are fed a diet of an improved animal feed composition containing 1 to about 500, about 1 to about 150 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental boron containing compounds whereby the phosphorus efflux is reduced by at least 3% as compared to that of a comparable animal feed without supplemental boron. In such an embodiment, the supplemental boron containing compound can be sodium borate or boric acid. However, inorganic forms of boron such as calcium borate, as well as, organic boron compounds and complexes that dissociate or are metabolized in the body to release boron as borate or boric acid can be used. Among the inorganic forms are sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate,

halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate. Among the organic forms are complexes and compounds formed by boron, usually as boric acid, with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate. The method is suitable for use with pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0015] In a further embodiment, the invention also provides a method of treating or preventing OC by administering a therapeutically effective amount of a boron containing compound to a mammal in need of such treatment. In such an embodiment, the boron containing compound can be sodium borate or boric acid. However, the invention can be used with other inorganic forms of boron such as calcium borate, as well as, organic boron compounds and complexes that dissociate or are metabolized in the body to release boron as borate or boric acid can be used. Among the inorganic forms are sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate. Among the organic forms are complexes and

12

compounds formed by boron, usually as boric acid, with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate. The mammal to be treated can be a human or an animal. The supplemental boron-containing compounds can be administered prior to the appearance of symptoms of osteochondrosis as a preventive measure. Among the animals that can benefit from this invention are pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats.

[0016] In another embodiment, the invention provides a method of decreasing the amount of pre-weaning mortality in animals. In another embodiment, the invention provides a method of improving reproductive rates of animals by increasing the rate of return to estrus and conception rates. In these embodiments, previously pregnant, pregnant, nursing and/or lactating animals are fed a diet of increased boron. The diet may contain about 1 to about 500, about 1 to about 150 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental boron containing compounds. The boron may be provided in improved animal feed composition or in milk or water. Generally, the milk, water or animal feed contains supplemental boron at concentrations ranging from 5-150 ppm. In such embodiments, the supplemental boron containing compound can be sodium borate or boric acid can be used. However, other inorganic forms of boron such as calcium borate, as well as, organic boron compounds and complexes that dissociate or are metabolized in the body to release boron as borate or boric acid can be used. Among the inorganic forms are sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate. Among the organic forms are complexes and compound formed by

13
13

boron, usually as boric acid, with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrins, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate. The method is suitable for use with pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0017] In an additional embodiment, the boron-containing compounds are added to drinking water, mineral or vitamin supplements, in a milk formulation, or other food products for the treatment and prevention of OC and/or reduction in pre-weaning mortality.

[0018] In an additional embodiment, this invention provides a boron-talc composition where the ratio of boron-containing compound to talc is approximately 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 or 25:1. In such an embodiment, the boron is a boron containing compound which can be sodium borate or boric acid. However, the invention is not limited to these forms of supplemental boron. Other inorganic forms of boron such as calcium borate, as well as, organic boron compounds and complexes that dissociate or are metabolized in the body to release boron as borate or boric acid can be used as well. Among the inorganic forms are sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate. Among these organic forms are complexes and compounds formed by boron, usually as boric acid, with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrins, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid,

calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate.

[0019] Talc is available for use in the present exemplary embodiments from a variety of commercial sources. For example, Luzenac America is a supplier of talc. Examples of talc products from Luzenac America include: E-Z Flow 40, E-Z Flow MB, E-Z Flow MT, E-Z Flow RM, and E-Z Flow VT.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0020] Figure 1 is a graph indicating a reduction in the occurrence of osteochondrosis with supplemental boron treatment.

[0021] Figure 2 is a graph showing the association between increasing osteochondrosis scores in the pig right hock with increasing soundness scores among pigs not receiving supplemental boron.

[0022] Figure 3 is a graph showing the effect of supplemental boron treatment in the reduction of soundness scores associated with early growth.

[0023] Figure 4 and 5 are graphs which show that administration of 3-NPB along with boron resulted in a prevalence and severity of gross joint pathology similar to that observed in unsupplemented pigs.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Introduction

[0024] Boron has long been known to be an essential plant nutrient, but a role for boron in human physiology has only recently been appreciated. The present inventors have discovered a beneficial effect of boron supplementation of animal and human diets. In particular, although previous studies had shown that boron containing compounds could alleviate the bone disease, osteoporosis, the present inventors have discovered that boron containing compounds also alleviate a disease of the joints and growth plate cartilages, osteochondrosis (OC).

15
16

[0025] Osteoporosis is a disease in which bones become fragile and become increasingly likely to break as the disease progresses. Osteoporosis, or porous bone, is characterized by low bone mass and structural deterioration of bone tissue, which leads to bone fragility and an increased susceptibility to fractures of the hip, spine, and wrist. Thus, osteoporosis is a disease that specifically strikes the bone, generally after full and normal development. Also, because of its progressive nature, osteoporosis is a disease that most commonly manifests itself in older individuals. One out of every two women and one in four men over the age of 50 will have an osteoporosis-related fracture in their lifetimes.

[0026] In contrast, osteochondrosis is a generalized skeletal disease of growing animals and results from a disturbance in the articular and growth plate cartilages. The bone is only secondarily affected. As a consequence, dyschondroplasia is technically a more correct term to describe this condition. A further condition, osteochondrosis dissecans, results in the chipping, fracturing and/or fragmentation of the articular surface. Osteochondrosis dissecans is thought to be caused by an underlying weakness in the cartilage caused by an osteochondrotic lesion. Lesions are characterized by focal impaired endochondral ossification, resulting in areas of retained cartilage extending into the subchondral bone. See R. John Wardale and Victor C. Duance. *Journal of Cell Science* 107, 47-59 (1994).

[0027] Because of the differences in the pathobiology of OC and osteoporosis – the two diseases affect different aspects of the bone system and different age groups – one would not expect that a treatment that alleviates osteoporosis, a degenerative disease of the bones of the elderly, would help in the treatment of OC, a disease of the cartilage in joints of the young. The inventors have found that surprisingly, boron containing compounds are useful agents in the prevention and treatment of OC.

Role of boron in the behavior of cartilage

[0028] The extracellular matrix (ECM) of the articular cartilage provides cushioning between opposing bone surfaces at a joint in a mammalian limb. Synovial fluid is the fluid contained in joints. Synovial membranes line the joints, bursae, and tendon sheaths. The function of the synovial fluid is to lubricate the joint space and transport nutrients to the articular cartilage. The articular cartilage provides a low friction point of contact for the smooth flexing operation of the joints and also a cushioning function at joints, by absorbing

16
16

the impact of shocks transmitted through the bones and supporting the weight of the animal. The cartilage is composed of a variety of components including proteoglycan and a collagen network in an aqueous environment.

[0029] Proteoglycans play a role in maintaining the cushioning seen at joints. The cartilage ECM is illustrated as a network of the collagen fibers which interlocks with and is interlocked by proteoglycan. The proteoglycan is a flexible gel-like material and the collagen forms a mesh-network that holds the proteoglycan in place. The proteoglycan provides compressive strength while tensile strength is provided by the collagen network. Proteoglycan in articular and growth plate cartilage contains large amounts of sulfated glycosaminoglycans (GAG) that have a strong negative charge. At physiologic pH, these negatively charged GAG molecules draw sodium ions and water into the ECM of the cartilage, causing the proteoglycan to "inflate". The inflated proteoglycan provides buoyant pressure to resist compression, thus protecting the collagen network and underlying structures from compression damage. Better cushioning and thus greater compression resistance is provided by a fully hydrated proteoglycan complement and a fully extended and taut collagen network.

[0030] Without limiting this invention to any particular mechanism nor being bound by theory, one potential model for how boron functions in OC is the "standing hypothesis". In this hypothesis, boron functions by crosslinking the proteoglycan into the extracellular matrix. One postulated mechanism for how this occurs is that boron provides for three-dimensional borooester crosslinking of carbohydrate, proteoglycan, glycoprotein, glycolipid, lipid, protein, and amino acid structures. In the case of extracellular membrane structures such as cartilage and neural tissue, this would include proteoglycans such as aggrecan (the large aggregating proteoglycan of cartilage), complex proteins such as collagen in its various forms and types, and associated proteins such as cartilage link protein. The crosslinking of the proteoglycan stabilizes and unifies the matrix, allowing for better distribution of compressive forces and prevention of proteoglycan loss, which would decrease the cushioning ability of the synovial membrane. In contrast, boron functions to prevent osteoporosis by increasing the plasma levels of hydroxylated steroids. See U.S. Patent No. 4,849,220. Thus, one would not have predicted that boron would have an effect in treating a

18
ix

disease of the cartilage, such as OC, which has a totally different etiology from osteoporosis. In osteoporosis, the bone itself is directly affected. In OC, the cartilage is affected.

Etiology and pathology of OC

[0031] Although the precise cause of OC is not yet known, a number of mechanisms for the progression of this disease have been suggested. The influence of compressive forces in producing damage to the growing and transitioning cartilage appears to be a major factor. Studies in pigs have suggested that focal changes in blood supply during normal epiphyseal growth is central to the pathogenesis of osteochondrosis. Cartilage canals are temporary blood vessel-containing structures within growing cartilage. The canals gradually regress with age during the process of chondrification, wherein the blood vessels contained within the canals are replaced with cartilage. Formation of the lesions associated with osteochondrosis has been associated with the premature chondrification and regression of these canals. In particular, the premature disruption of the blood supply results in necrosis of the cartilage canal distal to the point of interruption. See Yttrup et al. Bone 35: 1294-1306 (2004). Thus, it is not surprising that severe clinical osteochondrosis appears most commonly in fast-growing animals with rapid weight gain. See Wardale and Duance Journal of Cell Science 107: 47-59 (1994).

[0032] It has also been demonstrated in humans and dogs that in osteochondrosis, the proteoglycan of cartilage is resorbed by the action of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) derived from synovial membrane cells and chondrocytes. See Shinmei et al. 1991; Okada et al. 1992; Mehraban et al. 1994. Loss of proteoglycan from the extracellular matrix of the cartilage would lead to a decreased capacity of the cartilage to absorb and cushion compressive forces.

Role of Boron in OC

[0033] In order to further probe the contribution of boron deficiency in OC, and to test whether boron functions in OC through quadrivalent crosslinking, 3-nitrophenylboronic acid (3-NPB) was administered to animals. 3-NPB blocks crosslinks by binding to sites normally occupied by boric acid or borate. The results are described in Example 4. 3-NPB treated animals had increased lameness and clinical manifestations of OC. The increase in lameness

could be prevented by supplementing the diet with boron. These experiments show that OC is directly correlated to boron levels in pigs, horses, cattle, and dogs.

Boron compounds for the treatment of OC in Animals

[0034] Given the widespread occurrence of OC in livestock and in particular, pigs, this invention discloses a safe and effective means of preventing and treating OC by providing for animal feed to be supplemented with boron containing compounds. It will be appreciated by one of skill in the art that animal feeds, derived at least in part from plant materials, will contain basal levels of boron since boron is a required element for plant growth. For instance, typical alfalfa contains about 37 ppm boron. Thus, the term supplemental boron as used herein refers to exogenously added boron that supplements the basal levels of boron already present in commonly used animal feeds. When the term boron is used in this disclosure, it can denote both elemental boron and boron containing compounds. The boron containing compounds useful for the practice of this invention may include any suitable organic or inorganic boron containing compounds, including boron containing minerals. Among the preferred forms of boron are sodium borate and boric acid. Other useful inorganic forms of boron include calcium borate. One of skill in the art will recognize that other inorganic forms of boron that may be used in this invention include borates with: magnesium, halogen, ammonium, potassium, iron and magnesium, tantalum, beryllium and nickel, carbonate, sodium and calcium, arsenate, calcium and rare earth, sulphate, magnesium and calcium, manganese, aluminum, calcium and strontium, phosphate, tin, zinc, and strontium. Other forms include: borosilicates or silicoborates with calcium, sodium, aluminum, calcium and rare earth, lead, barium, lithium, and fluoroborate with sodium. Natural inorganic boron containing compounds are known to skilled artisans by various mineral names such as borax, colemanite, hydroboracite, kernite, ulexite, datolite, danburite, szaibelyite, suanite, inderite, sassolite, inyoite, probertite, howlite, ezcurrite, kurnakovite, meyerhofferite, priceite, nobleite, and searlesite to name but a few such designations. A listing of inorganic borate compounds and minerals can be found in Supplement to Mellor's Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry, Volume V Boron, by Joseph William Mellor, Longman Group Limited, London, 1980.

[0035] Examples of organic boron-containing compounds are well known to those of skill in the art. Examples of such organic boron-containing compounds are found in U.S.

Patent Nos. 4,312,989, 4,499,082, and 5,312,816 all of which are hereby incorporated by reference. Among the forms of organic boron that would be useful in the practice of this invention are organic boron complexes such as boron threonine, boron methionine, and boron ascorbate, as well as boron complexed with other amino acids. These amino acids can include the 20 common amino acids that are specified by the genetic code, as well as variant and modified amino acids which are not encoded by the genetic code. These are examples of organic forms of boron that are rapidly metabolized to release borate or boric acid. Other useful forms of organic boron are boron carbohydrate complexes such as those disclosed in U.S. Patent No. 5,962,049. Among the carbohydrates that form useful complexes with boron include saccharides such as fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, and sorbose. A commercially available form of boron complexed with fructose is Fruitex B™ available from FutureCeuticals and described in US Patent No. 5,962,049.

[0036] Other organic forms of boron that can be used in the practice of this invention include: borated modified starches (such as hydrolyzed or oxidized starches), borate non-modified starches, borated dextrans, borated amidated sugars (such as glucosamine or mannosamine), borate esters of glycerol fatty acids, borate-salicylate complexes, salts of bisoxalato borate (such as sodium or potassium salts), calcium borosucrose, borate esters (such as (RO) 3B), alcohol amine borate esters, and borate complexes with sugar acids (such as saccharic acid and gluconic acid), and borate complexes with aminated sugar acids. One particularly desirable sugar acid to use in this invention is calcium borogluconate. Yet another form of boron are anion exchange resins which can be boronated. One such resin which can be boronated is Amberlite™.

[0037] It will be appreciated by one of skill in the art that when a particular boron containing compound is described herein, it is intended that all possible solvates, pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, complexes, chelates, stereoisomers, geometric isomers, crystalline or amorphous forms, metabolites, metabolic precursors or prodrugs of the compound are also separately described by a chemical structural formula or chemical name. Furthermore, if any of the boron containing compounds described herein contain stereochemistry, all enantiomeric and diastereomeric forms of the compound are intended. Thus, when applicable, boron containing compounds may occur as racemates, racemic mixtures and as individual diastereomers, or enantiomers with all isomeric forms

70
20

being included. A racemate or racemic mixture does not necessarily imply a 50:50 mixture of stereoisomers.

[0038] Furthermore, it will be appreciated by one of skill in the art that the borates of the present invention will encompass many different grades, including those that are FDA and non-FDA approved. Thus, among the grades of borates that can be used in the practice of this invention are: pharmaceutical or formulary grade, nuclear grade, fertilizer grade, industrial grade, pesticidal grade, and special quality (SQ) grade.

[0039] Suitable ranges for use of the boron containing compounds includes the supplementation of boron in animal feed from about 1 to about 500 ppm above that naturally present in the animal feed. Another suitable range for supplementation is about 1 to about 150 ppm. As shown in Figures 1, 3 and 4, the inventors have found that supplemental boron at 25 ppm to 50 ppm provides a significant reduction in the occurrence of OC in pigs. Accordingly, in one embodiment, this invention provides an animal feed composition that is supplemented with 25 ppm to 50 ppm boron containing compounds. In one embodiment, the supplemental boron containing compound is sodium borate. In another embodiment, the supplemental boron containing compound is boric acid. It will be clear to one of skill in the art that other concentrations of boron may be used depending on the severity of the disease or animal to be treated. Furthermore, it will be clear to one of skill in the art that other supplemental boron containing compounds may also be used in the practice of this invention.

[0040] The boron described herein may be combined with talc. The boron-containing compound to talc ratio may be approximately 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 or 25:1.

Incorporation of supplemental boron into animal feeds

[0041] A variety of methods are known in the art for the production of animal feeds. These various methods can be adapted to allow inclusion of supplemental boron into the feed in amounts that will have a beneficial effect on OC when fed to animals.

[0042] For example, supplemental boron in the amounts disclosed above can be incorporated into animal feed compositions such as those described in U.S. Patent No. 3,946,109. Alternatively, a variety of other feed compositions are commercially available

21
21

from suppliers such as Purina, ADM, Land O'Lakes, and Moorman's. Supplemental boron can be mixed into a composition of choice using for instance, the mixing methods disclosed in U.S. Patent No. 4,189,240. The composition containing supplemental boron can be used to form animal feed food blocks such as those disclosed in U.S. Patent No. 5,120,565.

Alternatively, supplemental boron can be incorporated into an animal feed composition which is formed by methods such as spray drying as disclosed in U.S. Patent No. 4,777,240. The citation of these patents is solely to illustrate various methods available in the art for incorporating supplemental boron into an animal feed product and is not meant to limit the practice of the invention to the use of any one or more of these methods.

[0043] Other boron sources that can be incorporated into animal feeds to practice this invention include yeast preparations that are high in boron. It is already common practice to incorporate yeast into animal feeds. Hence, it would be fairly straightforward to include yeast with elevated boron levels in animal feed. Alternatively, crops that have been grown in soils with elevated boron levels can be harvested specifically for the purpose of serving as an enhanced boron source that can be incorporated into animal feeds. Such elevated boron levels may be naturally in the soil, may result from boron pollution, or may be added to the soil by fertilization or other means. Alternatively, supplemental boron containing compounds can be added to supplements, base mixes, and premixes that also contain vitamins and minerals. Such supplements, mixes, or premixes are typically added at an amount to constitute 0.5% to 30% of the final animal feed composition. In such an embodiment, the elemental boron concentration would be much higher (from about 3 times to 200 times higher) prior to dilution in the animal feed to result in a supplemental boron equivalent of 1-500 ppm over a total daily ration.

[0044] Another alternative is to supplement animal feeds with foods, such as alfalfa, grapes, or coffee grounds, which are naturally high in boron content. Additionally, these and other foods can be manipulated to contain higher levels of boron by growth under elevated boron conditions as described above or by means of transgenic plant technology or other recombinant methods.

[0045] In a further embodiment, supplemental boron containing compounds can be provided as dietary supplements that can be directly hand-fed or "top-dressed" onto an animal feed. Such an embodiment could be in a formulation that contains other nutrients,

excipients, or flavors. As an example, an equine nutrient supplement containing supplemental boron and other vitamins and minerals could be fed to a horse with a small spoon or cup or in the form of a bar or pellet. Alternatively, the supplement could be placed on top of or mixed in the animal's feed.

[0046] Such boron can be supplied to animal feeds as a boron-talc composition. The ratio of boron-containing compound to talc in the boron-talc composition can be approximately 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 or 25:1

[0047] Should it be necessary, boron levels can be precisely determined by a variety of methods known in the art. U.S. Patent Publication 20040020840 and the patents disclosed therein describe a number of such methods.

Reduction of phosphorus content of animal feeds and improvement of pre-weaning mortality

[0048] Phosphate pollution resulting from excess phosphorus in animal feed is an increasing problem. For example, approximately 70% of the phosphorus in a typical corn/soybean meal diet is unavailable to pigs, according to the National Research Council's 1998 Nutrient Requirements for Swine. This unavailable phosphorus ends up being excreted in manure. The high phosphate content of swine manure contributes to the environmental pollution associated with pig farming. Reducing the amount of excreted nutrients, particularly phosphorus, in swine production systems is an environmental priority and an important economic issue facing the swine industry. Thus, a means to increase the bioavailability of phosphorus in feed ingredients used to formulate swine rations would be desirable. The inventors have found that inclusion of supplemental boron in pig feed results in an increased absorption and utilization of the phosphorus present in pig diets. Supplemental boron promotes the efficient incorporation of phosphate into the calcium phosphate (hydroxyapatite) of bones. This effect is expected to be true in other animals as well.

[0049] By increasing the efficiency of absorption and utilization of phosphorus from animal diets such as pig diets, the inventors have found that the amount of phosphorus in typical pig feed formulations can be reduced. These results are shown in Example 3. The increased utilization of phosphorus from pig diets coupled with the reduction in the starting

amount of phosphorus in pig feed can be expected to contribute to a reduction of phosphate pollution that results from pig farming. Thus, the inclusion of supplemental boron in animal feed as taught by this invention will not only contribute to the prevention and treatment of OC, it will also contribute to pollution reduction. While the foregoing discussion has focused on pigs, this invention is not limited to the reduction of phosphorus from pig feed exclusively. Rather, one of skill in the art will recognize that reduction of phosphorus use is applicable to all animals.

[0050] The formation of most bones of the axial skeleton begins with the formation of a cartilage model which is calcified and remodeled into bone that is mineralized with calcium and phosphate. Supplemental boron enhances the efficiency of this process. The postulated mechanism by which supplemental boron enhances the efficiency of the process is through stabilization of the extracellular matrix, although there may be other mechanisms.

[0051] Supplemental boron improves the efficiency of cartilage transformation/bone mineralization which improves the structural integrity of bone and bone mineralization characteristics. Calcium is added to diets at a level that promotes sufficient bone strength. The level of calcium that promotes optimum bone strength also paradoxically inhibits the intestinal absorption of phosphorus. Phosphorus absorption is also more efficient when dietary phosphorus level is reduced. The inventors have discovered that addition of supplemental boron to animal feed promotes bone mineralization and permits a proportional 3 to 5 % reduction of both calcium and phosphorus in the animal feed while maintaining bone strength.

[0052] The 1998 NRC report on "Nutrient Requirements of Swine", data from which is shown below in Table 1, indicates that typical requirements for calcium and phosphorus will vary during the lifetime of a pig. At earlier stages, when the bones of the skeleton are still undergoing development, greater amounts of calcium and phosphorus are needed to support increased bone growth. The requirements for calcium and phosphorus decrease as a pig matures and bone development is completed. Although the data presented below are for pigs, similar trends in requirements for calcium and phosphorus are observed during the life cycle of other animals.

Table 1

Growing Pigs (NRC, 1998)						
Body Weight (kg)	3-5	5-10	10-20	20-50	50-80	80-120
Calcium (%)	0.90	0.80	0.70	0.60	0.50	0.45
Phosphorus, total (%)	0.70	0.65	0.60	0.50	0.45	0.40

Sows	
Calcium (%)	0.75
Phosphorus, total (%)	0.60

[0053] The inclusion of supplemental boron in the diet of various animals allows the levels of calcium and phosphorus to be reduced by at least 3% throughout the life cycle of animals. Thus, while the ratio of calcium to phosphorus is generally kept constant at each weight range indicated in Table 1, the absolute amounts of calcium and phosphorus can be lowered by at least 3% due to the addition of supplemental boron containing compounds.

[0054] Thus, in another embodiment, this invention provides an animal feed containing supplemental boron with a reduced level of phosphorus. In one embodiment, the supplemental boron is preferably provided at a concentration of about 1 to about 500 ppm elemental boron and the phosphorus level is reduced by 3 to 5% as compared to comparable animal feed without supplemental boron. The calcium level is generally reduced comparably to the phosphorus level. However, it will be recognized that if the supplemental boron containing compound is supplied as a calcium salt, such as calcium borate or calcium borogluconate, levels of calcium in the animal feed can also be correspondingly reduced. One such compound, calcium borogluconate, is already in use to treat hypocalcemia in cattle, sheep, and goats. In another embodiment, the supplemental boron concentration is preferably about 1 about 150 ppm and the phosphorus level is reduced by 3 to 5% as compared to comparable animal feed without supplemental boron. In yet another embodiment, the supplemental boron concentration is preferably about 25 ppm to 50 ppm and the phosphorus level is reduced by 3 to 5% as compared to comparable animal feed without supplemental boron.

[0055] In another embodiment, the invention provides a method of decreasing the amount of pre-weaning mortality by animals. In this embodiment, pregnant, nursing or lactating animals are fed a diet of an improved animal feed composition containing about 1 to about 500, about 1 to about 150 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental boron

containing compounds in which the animal feed composition has at least a 3% reduction in phosphorus as compared to a comparable animal feed without supplemental boron.

Generally, the animal feed contains supplemental boron at concentrations ranging from 5-150 ppm. In such an embodiment, the supplemental boron containing compound can be sodium borate or boric acid can be used or other inorganic forms of boron as described herein.

OC in humans

[0056] Osteochondrosis with its various manifestations has been found to be strikingly similar in six species of animals in which it has been reported. This has prompted experts to assert that it would be expected that osteochondrosis in humans would have the same etiology, pathogenesis, and pathology as has been observed in animals. See Olsson, S.E. and Reiland, S. 1978. The nature of osteochondrosis in animals – summary and conclusions with comparative aspects on osteochondrosis dissecans in man. Acta Radiologica Supplement No. 358:299-306.

[0057] Osteochondrosis in humans is defined in Dorland's Medical Dictionary as follows: a disease of the growth or ossification centers in children that begins as a degeneration or necrosis followed by regeneration or recalcification. Also called epiphyseal ischemic necrosis (q.v.), it may affect (1) the calcaneus (os calcis), a condition sometimes called apophysitis; (2) the capitular epiphysis (head) of the femur, a condition known as Legg-Calvé-Perthes disease, Perthes disease, Waldenström's disease, coxa plana, and pseudocoxalgia; (3) the ilium; (4) the lunate (semilunar) bone, known as Kienböck's disease; (5) head of the second metatarsal bone, known as Freiberg's infraction; (6) the navicular (tarsal scaphoid); (7) the tuberosity of the tibia, called Osgood-Schlatter disease and Schlatter's disease; (8) the vertebrae, called Scheuermann's disease or kyphosis, juvenile kyphosis, vertebral epiphysitis, and kyphosis dorsalis juvenilis; (9) the capitellum of the humerus, called Panzer's disease.

[0058] The locations of the joints affected in human children can be contrasted with regions affected in the pig. In the pig, osteochondrosis can be located in the following areas, listed in descending order of severity of lesions: 1. Articular-epiphyseal lesions: stifle, elbow, lumbar synovial intervertebral joints, hock, shoulder, and hip, 2. Growth plate lesions: distal ulna, distal femur, costochondral junction, femoral head, humeral head, ischiatic

tuberosity, and thoracolumbar vertebrae, 3. Epiphysiolysis and apophysiolysis lesions: glenoid cavity, ischiatic tuberosity, capital femoral epiphysis, vertebral epiphyses, anconeal process, and distal ulnar epiphysis.

[0059] Because of the similarity of the disease in pigs and humans, another embodiment of the invention is the treatment and prevention of OC in humans. Boron compounds can be administered to patients suffering from OC. The boron containing compounds useful for the practice of this invention may include any suitable organic, inorganic, or mineral boron containing compounds. Among the preferred forms of boron are sodium borate and boric acid. Other useful inorganic forms of boron include calcium borate. Examples of organic boron-containing compounds are well known to those of skill in the art. Examples of such organic boron-containing compounds are found in U.S. Patent Nos. 4,312,989, 4,499,082, and 5,312,816. Dosages that may find use in humans include 1-13 ppm.

Formulations of boron for use in humans

[0060] Described below are administration methods that are useful for humans. One particularly useful administration method is the provision of boron as mineral or vitamin supplements, for example, in food or pill format. However, it will be appreciated that many of the methods disclosed below, while especially applicable to humans, can also be used for the administration of boron to animals as well.

[0061] One especially useful form of administration for the boron containing compounds of the present invention is as a mineral supplement with vitamins that can be taken orally as a pill or added to food. Multi-vitamin and mineral supplements are useful in the maintenance and improvement of health by insuring adequate intake of micronutrients that are needed for disease prevention and to compensate for nutritional deficiencies that result from factors as inadequate dietary intake of essential nutrients. Vitamin and mineral preparations are commonly administered as general nutritional supplements or to treat specific medical conditions. Accordingly, the supplemental boron containing compounds of the present invention can be administered as mineral supplements with vitamins such as vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin B1, vitamin B2, niacinamide, vitamin B6, vitamin B12, biotin, pantothenic acid, carnitine, silicon, molybdenum, germanium iron, phosphorus, iodine, magnesium, zinc, selenium, copper, chromium, potassium, choline,

lycopene, and co-enzyme Q-10. Examples of mineral supplement formulations to which supplemental boron containing compounds can be added can be found in U.S. Patent Nos. 4,752,479, 5,869,084, and 6,361,800. Such supplements containing the boron compounds of the present invention can be administered as chewable vitamin pills, or as supplements that can be added to beverages, or as supplements that can be added to foods.

[0062] In practicing the method of the present invention, the boron compounds may be administered per se or as components of a pharmaceutically acceptable composition. When used in medicine, the form of the supplemental boron compounds should be both pharmacologically and pharmaceutically acceptable.

[0063] Thus, the present invention may be practiced with the boron compounds being provided in pharmaceutical formulations, both for veterinary and for human medical use, comprising the active agent (the boron compound) together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and optionally any other therapeutic ingredients. The carrier(s) must be pharmaceutically acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not unsuitably deleterious to the recipient thereof. The active agent is provided in an amount effective to achieve the desired pharmacological effect, as described above, and in a quantity appropriate to achieve the desired daily dose.

[0064] The formulations include those suitable for oral, rectal, topical, nasal, ophthalmic, or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous) administration. Formulations suitable for parenteral administration are preferred.

[0065] The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active compound into association with a carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations may be prepared by uniformly and intimately bringing the active compounds into association with a liquid carrier, a finely divided solid carrier, or both, and then, if necessary, shaping the product into desired formulations.

[0066] Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets, tablets, or lozenges, each containing a predetermined amount of the active ingredient as a powder or in the form of granules; or as a

suspension in an aqueous liquor or a non-aqueous liquid, such as a syrup, an elixir, an emulsion, or a draught.

[0067] A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine, with the active compound being in a free-flowing form such as a powder or granules which optionally is mixed with a binder, disintegrant, lubricant, inert diluent, surface active agent, or discharging agent. Molded tablets comprised of a mixture of the powdered active compound with a suitable carrier may be made by molding in a suitable machine.

[0068] One desirable formulation of the composition for administration is in a powdered form for dissolution or dilution with water or another suitable beverage or liquid before use. Alternatively, the composition can be contained in a ready to use form as part of a fortified beverage in liquid form. Also, boron containing compounds can be added to milk replacers. The composition can also be contained in a pudding with a custard or flan like texture or in the form of a bar suitable for ready consumption.

[0069] A syrup may be made by adding the active compound to a concentrated aqueous solution of a sugar, for example sucrose, to which may also be added any accessory ingredient(s). Such accessory ingredient(s) may include flavorings, suitable preservatives, agents to retard crystallization of the sugar, and agents to increase the solubility of any other ingredient, such as a polyhydroxy alcohol, for example glycerol or sorbitol.

[0070] Formulations suitable for parenteral administration conveniently comprise a sterile aqueous preparation of the active compound, which preferably is isotonic with the blood of the recipient (e.g., physiological saline solution).

[0071] Nasal spray formulations comprise purified aqueous solutions of the active compound with preservative agents and isotonic agents. Such formulations preferably are adjusted to a pH and isotonic state compatible with the nasal mucous membranes.

[0072] Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable carrier such as cocoa butter, hydrogenated fats, or hydrogenated fatty carboxylic acids.

29
29

[0073] Topical formulations comprise the active compound dissolved or suspended in one or more media, such as mineral oil, petroleum, polyhydroxy alcohols, or other bases used for topical pharmaceutical formulations.

[0074] In addition to the aforementioned ingredients, the formulations of this invention may further include one or more accessory ingredient(s) selected from diluents, buffers, flavoring agents, binders, disintegrants, surface active agents, thickeners, lubricants, preservatives (including antioxidants), and the like.

[0075] The following examples further demonstrate several preferred embodiments of this invention. While the examples illustrate the invention, they are not intended to limit the invention. The patents cited herein are incorporated by reference in their entirety.

Example 1: Boron Supplementation and its Effects on OC-associated Lameness in Swine

Materials and Methods

[0076] Three groups of 19 pigs, Duroc and Yorkshire pigs were randomly blocked by breed, litter and weight. The basal diet consisted of commercial corn-soy diet containing 10 ppm boron.

[0077] Test diet group B was fed a basal diet plus 25 mg/kg boron as sodium borate decahydrate (borax). Test diet group A was fed a basal diet plus 25 mg/kg boron as sodium borate decahydrate (borax) and 250 mg/kg ascorbic acid.

[0078] Pigs were weighed at the beginning of the study, 4 weeks later and every 3 weeks until the end of the study. Animals were scored for soundness on a 5-point scale at each weighing. (Five-point scale: 1= no soundness defects; 2= minor soundness issues but still sound enough for retention as breeding animal; 3=not sound enough for retention for breeding but still marketable; 4= unsound, likely to be rejected at slaughter; 5=severely lame, requiring euthanasia for humane reasons.) Grading was done by the caretaker and the investigator at all weighing times. An experienced independent treatment-blind rater also

30
30

evaluated the soundness of each animal and the ratings he provided were compared with the ratings of the caretaker and investigator by use of Cohen's Kappa test.

[0079] The animals were housed in a modern curtain sided barn with deep straw bedding, with ad libitum access to feed and water. Waterers and feeders were on a concrete pad but the remainder of the flooring was deep straw over a ground limestone and sand base. Floor space allowances exceeded the recommendations of the Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Agricultural Research and Teaching, First Revised Edition, 1999. Federation of Animal Science Societies. Savoy, IL.

[0080] Pigs in the study were fed a typical corn-soybean meal diet which contained a proprietary commercial supplement from the Moorman's company at the manufacturer's suggested inclusion rate. The basal diet (no boron supplemented) was analysed and found to contain boron at the rate of 10 ppm which is typical for a corn-soybean meal based diet.

[0081] Animals were observed twice daily by the caretaker.

[0082] In mid October one pig was observed to be severely lame and was euthanized and necropsied. Three additional pigs, one lame Duroc, a sound York and a sound Duroc (littermate to the lame pig) were euthanized and necropsied for observational purposes in mid-November.

[0083] At the end of the study the pigs were transported to a laboratory where they were euthanized and necropsied. Six pigs in each of group B and group A were put on the control diet for 7 days at the end of the study.

[0084] At necropsy, samples of liver, heart, kidney, fat, skeletal muscle, proximal tibia, blood, and the rostral snout were retained and frozen at -40 °C prior to chemical analysis. All joints of the axial skeleton were evaluated for the presence of gross lesions of osteochondrosis and graded on a 5 point scale. (5-point scale: 1= no gross abnormalities; 2=minor imperfections in articular conformation or articular reddening present but no cartilage erosions; 3 = cartilage intact but surface irregularities of the cartilage are present; 4= fissuring or erosion of articular cartilage is obvious; 5= full thickness cartilage lesions or cartilage flaps, osteochondritis dissecans obviously present).

31
31

[0085] The proximal femur (femoral head) and articular surfaces and growth plates associated with the stifle, hock, shoulder, elbow and carpus were sectioned with a band saw and approx. 0.5 to 1.0 cm sections fixed in formalin. Bone sections were decalcified with formic acid/sodium citrate, embedded in paraffin and sectioned at 5 microns. Sections were deparaffinized according to standard procedures. Two sections were made from each joint and growth plate and stained with either hematoxylin/eosin (H&E) or with toluidine blue (pH 4)/fast green for evaluation of the articular cartilage, subchondral bone and growth plate.

[0086] Mean joint lesion scores, growth rate and soundness scores by treatment and by factors boron and ascorbate were compared using an analysis of variance and t-test as appropriate. Soundness scores were dichotomised into binary categorical variables for lameness (soundness score > 2) and for absence of defects (soundness < 2), and the binary variables analysed by chi-square and logistic regression.

[0087] Tissue specimens stained with H&E were examined microscopically for the presence of lesions of osteochondrosis. Toluidine Blue staining allowed assessment of retention or loss of proteoglycan from the extracellular matrix (ECM) of the cartilage. Each tissue section was scored by a treatment-blind board-certified pathologist.

[0088] Further, specific joints and structures are selected for more detailed histomorphometric analysis. Both epiphyseal and growth plate specimens were obtained from boron treated and untreated animals.

[0089] The results show that boron supplementation can be effective in reduction of the incidence of osteochondrosis-associated lameness in growing swine. Animals supplemented with boron had healthier joints than those receiving the basal diet with no supplemental boron (Figure 1). Increasing soundness score (higher score = increasing lameness/leg unsoundness) is associated with increasing lameness in the pigs not receiving boron (Figure 2). Figure 3 illustrates the effect of early rapid growth (weight on 23 October) on soundness scores at the termination of the study (18 December). Pigs that did not receive boron and grew rapidly tended to develop leg unsoundness and lameness. Boron supplementation was useful in cartilage protection and prevention of lameness in rapidly growing swine, whereas the untreated group displayed a high prevalence of lameness and leg unsoundness that was clearly associated with the presence of cartilage damage typical of osteochondrosis in swine.

32
32

[0090] Anecdotal evidence from continuing experimental use of boron added to feed or drinking water indicates a consistent and sustained positive response in swine in a variety of production settings and genetics. This evidence is described in Example 5.

Example 2: Reproductive effects in Female Swine.

[0091] It was observed that when sows were fed diets containing 50 ppm supplemental boron during the late gestation and early lactation period, piglet quality as assessed by uniformity, growth, and general thrift was improved, and pre-weaning piglet mortality was reduced. A preliminary pilot study confirmed these observations. Sows were fed a standard corn-soy diet. Half of the sows received an oral administration of a boron supplement to provide 1 mg boron per kg body weight. The other half did not receive any supplementation. Preliminary analysis of the data from the first 600 pigs indicated that the provision of boron to the gestating and lactating sows reduced pre-weaning mortality from 23% to 16% and increased piglet weight at 12 days of age from 8.0 pounds to 8.5 pounds, as compared to the non-supplemented groups.

[0092] To test the effect of boron on sows and their litters, a trial was established in a large commercial swine operation during an outbreak of porcine viral reproductive and respiratory disease (PRRSV). Boron was administered orally to a group of 51 sows individually housed in crates at the rate of 1 mg boron per pound BW per day beginning 1 week prior to farrowing and continuing until the piglets were weaned at 14 days of age. Their performance was compared to that of cohort of 50 sows of identical genetics and identical housing and husbandry conditions that did not receive boron. Boron treatment was supplied as a single daily dosing and was discontinued at weaning. All sows were fed a standard commercial sow diet.

[0093] There were no effects on litter size at birth or piglet birth weight. Piglets raised by sows consuming boron weighed 9.01 lbs at 12 days of age as compared with 8.32 lbs for the piglets raised by control sows ($p=0.06$). Piglet mortality in the boron treated group was 15.2% as compared with 20.3% among the controls ($p=0.03$). Sows that were fed boron

returned to estrus an average of 1.6 days quicker than control sows ($p=0.047$). Boron treated sows were 1.2 times as likely as control sows to conceive ($p=0.04$). This result would be expected to have significant positive impact in a commercial pig raising operation.

[0094] It is postulated that borate exerts its beneficial effects in OCD prevention by modulation and stabilization of the extracellular matrix (ECM). In tissues like cartilage that possess an abundant ECM consisting of proteoglycan and collagen, the main effect of boron is likely mediated by a change in the mechanic (material) properties of the cartilage ECM. However many other tissues with important functions do also possess ECM components and extracellular receptors, the structure of which may be stabilized by boron cross-links which improves their functionality in cell to cell signaling, receptor functions, and adhesion functions. It is postulated that the effect of borate on reproduction is modulated by this sort of mechanism.

Example 3: Effects of Boron on Phosphorus Digestibility and Excretion and Feed Conversion.

[0095] A 28-day feeding trial was conducted in a large commercial farm setting with 144 crossbred pigs of initial body weight of 24 kg. Pigs were randomly allocated to 24 pens of 6 pigs per pen in a thermoneutral controlled environment barn with steel grid flooring. Each pen was equipped with a single-hole feeder. Water was available free-choice from a nipple drinker. Pigs were fed a commercial pig diet containing 0.5% phosphorus plus 0 or 50 mg/kg Boron and a calcium level of either 0.5 or 0.65% in a 2 x 2 factorial design. Feces were collected on the last 3 days of the study from each pen and a pooled aliquot was dried and submitted for chemical analysis. Yttrium oxide was added to the diet at 0.05% and served as a marker for phosphorus digestibility. Pig growth and feed consumption was measured at the end of the study with the pen as the experimental unit. Data was analyzed for effects of boron and calcium by univariate and multivariate analysis of variance and t-tests.

[0096] Supplemental boron increased average daily gain, improved feed conversion ratio and phosphorus digestibility, and reduced fecal phosphorus excretion per unit of growth

34
34

($p < 0.05$). (Table 2). Daily feed intake was not significantly modified by boron or calcium level ($p > .20$). Decreasing calcium level improved feed conversion ($p < 0.05$). There were no significant interactive effects of boron x calcium on feed conversion or phosphorus excretion ($p > .25$).

[0097] The digestibility and fecal excretion of phosphorus is of significant concern to animal agriculture. Phosphorus is a costly dietary ingredient and the phosphorus in animal wastes is a potential environmental pollutant. In the present study, the phosphorus excretion per unit of production was reduced by 15% by adding boron to the diet. Boron also produced a significant effect on overall feed conversion ratio. It is expected that these effects of boron would have a significant impact in reducing environmental pollution as well as reducing production costs in animal agriculture

Table 2. Effects of Boron Supplementation

	No Added B	50 ppm Added B	S.E.	p
Feed Conversion Ratio (feed/gain)	2.65	2.32	0.082	0.033
Phosphorus Digestibility (%)	33.4	36.3	0.820	0.017
Phosphorus excretion in Feces (g/Kg gain)	88.1	74.6	2.88	0.028
Average daily gain (grams per day)	507	549	13.6	0.018
Avg. daily feed intake	1330	1270	45	0.21
N	12	12		

Example 4: 3-NPB Studies

[0098] It was hypothesized that boron mediates its effect in the pig by quadrivalent crosslinking. 3-nitrophenylboronic acid (3-NPB) which is an avid blocker of boron crosslinks was administered orally to pigs of about 100 kg body weight at the rates of 0 and 1 grams in combination with supplemental boron at the rates of 0 and 50 ppm in feed. The 3-

38
35

NPB was administered for 10 days. The pigs were evaluated for lameness daily and euthanatized on day 13 and the joints and other organs were examined.

[00099] All of the pigs that received 3-NPB but no supplemental boron developed clinical manifestations of OCD within 10 days, but only one in 5 of the pigs receiving supplemental boron developed lameness when 3-NPB was provided (Table 3). A chi-square analysis indicated a significant ($p < 0.05$) effect of 3-NPB in inducing lameness and a significant effect of supplemental boron in preventing the lameness induced by 3-NPB.

[00100] Examination of shoulder, stifle, hock and elbow joints showed that 3-NPB treated pigs with no supplemental boron had a higher prevalence of osteochondrosis lesions and a more intense severity of lesions than other treatment groups, with the lowest prevalence of lesions and the lowest severity among those pigs receiving supplemental boron and no 3-NPB. Administration of 3-NPB along with boron resulted in a prevalence and severity of gross joint pathology similar to that observed in unsupplemented pigs. (Figures 4 and 5).

[00101] It was concluded that 3-NPB is acting as a competitive inhibitor of borate.

[00102] It is generally considered that the pig is the archetypic model species for osteochondrosis in mammals (see Reiland S. Osteochondrosis in the pig. *Acta Radiol* 1-118, 1975) The cascade of pathophysiologic events that culminate in clinical manifestations of osteochondrosis (OCD) in the pig are generally believed to be those events that occur in the other mammalian species that develop OCD, particularly the horse, dog, ruminants and humans. Since the pig is the model for OCD in other mammals and it has been demonstrated that boron is useful for prevention and treatment of OCD in the pig, it logically follows that boron should have a similar effect in other mammals and the effect should be mediated by a similar biochemical mechanism.

[00103] Therefore, it was concluded that administration of 3-NPB in species that are known to be susceptible to OCD but at a low prevalence, specifically cattle, horses, and dogs, should produce cartilage lesions indicating presence of a boron receptor moiety in cartilage.

[00104] Three healthy Holstein steer calves of average weight about 250 lbs and three healthy Quarter Horse fillies of average weight of about 500 lbs were administered 3-NPB at the rate of 10 mg/kg body weight per day. The 3-NPB was given to the calves by daily

36
36

intraperitoneal injection, while the horses were administered the daily dose of 3-NPB mixed in feed. All animals consumed a standard ration of commercial feed and free-choice alfalfa-grass mixed hay.

[00105] Lameness was first observed in the calves at day 7 of the 3-NPB treatment. One calf was euthanatized at treatment day 14 and the other two at treatment day 21. Severe OCD lesions were visible in the hock and elbow joints of all calves with increasing severity noted with increasing time on 3-NPB.

[00106] Among the horses treated with oral 3-NPB, one filly showed clear signs of front leg lameness during exercise on treatment day 10 and was euthanatized on day 14. The other two horses were euthanatized on treatment day 28, at which time lameness was visible during exercise in one of the two horses. OCD lesions of varying degree were observed in the shoulder, elbow, fetlock and hock joints of all horses. Among the notable lesions were a 1 cm x 1 cm necrotic lesion of the cartilage was found on the proximal articular surface of left front P1 at day 14, a developing flap lesion on the distal tibia at day 28 and in another horse, profound thinning of cartilage and obvious cartilage wear lines were observed in the left front fetlock and left elbow at day 28.

[00107] In experiments with normal healthy crossbred hounds of age 10 weeks (body weight 8 kg), the administration of 3-NPB as a single daily dose of 10 mg per kg body weight resulted in visible foreleg lameness as early as 12 days. Necropsy revealed gross lesions of necrosis and hemorrhage in the distal ulnar growth plate. There was also evidence of cartilage erosion in the articular surfaces of the distal tibia and the proximal ulna. The gross lesions in the distal ulnar growth plates resembled the pathologic changes associated with osteochondrosis in swine.

[00108] It is concluded that the pig is a suitable model for OCD in both ruminant and non-ruminant animals, including carnivores, and that boron receptor sites exist in all mammalian species, and that supplemental boron is expected to be an effective preventative and remedy in all mammalian species.

3A
32

Table 3

3-NPB * Clinical Lameness Score * Level of Boron Supplementation Crosstabulation

Count			Clinical Lameness Score		Total
Level of Boron Supplementation			Normal	Visible Lameness	
0	3-NPB	None	6	0	6
		1 gram daily x 10 days	0	4	4
	Total		6	4	10
50 ppm	3-NPB	None	5	0	5
		1 gram daily x 10 days	4	1	5
	Total		9	1	10

Example 5: Use of boron in swine in field situations

[00109] Boron was added to the diet of sows at 1 mg/kg body weight as boric acid. There was no negative effect on reproduction or fertility. The sows appeared to have normal estrus activity and normal conception rate, with no negative effects on cyclic activity or on pigs born or on piglet viability. Three sows that were noticeably and seriously lame became perfectly sound. Among a group of 95 piglets the birth to weaning mortality was 2 piglets. The usual mortality for this farm was about 5 to 7%. These piglets remained on boron 50 ppm plus ascorbate 125ppm. One pig was euthanized and examined at a weight of about 85 pounds. No abnormalities were observed in any of the joints. All bones of the appendicular skeleton were sectioned on the band saw. Bones had excellent mineralization and the growth plates were narrow and crisply demarcated, including the distal ulnar growth plate which is an early predilection site for OC-related abnormalities.

[00110] An Iowa farm treated a group of about 100 pigs with 50 ppm boron as boric acid. None of these pigs developed any signs of lameness or unsoundness. The farmer reported that these pigs are the most sound he has raised. The estimated previous lameness/unsoundness rate was about 25 to 30%, and zero in the test group. The pigs demonstrated excellent growth rate. The absence of lameness and hock swelling was observed. Two pigs with hock swelling were euthanised from among the younger and older pigs not treated with boric acid. The younger pig of about 50 pounds body weight showed evidence of early OC changes in the hock. An older pig of about 250 pounds body weight with severe lameness in the right hock was euthanised. Severe advanced OCD was observed

38
30

WO 2006/130839

PCT/US2006/021505

in the hock, and growth plate abnormalities were observed when the bones were sectioned. Culture of the hock joints was negative, ruling out bacterial infection and indicating that OC is the likely cause of lameness.

39
39CLAIMS

We claim:

1. An animal feed composition comprising supplemental boron wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 1 to about 500 ppm.
2. An animal feed composition comprising supplemental boron wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is about 1 to about 150 ppm.
3. An animal feed composition comprising supplemental boron wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is about 25 to about 50 ppm.
4. The composition of claim 1, 2, or 3 wherein the supplemental boron is selected from organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, boron containing minerals, plant material with elevated boron levels and microorganisms such as yeast with elevated boron levels.
5. The composition of claim 4 wherein the inorganic boron containing compound is selected from the group consisting of sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate.
6. The composition of claim 4 wherein the organic boron containing compound is selected from the group consisting of complexes and compounds formed by boron with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of

40
40

bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate.

7. The composition of claim 4 wherein the boron containing mineral is selected from the group consisting of borax, colemanite, hydroboracite, kernite, ulexite, datolite, danburite, szaibelyite, suanite, inderite, sassolite, inyoite, probertite, howlite, ezcurrite, kurnakovite, meyerhofferite, priceite, nobleite, and searlesite.

8. An improved animal feed composition wherein the improvement comprises supplemental boron and reduced phosphorus wherein the supplemental boron concentration in said improved animal feed is about 1 to about 500 ppm and the phosphorus concentration in said improved animal feed is reduced by at least 3% compared to a comparable animal feed lacking the supplemental boron.

9. The improved animal feed composition of claim 8 wherein the supplemental boron is selected from organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, boron containing minerals, plant material with elevated boron levels or microorganisms such as yeast with elevated boron levels.

10. The improved animal feed composition of claim 9 wherein the inorganic boron containing compounds is selected from the group consisting of sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate.

11. The improved animal feed composition of claim 9 wherein the organic boron containing compound is selected from the group consisting of complexes and compounds formed by boron with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans,

4141

amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate.

12. The improved animal feed composition of claim 9 wherein the boron containing mineral is selected from the group consisting of borax, colemanite, hydroboracite, kernite, ulexite, datolite, danburite, szaibelyite, suanite, inderite, sassolite, inyoite, probertite, howlite, ezcurrite, kurnakovite, meyerhofferite, priceite, nobleite, and searlesite.
13. A method of decreasing the amount of phosphorus excreted by an animal, comprising feeding said animal a diet comprising the animal feed composition of any of claims 1-12.
14. A method of increasing the efficiency of absorption of phosphorus in an animal comprising feeding said animal a diet comprising the animal feed of claim of any of claims 1-
15. A method of reducing environmental phosphorus pollution in an animal farm comprising feeding animals the animal feed composition of any of claims 1-12.
16. A method of reducing pre-weaning mortality in an animal comprising feeding pregnant, nursing or lactating animals the animal feed composition of any of claims 1-12.
17. A method of preventing or treating osteochondrosis comprising administering a therapeutically effective amount of a boron containing compound to a mammal in need of such treatment.
18. The method of claim 17 wherein the boron containing compound is administered prior to detection of osteochondrosis symptoms in said mammal.
19. The method of claim 16, 17, or 18 wherein the mammal is a human.
20. The method of claim 17 or 18 wherein the mammal is selected from pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats.
21. The method of claim 17 wherein the therapeutically effective amount of the supplemental boron containing compound is from about 1 to about 500 ppm, from about 1 to about 150 ppm or about 50 ppm or about 25 ppm to about 50 ppm.

42
42

22. The method of claim 17 or 18 wherein the supplemental boron containing compound is selected from organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, boron containing minerals, plant material with elevated boron levels and microorganisms such as yeast with elevated boron levels.
23. The method of claim 22 wherein the inorganic boron containing compound is selected from the group consisting of sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate.
24. The method of claim 22 wherein the organic boron containing compound is selected from the group consisting of complexes and compounds formed by boron with fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrans, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate.
25. The method of claim 22 wherein the boron containing mineral is selected from the group consisting of borax, colemanite, hydroboracite, kernite, ulexite, datolite, danburite, szaibelyite, suanite, inderite, sassolite, inyoite, probertite, howlite, ezcurrite, kurnakovite, meyerhofferite, priceite, nobleite, and searlesite.
26. A method of decreasing the amount of phosphorus excreted by an animal, comprising administering supplemental boron to said animal.
27. A method of increasing the efficiency of absorption of phosphorus in an animal comprising administering supplemental boron to said animal.

- 43 43
28. A method of reducing environmental phosphorus pollution resulting from an animal comprising administering supplemental boron to said animal.
29. A method of reducing pre-weaning mortality in an animal comprising administering supplemental boron to pregnant, nursing or lactating animals.
30. The method of claim 26, 27, 28 or 29 wherein the supplemental boron containing compound is administered in drinking water.
31. The method of claim 26, 27, 28 or 29 wherein the supplemental boron containing compound is administered in a milk formulation.
32. A composition comprising a boron containing compound and talc, wherein the ratio of the boron containing compound to talc is approximately 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 or 25:1.
33. The composition of claim 32, wherein the boron containing compound is selected from the group consisting of organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, and boron containing minerals, plant material with elevated boron levels and microorganisms such as yeast with elevated boron levels.
34. The composition of claim 33, wherein the inorganic boron containing compound is selected from the group consisting of sodium borate, boric acid, calcium borate, magnesium borate, halogen containing borate, ammonium borate, potassium borate, iron and magnesium containing borate, tantalum borate, beryllium borate, iron and nickel containing borate, carbonate containing borate, sodium and calcium containing borate, arsenate containing borate, calcium and rare earth containing borate, sulphate containing borate, magnesium and calcium containing borate, manganese borate, aluminum borate, calcium and strontium containing borate, phosphate containing borate, tin borate, strontium borate, zinc borate, calcium borosilicate, sodium borosilicate, aluminum borosilicate, calcium and rare earth containing borosilicate, lead borosilicate, barium borosilicate, lithium borosilicate, and sodium fluoroborate.
35. The composition of claim 33, wherein the organic boron containing compound is selected from the group consisting of complexes and compounds formed by boron with

fructose, sorbitol, mannitol, xylitol, sorbose, threonine, methionine, modified starches, hydrolyzed starches, oxidized starches, non-modified starches, dextrins, amidated sugars, glucosamine, mannosamine, esters of glycerol fatty acids, salicylate complexes, salts of bisoxalato acid, calcium borosucrose, alcohols, alcohol amines, sugar acids, saccharic acid, gluconic acid, aminated sugar acids, and calcium borogluconate.

36. The composition of claim 33, wherein the boron containing mineral is selected from the group consisting of borax, colemanite, hydroboracite, kernite, ulexite, datolite, danburite, szaibelyite, suanite, inderite, sassolite, inyoite, probertite, howlite, ezcurrite, kurnakovite, meyerhofferite, priceite, nobleite, and searlesite.

1 / 4

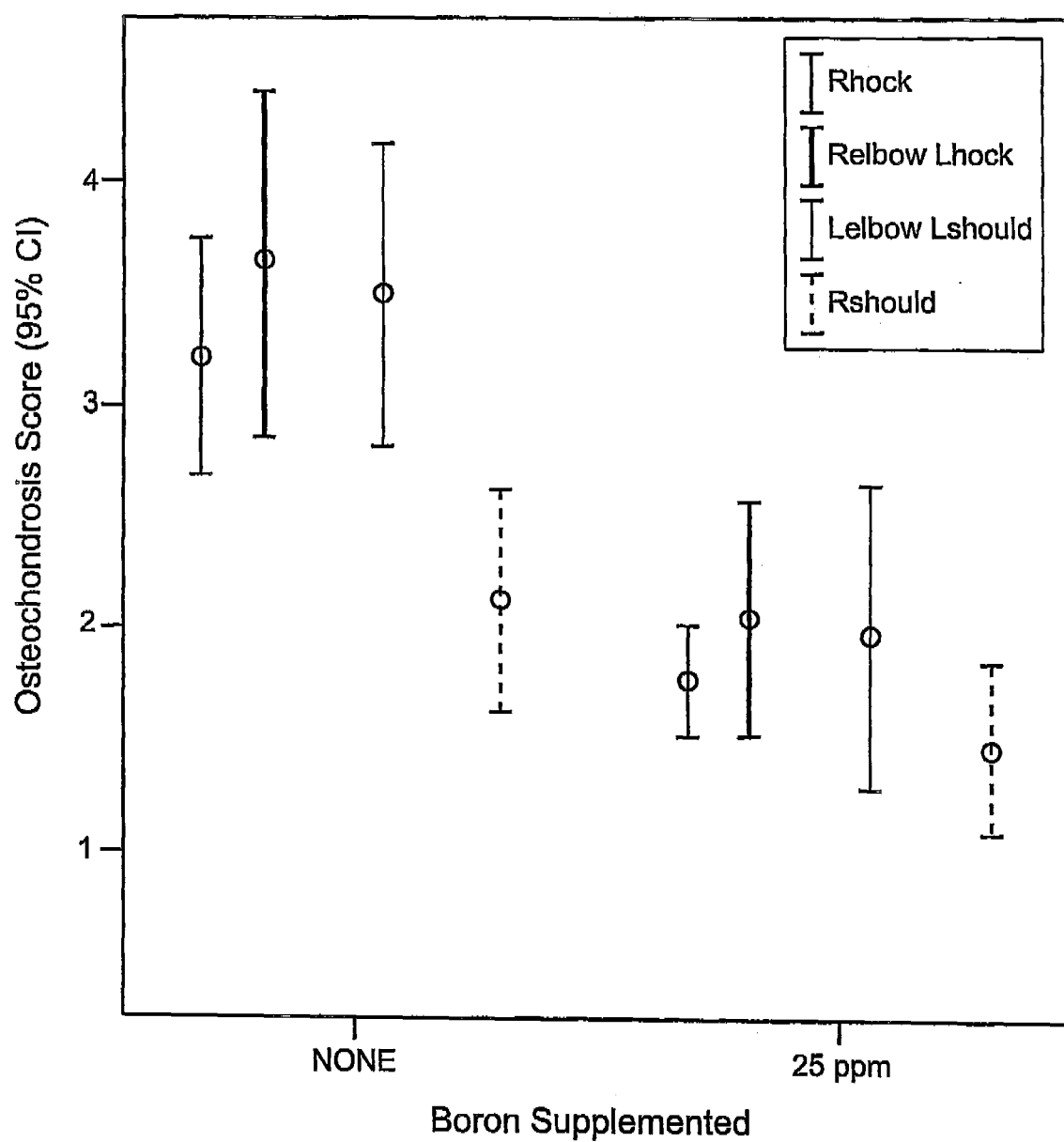


FIG. 1

46 46

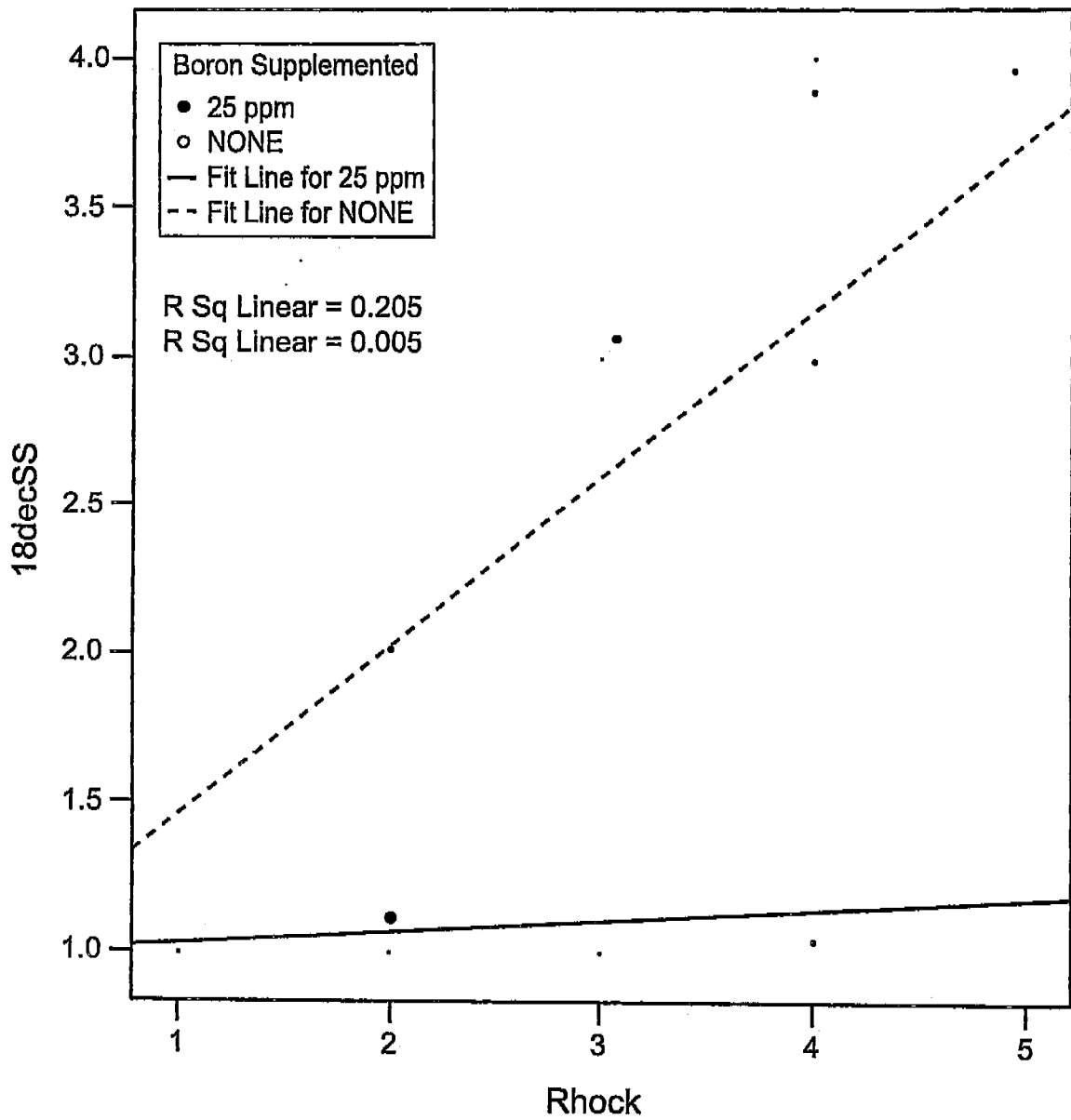


FIG. 2

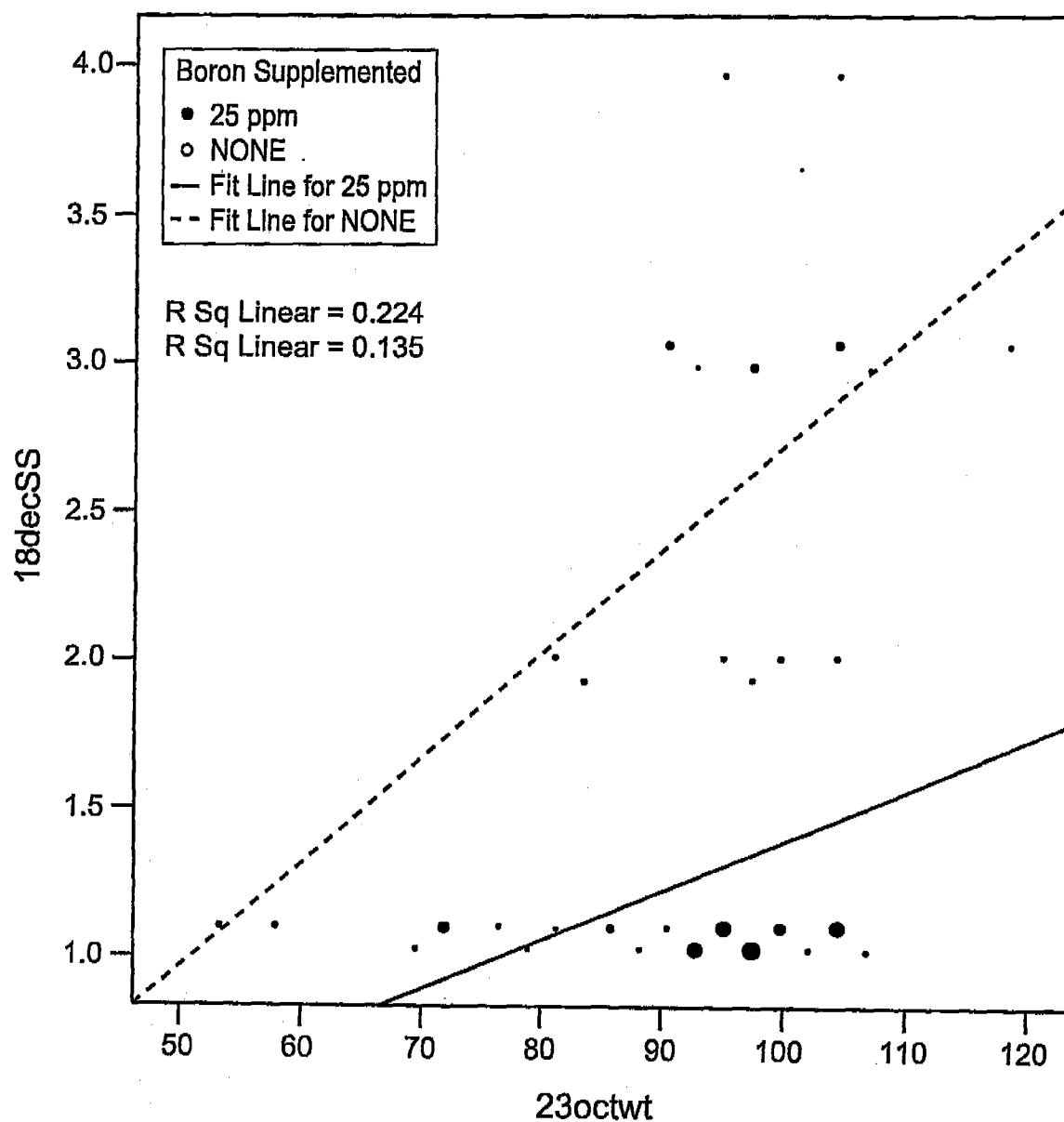


FIG. 3

43 48

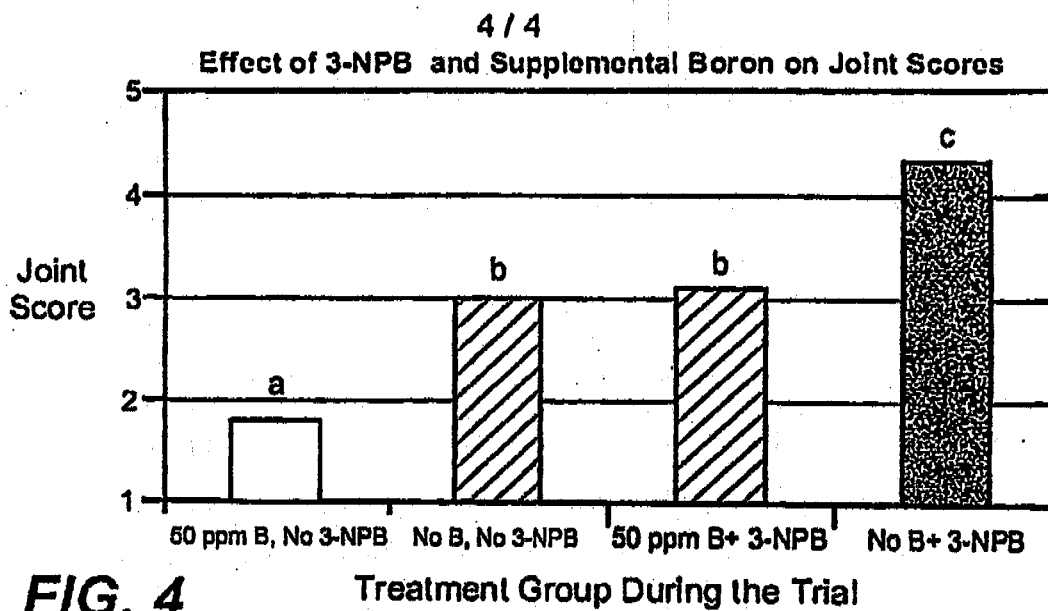


FIG. 4

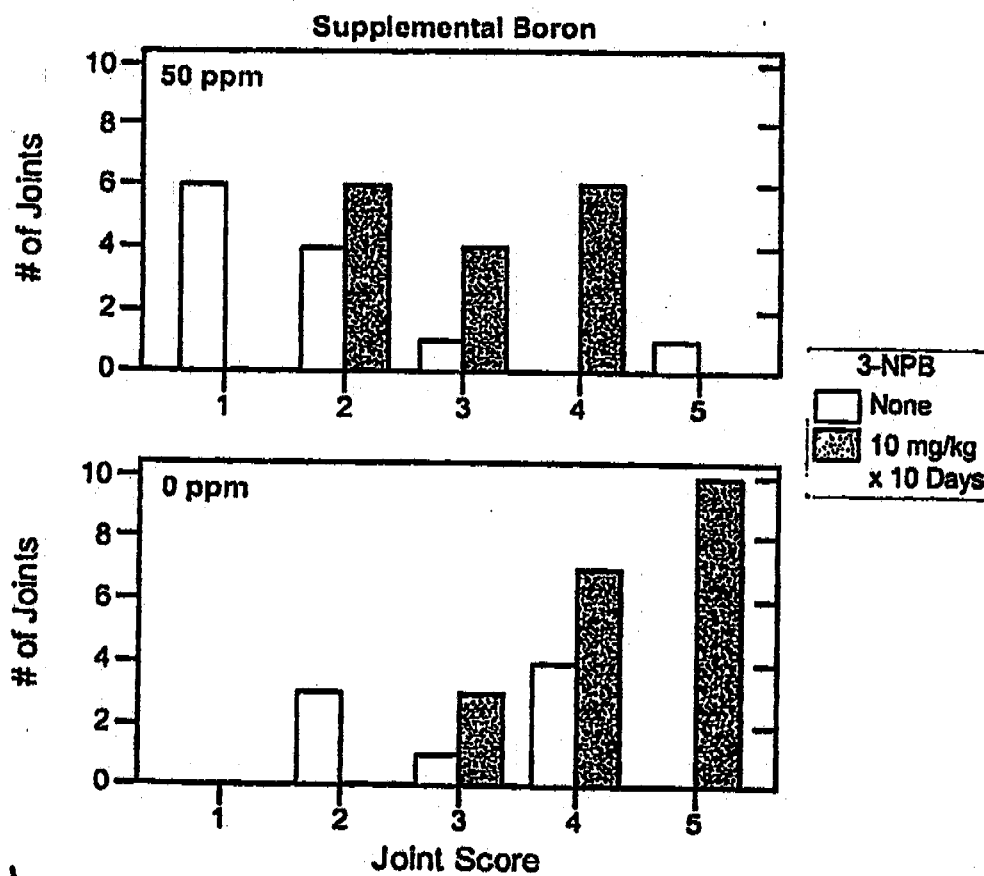


FIG. 5

niveles de boro o como microorganismos tales como levadura con altos niveles de boro. Entre los compuestos que contienen boro que pueden utilizarse para poner en práctica esta invención se encuentran el borato de sodio y el ácido bórico como fuentes típicas de boro. Sin embargo, la invención no se limita a esas formas de boro. También se incluyen otras formas inorgánicas de boro tales como borato de calcio así como compuestos y complejos orgánicos de boro que se disocian o metabolizan en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico. Entre las formas inorgánicas se encuentran el borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio. Entre las formas orgánicas se encuentran complejos y compuestos formados por el boro, usualmente como ácido bórico con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, alcoholes alcohol aminas, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aminados y borogluconato de calcio. En esta realización, los compuestos que contienen un complemento de boro típicamente se incluyen en los alimentos para animales en concentraciones que proporcionan aproximadamente de 1 a aproximadamente 500 ppm del elemento boro como complemento. En aún otras realizaciones, los compuestos que contienen complemento de boro proporcionan aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm del elemento boro como complemento. Entre los animales que podrían beneficiarse del alimento se encuentran los cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos.

[0011] En un descubrimiento adicional inesperado, los inventores determinaron que la adición de un complemento del boro al alimento para animales permite la reducción del contenido de fósforo en el mismo. Por lo tanto, en otra realización, la invención proporciona un alimento mejorado para animales que contiene compuestos con un complemento de boro y que reduce el contenido de fósforo. En tal realización, el complemento de boro contiene un compuesto que puede ser borato de sodio o ácido bórico. Sin embargo, la invención no se limita a estas formas de complemento de boro. Se pueden utilizar también otras formas de boro inorgánico tales como borato de calcio así como compuestos o complejos orgánicos de

52
82

boro que se disocian o metabolizan en el cuerpo para liberar el boro como borato o ácido bórico. Entre las formas inorgánicas se encuentran el borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio. Entre las formas orgánicas se encuentran complejos y compuestos de boro, usualmente como ácido bórico con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, alcoholes, alcohol amina, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aminados y borogluconato de calcio. El boro puede combinarse con talco en una proporción del compuesto que contiene boro a talco de aproximadamente 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1; 21:1; 22:1, 23:1; 24:1 ó 25:1 antes de su adición al alimento. En esta realización, los compuestos que contienen el complemento de boro se incluyen en el alimento para animales en concentraciones que proporcionan aproximadamente de 1 a aproximadamente 500 ppm del elemento boro como complemento. En aún otras realizaciones, los compuestos que contienen complemento de boro proporcionan aproximadamente 25 ppm del elemento boro como complemento. En esta realización, los compuestos con un complemento de boro se incluyen en el alimento animal de aproximadamente 1 a aproximadamente 500, de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de complemento de boro y el contenido total de fósforo se reduce por lo menos en un 3% en comparación con un alimento animal comparable sin complemento de boro. Generalmente, el alimento animal se complementa con boro en concentraciones que oscilan desde aproximadamente 5 a aproximadamente 150 ppm. El alimento para animales es apropiado para cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos, entre otros animales.

[0012] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir la cantidad de fósforo excretada por un animal. En esta realización, se alimenta a los animales con una dieta de una composición mejorada de alimento animal que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500, de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 o aproximadamente 50

53
83

ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de un complemento de boro proporcionado como compuestos que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro, levadura u otros microorganismos con altos niveles de boro en los cuales la composición del alimento animal tiene por lo menos una reducción del 3% de fósforo en comparación con un alimento animal similar sin ningún complemento de boro. Generalmente, el alimento animal contiene un complemento de boro en concentraciones que oscilan desde 5 a 150 ppm. En dicha realización, el compuesto que contiene un complemento de boro puede ser borato de sodio o ácido bórico. Sin embargo, se pueden utilizar otras formas inorgánicas de boro tales como compuestos y complejos orgánicos de boro que se disocian o se metabolizan en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido orgánico. Entre las formas inorgánicas se encuentran borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio. Entre estas formas orgánicas se encuentran complejos y compuestos formados por boro, usualmente como ácido bórico con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, alcoholes, alcohol amina, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aminados y borogluconato de calcio. El método es apropiado para ser utilizado con cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos, entre otros animales.

[0013] Una realización adicional proporciona un método para aumentar la eficacia de la absorción del fósforo en los animales. En esta realización, se alimentan los animales con una dieta de una composición mejorada de alimento animal que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500, de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm del complemento de boro en la que la absorción mejora por lo menos en un 3% en comparación con un alimento animal comparable sin complemento de boro. En dicha realización, el compuesto que contiene boro puede ser borato de sodio o ácido bórico. Sin embargo, se pueden utilizar otras formas inorgánicas de boro tales como borato de calcio así como compuestos y complejos orgánicos de boro que se disocian o

54
84

metabolizan en el cuerpo para liberar boro como, por ejemplo, borato o ácido bórico. Entre las formas inorgánicas se encuentran el borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio. Entre estas formas orgánicas se encuentran complejos y compuestos formados por boro, usualmente como ácido bórico con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, alcoholes, alcohol amina, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aminados y borogluconato de calcio. El método es apropiado para ser utilizado con cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos, entre otros animales.

[0014] En aún otra realización adicional, esta invención proporciona un método para reducir la contaminación ambiental con fósforo causada por una granja de animales. En esta realización, los animales se alimentan con una dieta de una composición mejorada de alimento animal que contiene de 1 a aproximadamente 500, de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de compuestos que contengan un complemento de boro y la eliminación de fósforo se reduce por lo menos un 3% comparado con un alimento animal similar sin ningún complemento de boro. En tal realización, el compuesto que contiene un complemento de boro puede ser borato de sodio o ácido bórico. Sin embargo, se pueden utilizar formas inorgánicas de boro tales como borato de calcio así como compuestos y complejos orgánicos de boro que se disocian o metabolizan en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico. Entre las formas inorgánicas se encuentran borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato

35
55

de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio. Entre las formas orgánicas se encuentran complejos y compuestos formados por boro, usualmente como ácido bórico con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, alcoholes, alcohol amina, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aminados y borogluconato de calcio. El método es apropiado para ser utilizado con cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos, entre otros animales.

[0015] En una realización adicional, la invención también proporciona un método para tratar o prevenir la OC mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que contenga boro a un mamífero que necesite de dicho tratamiento. En tal realización, el compuesto que contiene un complemento de boro puede ser borato de sodio o ácido bórico. Sin embargo, se pueden utilizar formas inorgánicas de boro tales como borato de calcio así como compuestos y complejos orgánicos de boro que se disocian o metabolizan en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico. Entre las formas inorgánicas se encuentran borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio. Entre las formas orgánicas se encuentran complejos y compuestos formados por boro, usualmente como ácido bórico con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, alcoholes, alcohol amina, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aminados y borogluconato de calcio. El mamífero a ser tratado puede ser un ser humano o un animal. Los compuestos que contienen un complemento de boro pueden administrarse antes de la aparición de síntomas de la osteocondrosis, como una medida preventiva. Entre los animales que podrían beneficiarse del alimento para animales se

56
36

encuentran los cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos.

[0016] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir la cantidad de mortalidad antes del destete en animales. En otra realización la invención ofrece un método para mejorar la tasa de reproductividad de los animales, al aumentar las tasas de ovulación y concepción. En estas realizaciones, a los animales previamente preñados, preñados, o a los animales durante período de lactancia se les da una dieta con más boro. La dieta puede contener aproximadamente de 1 a 500, aproximadamente 1 a aproximadamente 150 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm. El boro puede provenir de una composición de alimento de animales mejorado o de leche o agua.. Generalmente, la leche, agua o el alimento de animales contiene boro complementario entre 5 y 150 ppm. En dichas realizaciones, el compuesto que contiene boro complementario puede ser borato de sodio o se puede usar ácido bórico. Sin embargo, se pueden usar otras formas inorgánicas de boro tales como borato de calcio, así como compuestos y complejos orgánicos de boro que se desasocian o son metabolizados en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico. Entre las formas inorgánicas se encuentran borato sódico, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato de halógeno, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arsenato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene cal u tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio, y fluoroborato de sodio. Entre las formas orgánicas hay complejos y compuestos formados por boro, usualmente como ácido bórico con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones no modificados, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres de ácidos grasos glicéridos, complejos de salicilato, sales de ácido bisoxalato, borosucrosa de calcio, alcoholes, alcohol aminas, ácidos de azúcares, ácido sacárido, ácido glucónico, ácidos de azúcares amidados, y borogluconato de calcio. El método es apropiado para usarse con cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos entre otros animales.

[0017] En una realización adicional, los compuestos que contienen boro se añaden al agua de beber, complementos minerales o vitamínicos, en una formulación de leche u otros productos alimenticios para el tratamiento y prevención de la OC o la reducción de la mortalidad antes del destete.

57
87

[0018] En una realización adicional, esta invención proporciona una composición de boro y talco donde la proporción de talco que contiene el compuesto de boro a calcio es aproximadamente 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 ó 25:1. En dicha realización el boro es un compuesto que contiene boro que puede ser borato de sodio o ácido bórico. No obstante, la invención no está limitada a esas formas de boro complementario. También se pueden usar otras formas inorgánicas de boro tales como borato de calcio, así como compuestos y complejos orgánicos de boro que se desasocian o son metabolizados en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico. Entre las formas inorgánicas se encuentran borato sódico, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógeno, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arsenato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene cal o tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio, y fluoroborato de sodio. Entre estas formas orgánicas hay complejos y compuestos formados por boro, usualmente como ácido bórico con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones no modificados, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres de ácidos grasos glicéridos, complejos de salicilato, sales de ácido bisoxalato, borosucrosa de calcio, alcoholes, alcohol aminas, ácidos de azúcares, ácido sacárido, ácido glucónico, ácidos de azúcares amidados, y borogluconato de calcio.

[0019] El talco es disponible para usarse en las presentes realizaciones de ejemplo, de una variedad de fuentes comerciales. Por ejemplo, Luzenac America es un proveedor de talco. Ejemplos de talco que provee Luzenac America incluyen: E-Z Flow 40, E-Z- Flow MB, E-Z Flow MT, E-Z Flow RM, y E-Z Flow VT.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

[0020] La Figura 1 es una gráfica que muestra la disminución de casos de osteocondrosis con el tratamiento de boro complementario.

[0021] La Figura 2 es una gráfica que indica la relación entre puntajes crecientes de osteocondrosis en el corvejón derecho del cerdo con puntajes crecientes de sanidad entre cerdos que no recibieron el boro complementario.

58
58

[0022] La Figura 3 es una gráfica que muestra el efecto del tratamiento con boro en la reducción de puntajes de sanidad asociada al temprano crecimiento.

[0023] Las Figuras 4 y 5 son gráficas que muestran la administración de 3-NPB junto con boro produjo prevalente severidad en la patología total, similar a la de los cerdos sin los complementos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Introducción

[0024] Desde hace tiempo se conoce que el boro es un nutriente esencial de las plantas, pero sólo hace poco que se ha entendido el papel del boro en la fisiología humana. Los presentes inventores han descubierto un efecto benéfico de un complemento de boro en las dietas humanas y animales. En particular, aunque estudios anteriores han demostrado que los compuestos de boro pueden aliviar la osteoporosis, una enfermedad de los huesos, los presentes inventores han descubierto que los compuestos que contienen boro también pueden aliviar una enfermedad de las articulaciones y de los cartílagos de las placas de crecimiento, la osteocondrosis (OC).

[0025] La osteoporosis es una enfermedad en la cual los huesos se vuelven frágiles y más propensos a quebrarse a medida que avanza la enfermedad. La osteoporosis, o hueso poroso, se caracteriza por una baja masa ósea y un deterioro estructural del tejido óseo, que conduce a la fragilidad de los huesos y a una susceptibilidad incrementada a fracturas de la cadera, columna vertebral y muñeca. Por lo tanto, la osteoporosis es una enfermedad que afecta específicamente a los huesos, generalmente después del desarrollo completo y normal de los mismos. También, debido a su naturaleza progresiva, la osteoporosis es una enfermedad que se manifiesta más comúnmente en los individuos de mayor edad. Una de cada dos mujeres y uno de cada cuatro hombres de más de 50 años de edad sufrirán una quebradura relacionada con la osteoporosis durante sus vidas.

[0026] Por el contrario, la osteocondrosis es una enfermedad esquelética generalizada de los animales en crecimiento y resulta en un trastorno de los cartílagos articulares y de las placas de crecimiento. El hueso es afectado sólo secundariamente. Por lo tanto, el término discondroplasia es técnicamente más correcto para describir a esta condición. Una condición adicional, la osteocondrosis disecante, resulta en el astillado, quebradura y/o fragmentación de la superficie articular. Se piensa que la osteocondrosis disecante es causada por una debilidad subyacente del cartílago causada por una lesión osteocondriótica. Las lesiones se caracterizan por una osificación endocondrónica focal disminuida, que resulta en áreas del cartílago retenido que se extienden dentro del hueso subcondral. Véase R. John Wardale y Victor C. Duance. Journal of Cell Science 107, 47-59 (1994).

[0027] Debido a las diferencias en la patobiología de la OC y de la osteoporosis –las dos enfermedades afectan diferentes aspectos del sistema óseo y diferentes edades– no se debería esperar que un tratamiento que alivie la osteoporosis, una enfermedad degenerativa de los huesos de los mayores de edad, ayude en el tratamiento de la OC, una enfermedad de los cartílagos de las articulaciones de los jóvenes. Los inventores han encontrado que, sorprendentemente, los compuestos que contienen boro son agentes útiles en la prevención y tratamiento de la OC.

Papel del boro en el comportamiento de los cartílagos

[0028] La matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés) del cartílago articular que proporciona un acolchonamiento entre las superficies opuestas de los huesos en una articulación de una de las extremidades de un mamífero. El líquido sinovial es el líquido de las articulaciones. Las membranas sinoviales recubren las articulaciones, los sacos y las membranas protectoras de los tendones. La función del líquido sinovial es lubricar el espacio de la articulación y transportar los nutrientes al cartílago articular. Este cartílago proporciona un punto de contacto de baja fricción para la operación de flexionamiento suave de las articulaciones y también un acolchonamiento de las articulaciones, para absorber los impactos transmitidos a través de los huesos y para dar apoyo al peso del animal. El cartílago está compuesto de una diversidad de componentes que incluyen proteoglicano y una red de colágeno en un entorno acuoso.

[0029] Los proteoglicanos tienen un papel en el mantenimiento del acolchado que se ve en las articulaciones. El cartílago ECM se muestra como una red de fibras de colágeno que se entrelaza con el proteoglicano y a su vez es entrelazada por el mismo. El proteoglicano es un material flexible tipo gel, y el colágeno forma una red que mantiene al proteoglicano en su lugar. El proteoglicano proporciona la resistencia a la compresión mientras que la resistencia a la tracción la proporciona la red de colágeno. El proteoglicano del cartílago articular y de las placas de crecimiento contiene grandes cantidades de glicosaminoglicanos (GAG) sulfatados que tienen una fuerte carga negativa. A un pH fisiológico, estas moléculas de GAG cargadas negativamente llevan iones sódicos y agua a la ECM del cartílago causando que el proteoglicano se “infle”. El proteoglicano inflado proporciona una presión de flotación para resistir la compresión, protegiendo así a la red de colágeno y a las estructuras subyacentes de un daño por compresión. Se proporciona un mejor acolchonamiento y, por lo tanto, una mejor resistencia a la compresión mediante un complemento de proteoglicano completamente hidratado y una red de colágeno tirante y completamente extendida.

[0030] Sin limitar esta invención a ningún mecanismo en particular ni siendo limitado por teorías, un posible modelo del funcionamiento del boro en la OC es la “hipótesis permanente”. En esta hipótesis, el boro funciona mediante el entrecruzamiento del

proteoglicano en la matriz extracelular. Un mecanismo sugerido de cómo ocurre esto, postula que el boro proporciona un enlace boroéster entrecruzado tridimensional de las estructuras de carbohidratos, proteoglicanos, glucoproteínas, glucolípidos, lípidos, proteínas y aminoácidos. En el caso de estructuras de la membrana extracelular tales como el cartílago y los tejidos neurales, esto incluiría proteoglicanos tales como el agregano (el proteoglicano agregante grande del cartílago), las proteínas complejas tales como el colágeno en sus diversas formas y tipos y las proteínas asociadas tales como la proteína de enlace de cartílago. El enlazamiento cruzado del proteoglicano estabiliza y unifica la matriz, permitiendo una mejor distribución de las fuerzas compresivas y evitando la pérdida de proteoglicano, lo que disminuiría la capacidad de acolchonamiento de la membrana sinovial. En contraposición, el boro actúa para evitar la osteoporosis mediante el aumento de los niveles de esteroides hidroxilados en el plasma. Véase la patente de los Estados Unidos N° 4.849.220. Por lo tanto, no se predeciría que el boro tuviera efecto alguno en el tratamiento de una enfermedad del cartílago, tal como la OC, la que tiene una etiología completamente diferente de la osteoporosis. En la osteoporosis, el hueso mismo se encuentra directamente afectado. En la OC, el cartílago es la parte afectada.

Etiología y patología de la OC

[0031] Aunque no se conoce aún la causa precisa de la OC, se han postulado diversos mecanismos del avance de esta enfermedad. La influencia de las fuerzas compresivas en el daño al cartílago en crecimiento y en transición parece ser un factor principal. Los estudios realizados en cerdos han sugerido que los cambios focales en el suministro de sangre durante el crecimiento epifiseal normal son centrales a la patogénesis de la osteocondrosis. Los canales del cartílago son estructuras temporarias con vasos sanguíneos dentro del cartílago en crecimiento. Los canales retrogradan gradualmente con la edad durante el proceso de condricificación, durante el cual se reemplazan los vasos sanguíneos dentro de los canales con cartílago. La formación de las lesiones asociadas con la osteocondrosis ha sido asociada con la prematura condricificación y regresión de estos canales. En particular, la interrupción prematura del suministro de sangre resulta en la necrosis del canal de cartílago distal al punto de interrupción. Véase, Ytrehus y colaboradores, Bone 35: 1294-1306 (2004). Por lo tanto, no es sorprendente que la osteocondrosis clínica grave aparezca más comúnmente en animales de rápido crecimiento y con una ganancia también rápida de peso. Véase, Wardale y Duance, Journal of Cell Science 107: 47-59 (1994).

[0032] Se ha demostrado también, en los humanos y en los perros, que en la osteocondrosis, el proteoglicano del cartílago se reabsorbe mediante la acción de la metaloproteínasa de matriz tipo 3 (MMP-3, por sus siglas en inglés) derivada de las células y condrocitos de la membrana sinovial. Véase Shinmei y colaboradores, 1991; Okada y

61
61

colaboradores, 1992; Mehraban y colaboradores 1994. La pérdida de proteoglicano de la matriz extracelular del cartílago conduciría a una capacidad disminuida del cartílago para absorber y acolchar las fuerzas compresivas.

El papel del boro en la OC

[0033] Para observar mejor cómo contribuye la deficiencia de boro en OC, y para comprobar si el boro actúa en OC por enlace cruzado cuatrivalente, se administró ácido 3-nitrofenilborónico (3-NPB) a los animales. El 3-NPB bloquea los enlaces cruzados al unirse a sitios normalmente ocupados por ácido bórico o boratos. Los resultados se muestran en el Ejemplo 4. Los animales tratados con 3-NPB acrecentaron cojeras y manifestaciones clínicas del OC. El aumento de cojeras se pudo haber evitado con una dieta complementada con boro. Estos experimentos muestran que la OC está directamente relacionada al nivel de boro en los cerdos, caballos, vacas y perros.

Compuestos de boro para el tratamiento de la OC en animales

[0034] Dada la amplia incidencia de la OC en el ganado, y en particular, en los cerdos, esta invención divulga un medio seguro y eficaz de prevenir y tratar la OC mediante un alimento para animales que se complementa con compuestos que contienen boro. Una persona capacitada en la técnica reconocerá que los alimentos para animales, derivados al menos en parte de materiales provenientes de plantas, contienen niveles base de boro dado que éste es un elemento necesario para el crecimiento de las plantas. Por ejemplo, la alfalfa típicamente contiene aproximadamente 37 ppm de boro. Por lo tanto, la expresión "complemento de boro" de la manera en que se usa en esta memoria se refiere al boro agregado exógenamente para complementar los niveles base de boro ya presentes en los alimentos para animales usados comúnmente. Cuando se utiliza el término "boro" en esta divulgación, el mismo puede denotar tanto el boro elemental como compuestos que contengan boro. Los compuestos que contienen boro útiles para la práctica de esta invención pueden incluir cualquier compuesto orgánico e inorgánico apropiado que contenga boro, incluidos los minerales que contienen boro. Entre las formas preferidas de boro se encuentran el borato de sodio y el ácido bórico. Otras formas inorgánicas de boro útiles incluyen el borato de calcio. Una persona capacitada en la técnica reconocerá que las formas inorgánicas de boro que pueden utilizarse en esta invención incluyen boratos con: magnesio, halógeno, amonio, potasio, hierro y magnesio, tantalio, berilio y níquel, carbonato, sodio y calcio, arseniato, calcio y tierras raras, sulfato, magnesio y calcio, manganeso, aluminio, calcio y estroncio, fosfato, estaño, cinc, y estroncio. Otras formas incluyen: borosilicatos o silicoboratos con calcio, sodio, aluminio, calcio y tierras raras, plomo, bario, litio y fluoroborato con sodio. Los técnicos capacitados conocen a

62
62

los compuestos inorgánicos naturales que contienen boro bajo diversos nombres tales como bórax, colemanita, hidroboracita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibeliita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta y searlesita para nombrar sólo a unas pocas de tales designaciones. Un listado de compuestos borato inorgánicos se puede hallar en el Suplemento del Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry [Tratado comprensivo de química teórica e inorgánica], Volumen V, Boro, de Joseph William Mellor, Longman Group Limited, Londres, 1980.

[0035] Las personas capacitadas en la técnica conocen ejemplos de compuestos orgánicos que contienen boro. Ejemplos de dichos compuestos orgánicos que contienen boro pueden encontrarse en las patentes de los Estados Unidos N° 4.312.989, 4.499.082 y 5.312.816 todas las cuales se incorporan a esta memoria por referencia. Entre las formas orgánicas del boro que pueden ser útiles en la práctica de esta invención se encuentran los complejos orgánicos de boro tales como treonina boro, metionina boro y ascorbato boro, así como complejos de boro con otros aminoácidos. Estos aminoácidos pueden incluir los 20 aminoácidos comunes que se especifican por el código genético, así como variantes y modificaciones de aminoácidos que no están codificadas por el código genético. Estos son ejemplos de formas orgánicas de boro que se metabolizan rápidamente para liberar borato o ácido bórico. Otras formas útiles de boro orgánico son complejos de carbohidratos de boro tales como aquellos que se divulgan en la patente de los Estados Unidos N° 5.962.049. Entre los carbohidratos que forman complejos útiles con el boro se incluyen sacáridos tales como fructosa, sorbitol, manitol, xilitol y sorbosa. Una forma comercialmente disponible de boro en un complejo con fructosa es Fruitex B™ disponible de FutureCeuticals y descrita en la patente de los Estados Unidos N° 5.962.049.

[0036] Otras formas orgánicas de boro que pueden utilizarse la práctica de la inversión incluyen: almidones boratados modificados (tales como almidones hidrolizados u oxidados), almidones boratados no modificados, dextrinas boratadas, azúcares amidados boratados (tales como glucosamina o manosamina), ésteres boratados glicéricos de ácidos grasos, complejos de borato-salicilato, sales de borato bisoxalato (tales como sales de sodio y potasio), borosucrosa de calcio, ésteres borato (tales como (RO) 3B), ésteres boratados de alcohol amina, complejos de borato con ácidos de azúcares (tales como ácido sacárico y ácido glucónico) y complejos de borato con ácidos aminados de azúcares. Un ácido de azúcares particularmente deseable para utilizar en esta invención es el borogluconato de calcio. Otra forma aún de boro son las resinas de intercambio aniónico que pueden ser boratadas. Una de dichas resinas que puede ser boratada es Amberlite™.

[0037] Una persona capacitada en la técnica reconocerá que cuando se describa en esta memoria un compuesto particular que contiene boro, se tiene la intención de que todos los

63
\$

posibles solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas, complejos, quelatos, estereoisómeros, isómeros geométricos, formas cristalinas o amorfas, metabolitos, precursores metabólicos o prodrogas del compuesto estén también descritos separadamente por una fórmula estructural química o nombre químico. Además, si cualquiera de los compuestos que contienen boro descritos en esta memoria contiene una estereoquímica, se tiene la intención de incluir todas las formas enantioméricas y diaestereoméricas del compuesto. Por lo tanto, cuando corresponda, los compuestos que contienen boro pueden ocurrir como racematos, mezclas racémicas y como diaestereoisómeros o enantiómeros como todas las formas isómeras incluidas. Un racemato o mezcla racémica no implica necesariamente una mezcla 50:50 de estereoisómeros.

[0038] Además, una persona capacitada en la técnica reconocerá que los boratos de la presente invención abarcan muchos grados distintos, incluidos tanto los aprobados por la FDA como los que no lo son. Por lo tanto, entre los grados de borato que pueden utilizarse en esta invención se encuentran: grado farmacéutico o de formulario, grado nuclear, grado de fertilizante, grado industrial, grado de pesticida y grado de calidad especial (SQ, por sus siglas en inglés).

[0039] Los intervalos de compuestos que contienen boro apropiados para ser usados incluyen el agregado de complemento de boro en el alimento animal desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm por encima de lo que se encuentra naturalmente presente en el alimento animal. Otro intervalo apropiado para la complementación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm. Como se muestra en las Figuras 1, 3 y 4, los inventores han encontrado que un complemento de boro de 25 ppm a 50 ppm proporciona una reducción significativa de la ocurrencia de la OC en los cerdos. Por lo tanto, en una realización, esta invención proporciona una composición de alimento animal que se complementa con 25 ppm a 50 ppm de compuestos que contienen boro. En una realización, el compuesto que contiene el complemento de boro es borato de sodio. En otra realización, el compuesto que contiene el complemento de boro es el ácido bórico. La persona capacitada en la técnica tendrá en claro que otras concentraciones de boro pueden ser utilizadas dependiendo de la gravedad de la enfermedad o del animal a ser tratado. Además, la persona capacitada en la técnica tendrá en claro que otros compuestos que contengan un complemento de boro pueden también utilizarse en la práctica de esta invención.

[0040] El boro aquí descrito puede combinarse con talco. La proporción del compuesto de boro al talco puede ser aproximadamente 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 ó 25:1.

64
69

Incorporación de complemento de boro en los alimentos animales

[0041] Se conocen en la técnica una diversidad de métodos para la producción de alimentos para animales. Estos diversos métodos pueden adaptarse para permitir la inclusión de un complemento de boro en el alimento en cantidades que tengan un efecto benéfico con respecto a la OC cuando se dé de comer este alimento a los animales.

[0042] Por ejemplo, un complemento de boro en las cantidades divulgadas precedentemente puede incorporarse a las composiciones de alimentos para animales tal como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 3.946.109. En la alternativa, se encuentran comercialmente disponibles una diversidad de otras composiciones de alimentos de proveedores tales como Purina, ADM, Land O'Lakes y Moorman's. El complemento de boro puede mezclarse en una composición que se elija utilizando, por ejemplo, los métodos de mezclado divulgados en la patente de los Estados Unidos N° 4.189.240. La composición que contiene boro complementario puede utilizarse para formar bloques de alimentos para animales tal como se divulga en la patente de los Estados Unidos N° 5.120.565. En la alternativa, el boro complementario puede incorporarse en una composición de alimentos para animales que se forme por métodos tales como el secado por rocío tal como se divulga en la patente de los Estados Unidos N° 4.777.240. La cita de estas patentes se hace solamente para ilustrar los diversos métodos disponibles en la técnica para incorporar un complemento de boro en un producto de alimentos para animales y no tiene el fin de limitar la práctica de la invención al uso de uno o más de estos métodos.

[0043] Otras fuentes de boro que puede incorporarse en los alimentos para animales para practicar esta invención incluyen preparaciones de levadura que tengan un contenido alto de boro. Ya es práctica común incorporar levadura a los alimentos para animales. Por lo tanto, sería relativamente fácil añadir levadura con altos niveles de boro al alimento de animales. En la alternativa, los cultivos que se hayan hecho crecer en suelos con niveles altos de boro pueden cosecharse específicamente con el fin de servir como una fuente incrementada de boro que pueda incorporarse en los alimentos para animales. Dichos niveles elevados de boro pueden ser naturales del suelo, resultar de una contaminación por boro o ser agregados al suelo por fertilización u otros medios. En la alternativa, se pueden agregar compuestos que contengan boro a complementos, mezclas bases y premezclas que también contengan vitaminas y minerales. Dichos complementos, mezclas base y premezclas típicamente se agregan en una cantidad que constituye del 0,5% al 30% de la composición final del alimento para animales. En tal realización, la concentración de boro elemental sería mucho mayor (de aproximadamente 3 veces a 200 veces mayor) antes de la dilución en el alimento animal para dar un equivalente de complemento de boro de 1 a 500 ppm en la dosis diaria total.

65
65

[0044] Otra alternativa es complementar los alimentos para animales con comidas tales como alfalfa, uvas o café molido que tienen naturalmente un alto contenido de boro. Además, estos alimentos y otros pueden manipularse para que contengan niveles más altos de boro como se describe anteriormente o por medios de la tecnología transgénica de plantas u otros métodos recombinantes.

[0045] En una realización adicional, los compuestos que tienen un complemento de boro pueden proporcionarse como complementos dietéticos que pueden ser dados de comer directamente o como un "aderezo" agregado al alimento animal. Dicha realización puede ser en una formulación que contenga otros nutrientes, excipientes o saborizantes. Por ejemplo, un complemento nutritivo para equinos que contenga boro complementario y otras vitaminas y minerales puede ser dado de comer a un caballo con una pequeña cuchara o taza o en la forma de una barra o píldora. En la alternativa, el complemento puede ser colocado encima de la comida del animal o mezclado con la misma.

[0046] Este boro puede proporcionarse a los animales como una composición de boro y talco. El porcentaje del compuesto que contiene boro a talco puede ser aproximadamente 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1; 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 ó 25:1 .

[0047] De ser necesario, los niveles de boro pueden ser determinados con precisión mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica. La publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos 20040020840 y las patentes divulgadas en ese documento describen varios de dichos métodos.

Reducción del contenido de fósforo de los alimentos para animales y reducción de mortalidad pre-destete

[0048] La contaminación con fosfato resultante del exceso de fósforo en los alimentos para animales es un problema creciente. Por ejemplo, aproximadamente el 70% del fósforo en una dieta alimenticia típica basada en maíz y soja no puede ser digerido por los cerdos, de acuerdo con el informe de 1998 Nutrient Requirements for Swine [Requisitos Nutricionales de los Porcinos] del Consejo Nacional de Investigaciones. Este fósforo no digerido termina siendo excretado. El alto contenido de fosfato de las excreciones porcinas contribuye a la contaminación ambiental asociada con la producción de cerdos. Reducir la cantidad de nutrientes excretados, particularmente de fósforo, en los sistemas de producción porcina es una prioridad medioambiental y una cuestión económica importante que enfrenta la producción porcina. Por lo tanto, sería deseable desarrollar una manera de incrementar la biodigestión del fósforo de los ingredientes alimenticios utilizados para formular raciones alimenticias para porcinos. Los inventores han encontrado que la inclusión de boro

complementario en los alimentos para cerdos resulta en un aumento de la absorción y utilización del fósforo presente en las dietas de cerdos. El boro complementario promueve la incorporación eficaz del fosfato en el fosfato de calcio (hidroxiapatita) de los huesos. Se espera que este efecto también ocurra en otros animales.

[0049] Aumentando la eficacia de la absorción y utilización del fósforo de las dietas animales tal como la dieta de los cerdos, los inventores han descubierto que se puede reducir la cantidad de fósforo de las fórmulas típicas de alimentos para cerdos. Estos resultados se muestran en el Ejemplo 3. Se puede esperar que el aumento de la utilización del fósforo de las dietas porcinas acoplado con la reducción de la cantidad inicial de fósforo de dichas dietas contribuya a reducir la contaminación de fosfato que resulta de la producción porcina. Por lo tanto, la inclusión de boro complementario en alimentos para animales de la manera en que se enseña en esta invención no sólo contribuirá a prevenir y tratar la OC, sino que también contribuirá a reducir la contaminación. Mientras que el tratamiento precedente se ha enfocado en los cerdos, la invención no se limita exclusivamente a la reducción del fósforo de los alimentos para cerdos. En vez, una persona capacitada en la técnica reconocerá que el uso de la reducción del fósforo es aplicable a todos los animales.

[0050] La formación de la mayoría de los huesos del esqueleto axial comienza con la formación de un modelo de cartílago que se calcifica y remodela en hueso que es mineralizado con calcio y fosfato. El boro complementario acrecienta la eficacia de este proceso. El mecanismo sugerido a través del cual el boro complementario acrecienta la eficacia del proceso es la estabilización de la matriz extracelular, aunque pudiera haber otros mecanismos.

[0051] El boro complementario mejora la eficacia de la transformación del cartílago y la mineralización del hueso, lo que mejora la integridad estructural del hueso y las características de la mineralización del mismo. El calcio se agrega a las dietas a un nivel que promueve una suficiente robustez del hueso. El nivel de calcio que promueve una robustez óptima del hueso también inhibe, paradójicamente, la absorción intestinal del fósforo. La absorción del fósforo es también más eficaz cuando se reduce el nivel de fósforo en la dieta. Los inventores han descubierto que la adición de un complemento de boro al alimento animal promueve la mineralización del hueso y permite una reducción proporcional del 3 al 5% tanto del calcio como del fósforo en el alimento animal al mismo tiempo que mantiene la robustez del hueso.

[0052] El informe de 1998 del Consejo Nacional de Investigaciones (NRC, por sus siglas en inglés) sobre "Nutrient Requirements of Swine" [Requerimientos Nutricionales de los Porcinos], del que se obtuvieron los datos que se presentan a continuación en la Tabla 1, indica que los requerimientos típicos de calcio y fósforo cambiarán durante la vida de un

6x
65

cerdo. En las primeras etapas, cuando los huesos del esqueleto están todavía en desarrollo, se necesitan cantidades mayores de calcio y fósforo para apoyar un crecimiento óseo en aumento. Los requerimientos de calcio y fósforo disminuye a medida de que el cerdo madura y se completa el desarrollo óseo. Aunque los datos que se presentan a continuación son para cerdos, se observan tendencias similares a los requerimientos de calcio y fósforo durante el ciclo de vida de otros animales.

Tabla 1

Cerdos en crecimiento (NRC, 1998)						
Peso corporal (kg)	3-5	5-10	10-20	20-50	50-80	80-120
Calcio (%)	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50	0,45
Fósforo, total (%)	0,70	0,65	0,60	0,50	0,45	0,40

Cerdas	
Calcio (%)	0,75
Fósforo, total (%)	0,60

[0053] La inclusión de un complemento de boro en la dieta de diversos animales permite que los niveles de calcio y fósforo se reduzcan por lo menos un 3% durante el ciclo de vida de los animales. Por lo tanto, mientras que la proporción de calcio a fósforo se mantiene generalmente constante en cada uno de los intervalos de peso indicados en la Tabla 1, las cantidades absolutas de calcio y fósforo pueden reducirse en por lo menos un 3% debido a la adición de compuestos que contienen un complemento boro.

[0054] Por lo tanto, en otra realización, esta invención proporciona un alimento para animales que contiene un complemento de boro con un nivel reducido de fósforo. En otra realización, el complemento de boro se proporciona preferentemente en una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm de boro elemental y el nivel de fósforo se reduce en un 3 al 5% en comparación con un alimento animal comparable que no contenga un complemento de boro. El nivel de calcio se reduce generalmente de una manera comparable al nivel de fósforo. Sin embargo, se reconocerá que si el compuesto que contiene boro complementario se suministra como una sal de calcio, tal como borato de calcio o borogluconato de calcio, también se pueden reducir de una manera correspondiente los niveles de calcio del alimento animal. Uno de dichos compuestos, el borogluconato de calcio, ya se encuentra en uso para tratar la hipocalcemia en las vacas y ovejas y cabras. En otra realización, la concentración de boro es preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm y el nivel de fósforo se reduce en un 3 a 5% en comparación con un alimento animal comparable que no contenga un complemento de boro. En aún otra realización, la concentración de boro complementario es preferentemente aproximadamente

25 ppm y el nivel de fósforo se reduce en un 3 a 5% en comparación con un alimento animal comparable que no contenga un complemento de boro.

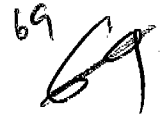
[0055] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir la cantidad de mortalidad antes del destete en animales. En esta realización, a los animales preñados, en época de amamantar o producción de leche se les alimenta una dieta de un alimento de un compuesto mejorado que contiene aproximadamente 1 a 500, aproximadamente 1 a aproximadamente 150 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de compuestos que contienen boro complementario donde la composición del alimento de animales tiene al menos 3% de reducción de fósforo en comparación con un alimento de animales similar sin boro complementario. Generalmente, el alimento de animales contiene boro complementario entre 5 y 150 ppm. En dicha realización, el compuesto que contiene boro complementario puede ser borato de sodio o ácido bórico o se puede usar otras formas inorgánicas de boro como se ha descrito en esta.

La OC en los humanos

[0056] Se ha encontrado que en sus diversas manifestaciones la osteocondrosis es sorprendentemente similar en seis especies de animales en los cuales se ha informado esta enfermedad. Esto ha urgido a los expertos a afirmar que se debería esperar que la osteocondrosis en los humanos tenga la misma etiología, patogénesis y patología que se ha observado en los animales. Véase Olsson, S.E. y Reiland, S. 1978, The nature of osteochondrosis in animals – summary and conclusions with comparative aspects on osteochondrosis dissecans in man, Acta Radiologica Supplement No. 358:299-306.

[0057] La osteocondrosis en los humanos se define en el Diccionario Médico de Dorland de la siguiente manera: una enfermedad de los centros de crecimiento u osificación de los niños que comienza como una degeneración o necrosis seguida por una regeneración o recalcificación. También conocida como necrosis isquémica de la epífisis (q.v.), puede afectar (1) el calcáneo, una condición llamada a veces apofisitis; (2) la epífisis capitular (cabeza) del fémur, una condición conocida como enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de Perthes, enfermedad de Waldenström, coxa plana y pseudocoxalgia; (3) el ilion; (4) el hueso semilunar, conocida como enfermedad de Kienböck's; (5) la cabeza del segundo metatarso, conocida como infracción de Freiberg; (6) el navicular (escafoide tarsal); (7) la tuberosidad de la tibia, conocida como enfermedad de Osgood-Schlatter y enfermedad de Schlatter; (8) las vértebras, llamada enfermedad de Scheuermann o cifosis, cifosis juvenil, epifisitis vertebral y cifosis dorsal juvenil; (9) el capitulum del húmero, llamada enfermedad de Panner.

[0058] La ubicación de las articulaciones afectadas en los niños puede contrastarse con las regiones afectadas en el cerdo. En el cerdo, la osteocondrosis puede localizarse en las zonas

69 

siguientes, listadas en orden descendiente de la gravedad de las lesiones: 1. Lesiones articular-epifiseal: babilla, codo, articulaciones intervertebrales sinoviales lumbares, corvejón, hombro y cadera, 2. Lesiones de la placa de crecimiento: cúbito distal, fémur distal, unión costocondral, cabeza del fémur, cabeza del húmero, tuberosidad isquiática y vértebras torácicas y lumbares, 3. Lesiones de epifisiolisis y apofisiolisis: cavidad glenoide, tuberosidad isquiática, epífisis femoral capital, epífisis vertebrales, proceso anconeal y epífisis cubital distal.

[0059] Dada la similitud de la enfermedad en los cerdos y en los humanos, otra realización de la invención es el tratamiento y prevención de la OC en los humanos. Los compuestos de boro pueden administrarse a pacientes que sufren de OC. Los compuestos que contienen boro útiles para la práctica de esta invención pueden incluir cualquier compuesto apropiado, orgánico, inorgánico o mineral, que contenga boro. Entre las formas preferidas de boro se encuentran el borato de sodio y el ácido bórico. Otras formas inorgánicas útiles de boro incluyen el borato de calcio. Las personas capacitadas en la técnica conocen bien ejemplos de compuestos orgánicos que contengan boro. Ejemplos de dichos compuestos orgánicos que contienen boro pueden encontrarse en las patentes de los Estados Unidos N° 4.312.989, 4.499.082, y 5.312.816. La dosificación que puede utilizarse en los humanos incluye de 1 a 13 ppm.

Formulaciones de boro para uso en humanos

[0060] A continuación se describen métodos de administración que son útiles para los humanos. Un método de administración que es particularmente útil es proporcionar el boro como complementos minerales o vitamínicos, por ejemplo, en la comida o en forma de pastillas. Sin embargo, se reconocerá que muchos de los métodos divulgados a continuación, aunque de aplicación especial para los humanos, también pueden utilizarse para la administración de boro a los animales.

[0061] Una forma especialmente útil de administración de los compuestos que contienen boro de la presente invención es como complemento mineral con vitaminas que puede tomarse por vía oral como pastilla o agregarse a la comida. Los suplementos minerales y multivitamínicos son útiles para el mantenimiento y la mejoría de la salud al asegurar un consumo adecuado de micronutrientes que son necesarios para prevenir enfermedades y para compensar deficiencias nutricionales que resultan de factores tales como un consumo inadecuado de nutrientes esenciales en la dieta. Los preparados minerales y vitamínicos se administran comúnmente como un complemento nutricional general o para tratar condiciones médicas específicas. Por lo tanto, los compuestos que contienen un complemento de boro de la presente invención pueden administrarse como complementos minerales con vitaminas tales como la vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B1,

70
X

vitamina B2, niacinamida, vitamina B6, vitamina B12, biotina, ácido pantoténico, carnitina, silicón, molibdeno, germanio, hierro, fósforo, yodo, magnesio, cinc, selenio, cobre, cromo, potasio, colina, licopeno y coenzima Q-10. Se pueden encontrar ejemplos de formulaciones de complementos minerales a los cuales pueden añadirse complemento de boro en las patentes de los Estados Unidos N° 4.752.479, 5.869.084 y 6.361.800. Dichos compuestos que contienen los compuestos de boro de la presente invención pueden administrarse como pastillas masticables de vitaminas, como complementos que pueden agregarse a bebidas o como complementos que pueden agregarse a comidas.

[0062] En la práctica del método de la presente invención, los compuestos de boro pueden administrarse solos o como componentes de una composición farmacéuticamente aceptable. Cuando se utiliza en medicina, la forma de los compuestos con el complemento de boro deben ser tanto farmacológica como farmacéuticamente aceptable.

[0063] Por lo tanto, la presente invención puede practicarse con los compuestos de boro provistos en formulaciones farmacéuticas, tanto para uso veterinario como médico, que comprenden el ingrediente activo (el compuesto de boro) junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico. El vehículo o vehículos deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no impropriadamente nocivo para el receptor del mismo. El ingrediente activo se proporciona en una cantidad eficaz para lograr el efecto farmacológico deseado, como se describe con anterioridad, y en una cantidad apropiada para lograr la dosis diaria deseada.

[0064] Las formulaciones incluyen aquellas apropiadas para una administración oral, rectal, tópica, nasal, oftálmica o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa). Se prefieren formulaciones apropiadas para una administración parenteral.

[0065] Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el arte farmacéutico. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones pueden prepararse asociando de manera uniforme e íntima los compuestos activos con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido o ambos y entonces, de ser necesario, dando forma al producto en las formulaciones deseadas.

[0066] Las formulaciones de la presente invención apropiadas para una administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, tabletas o pastillas de disolución bucal, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada del

71

ingrediente activo como polvo o en forma de gránulos; o como suspensión en un licor acuoso o un líquido no acuoso, tales como un jarabe, elixir, emulsión o poción.

[0067] Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse mediante compresión en una máquina apropiada, con el compuesto activo en una forma que fluya libremente tal como un polvo o gránulos y, opcionalmente, mezclando con un aglutinante, desintegrante, lubricante, diluyente inerte, agente tensoactivo o de descarga. Las tabletas moldeadas, que comprenden una mezcla del compuesto activo en forma de polvo con un vehículo apropiado, pueden ser moldeadas en una máquina apropiada.

[0068] Una formulación deseable de la composición para su administración es en forma de un polvo para ser disuelto o diluido en agua o en otra bebida o líquido apropiado antes del uso. En la alternativa, la composición puede prepararse en una forma lista para ser usada como parte de una bebida fortificada, en forma líquida. También, los compuestos que contienen boro pueden agregarse a sustitutos de la leche. La composición también puede colocarse en un budín con una textura similar a una natilla o flan o en la forma de una barra apropiada para un consumo inmediato

[0069] Se puede hacer un jarabe agregando el compuesto activo a una solución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, a la cual puede agregarse uno o más ingredientes accesorios. Dichos ingredientes accesorios pueden incluir saborizantes, conservantes apropiados, agentes para retrasar la cristalización del azúcar y agentes para incrementar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, tales como un alcohol polihidroxi, por ejemplo glicerol o sorbitol.

[0070] Las formulaciones apropiadas para una administración parenteral comprenden un preparado acuoso estéril del ingrediente activo, donde el preparado acuoso es preferentemente isotónico con la sangre del receptor (por ejemplo, una solución salina fisiológica).

[0071] Las formulaciones de pulverizado para uso nasal comprenden soluciones acuosas purificadas del compuesto activo con agentes preservantes e isotónicos. Dichas formulaciones se ajustan a un pH y estado isotónico compatible con las membranas mucosas nasales.

[0072] Las formulaciones para una administración rectal pueden presentarse como un supositorio con un vehículo apropiado tal como manteca de cacao, grasas hidrogenadas o ácidos carboxílicos grasos hidrogenados.

[0073] Las formulaciones tópicas comprenden el compuesto activo disuelto o suspendido en uno o más medios, tales como aceite mineral, petróleo, alcoholes polihidroxi u otras bases utilizadas para formulaciones farmacéuticas tópicas.

72 72

[0074] Además de los ingredientes mencionados, las formulaciones de esta invención pueden incluir uno o más ingredientes accesorios seleccionados de diluyentes, soluciones amortiguadoras, agentes saborizantes, aglutinantes, desintegrantes, agentes tensoactivos, espesadores, lubricantes, agentes preservantes (incluyendo antioxidantes) y similares.

[0075] Los siguientes ejemplos demuestran diversas realizaciones preferidas de esta invención. Mientras que los ejemplos ilustran la invención, no tienen el fin de limitar a la misma. Las patentes aquí mencionadas se incorporan en su integridad como referencia.

Ejemplo 1: Complementos de boro y sus efectos en la cojera de cerdos asociada a la OC

Materiales y métodos

[0076] Tres grupos de 19 cerdos Duroc y Yorkshire fueron aleatoriamente divididos en bloques por raza, camada y peso. La dieta base consistió en un alimento comercial de maíz y soja que contenía 10 ppm de boro.

[0077] La dieta de la prueba del grupo B fue una dieta base más 25 mg/kg de boro de decahidrato de borato de sodio (bórax). La dieta de la prueba del grupo A fue una dieta base más 25 mg/kg de boro de decahidrato de borato de sodio (bórax) y 250 mg/kg de ácido ascórbico.

[0078] Los cerdos se pesaron al comienzo del estudio 4 semanas más tarde y cada 3 semanas hasta el fin del estudio. En cada pesaje, los animales se evaluaron por sanidad de acuerdo con una escala de 5 puntos. (La escala de 5 puntos: 1= ningún defecto de sanidad; 2 = problemas menores de sanidad pero lo suficientemente sano para ser retenido como animal de reproducción; 3 = no lo suficientemente sano para ser retenido para reproducción, pero todavía comerciable; 4 = no sano, probablemente a ser rechazado en el matadero; 5 = gravemente cojo, requiriendo eutanasia por razones humanitarias.) El puntaje fue realizado por el cuidador y el investigador durante todos los pesajes. Un evaluador independiente con experiencia y ciego al tratamiento también evaluó la sanidad de cada animal y las clasificaciones que proveyó se compararon con las clasificaciones del cuidador y el investigador utilizando el test Kappa de Cohen.

[0079] Los animales se alojaron en un granero moderno con cortinas laterales y un lecho de paja profundo, con acceso libre a alimentos y agua. Los bebederos y comederos estaban sobre una base de concreto pero el resto del piso era de paja profunda sobre una base de arena y caliza triturada. Las tolerancias de espacio del piso excedieron las recomendaciones de la Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Agricultural Research and Teaching, Primera Edición Revisada, 1999. Federation of Animal Science Societies. Savoy, IL.

73
73

[0080] Los cerdos del estudio se alimentaron con una dieta típica de comida de maíz y soja con un complemento comercial patentado de la compañía Moorman's a la tasa de inclusión sugerida por el fabricante. Se analizó la dieta base (sin complemento de boro) y se encontró que contenía boro en una proporción de 10 ppm que es un valor típico para una dieta basada en comida de maíz y soja.

[0081] Los animales fueron observados dos veces por día por el cuidador.

[0082] A mediados de octubre se observó que un cerdo estaba seriamente cojo; se lo sacrificó y se llevó a cabo una necropsia. Para fines de observación, a mediados de noviembre se sacrificaron otros tres cerdos, un Duroc cojo, un York sano y un Duroc sano (de la misma camada que el cerdo cojo) y se llevó a cabo la necropsia.

[0083] Al final del estudio, los cerdos fueron llevados a un laboratorio donde fueron sacrificados y se hizo la necropsia. Seis de los cerdos de cada grupo A y B fueron puestos en una dieta de control durante 7 días al final del estudio.

[0084] En la necropsia, se tomaron muestras del hígado, corazón, riñones, grasa, músculo esquelético, tibia proximal, sangre y hocico rostral, y se congelaron a -40°C antes del análisis químico. Se evaluaron todas las articulaciones del esqueleto axial por la presencia de lesiones graves de osteocondrosis y se asignó una puntuación en una escala de 5 puntos. (La escala de 5 puntos: 1= sin anomalías graves; 2= imperfecciones menores en la conformación articular o presencia de enrojecimiento articular pero sin erosiones del cartílago; 3 = cartílago intacto pero se encuentran presentes irregularidades de la superficie del cartílago; 4= la fisuración o erosión del cartílago articular es obvia; 5= lesiones de cartílago de espesor completo o colgajos de cartílago, presencia obvia de osteocondrosis disecante).

[0085] El fémur proximal (cabeza femoral), las superficies articulares y las placas de crecimiento asociadas con la babilla, corvejón, hombro, codo y carpo se seccionaron con una sierra de banda y se fijaron secciones de aproximadamente 0,5 a 1,0 cm en formalina. Se descalcificaron las secciones de hueso con ácido fórmico/citrato de sodio, se incrustaron en parafina y se seccionaron a 5 micrones. Las secciones se desparafinaron utilizando procedimientos estándares. Se hicieron dos secciones de cada articulación y placa de crecimiento y se tiñeron ya sea con hematoxilina/eosina (H&E) o con azul de toluidina (pH 4)/verde firme para una evaluación del cartílago articular, el hueso subcondral y la placa de crecimiento.

[0086] Utilizando un análisis de la variancia o test T, según fuera apropiado, se compararon los puntajes promedio de las lesiones articulares, la velocidad de crecimiento y los puntajes de sanidad por tratamiento y por los factores boro y ascorbato. Los puntajes de

24
7/4

sanidad se dicotomizaron en variables categóricas binarias para cojera (puntaje de sanidad >2) y para ausencia de defectos (sanidad <2), y las variables binarias se analizaron mediante el método chi-square y regresión logística.

[0087] Se examinaron al microscopio muestras de tejidos teñidos con H&E por la presencia de lesiones de osteocondrosis. La tinción con azul de toluidina permitió evaluar la retención o pérdida de proteoglicano de la matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés) del cartílago. Se evaluó el puntaje de cada sección de tejido por un patólogo registrado, ciego al tratamiento.

[0088] Además, se seleccionaron articulaciones y estructuras específicas para un análisis histomorfométrico más detallado. Tanto las muestras de placas de crecimiento como las de la epífisis se obtuvieron de animales tratados y no tratados.

[0089] Los resultados del estudio nuestra previa observación anecdótica de que los complementos de boro pueden ser eficaces para reducir la frecuencia de la cojera asociada con la osteocondrosis en porcinos en crecimiento. Los animales que habían recibido un complemento de boro tuvieron articulaciones más sanas que aquellos que recibieron la dieta base sin boro complementario (Figura 1). Un aumento en el puntaje de sanidad (puntaje más alto=aumento de la cojera/falta de sanidad de la pierna) se asocia con un aumento en la cojera en los cerdos que no reciben boro (Figura 2). La Figura 3 representa el efecto de un crecimiento rápido temprano (peso al 23 de octubre) sobre los puntajes de sanidad al terminar el estudio (18 de diciembre). Los cerdos que no recibieron boro y que crecieron rápidamente tendieron a desarrollar piernas no sanas y cojera. El complemento de boro fue útil para la protección del cartílago y la prevención de la cojera en los porcinos de rápido crecimiento, mientras que el grupo sin tratar exhibió un alto grado de cojera y piernas no sanas que estuvo claramente asociado con la presencia de daño del cartílago típico de la osteocondrosis en los porcinos.

[0090] Una evidencia anecdótica del uso experimental continuo de boro agregado al alimento o al agua para beber indicó una respuesta positiva consistente y sostenida en los porcinos en una diversidad de prácticas y genéticas de producción. Esta evidencia se describe en el Ejemplo 5.

Ejemplo 2: Efectos en la reproductividad de cerdas

[0091] Se observó en el estudio que cuando las células se alimentaron con dietas que contenían 50 ppm de complemento de boro durante la última etapa de la gestación y el periodo temprano de lactancia, se mejoró la calidad de las crías evaluadas por uniformidad, crecimiento y economía general, y se redujo la mortalidad de las crías antes del destete. Un estudio piloto confirmó estas observaciones. Las cerdas se alimentaron con una dieta estándar

75 75

de maíz y soja. La mitad de las cerdas recibieron una administración oral de un complemento de boro para proporcionar 1 mg de boro por kg de peso corporal. La otra mitad no recibió ningún complemento. Un análisis preliminar de los datos de los primeros 600 cerdos indicó que la provisión de boro a las cerdas durante la gestación y la lactancia redujo la mortalidad antes del destete del 23% al 16% y aumento del peso de las crías a los 12 días de edad de 8,0 libras a 8,5 libras, en comparación con los grupos que no recibieron complementos.

[0092] Para comprobar el efecto del boro en las cerdas y sus crías, se estableció un experimento en una gran operación comercial de cerdos durante un brote de enfermedad viral reproductiva y respiratoria porcina (PRRSV, por sus siglas en inglés). Se administró boro por vía oral a un grupo de 51 cerdas en arcas independientes a 1 mg de boro por libra de peso corporal por día comenzando 1 semana antes del parto y se continuó hasta que las crías se destetaron a 14 días de edad. Se comparó su salud con la de crías de 50 cerdas de genética y recintos idénticos e iguales condiciones de crianza que no recibieron el boro. El tratamiento de boro se proporcionó en una sola dosis diaria y se discontinuó al destete. A todas las cerdas se le alimentó una dieta comercial estándar para cerdas.

[0093] No hubo efectos en tamaño de la camada o peso de las crías al nacer. Las crías de las cerdas que consumieron boro pesaron 9.01 lb (4.1 kg) a 12 días de edad, comparado con 8.32 lb (3.8 kg) de las crías de cerdas de control ($p=0.06$). La mortalidad de las crías del grupo tratado con boro fue de 15.2% comparada con 20.3% del grupo de control. Las cerdas que se alimentaron con boro llegaron a ovulación en un promedio de 1.6 días más pronto que las de control ($p=0.047$). Las cerdas tratadas con boro tuvieron 1.2 veces más posibilidad de concebir que las no tratadas ($p=0.04$). Se esperaría que este resultado tuviera un impacto positivo significativo en una operación comercial de cría de cerdos.

[0094] Se postula que el boro efectúa sus efectos benéficos en la prevención de OCD al modular y estabilizar la matriz extracelular (ECM). En tejidos como cartílagos que poseen abundante ECM consistente en proteoglican y colágeno, el efecto principal del boro es probablemente mediado por un cambio en las propiedades (material) del cartílago ECM. Sin embargo, hay otros tejidos con funciones importantes que tienen componentes ECM y receptores extracelulares la estructura de los cuales pueden establecerse por el entrecruzamiento de boro el cual mejora su funcionalidad en la transducción de señales de célula a célula, funciones receptoras y de adhesión. Se postula que el efecto del boro en la reproducción es modulado por este tipo de mecanismo.

76
30

Ejemplo 3: Efectos del boro sobre la digestibilidad, excreción y conversión del fósforo del alimento

[0095] Se condujo una prueba de 28 días en una granja comercia grande con 144 cerdos de razas cruzadas con un peso inicial de 24 kg. Se les colocó aleatoriamente en 24 corrales con 6 cerdos en cada uno en un ambiente de granero térmicamente controlado neutro con piso de malla de acero. Cada corral fue equipado con una sola abertura al comedero. El agua era disponible libremente de un bebedero a chupete. Se alimentó a los cerdos una dieta comercial con 0.5% de fósforo más de 0 a 50 mg/kg de boro y un nivel de calcio de 0.5, o 0.65% en un diseño factorial de 2 x 2. Se recolectaron las heces de cada corral los 3 últimos días del estudio y se secaron juntas en partes iguales para enviarlas a ser analizadas químicamente. Se añadió óxido de itrio a la dieta al 0.05%, que sirvió como marcador de la digestibilidad del fósforo. Se midió el crecimiento y el consumo de alimento al final del estudio con los corrales como unidad del experimento. Se analizaron los datos para evaluar el efecto del boro y calcio por análisis unitario y multivariado de la variación de las pruebas T.

[0096] El boro complementario hizo aumentar la ganancia en peso diario, mejoró la conversión y digestibilidad del fósforo, y redujo la excreción de fósforo por unidad de crecimiento ($p<0.05$). (Tabla 2) La cantidad de alimento consumido no fue modificada sustancialmente por el nivel de boro o calcio ($p<0.20$). La reducción del nivel de calcio mejoró la conversión del alimento ($p<0.05$). No hubo efectos interactivos significativos entre boro x calcio en la conversión del alimento o las excreciones de fósforo ($p<0.25$).

[0097] La digestibilidad y excreción fecal de fósforo es de gran interés en la crianza de animales. El fósforo es un ingrediente caro de la dieta y en las excreciones de animales es un posible contaminante del ambiente. En este estudio, la excreción de fósforo por unidad de producción se redujo en 15% al añadirse boro a la dieta. El boro también produjo un efecto significativo en el porcentaje general de conversión del alimento. Se espera que estos efectos del boro tengan un impacto significativo en reducir la contaminación ambiental y en reducir los costos de producción en la crianza de animales.

Tabla 2. Efectos del boro como complemento

	No se añade a B	B con 50 ppm	S.E.	p
Conversión de alimento Porcentaje (alimento/ganancia)	2.65	2.32	0.082	0.033
Fósforo Digestibilidad (%)	33.4	36.3	0.820	0.017
Excreción de fósforo en heces (g/kg de ganancia)	88.1	74.6	2.88	0.028

Promedio de ganancia diaria gramos/día)	507	549	13.6	0.018
Promedio de toma de alimento diario	1330	1270	45	0.21
N	12	12		

Ejemplo 4: Estudios de 3-NPB

[0098] Se presume que el boro media su efecto en cerdos por entrecruce de cuadravalentes. El ácido 3-nitrofenilborónico (3-NPB) que es un ávido bloqueador del entrecruce de boro se administró oralmente a cerdos de aproximadamente 100 kg de peso de 0 y 1 gramo en combinación con boro complementario de 0 y aproximadamente 50 ppm en el alimento. Se administró 3-NPB por 10 días. Se evaluó a los cerdos diariamente por cojera y se les dio muerte por eutanasia el día 13 y se examinaron las articulaciones y otros órganos.

[0099] Todos los cerdos que recibieron el 3-NPB sin boro complementario mostraron manifestaciones clínicas de OCD dentro de 10 días, pero sólo uno de cada 5 que recibió boro complementario desarrolló cojera cuando se les proporcionó 3-NPB (Tabla 3). Una prueba chi cuadrado indicó un efecto significativo ($p < 0.05$) del 3-NPB en causar cojera y un efecto significativo del boro complementario en evitar la cojera inducida por el 3-NPB.

[00100] Examen de las articulaciones del hombro, babilla, corvejón y codo mostraron que los cerdos tratados con 3-NPB sin boro complementario eran más susceptibles a más y más serias lesiones de la osteocondrosis que otros grupos tratados, y la menor incidencia y severidad de lesiones estuvo en los cerdos que recibieron boro complementario y no 3-NPB. La administración de 3-NPB con boro resultó en susceptibilidad y severidad de patología en las articulaciones similar a la observada en cerdos no tratados con complemento. (Figuras 4 y 5)

[00101] Se concluye que el 3-NPB actúa como un inhibidor que compite contra el borato.

[00102] Se considera que el cerdo es la especie arquetípica de modelo de la osteocondrosis en mamíferos (véase Reiland S. Osteochondrosis in the pig. Acta Radiol 1-118, 1975). La cascada de eventos patofisiológicos que culminan en manifestaciones clínicas de osteocondrosis (OCD) en el cerdo se considera ser aquellos eventos que ocurren en otras especies de mamíferos que contraen OCD, especialmente caballos, perros, rumiantes y humanos. Debido a que el cerdo es el modelo de OCD en otros mamíferos y que se ha demostrado que el boro es útil en la prevención y tratamiento de la OCD en el cerdo, la lógica

70
28

sigue con que el boro debe tener efectos similares en otros mamíferos y el efecto debería ser mediado por un mecanismo bioquímico similar.

[00103] Por lo tanto, se concluye que la administración de 3-NPB a especies que se conoce ser susceptibles a OCD pero poco prevalecientes, específicamente ganado, caballos y perros, debe producir lesiones a cartílagos que indican la presencia de un elemento receptor de boro en el cartílago.

[00104] A tres novillos Holstein saludables con un peso promedio de aproximadamente 250 lb (113 kg) y tres potrancas Quarter Horse con un peso promedio de 500 lb (227 kg) se les administró 3-NPB a 10 mg/kg de peso corporal por día. Se administró el 3-NPB a los novillos por inyección intraperitoneal, mientras que a los caballos se les administró la dosis diaria de 3-NPB mezclada en su alimento. Todos los animales consumieron una ración estándar de alimento comercial para animales y libremente heno mezclado con alfalfa.

[00105] Se observó la primera cojera en los novillos el día 7 del tratamiento con 3-NPB. A uno de los novillos se le dio muerte el día 14 del tratamiento y a los otros dos, el día 21. Se observaron severas lesiones de OCD en las articulaciones del corvejón y codo en todos los novillos, y con mayor severidad con el mayor tiempo bajo 3-NPB.

[00106] Entre los caballos tratados oralmente con 3-NPB, una potranca mostró señales de cojera de las patas frontales durante el ejercicio de tratamiento el día 10 y se le dio muerte el día 14. A los otros dos caballos se les dio muerte al 28 día de tratamiento, cuando la cojera era visible en uno de los caballos durante ejercicio. Se observaron lesiones por OCD en varios grados en las articulaciones del hombro, codo, espolón y corvejón de todos los caballos. Entre las lesiones más notables, se encontró una lesión necrótica de 1 x 1 cm del cartílago en la superficie articular proximal de la izquierda frontal P1 el día 14, una lesión creciente en la tibia distal el día 28 y, en otro caballo, profundo adelgazamiento del cartílago y se observaron obvias líneas de desgaste en el espolón frontal izquierdo y el codo izquierdo el día 28.

[00107] En experimentos con perros normalmente sanos de razas mixtas de 10 semanas de edad (peso corporal de 8 kg), la administración de 3-NPB en una sola dosis diaria de 10 mg/kg de peso corporal resultó en visible cojera de las patas delanteras en sólo 12 días. La necropsia reveló severas lesiones de necrosis y hemorragia en la placa de crecimiento del cúbito distal. También hubo evidencia de erosión del cartílago en las superficies articulares de la tibia distal y el cúbito proximal. Las serias lesiones en las placas de crecimiento del cúbito distal se asemejan a los cambios patológicos asociados con la osteocondrosis de los cerdos.

[00108] Se concluye que el cerdo es un modelo apropiado para la OCD en animales rumiantes y no rumiantes, incluso carnívoros, y que los sitios receptores de boro existen en

79
74

todas las especies de mamíferos, y se espera que el boro suplementario será un preventivo y remedio eficaz para todas las especies de mamíferos.

Tabla 3

3-NPB * Puntaje clínico de cojera * Nivel crostabulado de complementación

Cuenta

Nivel de complementación con boro			Puntaje clínico de cojera		
			Normal	Cojera Visible	Total
0	3-NPB	Ninguno	6	0	6
		1 gramo x día x 10 días	0	4	4
	Total		6	4	10
50 ppm	3-NPB	Ninguno	5	0	5
		1 gramo x día x 10 días	4	1	5
	Total		9	1	10

Ejemplo 5: Uso de boro en situaciones de cerdos en el campo

[00109] Se añadió boro a la dieta de cerdas a 1 mg/kg de peso, como ácido bórico. No hubo efectos negativos en reproducción o fertilidad. Aparentemente las cerdas tuvieron actividad normal pre-ovulación y preñez normal; sin efectos negativos en actividad cíclica o en cerdos nacidos o viabilidad de las crías. Tres cerdas que estaban visible y seriamente cojas, se volvieron perfectamente sanas. Entre un grupo de 95 cerditos la mortalidad al destete fue de 2 cerditos. En esta granja la mortalidad normal era de 5 a 7%. Se mantuvo a estos cerditos con boro a 50 ppm más ascorbato a 125 ppm. Se dio muerte a un cerdo de aproximadamente 85 lb (39 kg) y se lo examinó. No se observó anormalidad en ninguna de las articulaciones. Se seccionaron todos los huesos del esqueleto apendicular con una sierra de cinta. Los huesos tenían mineralización excelente y las placas de crecimiento eran angostas y bien demarcadas, incluso la placa de crecimiento del cúbito distal, que es un sitio predilecto para las anomalías tempranas asociadas al OC.

[00110] Una granja en Iowa trató a un grupo de 100 cerdos con 50 ppm de boro como ácido bórico. Ninguno de sus cerdos desarrolló señales de cojera o mala salud. El granjero reportó que estos cerdos fueron los más saludables que había criado. El porcentaje estimado de previas cojeras o mala salud era de 25 a 30%, con cero en el grupo de control. Los cerdos mostraron una tasa de crecimiento excelente. Se notó una ausencia de cojeras e hinchazón del corvejón. Se dio muerte a dos cerdos con hinchazón del corvejón de entre los cerdos más jóvenes y mayores que no fueron tratados con boro. El más joven, de aproximadamente 50 lb (23 kg) mostró evidencia de cambios en el corvejón por OC temprana. Se dio muerte a un cerdo de más edad, de aproximadamente 250 lb (113 kg) con seria cojera en el corvejón

80
f

derecho. Se observó OCD avanzado en el corvejón y anormalidades en la placa de crecimiento cuando se seccionaron los huesos. El cultivo del corvejón fue negativo, descartando una infección bacterial e indicando que el OCD fue la causa de la cojera.

REIVINDICACIONES

Revindicamos:

1. Una composición de alimento para animales que comprende un complemento de boro caracterizada en que la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm. (1)
2. Una composición de alimento para animales que comprende un complemento de boro caracterizada en que la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm. 1
3. Una composición de alimento para animales que comprende un complemento de boro caracterizada en que la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm. i
4. La composición de la reivindicación 1, 2 ó 3 caracterizada en que el complemento de boro se elige de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro y minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro y microorganismos como levadura con altos niveles de boro. * * *
5. La composición de la reivindicación 4 caracterizada en que el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste en borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contienen carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio. * * *
6. La composición de la reivindicación 4 caracterizada en que el compuesto orgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste en complejos y compuestos formados por boro con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, * * *

82
82

alcoholes, alcohol amina, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aminados y borogluconato de calcio.

7. La composición de la reivindicación 4 caracterizada en que el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste en bórax, colemanita, hidroboscita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta, and searlesita.

7
*

8. Una composición mejorada de alimentos para animales caracterizada en que la mejora comprende boro complementario y fósforo reducido donde la concentración de boro complementario en dicho alimento mejorado para animales es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración de fósforo en dicho alimento mejorado para animales se reduce en por lo menos un 3% comparado con un alimento para animales que carezca del boro complementario.

i
○

9. La composición mejorada de alimentos para animales de la reivindicación 8 caracterizada en que el complemento de boro se elige de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro y minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro y microorganismos como levadura con altos niveles de boro.

10. La composición mejorada de alimentos para animales de la reivindicación 9 caracterizada en que el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste en borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contienen carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio.

11. La composición mejorada de alimentos para animales de la reivindicación 9 caracterizada en que el compuesto orgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste en complejos y compuestos formados por boro con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina,

84
24

aproximadamente 500 ppm, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm.

22. El método de la reivindicación 17 ó 18 caracterizado en que el compuesto que contiene un complemento de boro se elige de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro y minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro y microorganismos como levadura con altos niveles de boro.

23. El método de la reivindicación 22 caracterizado en que el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste en borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contienen carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio.

24. El método de la reivindicación 22 caracterizado en que el compuesto orgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste en complejos y compuestos formados con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, alcoholes, alcohol amina, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aminados y borogluconato de calcio.

25. El método de la reivindicación 22 caracterizado en que el mineral que contiene boro se selecciona del grupo que consiste en bórax, colemanita, hidroborocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta y searlesita.

26. Un método para disminuir la cantidad de fósforo excretada por un animal, que comprende la administración de un complemento de boro a dicho animal.

27. Un método para incrementar la eficacia de la absorción de fósforo en un animal, que comprende la administración de un complemento de boro a dicho animal.

85
85

28. Un método para reducir la contaminación ambiental de fósforo resultante de un animal, que comprende la administración de un complemento de boro a dicho animal.

29. Un método para reducir la mortalidad de animales antes del destete que consiste en administrar boro complementario a animales preñados, en época de producción de leche o amamantando.

30. El método de la reivindicación 26, 27, 28 ó 29, caracterizado en que el compuesto que contiene el complemento de boro se administra en una formulación de agua de beber.

31. El método de la reivindicación 26, 27, 28 ó 29, caracterizado en que el compuesto que contiene el complemento de boro se administra en una formulación de leche.

32. Una composición que comprende un compuesto que contiene boro y talco, donde el porcentaje del compuesto que contiene boro al talco es aproximadamente 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1 ó 25:1.

33. La composición de la reivindicación 32, donde el compuesto que contiene boro inorgánico se elige entre el grupo que consiste de compuestos que contienen boro orgánico, y minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro y microorganismos como levadura con altos niveles de boro.

34. La composición de la reivindicación 33, donde el compuesto que contiene boro inorgánico se elige del grupo que contiene borato sódico, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógeno, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contiene carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arsenato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene cal o tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio, y fluoroborato de sodio.

35. La composición de la reivindicación 33 donde el compuesto que contiene boro orgánico se elige entre grupo que consiste de complejos y compuestos formados por boro con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones no modificados, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres de ácidos grasos glicéridos, complejos de salicilato, sales de ácido bisoxalato, borosucrosa de calcio,

86
45

alcoholes, alcohol aminas, ácidos de azúcares, ácido sacárido, ácido glucónico, ácidos de azúcares amidados, y borogluconato de calcio.

36. La composición de la reivindicación 33 donde el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidroboracita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelita, suanita, inderita, sasolita, inioita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceita, nobleita y searlesita.

*
*
*

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para prevenir y tratar la osteocondrosis mediante la administración de compuestos que contienen un complemento de boro a los animales y a los seres humanos. Los compuestos que contienen un complemento de boro se proporcionan en composiciones de alimentos para animales o como complementos para la alimentación animal. En esta invención también se proporcionan composiciones de alimentos para animales que se complementan con compuestos que contienen boro y que tienen un contenido de fósforo reducido. La invención también proporciona un método para tratar o prevenir la osteocondrosis en animales o humanos mediante la administración de compuestos que contienen un complemento de boro. La invención también proporciona un

FIG. 1

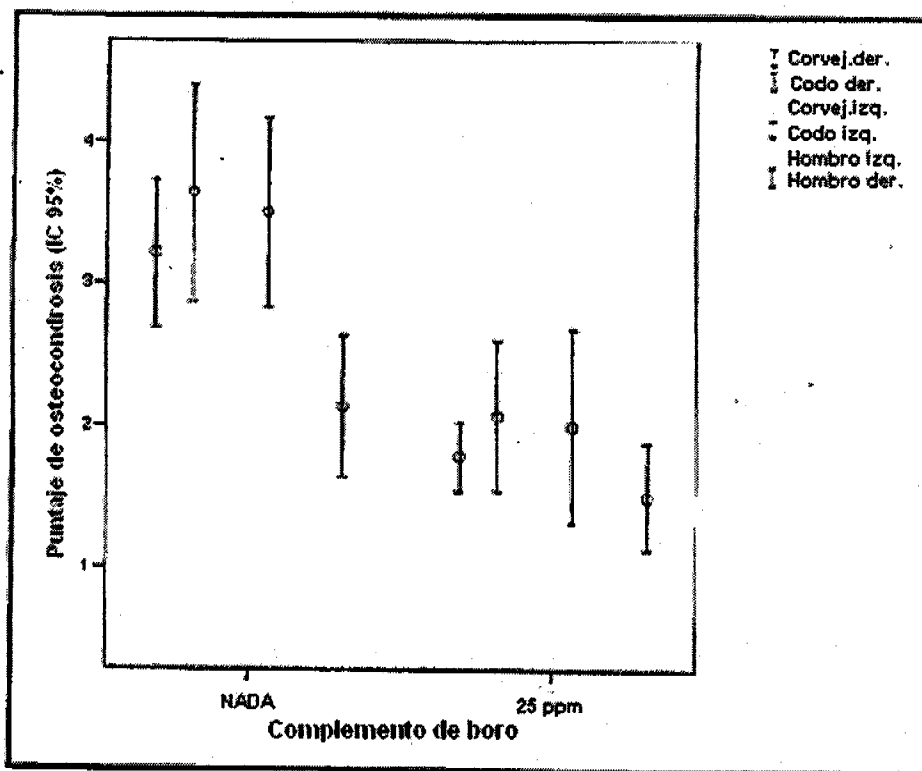


FIG. 2

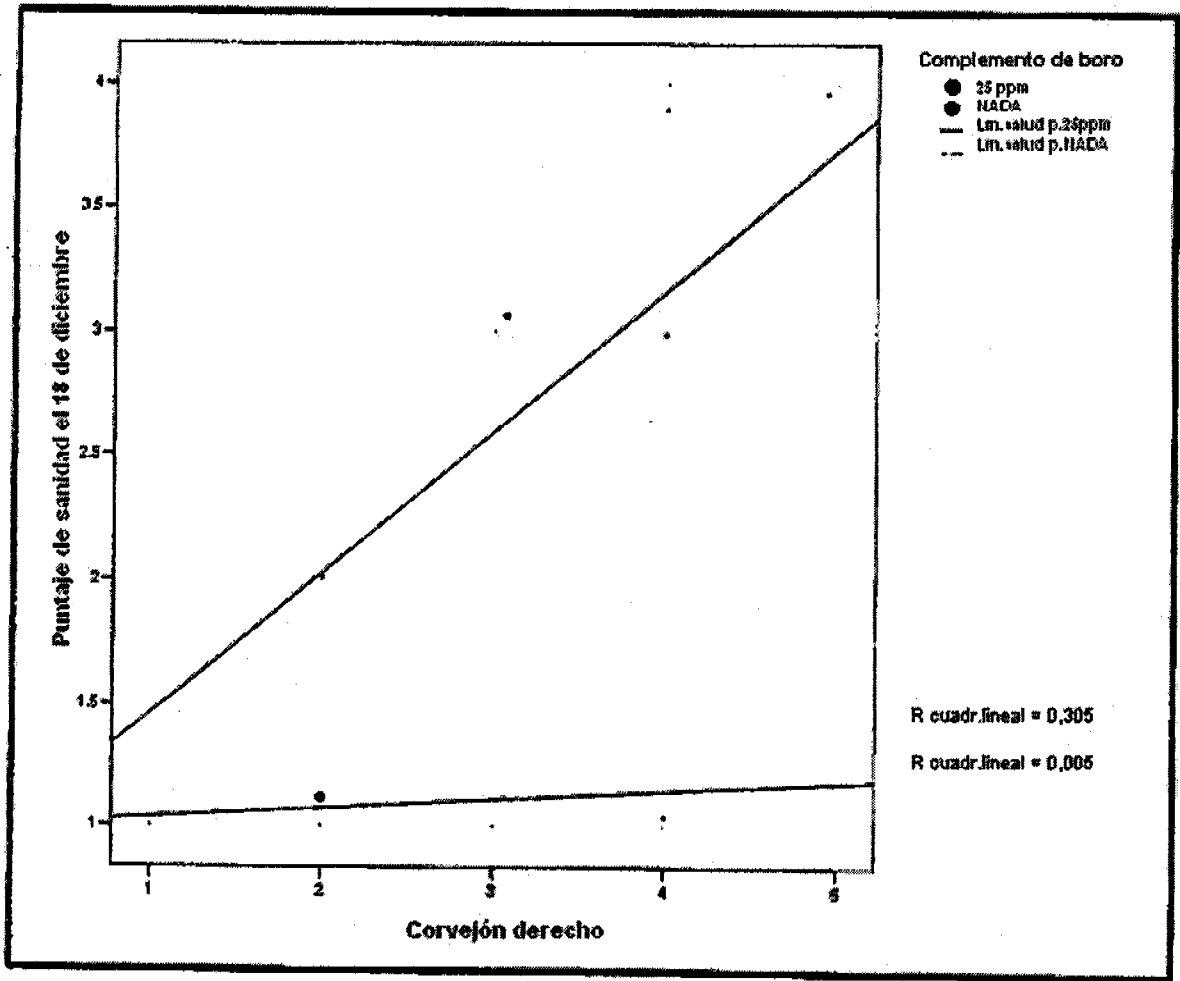
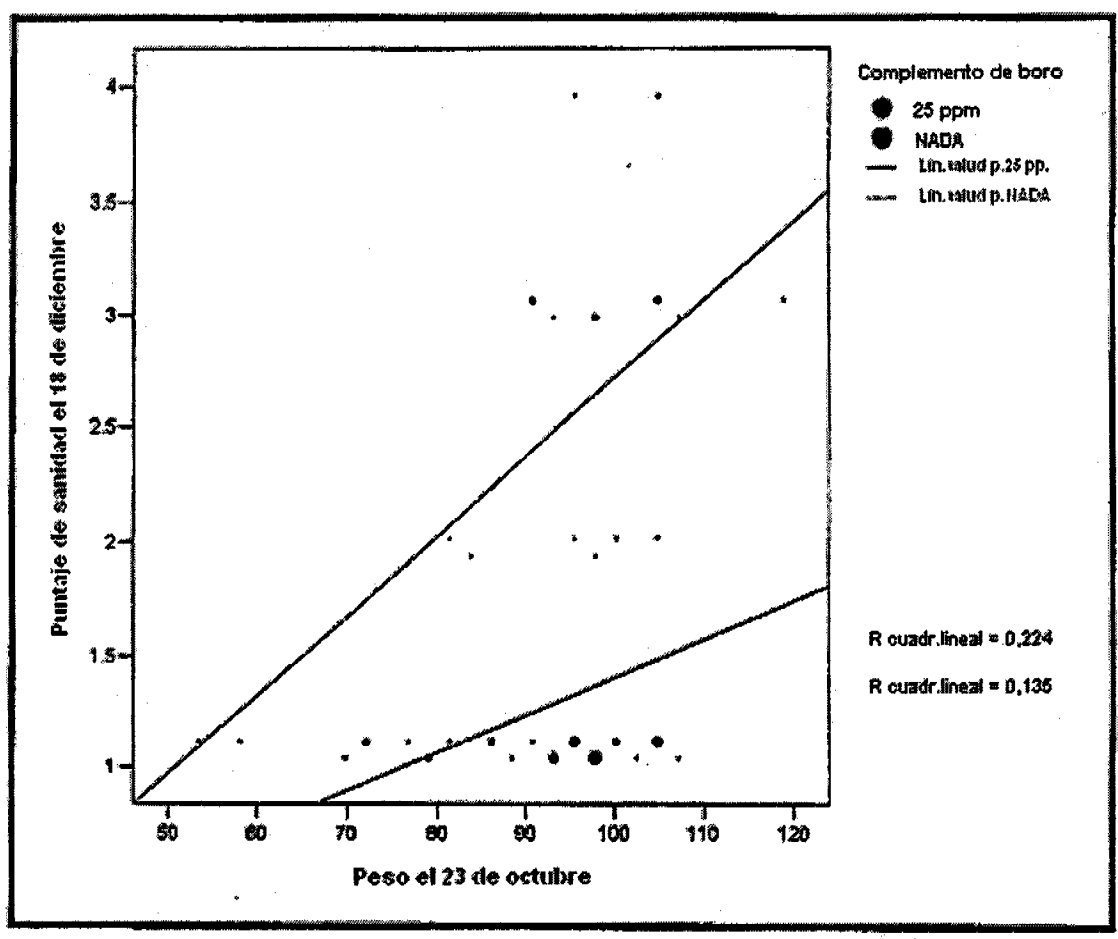


FIG. 3

90
90



91
91

FIG. 4

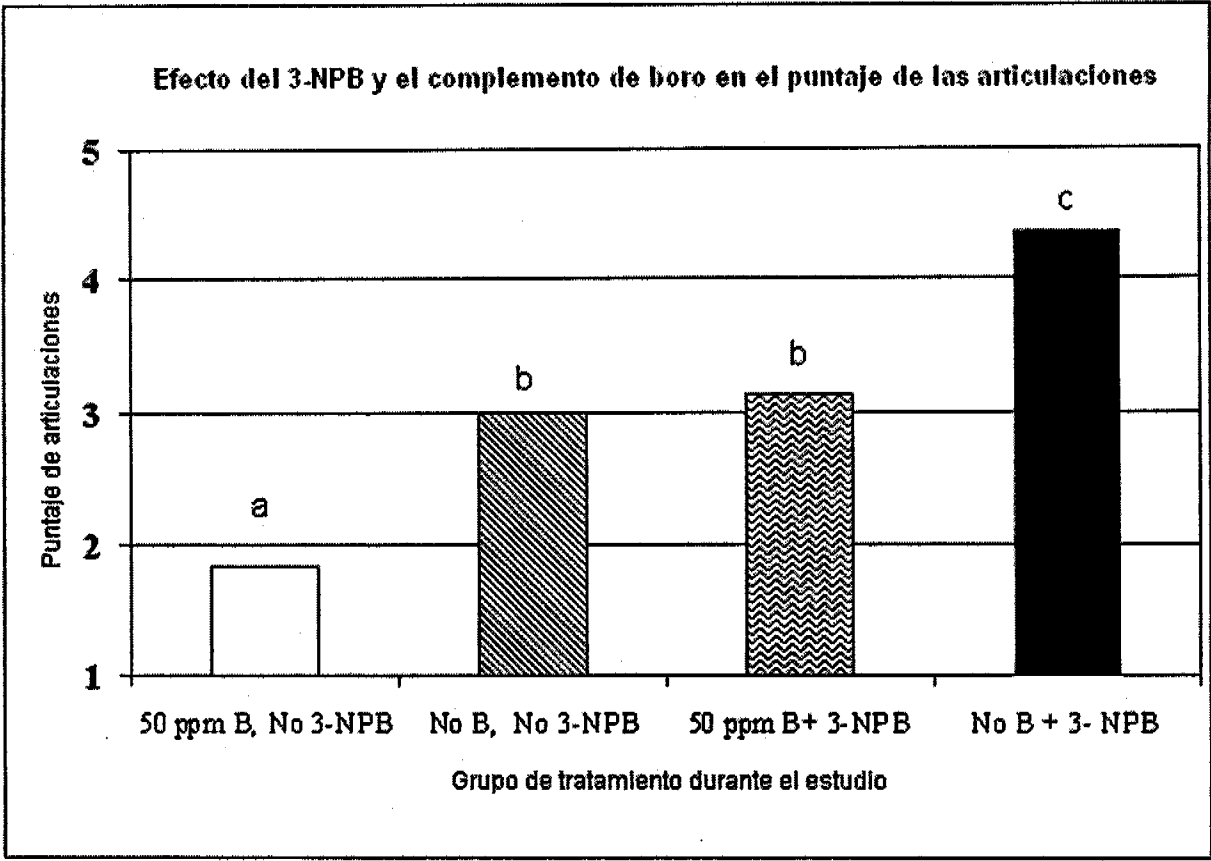
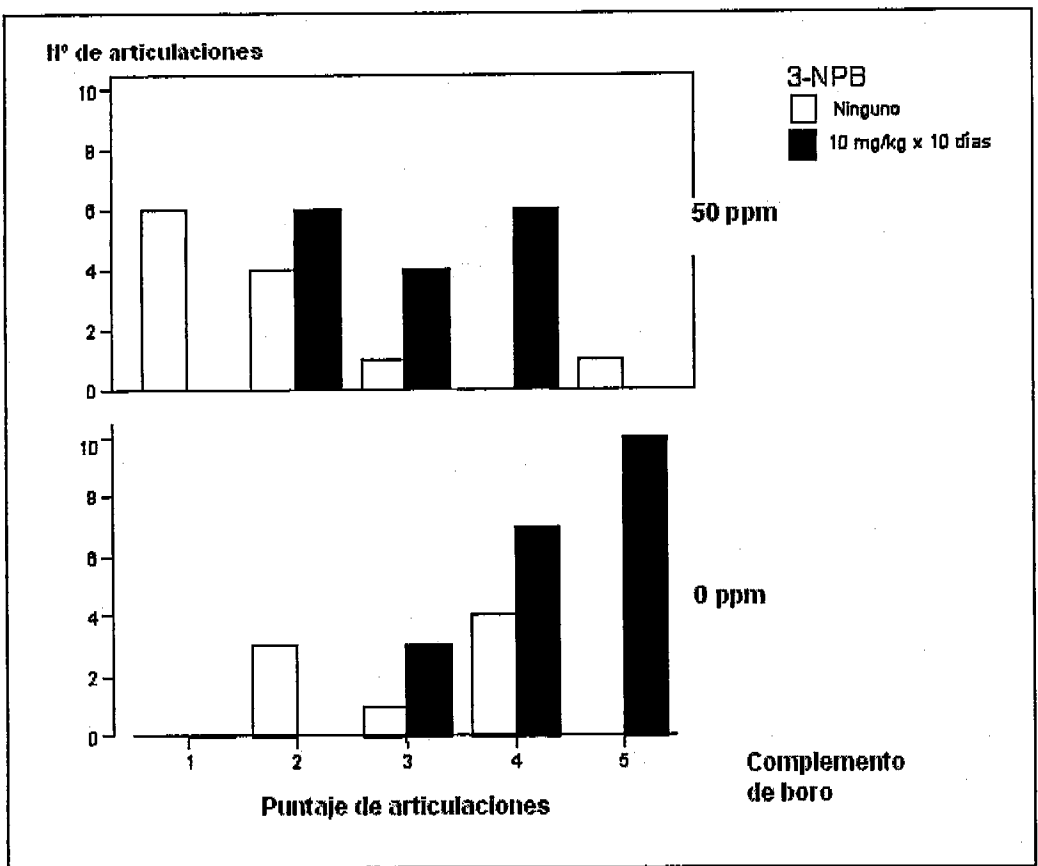


FIG. 5

92
PZ



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/21505

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8): A23K 1/175(2006.01)

USPC: 424/442

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 424/442

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 254 257 A2 (HARRIS) 27 JANUARY 1988, see page 4 for the instant composition	1-5,7
X	US 5,312,816 A (SPIELVOGEL et al) 17 MAY 1994, see columns 7,10 -12 & 16	1-12,17,18,20-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

20 August 2006 (20.08.2006)

Date of mailing of the international search report

06 SEP 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner of Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

NEIL LEVY

Telephone No. 571-272-0600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/21505

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claim Nos.: 13-16,19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT								
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;">(30) Prioridad</td> <td style="width: 15%;">(31) Prioridad</td> <td style="width: 15%;">(32) Fecha</td> <td style="width: 15%;">(33) País</td> </tr> <tr> <td></td> <td>60/687,653</td> <td>02/06/2005</td> <td>US</td> </tr> </table>	(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País		60/687,653	02/06/2005	US	(51) Int Cl: A23K 001/175 (71) Solicitante(s) U.S. BORAX INC. (72) Inventor(es) EDGAR WAYNE JOHNSON LARRY M. JAYROE (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País						
	60/687,653	02/06/2005	US						
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/01/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/06/2006 No. de solicitud PCT/US2006/021505	(87) Publicación internacional Fecha: 07/12/2006 N° publicación: WO 2006/130839 A1								
(54) Título: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOCONDROSIS EN ANIMALES Y EN HUMANOS									

Reivindicación(es):

1. Una composición de alimento para animales que comprende un complemento de boro caracterizada en que la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm.
2. Una composición de alimento para animales que comprende un complemento de boro caracterizada en que la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm.
3. Una composición de alimento para animales que comprende un complemento de boro caracterizada en que la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm.
4. La composición de la reivindicación 1, 2 ó 3 caracterizada en que el complemento de boro se elige de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro y minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro y microorganismos como levadura con altos niveles de boro.
5. La composición de la reivindicación 4 caracterizada en que el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste en borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, borato de tantalio, borato de berilio, borato que contiene hierro y níquel, borato que contienen carbonato, borato que contiene sodio y calcio, borato que contiene arseniato, borato que contiene calcio y tierras raras, borato que contiene sulfato, borato que contiene magnesio y calcio, borato de manganeso, borato de aluminio, borato que contiene calcio y estroncio, borato que contiene fosfato, borato de estaño, borato de estroncio, borato de cinc, borosilicato de calcio, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene calcio y tierras raras, borosilicato de plomo, borosilicato de bario, borosilicato de litio y fluoroborato de sodio.

6. La composición de la reivindicación 4 caracterizada en que el compuesto orgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste en complejos y compuestos formados por boro con fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, sorbosa, treonina, metionina, almidones modificados, almidones hidrolizados, almidones oxidados, almidones sin modificar, dextrinas, azúcares amidados, glucosamina, manosamina, ésteres glicéricos de ácidos grasos, complejos de salicilato, sales del ácido bisoxálico, borosucrosa cálcica, alcoholes, alcohol amina, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aaminados y borogluconato de calcio.
7. La composición de la reivindicación 4 caracterizada en que el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste en bórax, colemánita, hidroborocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, proberita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, pricelta, nobleita, and searlesita.
8. Una composición mejorada de alimentos para animales caracterizada en que la mejora comprende boro complementario y fósforo reducido donde la concentración de boro complementario en dicho alimento mejorado para animales es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración de fósforo en dicho alimento mejorado para animales se reduce en por lo menos un 3% comparado con un alimento para animales que carezca del boro complementario.
9. La composición mejorada de alimentos para animales de la reivindicación 8 caracterizada en que el complemento de boro se elige de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro y minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro y microorganismos como levadura con altos niveles de boro.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-137500-00000-0000

Fecha: 2007-12-28 17:21:07 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTE VII Eje: 378 FASENACIONALI
Ad. 411 PRESENTACION Folios: 96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 105,456
FECHA : DICIEMBRE 28 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63768293	28/12/2007	5,651,000.00

***** CONCEPTO *****

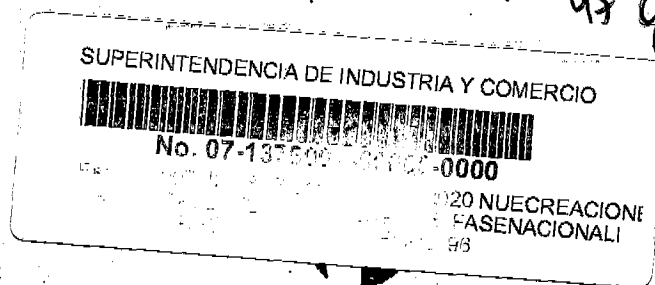
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000 07804 - 841.001 - 9



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Dic 28/07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

98 94

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	7 137500
	Solicitud internacional	PCT/US2006/021505
	Fecha inicio fase nacional	02/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

1113

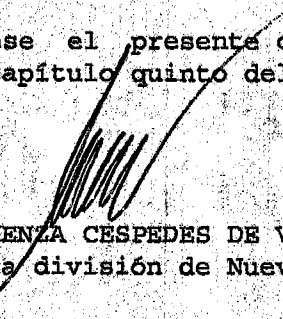
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 01 FEB. 2008
adpall