

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA046396

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-69609

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPOSICIONES DE ALIMENTO PARA ANIMALES

(Nvo título folio 208)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

U. S. BORAX INC.

DOMICILIO

GRENNWOOD VILLAGE, COLORADO, U.S.A.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

991



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:47:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.

☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: U. S. BORAX INC.
sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

Dirección: 8051 E. Maplewood Avenue,
Greenwood Village,
Colorado 80111,
Estados Unidos de América

Domicilio: Greenwood Village,
Colorado,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

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. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

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

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2007/025103 Fecha: 6 de diciembre de 2007
Publicación Internacional No. WO 2008/070183 A1 Fecha: 12 de junio de 2008

6

Título (54)
COMPOSICIONES DE ALIMENTO PARA ANIMALES

7

Clasificación Internacional (51) A23K 001/018

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		<u>US</u>	<u>6 de diciembre de 2006</u>	<u>60/873,420</u>

9

Comprobante de pago No.: 09-42,056
09-42,055
09-42,082
09-40,016
09-46,074
09-36,666
09-44,617

Fecha: 8 de junio de 2009
8 de junio de 2009
8 de junio de 2009
1 de junio de 2009
23 de junio de 2009
18 de mayo de 2009
16 de junio de 2009

10

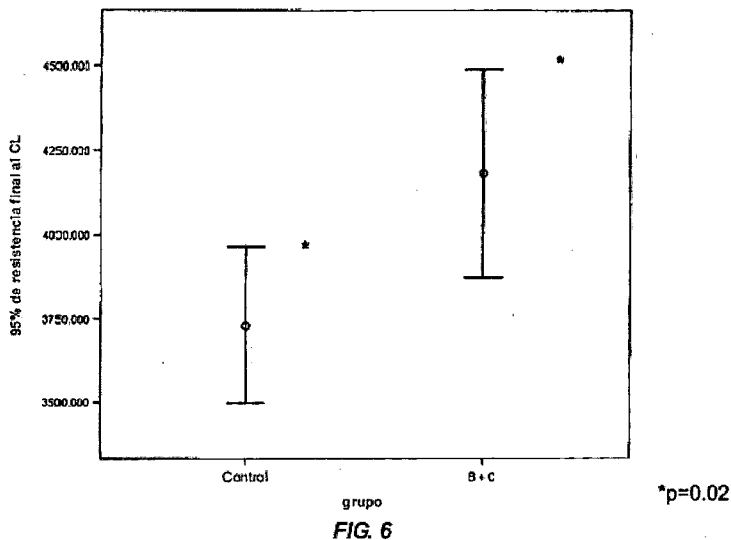
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 87 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$2.175.000.oo.
- ☒ 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

"Resistencia Final" es una medición de la resistencia de materiales óseos.



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/070183 A1

Descripción:

Páginas 51 en el idioma original

Páginas 49 en español

Reivindicaciones: Número (s) 102

Figuras: Número (s) 27

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

U.S. BORAX INC.

domiciliado (s) en/of :

8051 E. Maplewood Avenue,
Greenwood Village, Colorado 80111
United States of America

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another official abroad; and in case of impediment, with the certificate respectively. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again by the principal, the first or second alternate depending on the case, and the manner of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition,

7804
72566
25 JUN 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO

consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

5
protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20 Feb 2008

en/in Greenwood Village, Colorado,

United States of America

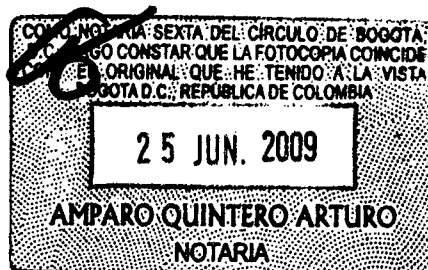
por/by Gary J. Goldberg

President and Chief Executive

Firma/Signature

[Handwritten Signature]

28
2.14.08





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

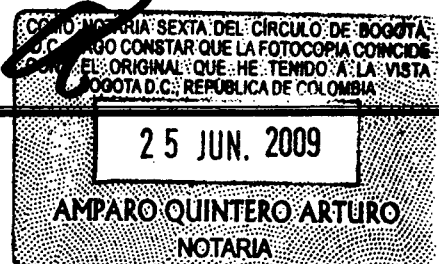
This public document

2. has been signed by KATHLEEN PETTEE
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of KATHLEEN PETTEE, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 6th Day of March, 2008.
7. By MIKE COFFMAN, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 155347
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Mike Coffman



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ compareció(eron) ante mí,

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada _____

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que es una Sociedad/Compañía

legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del
Estado de _____

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es _____

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

_____dad _____

Estado _____

_____oy _____ de 200 _____

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 20th day of FEBRUARY
200 08 appeared before me

GARY J. GOLDBERG

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named

US BORAX INC

I certify:

1. That I have seen the following documents:*

REPRESENTATION AND POWER-OF-
ATTORNEY (USB-427 Colombia
DATED FEBRUARY 20, 2008)

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That U.S. BORAX INC., is a Corporation/Company
legally

constituted and in existence in accordance with the laws of the
State of Delaware

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is

8051 E. Maplewood Avenue,
Greenwood Village, Colorado 80111
United States of America

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set
forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr. (Messrs.) GARY J. GOLDBERG

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City GREENWOOD VILLAGE

State COLORADO USA

This 20 day of FEBRUARY 2008

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

* Documents must be identified with date and origin



9

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the

7. by

8. No.

9. Seal/stamp10. Signature

.....

AHP\AHP\ID-115808\WPCL7804



TRADUCCIÓN OFICIAL 124/2008 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **U.S. BORAX, INC.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 8051 E. MAPLEWOOD AVENUE, GREENWOOD VILLAGE, COLORADO 80111, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 20 DE FEBRERO DE 2008 EN GREENWOOD VILLAGE, COLORADO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, POR GARY J. GOLDBERG, PRESIDENTE Y EJECUTIVO JEFE.

FIRMADO: ILEGIBLE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, DE FECHA 20 DE FEBRERO DE 2008 PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE GARY J. GOLDBERG, COMO REPRESENTANTE DE U.S. BORAX INC., EL DOMICILIO DE DICHA EMPRESA Y SU EXISTENCIA LEGAL DE ACUERDO CON LAS LEYES DE DELAWARE.

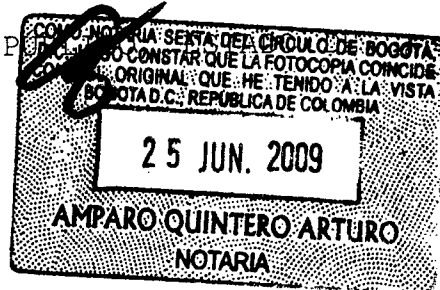
CIUDAD GREENWOOD VILLAGE, ESTADO DE COLORADO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. 20 DE FEBRERO DE 2008.

LOS DOCUMENTOS DEBEN ESTAR IDENTIFICADOS CON FECHA Y ORIGEN

FIRMADO: KATHLEEN PETTEE. SELLO: NOTARIO P
COLORADO.

MI CARGO VENCE EL 13 DE AGOSTO DE 2008.

APOSTILLA



(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por KATHLEEN PETTEE

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE COLORADO

4. y lleva el sello/estampilla de KATHLEEN PETTEE, notario público, estado de Colorado.

CERTIFICADO

5. en DENVER, COLORADO 6. el 6 de marzo de 2008
7. por MIKE COFFMAN, Secretario de estado, ESTADO DE COLORADO
8. Certificado número 155347
9. Sello:
10. Firma: (ILEGIBLE)
- COLO-07804-841-001-9
- ECN\ECN\ID-126387\WPCL002G
- Bogotá, 20 de mayo de 2008.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 MAY 21 P 12:12
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Edmundo Calado N.

Edmundo Calado N. Páez
"TRADICION NOTARIA"
BOGOTÁ D.C. COLO
A los 24 de febrero de 1976

765105
Edmundo Calado

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE *Edmundo Calado N. Páez*

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA,

21 MAY 2008

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCORIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 JUN. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/070183 A1

(51) International Patent Classification:
A23K 1/18 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/025103

(22) International Filing Date:
6 December 2007 (06.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/873,420 6 December 2006 (06.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): U.S. BO-
RAX INC. [US/US]; 8051 E. Maplewood Avenue, Green-
wood Village, Colorado 80111 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): JOHNSON, Edgar,
Wayne, Jr. [US/US]; 1810 South Vine Street, Urbana, IL
61801 (US).

(74) Agents: WARD, Michael, R. et al.; Morrison & Foerster
LLP, 425 Market Street, San Francisco, CA 94105-2482
(US).

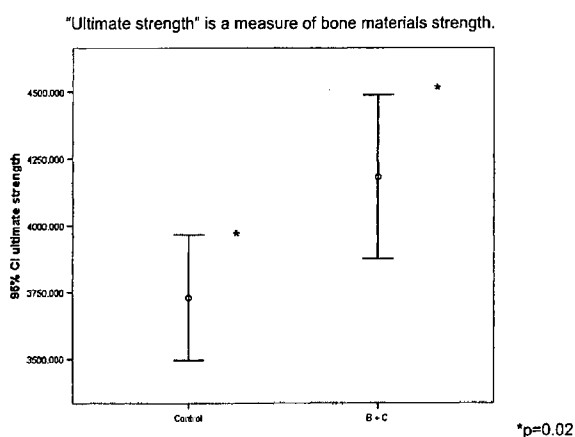
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, MT, 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
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: ANIMAL FEED COMPOSITIONS



(57) Abstract: The invention provides compositions and methods for preventing and treating osteochondrosis, lameness, and leg weakness by administration of supplemental boron and vitamin C containing compounds to animals and humans. The supplemental boron and vitamin C 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 and vitamin C containing compounds and which have reduced phosphorus content. 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 and vitamin C 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 and vitamin C containing compounds.

WO 2008/070183 A1

ANIMAL FEED COMPOSITIONS

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit under 35 U.S.C. § 119(e) of U.S. Provisional Application No. 60/873,420, filed December 6, 2006, which is hereby incorporated by reference, in its entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] 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.

[0002] 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.

[0003] 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.

[0004] 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.

[0005] 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 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.

[0006] 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.

[0007] 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.

[0008] Leg weakness problems in commercial turkey production is a major cause of economic loss. Above average commercial producers may average 12-13 % mortality with 5.5-6% of that mortality coming in the last 5 weeks of production. This late mortality is very expensive to the industry since much of the expense of raising the bird has occurred by that time. The top 24 turkey growers in the US lost between 23 and 32 million turkey's per year to mortality losses and leg weakness problems are a significant cause of those losses. The cost of this loss is estimated at \$131 million dollars/year or above.

[0009] United States Department of Agriculture (USDA) figures updated 29 November 2007 indicate turkey production for 2007 is estimated at 262 million birds with an average live weight at market of 28.31 pounds for a total production of 7.4 billion pounds with a market value of USD \$4.0 billion. That is up \$0.5 billion from 2006 due to the increased per pound market value which is \$0.54 per pound for 2007. The average value of a market weight turkey is estimated at \$15.28 for 2007 (interestingly the total value of turkey

production in the USA is greater than the combined values of rice, peanuts, and tobacco production).

[0010] A dataset of 88,701 tom turkeys raised from 1 day of age to market at 17 to 19 weeks showed an overall total mortality of 12,379 birds or 14.0%. This data is typical or better for mortality rates for the national commercial turkey industry, for which the national average mortality is not known exactly but sometimes said to be 15 to 16%. Approximately half of the mortality (6191 birds or 6.967%) occurred after the birds reached 12 weeks of age, with 4543 birds or 5.1% dying after 14 weeks of age which is only 3 to 5 weeks before marketing. Almost all of the post-12 week mortality can be attributed to the leg weakness syndrome.

[0011] A total mortality of 14% is equivalently expressed as an 86% survivability rate. To achieve a market production of 262 million birds, 304.6 million day 1 poults must be placed. The expected mortality after week 12 is 7% or 21.3 million birds. Since those birds at 12 weeks of age are 2/3 of the market age of 18 weeks, it is reasonable to assign a value of \$10 per head for a mortality cost of \$213 million nationally. Further, production losses are not limited to mortality. Significant additional economic loss occurs due to lameness and poor performance (morbidity) among affected birds.

[0012] Irregular metabolism in the growth plate area in poultry is associated with dwarfism and tibial dyschondroplasia (TD). Tibia dyschondroplasia is a disease associated with rapid growth rate, and genetic selection for growth has actually resulted in the increased incidence of this skeletal disease. Traditional approaches have been unable to reduce the occurrence of abnormal bone growth substantially.

[0013] In addition, other factors that lead to lameness and leg weakness are: (1) lesions in the cartilage and subarticular bone; (2) necrosis of the joint surface and subarticular bone, which can be measured by the number of infarcts (necrotic tissue caused by the obstruction of the local blood supply); (3) growth plate widening, which can lead to hyperplasia, necrosis and hemorrhage; and (4) articular cartilage damage, which can be evidenced by reduced concentrations of glycosaminoglycans (GAGs), hydroxyproline, and other biomolecules that are related to or components of proteoglycans or collagen.

(5)

[0014] It would be highly advantageous if one could provide a reduced phosphorus animal feed that would simultaneously facilitate the prevention and treatment of OC, TD, Leg weakness, and lameness.

BRIEF SUMMARY OF THE PREFERRED EMBODIMENTS OF THE INVENTION

[0015] The inventors have made the unexpected discovery that the administration of boron containing compounds and vitamin C is effective in preventing and treating leg weakness and lameness in animals. In one embodiment, this invention provides an animal feed containing supplemental boron and vitamin C. 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). In addition, many plants contain vitamin C. The animal feeds of the present invention contain supplemental boron in addition to the boron naturally present in the animal feed from the plant material and supplemental vitamin C in addition to the vitamin C naturally present in 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, 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.

[0016] Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C.

[0017] 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 1000 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 500 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 25 to about 500 ppm. Among the animals that would benefit from the animal feed are humans, birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats.

[0018] 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, vitamin C, 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. Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. 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 humans, birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0019] In another embodiment, the invention provides a method of decreasing the amount of phosphorus excreted by an animal. In this embodiment, animals are fed an animal feed with 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, and about 1 to about 1000, about 1 to about 500 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental vitamin C, in which the animal feed composition has at

least a 3% reduction in phosphorus as compared to a comparable animal feed without supplemental boron and vitamin C. 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. Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. The method is suitable for use with humans, birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0020] An additional embodiment provides a method of increasing the efficiency of absorption of phosphorus in animals. In this embodiment, animals are fed an animal feed with 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, and about 1 to about 1000, about 1 to about 500 or about 50 ppm or

about 25 to 50 ppm supplemental vitamin C, in which the animal feed composition has at least a 3% reduction in phosphorus as compared to a comparable animal feed without supplemental boron and vitamin C. 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. Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. The method is suitable for use with humans, birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0021] 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 an animal feed with 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, and about 1 to about 1000, about 1 to about



500 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental vitamin C, in which the animal feed composition has at least a 3% reduction in phosphorus as compared to a comparable animal feed without supplemental boron and vitamin C. 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. Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. The method is suitable for use with humans, birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0022] 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 and vitamin C to an animal in need of such treatment. In such an embodiment, the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. The boron containing

24

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 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 supplemental boron and vitamin C 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 humans, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, cats, and birds.

[0023] In a further unexpected discovery, the inventors have determined that the addition of supplemental boron and vitamin C to animal feed allows for the reduction in the incidence and extent of lesions in the cartilage and subarticular bone of animals. Thus, in this embodiment, the invention provides a method for reducing the incidence and extent of lesions in the cartilage and subarticular bone of animals. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 1000 ppm. 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 and the

22

vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 500 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 25 to about 500 ppm. In such an embodiment, the feed could also be in the form of a liquid. In such an embodiment, the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. 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. Among the animals that would benefit from the animal feed are birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, cats, as well as humans.

[0024] In a further unexpected discovery, the inventors have determined that the addition of supplemental boron and vitamin C to animal feed allows for the prevention of necrosis of the joint surface and subarticular bone as measured by the number of infarcts (necrotic tissue

caused by the obstruction of the local blood supply). Thus, in this embodiment, the invention provides a method for preventing necrosis of the joint surface and subarticular bone as measured by the number of infarcts (necrotic tissue caused by the obstruction of the local blood supply). 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 1000 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 500 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 25 to about 500 ppm. In such an embodiment, the feed could also be in the form of a liquid. In such an embodiment, the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. 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,

24

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. Among the animals that would benefit from the animal feed are birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, cats, as well as humans.

[0025] In a further unexpected discovery, the inventors have determined that the addition of supplemental boron and vitamin C to animal feed allows for the reduction of hyperplasia, necrosis and hemorrhage. Thus, in this embodiment, the invention provides a method for reducing hyperplasia, necrosis and hemorrhage. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 1000 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 500 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 25 to about 500 ppm. In such an embodiment, the feed could also be in the form of a liquid. In such an embodiment, the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. 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

28

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. Among the animals that would benefit from the animal feed are birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, cats, as well as humans.

[0026] In a further unexpected discovery, the inventors have determined that the addition of supplemental boron and vitamin C to animal feed allows for the reduction of dysplasia (abnormal development and/or abnormal structure) of cartilage, growth plate and bone as measured by the growth plate width (a wide growth plate being representative of abnormal growth and improper ossification). Thus, in this embodiment, the invention provides a method for reducing dysplasia (abnormal development and/or abnormal structure) of cartilage, growth plate and bone as measured by the growth plate width; (a wide growth plate being representative of abnormal growth and improper ossification). 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 1000 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 500 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 25 to about 500 ppm. In such an embodiment, the feed could also be in the form of a liquid. In such an embodiment, the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate,

28

potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. 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. Among the animals that would benefit from the animal feed are birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, cats, as well as humans.

[0027] In a further unexpected discovery, the inventors have determined that the addition of supplemental boron and vitamin C to animal feed allows for the reduction articular cartilage damage as evidenced by higher concentrations, typical of healthy tissue, of glycosaminoglycans (GAGs), hydroxyproline, and other biomolecules that are related to or components of proteoglycans or collagen. Thus, in this embodiment, the invention provides a method of reducing articular cartilage damage as evidenced by higher concentrations, typical of healthy tissue, of glycosaminoglycans (GAGs), hydroxyproline, and other biomolecules that are related to or components of proteoglycans or collagen. 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 and the

27

vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 1000 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 1 to about 500 ppm. 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 and the vitamin C containing compounds are at concentrations providing about 25 to about 500 ppm. In such an embodiment, the feed could also be in the form of a liquid. In such an embodiment, the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. 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. Among the animals that would benefit from the animal feed are birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, cats, as well as humans.

[0028] 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 and about 1 to about 1000, about 1 to about 500 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental vitamin C. The boron and vitamin C may be provided in improved animal feed composition or in milk or water. Generally, the milk, water or animal feed contains supplemental boron and vitamin C 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 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. Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C. The method is suitable for use with humans,

birds, pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats among other animals.

[0029] In an additional embodiment, the boron and vitamin C 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 TD, leg weakness, OC and/or reduction in pre-weaning mortality.

[0030] In an additional embodiment, this invention provides a vitamin C, boron, and 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, 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. Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium

ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C.

[0031] 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

[0032] Figure 1 is a graph indicating a reduction in the occurrence of osteochondrosis with supplemental boron treatment.

[0033] 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.

[0034] Figure 3 is a graph showing the effect of supplemental boron treatment in the reduction of soundness scores associated with early growth.

[0035] 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.

[0036] Figure 6 is a graph of turkey femur ultimate break strength observed in control and treated birds.

[0037] Figure 7 is a graph of turkey growth response weight for various treatment groups.

[0038] Figure 8 is a graph of turkey growth response weight for various treatment groups.

[0039] Figure 9 is a graph of turkey growth response weight for various treatment groups.

[0040] Figure 10 is an analysis of variance for turkey growth response for various treatment groups.

- 31
- [0041] Figure 11 is a cross-tabulation table for grader scoring of turkey lameness/mobility/gait abnormality.
- [0042] Figure 12 is a plot of grader scoring of turkey lameness/mobility/gait abnormality.
- [0043] Figure 13 is a plot of average scoring distributions for turkey lameness/mobility/gait abnormality.
- [0044] Figures 14-23 are statistical analyses of turkey lameness/mobility/gait abnormality scoring between various treatment groups for all graders.
- [0045] Figure 24 is a graph of turkey femur ultimate breaking force results for various treatment groups.
- [0046] Figure 25 is an analysis of variance for results of a turkey femur ultimate breaking force study.
- [0047] Figure 26 is a main effects analysis for boron and ascorbate on turkey femur ultimate breaking force.
- [0048] Figure 27 is a statistical analysis of results from cartilage indenter testing study.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Introduction

[0049] Boron has long been known to be an essential plant nutrient, but a role for boron in human physiology has only recently been appreciated. Furthermore, vitamin C is well known to have beneficial effects on animal physiology. The present inventors have discovered a beneficial effect of boron and vitamin C 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 and vitamin C containing compounds also alleviate a disease of the joints and growth plate cartilages, osteochondrosis (OC), and Tibial dyschondroplasia (TD).

[0050] 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.

[0051] 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).

[0052] 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.

[0053] Tibia dyschondroplasia is a disease associated with rapid growth rate, and genetic selection for growth has actually resulted in the increased incidence of this skeletal disease. Traditional approaches have been unable to reduce the occurrence of abnormal bone growth substantially. Irregular metabolism in the growth plate area in poultry is associated with dwarfism and tibial dyschondroplasia (TD).

Role of boron in the behavior of cartilage

[0054] 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

33

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 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.

[0055] 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.

[0056] 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

34

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 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

[0057] 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 Ytrehus 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).

[0058] 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

[0059] 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 5. 3-NPB treated

35

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 and Vitamin C compounds for the treatment of OC in Animals

[0060] 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 and vitamin C 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. For instance, typical alfalfa contains about 37 ppm boron. Diets fed to livestock are generally quite low in vitamin C, however, a diet based on leafy green plants will provide some vitamin C. Furthermore, most domestic animals have significant ability to synthesize vitamin C metabolically from glucose. The ability of that synthetic process to meet demand for vitamin C is dependent upon the demand for growth, reproduction, antioxidant status, and the synthesis capacity of the animal under varying conditions. Thus, the term supplemental boron and vitamin C as used herein refers to exogenously added boron and vitamin C that supplements the basal levels of boron and vitamin C already present in the animal's diet and metabolism. 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,

36

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.

[0061] When the term vitamin C is used in this disclosure, it can denote vitamin C as any mix of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate. However, the invention is not limited to these forms of vitamin C.

[0062] 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.

[0063] 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™.

[0064] It will be appreciated by one of skill in the art that when a particular boron and vitamin C 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 and vitamin C containing compounds described herein contain stereochemistry, all enantiomeric and diastereomeric forms of the compound are intended. Thus, when applicable, boron and vitamin C containing compounds may occur as racemates, racemic mixtures and as individual diastereomers, or enantiomers with all isomeric forms being included. A racemate or racemic mixture does not necessarily imply a 50:50 mixture of stereoisomers.

[0065] Furthermore, it will be appreciated by one of skill in the art that the borates and ascorbates of the present invention will encompass many different grades, including those that are FDA and non-FDA approved. Thus, among the grades of borates and ascorbates 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.

[0066] Suitable ranges for use of the boron and vitamin C containing compounds includes the supplementation of boron and vitamin C in animal feed from about 1 to about 500 ppm for boron and about 1 to about 100 ppm for vitamin C, above that naturally present in the animal feed. Another suitable range for supplementation is about 1 to about 150 ppm for boron and about 1 to about 500 ppm for vitamin C. 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 and vitamin C 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 and vitamin C 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 and vitamin C containing compounds may also be used in the practice of this invention.

[0067] 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 and vitamin C into animal feeds

[0068] 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 and vitamin C into the feed in amounts that will have a beneficial effect on OC and TD when fed to animals.

[0069] For example, supplemental boron and vitamin C 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 from suppliers such as Purina, ADM, Land O'Lakes, and Moorman's. Supplemental boron and vitamin C 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 and vitamin C can be used to form animal feed food blocks such as those disclosed in U.S. Patent No. 5,120,565. Alternatively, supplemental boron and vitamin C 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.

[0070] 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.

[0071] 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.

[0072] In a further embodiment, supplemental boron and vitamin C 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 vitamin C 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.

[0073] 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

[0074] Should it be necessary, boron and vitamin C 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

[0075] 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.

[0076] 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 4. 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.

[0077] 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.

[0078] 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

41

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.

[0079] 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

[0080] The inclusion of supplemental boron and vitamin C 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.

[0081] Thus, in another embodiment, this invention provides an animal feed containing supplemental boron and vitamin C 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 vitamin C at a concentration of about 1 to about 1000 ppm 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, the supplemental vitamin C concentration is preferably about 1 about 500 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, the supplemental vitamin C 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.

[0082] 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 and about 1 to about 1000, about 1 to about 500 or about 50 ppm or about 25 to 50 ppm supplemental vitamin C 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 and vitamin C at concentrations ranging from 5-150 ppm for boron and 25 – 1000 ppm for vitamin C. 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. Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

OC in humans

[0083] 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.

[0084] 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

24

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 Panner's disease.

[0085] 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.

[0086] 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 and vitamin C 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. Among the vitamin C compounds that may be used in the practice of the present invention are ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

Formulations of boron and vitamin C for use in humans

[0087] Described below are administration methods that are useful for humans. One particularly useful administration method is the provision of boron and vitamin C 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 and vitamin C to animals as well.

[0088] One especially useful form of administration for the boron and vitamin C 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 and vitamin C 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.

[0089] In practicing the method of the present invention, the boron and vitamin C compounds may be administered per se or as components of a pharmaceutically acceptable composition. When used in medicine, the form of the supplemental and vitamin C boron compounds should be both pharmacologically and pharmaceutically acceptable.

[0090] Thus, the present invention may be practiced with the boron and vitamin C 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.

46

[0091] 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.

[0092] 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.

[0093] 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.

[0094] 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.

[0095] 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 and vitamin C 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.

[0096] 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.

[0097] 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).

[0098] 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.

[0099] 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.

[00100] 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.

[00101] 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.

[00102] 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

48

[00103] 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.

[00104] 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.

[00105] 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 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.

[00106] 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.

[00107] 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.

[00108] Animals were observed twice daily by the caretaker.

[00109] 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.

[00110] 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.

[00111] 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).

[00112] 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.

[00113] 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.

[00114] 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.

[00115] 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.

[00116] 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.

[00117] In further microscopic analysis of the cartilage, one hundred and forty-one (141) sections of articular cartilage and growth plate have been prepared by formate decalcification and staining with H&E and Toluidine blue. The toluidine blue (TBlue) stain provided a semi-quantitative measure of sulfated glycosaminoglycan (sGAG) content. The consistently higher TBlue staining intensity among the boron supplemented group suggested a higher sGAG content in cartilage from boron supplemented pigs. (This effect of boron has been confirmed by a sGAG analysis procedure.) Lesions were evaluated by an experienced board certified pathologist specializing in porcine tissues. Lesions are classified into 2 factors. One factor comprising presence or absence of necrosis, infarction, hemorrhage or eosinophilic matrix streaks provides a measure of the structural integrity of the articular surface, while another factor comprising hyperplasia and abnormal differentiation provides a measure of the condition of the growth plate associated with growth plate widening. Growth plate lesions associated with widening were found in 57% of tissues from the unsupplemented group as compared with 19% of the tissues from pigs receiving 25 ppm boron. Articular cartilage lesions (necrosis, hemorrhage, infarction, or streaks) were found in 21% of tissues from unsupplemented pigs as compared with 4% of tissues from pigs

receiving 25 ppm supplemental B. These data indicate that supplementation with boron can improve the structural integrity of the articular cartilage and the growth plate.

[00118] 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 6.

Example 2: Glycosaminoglycan Study.

[00119] Boron nutrition is necessary to maintain the glycosaminoglycan concentration of cartilage at normal, healthy levels required for the cartilage to perform its function of resisting compression forces or to maintain the weight bearing ability of the cartilage.

[00120] Proteoglycans, a major component of healthy cartilage, draw and hold water which allows them to bear weight. We have measured the major subcomponent of proteoglycan, glycosaminoglycan (GAG) and have found that it is significantly reduced in non-boron supplemented pig cartilage tissue. Our data and the literature would support the statement that cartilage with low GAG levels fails to function much more readily than cartilage with higher levels of GAG.

[00121] Hock joints and elbow joints were obtained at necropsy from pigs in two feeding groups: one group having been fed a commercial ration supplemented with 50 mg B/kg feed and the other being fed only the standard commercial pig ration.

[00122] Cartilage plugs were harvested from the articular surfaces of 40 hock and elbow joints using a #5 (10.5 mm) cork borer. The samples were papain digested and analyzed for concentration of sulfated glycosaminoglycan (sGAG) using a spectrophotometric microplate analysis procedure adapted from Farndale, et al (1986), using a chondroitin sulfate standard. This method measures total sulfated glycosaminoglycan, most of which is chondroitin sulfate and keratan sulfate components of aggrecan. Aggrecan is the large aggregating proteoglycan of cartilage responsible for creating and maintaining the osmotic pressure of cartilage. Quantitation of sGAG concentration thus provides a measure of the weight-bearing and anti-friction properties of cartilage and is a measure of cartilage quality and durability.

52

[00123] The sGAG concentration (dry matter basis) in the cartilage of the pigs fed 50 ppm boron was 11050 ng/g as compared with 5045 ng/g among the unsupplemented pigs. This difference was significant at $p < 0.01$. These data indicate that the chondroprotective properties of boron are mediated at least in part via mechanism that lead to increased sGAG levels in the cartilage.

Example 3: Reproductive effects in Female Swine.

[00124] 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.

[00125] 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.

[00126] 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

53

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.

[00127] 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 4: Effects of Boron on Phosphorus Digestibility and Excretion and Feed Conversion.

[00128] 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.

54

[00129] Supplemental boron increased average daily gain, improved feed conversion ratio and phosphorus digestibility, and reduced fecal phosphorus excretion per unit of growth ($p<0.05$). (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 ($p>.25$).

[00130] 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 5: 3-NPB Studies

[00131] 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-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.

[00132] 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.

[00133] 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).

[00134] It was concluded that 3-NPB is acting as a competitive inhibitor of borate.

[00135] 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.

[00136] 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.

56

[00137] 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 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.

[00138] 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.

[00139] 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.

[00140] 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.

[00141] 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.

ST

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 6: Use of boron in swine in field situations

[00142] 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.

[00143] 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

58

with severe lameness in the right hock was euthanised. Severe advanced OCD was observed 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.

Example 7: Turkey Studies

Study 1

[00144] One hundred commercial hybrid tom turkeys at age 13 weeks were selected randomly from a healthy flock of 4700 birds and were randomly allocated to two treatment groups (50 birds per group) for a trial of the effects of boron and ascorbate on leg structure and gait abnormalities. Many of the birds were large enough to be showing early signs of leg weakness such as trembling and gait abnormalities. Birds were evenly distributed between treatments on signs of leg weakness.

[00145] One treatment group ("Control") was fed the standard commercial dietary regimen and plain drinking water, while another group ("B+C Treatment") was fed the standard commercial diet but received supplemental boron and supplemental ascorbic acid in the water. The rate of boron and ascorbic acid in the water was adjusted to provide supplementation similar to the rate that would be provided by an in-feed supplementation of 50 mg of elemental boron and 50 mg of ascorbic acid per kilogram (50 ppm for boron and 100 ppm vitamin C) of dry feed. The trial was started on the 12th of August of year 1 and the birds were euthanatized and necropsied on September 12, of year 1. Mortality and morbidity loss and weight gain was similar between the two treatment groups. Mortality and morbidity losses resulted in 92 birds remaining at the end of the trial.

[00146] The birds were scored for lameness/mobility/gait abnormality on a five point scale as follows: Grade 1 = good mobility without trembling or hesitation. Grade 2 = good mobility but some trembling or hesitation is observed. Grade 3 = definite trembling when standing, and definite reluctance to move about. Grade 4 = marked reluctance to walk, bird is recumbent and generally rises to walk only when forced to move. Grade 5 = bird is either unable or nearly unable to walk.

[00147] The femur and tibia were dissected from each leg of each bird, and the proximal tibia was transected by sawing in the transverse plane for evaluation of the proximal growth plate.

[00148] Growth plates were measured with a digital caliper and the widest portion of the growth plate among the sections of the right and left tibias was recorded. Large cartilage plugs typical of classical tibial dyschondroplasia were not included in the growth plate measure. Tibial dyschondroplasia was evaluated by the presence or absence of the typical triangular cartilage plug in the proximal tibia, and a subjective "td score" was assigned based on the size of lesion, with 0 indicating no cartilage plug, and 3 the most severe form. Cartilage plugs were considered to be "active" if they were confluent with the growth plate and "old" or "healed" if not confluent with the growth plate but were rather separated from the growth plate by layers of bone. The presence of overt grossly observable necrosis and haemorrhage growth plate was graded from 0 to 3 with 0 being no changes observed and 3 representing severe necrosis and haemorrhage with detachment of the proximal epiphysis of the tibia.

[00149] The data from subjective and objective measures were analyzed by parametric and non-parametric statistical methods and appears in Table 4.

Table 4

Variable	Treatment	Mean	sem	N	p
Lameness Observed	B + C	33%	7	46	>0.001
	Control	91%	4.3	45	
Soundness Score	B + C	2.3	.09	46	>0.001
	Control	2.9	.09	45	
Growth Plate Width ¹ (mm)	B + C	0.80	.13	46	>0.001
	Control	2.20	.21	43	
NH Score ²	B + C	0.24	.077	46	>0.001
	Control	1.40	.149	43	
TD Observed ³	B + C	26%	6.5	46	0.053
	Control	44%	7.5	45	
TD Score ⁴	B + C	.59	.13	46	0.033
	Control	1.05	.21	43	
Active TD Score ⁵	B + C	.43	.12	46	0.007
	Control	1.05	.21	43	

Notes:

1. Maximum width of proximal tibial growth plates including right and left, not including classical "TD cartilage plugs".
2. NH scoring on the presence and severity of necrosis and haemorrhage in the growth plate, right and left collectively
3. Cartilage plugs observed in active form in either right or left proximal tibia.
4. Scoring of active and "healing" cartilage plugs (subjective).
5. Subjective score including only active cartilage plugs confluent with growth plate.

Study 2

[00150] One hundred tom turkeys were selected at random at 9 weeks of age and divided into two groups, control and B + C (boron and ascorbate supplemented, as described above) of 50. Each bird was weighed and tagged at week 9. At 17 weeks, all birds were weighed, scored for lameness/mobility/gait abnormality using the five point scale used in study 1, and sacrificed. The tibia was dissected from each leg of each bird and subjected to an ultimate breaking force analysis (3-point bending test).

[00151] Lameness/mobility/gait abnormality results were substantially similar to study 1, showing improvement for the B + C group, as compared to control. Figure 6 presents the 95% confidence level results of the tibia ultimate strength test (ultimate strength in newtons). Bones from the treated birds were generally smaller and stronger in comparison to control.

Study 3

[00152] 250 turkeys were selected at random at week 11 and divided into 5 treatment groups: 1) control, 2) ascorbate only ("VC"), 3) boron only ("B"), 4), boron and ascorbate ("B + C"), and 5) 1/2 rate boron and full rate ascorbate ("LoB + C"). Full rates of both boron and ascorbate were as described for study 1. At 17 weeks, all birds were weighed, scored for lameness/mobility/gait abnormality using the five point scale used in study 1, and sacrificed. The femur was dissected from each leg of each bird and subjected to an ultimate breaking force analysis. Cartilage at the femoral distal condyle was subjected to an indenter test.

[00153] Figures 7, 8, and 9 present the 95% confidence level results for growth response (bird weight in pounds). Figure 10 presents statistical data for growth response. Growth response was significant for the groups with boron (B, B + C, and LoB + C) versus groups without boron (control and VC).

[00154] For the lameness/mobility/gait abnormality scoring, three graders were used. Two of the graders were "blind" graders unaware of each turkey's grouping. The third grader was a "biased" grader aware of each turkey's grouping. Partial grading on the 5 point scale described above was allowed. Figure 11 presents the cross-tabulation of the graders' results. Figure 12 is a plot of the scoring results, with 90% confidence intervals. Figure 13 plots the average scoring distributions, across all graders, for each grouping. Figures 14-23 present statistical analyses of the study 3 lameness/mobility/gait abnormality scoring.

[00155] Figure 24 presents the 95% confidence level results of the femur ultimate breaking force results (in newtons) for study 3, across the 5 groups. Figure 25 presents an analysis of variance for the femur break force results. Figure 26 presents a main effects analysis for boron and ascorbate. Boron showed a large effect on femur break force while ascorbate showed a lesser effect.

[00156] Figure 27 presents an analysis of the cartilage indenter testing. The results indicate a statistically significant effect of ascorbate on cartilage strength.

[00157] Overall, a combination of boron and ascorbate administered in drinking water was found to reduce the incidence of leg weakness and severity of leg weakness scores in turkeys, and improved bone strength as measured by a 3-point bending test. The administration of ascorbate alone improved cartilage strength as measured by an indenter test, and slightly improved bone strength as assessed by a classic 3-point bending test of the femur, but ascorbate alone did not significantly improve leg weakness scores. The administration of boron alone improved bone strength by 7.8% as compared with the control, and reduced leg weakness scores to a mean of 2.3 as compared with 3.0 in the control (5 point scale). Growth rates were improved when boron was provided. The administration of boron and ascorbate in combination improved leg weakness scores to a mean of 1.5 as compared with 3.0 in the control and 2.3 in the birds treated with boron alone. This demonstrates an interactive effect of the combination of boron and ascorbate, since ascorbate alone did not significantly change leg scores but ascorbate did result in a significant incremental reduction in leg weakness when added in combination with boron.

[00158] Assuming similar results on commercial scale-up, it may be possible that the post-12 week mortality due to leg weakness will be reduced by 50 to 90% for the application of the boron and ascorbate treatment, for a potential production cost reduction extrapolated at \$100 million to \$180 million for the U.S. national turkey industry.

CLAIMS

We claim:

1. A method for reducing the incidence and extent of lesions in the cartilage and subarticular bone of an animal, comprising: providing the animal an animal feed comprising supplemental boron and supplemental vitamin C wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 1 to about 500 ppm and the supplemental vitamin C concentration in said animal feed is from about 1 to 1000 ppm.
2. The method of claim 1 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 1 to 500 ppm.
3. The method of claim 1 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 25 to 500 ppm.
4. The method of claim 1 wherein the supplemental boron concentration is from about 1 to about 150 ppm.
5. The method of claim 1 wherein the supplemental boron concentration is from about 25 to about 50 ppm.
6. The method of claims 1 - 5 wherein the animal feed is a liquid.
7. The method of claims 1 - 6 wherein the supplemental boron is selected from the group consisting of organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, boron containing minerals, plant material with elevated boron levels, microorganisms with elevated boron levels, and yeast with elevated boron levels.
8. The method of claims 1 - 6 wherein the supplemental vitamin C is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.
9. The method of claim 7 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.

10. The method of claim 7 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.

11. The method of claim 7 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.

12. A method for preventing or reducing the incidence of necrosis of the joint surface or subarticular bone of an animal, comprising: providing the animal an animal feed comprising supplemental boron and supplemental vitamin C wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 1 to about 500 ppm and the supplemental vitamin C concentration in said animal feed is from about 1 to 1000 ppm.

13. The method of claim 12 wherein the necrosis is assessed by determining the number of infarcts.

14. The method of claim 12 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 1 to 500 ppm.

15. The method of claim 12 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 25 to 500 ppm.

65

16. The method of claim 12 wherein the supplemental boron concentration is from about 1 to about 150 ppm.

17. The method of claim 12 wherein the supplemental boron concentration is from about 25 to about 50 ppm.

18. The method of claims 12 - 17 wherein the animal feed is a liquid.

19. The method of claims 12 - 18 wherein the supplemental boron is selected from the group consisting of organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, boron containing minerals, plant material with elevated boron levels, microorganisms with elevated boron levels, and yeast with elevated boron levels.

20. The method of claims 12 - 18 wherein the supplemental vitamin C is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

21. The method of claim 19 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.

22. The method of claim 19 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

66

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

23. The method of claim 19 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.

24. A method for reducing hyperplasia, necrosis or hemorrhage in an animal, comprising: providing the animal an animal feed comprising supplemental boron and supplemental vitamin C wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 1 to about 500 ppm and the supplemental vitamin C concentration in said animal feed is from about 1 to 1000 ppm.

25. The method of claim 24 wherein the reduction in hyperplasia, necrosis or hemorrhage is measured by the growth plate width.

26. The method of claim 24 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 1 to 500 ppm.

27. The method of claim 24 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 25 to 500 ppm.

28. The method of claim 24 wherein the supplemental boron concentration is from about 1 to about 150 ppm.

29. The method of claim 24 wherein the supplemental boron concentration is from about 25 to about 50 ppm.

30. The method of claims 24 - 29 wherein the animal feed is a liquid.

31. The method of claims 24 - 30 wherein the supplemental boron is selected from the group consisting of organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, boron containing minerals, plant material with elevated boron levels, microorganisms with elevated boron levels, and yeast with elevated boron levels.

32. The method of claims 24 - 30 wherein the supplemental vitamin C is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

33. The method of claim 31 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.

34. The method of claim 31 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.

35. The method of claim 31 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.

36. A method for the reduction of dysplasia in cartilage, growth plate and bone in an animal, comprising: providing the animal an animal feed comprising supplemental boron and supplemental vitamin C wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 1 to about 500 ppm and the supplemental vitamin C concentration in said

68

animal feed is from about 1 to 1000 ppm to reduce dysplasia in cartilage, growth plate and bone in an animal,.

37. The method of claim 36 wherein the reduction in dysplasia is measured by the growth plate width.

38. The method of claim 36 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 1 to 500 ppm.

39. The method of claim 36 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 25 to 500 ppm

40. The method of claim 36 wherein the supplemental boron concentration is from about 1 to about 150 ppm.

41. The method of claim 36 wherein the supplemental boron concentration is from about 25 to about 50 ppm.

42. The method of claims 36 - 41 wherein the animal feed is a liquid.

43. The method of claims 36 - 42 wherein the supplemental boron is selected from the group consisting of organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, boron containing minerals, plant material with elevated boron levels, microorganisms with elevated boron levels, and yeast with elevated boron levels.

44. The method of claims 36 - 42 wherein the supplemental vitamin C comprising at least one component selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

45. The method of claim 43 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

89

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.

46. The method of claim 43 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.

47. The method of claim 43 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.

48. A method of reducing articular cartilage damage in an animal, comprising: providing the animal an animal feed comprising supplemental boron and supplemental vitamin C wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 1 to about 500 ppm and the supplemental vitamin C concentration in said animal feed is from about 1 to 1000 ppm.

49. The method of claim 48 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 1 to 500 ppm.

50. The method of claim 48 wherein the supplemental vitamin C concentration is from about 25 to 500 ppm.

51. The method of claim 48 wherein the supplemental boron concentration is from about 1 to about 150 ppm.

52. The method of claim 48 wherein the supplemental boron concentration is from about 25 to about 50 ppm.

70

53. The method of claims 48 - 52 wherein the animal feed is a liquid.

54. The method of claims 48 - 53 wherein the supplemental boron is selected from the group consisting of organic boron containing compounds, inorganic boron containing compounds, boron containing minerals, plant material with elevated boron levels, microorganisms with elevated boron levels, and yeast with elevated boron levels.

55. The method of claims 48 - 53 wherein the supplemental vitamin C is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

56. The method of claim 54 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.

57. The method of claim 54 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.

58. The method of claim 54 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.

59. The method of claims 1, 12, 24, 36, or 48 wherein the animal is a bird.
60. The method of claim 59 wherein the bird is in the family meleagrididae.
61. The method of claim 59 wherein the bird is a turkey.
62. The method of claims 1, 12, 24, 36, or 48 wherein the animal is a mammal.
63. The method of claim 62 wherein the mammal is a human.
64. The method of claim 62 wherein the mammal is selected from pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats.
65. An animal feed composition comprising supplemental boron and supplemental vitamin C wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 1 to about 500 ppm and the supplemental vitamin C concentration in said animal feed is from about 1 to 1000 ppm.
66. An animal feed composition comprising supplemental boron and supplemental vitamin C wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 1 to about 150 ppm and the supplemental vitamin C concentration in said animal feed is from about 1 to 500 ppm.
67. An animal feed composition comprising supplemental boron and supplemental vitamin C wherein the supplemental boron concentration in said animal feed is from about 25 to about 50 ppm and the supplemental vitamin C concentration in said animal feed is from about 25 to 500 ppm.
68. The composition of claims 65 - 67 wherein the animal feed is a liquid.
69. The composition of claims 65 - 67 wherein the supplemental boron is selected from the group consisting of 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.

70. The composition of claims 65 - 67 wherein the supplemental vitamin C is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

71. The composition of claim 69 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.

72. The composition of claim 69 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.

73. The composition of claim 69 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.

74. An improved animal feed composition wherein the improvement comprises supplemental boron, supplemental vitamin C, and reduced phosphorus wherein the supplemental boron concentration in said improved animal feed is from about 1 to about 500 ppm, the supplemental vitamin C concentration in said improved animal feed is from about 1 to 1000 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 and supplemental vitamin C.

75. The improved animal feed composition of claims 74 wherein the animal feed is a liquid.

76. The improved animal feed composition of claims 74 wherein the supplemental vitamin C is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

77. The improved animal feed composition of claim 74 wherein the supplemental boron is selected from the group consisting of 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.

78. The improved animal feed composition of claim 75 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.

79. The improved animal feed composition of claim 75 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.

80. The improved animal feed composition of claim 75 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.

81. A method of decreasing the amount of phosphorus excreted by an animal, comprising feeding said animal an animal feed comprising the animal feed composition of any of claims 65 - 80.

82. A method of increasing the efficiency of absorption of phosphorus in an animal comprising feeding said animal an animal feed comprising the animal feed composition of any of claims 65 - 80.

83. A method of reducing environmental phosphorus pollution in an animal farm comprising feeding animals the animal feed composition of any of claims 65 - 80.

84. 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 65 - 80.

85. A method of preventing or treating osteochondrosis comprising administering a therapeutically effective amount of a boron containing compound and vitamin C to a mammal or bird in need of such treatment.

86. The method of claim 85 wherein the boron containing compound and vitamin C are administered prior to detection of osteochondrosis symptoms in said mammal or bird.

87. The method of claims 85 or 86 wherein the mammal is a human.

88. The method of claim 85 or 86 wherein the mammal is selected from pigs, horses, mules, donkeys, cattle, sheep, goats, llamas, dogs, and cats.

89. The method of claims 85 or 86 wherein the bird is a turkey.

90. The method of claim 85 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.

91. The method of claim 85 wherein the therapeutically effective amount of the vitamin C is from about 1 to about 1000 ppm, from about 1 to about 500 ppm or about 50 ppm or about 25 ppm to about 50 ppm.

92. The method of claim 85 or 86 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.

93. The method of claims 85 or 86 wherein the supplemental vitamin C is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, potassium ascorbate, and magnesium ascorbate.

94. The method of claim 92 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.

95. The method of claim 92 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.

96. The method of claim 92 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.

97. A method of decreasing the amount of phosphorus excreted by an animal, comprising administering supplemental boron and vitamin C to said animal.

98. A method of increasing the efficiency of absorption of phosphorus in an animal comprising administering supplemental boron and vitamin C to said animal.

99. A method of reducing environmental phosphorus pollution resulting from an animal comprising administering supplemental boron and vitamin C to said animal.

100. A method of reducing pre-weaning mortality in an animal comprising administering supplemental boron and vitamin C to pregnant, nursing or lactating animals.

101. The method of claims 97- 100 wherein the supplemental boron and vitamin C containing compounds are administered in drinking water.

102. The method of claims 97- 100 wherein the supplemental boron and vitamin C containing compounds are administered in a milk formulation.

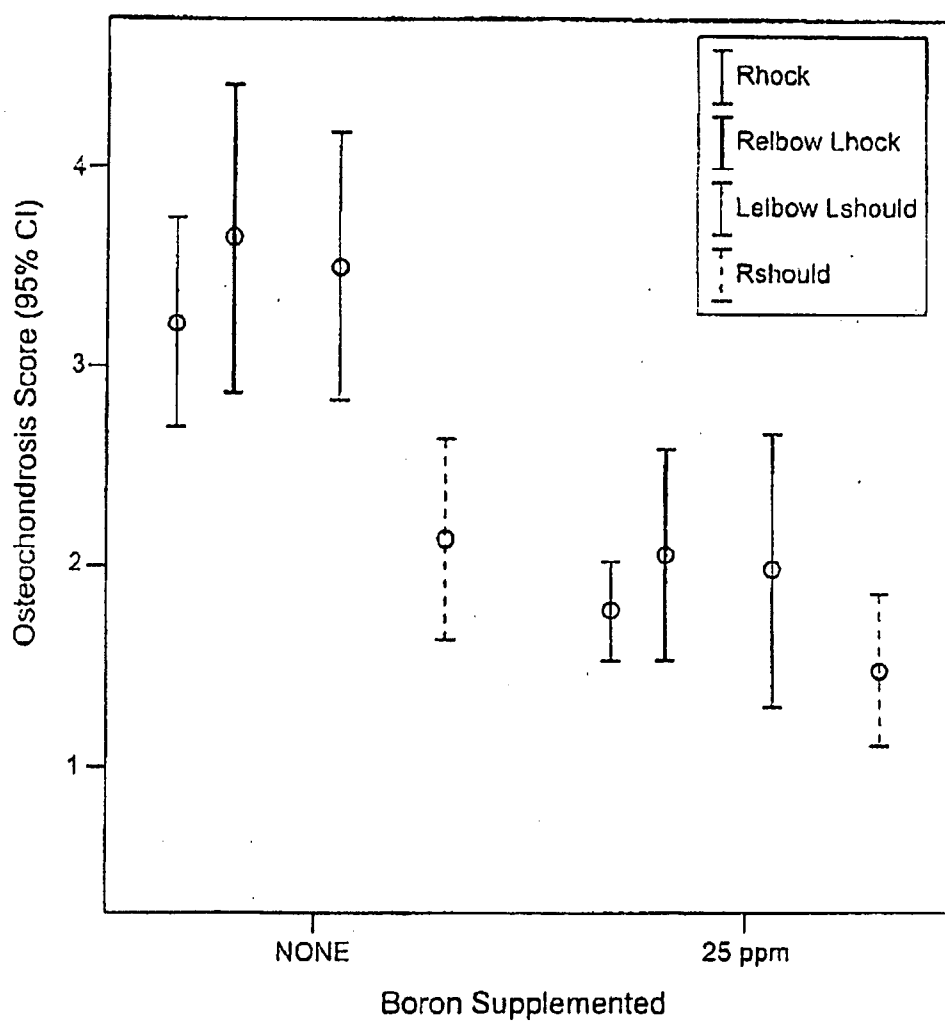


FIG. 1

78

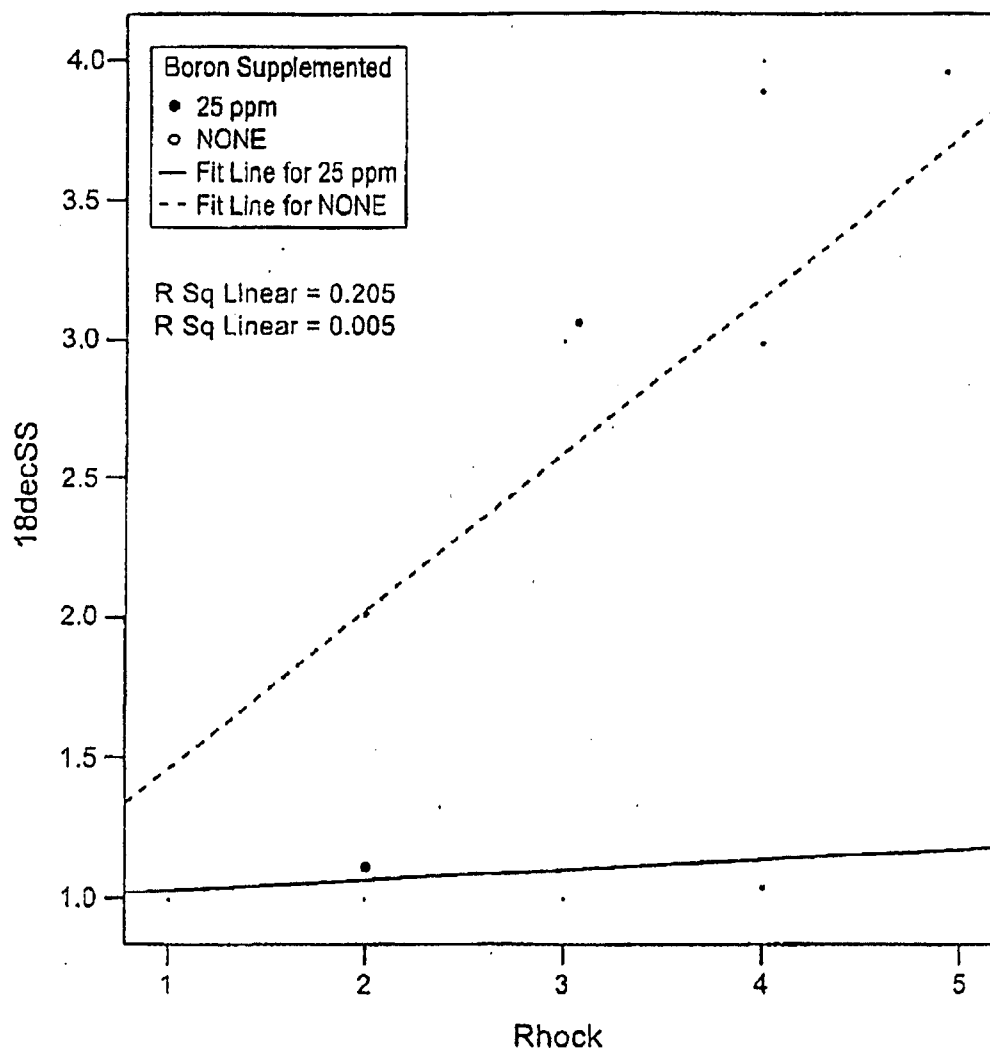
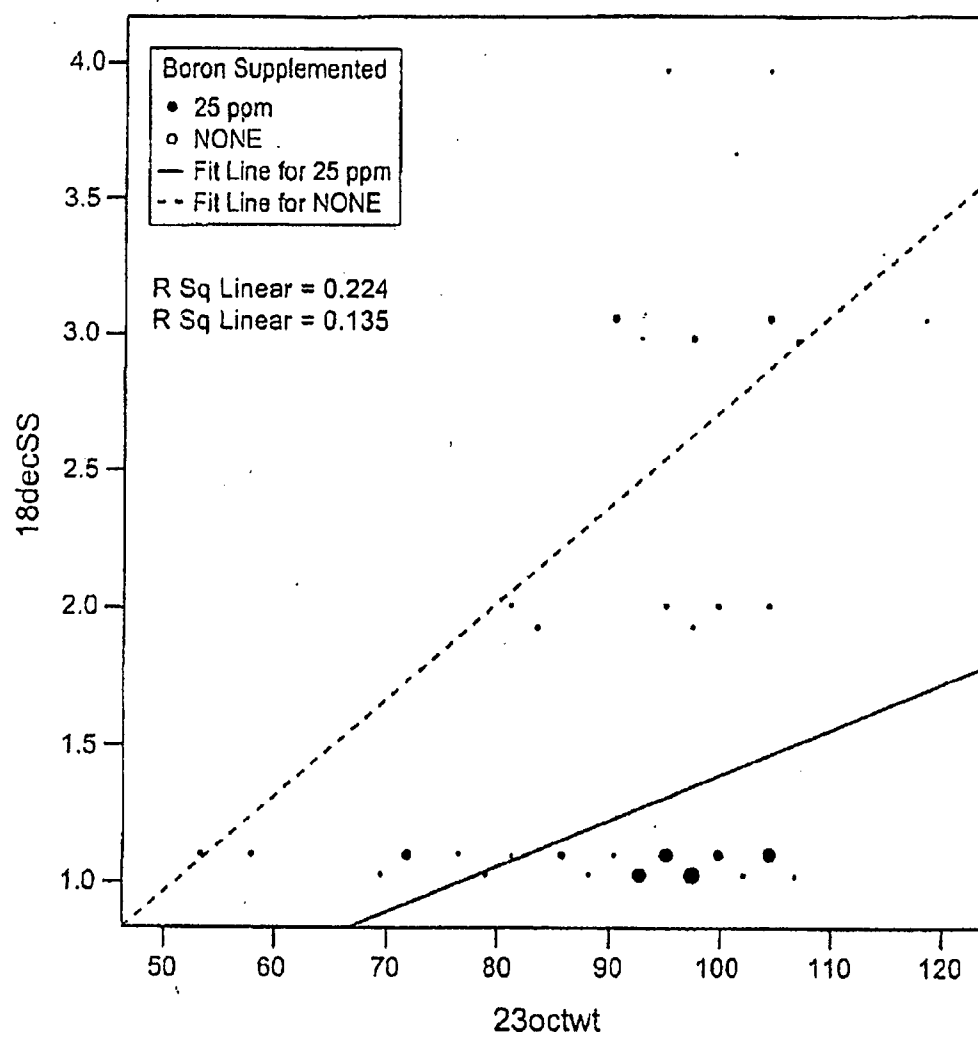
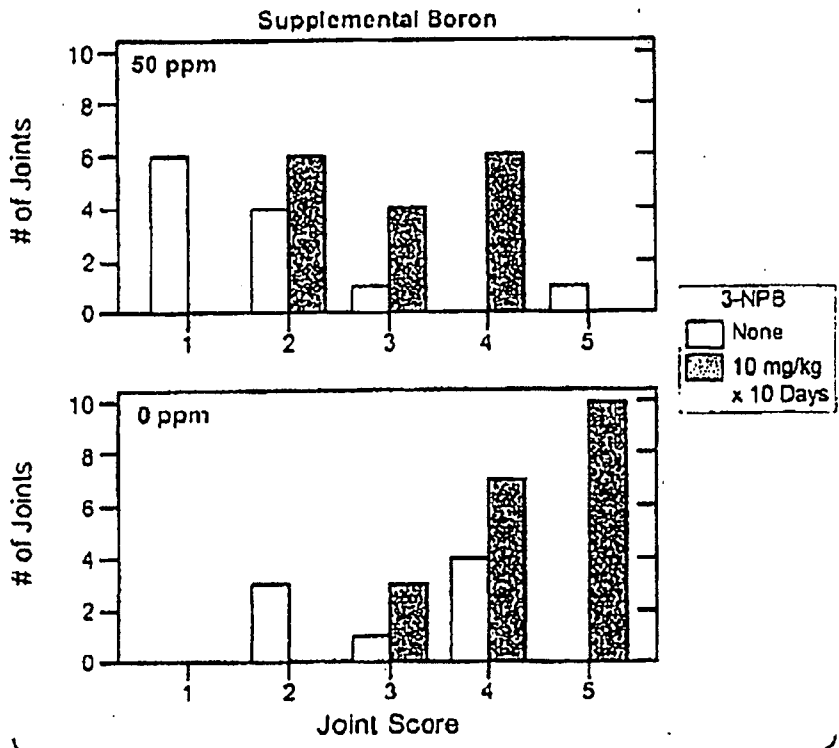
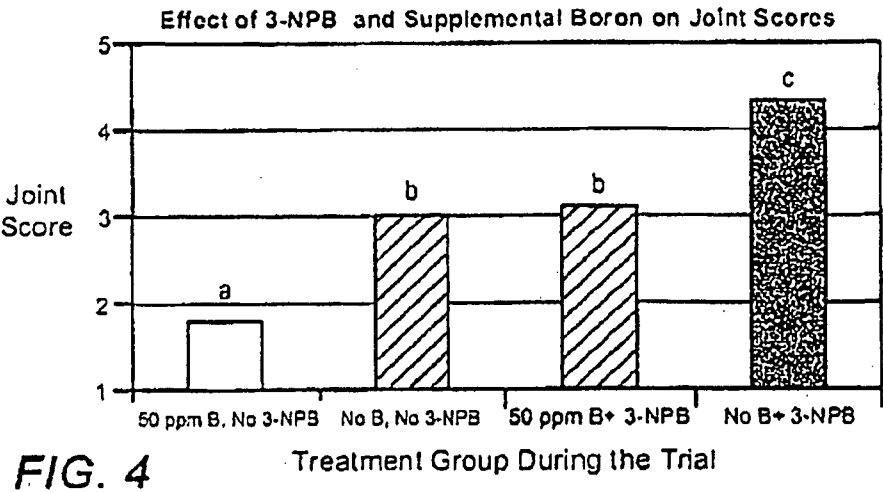


FIG. 2

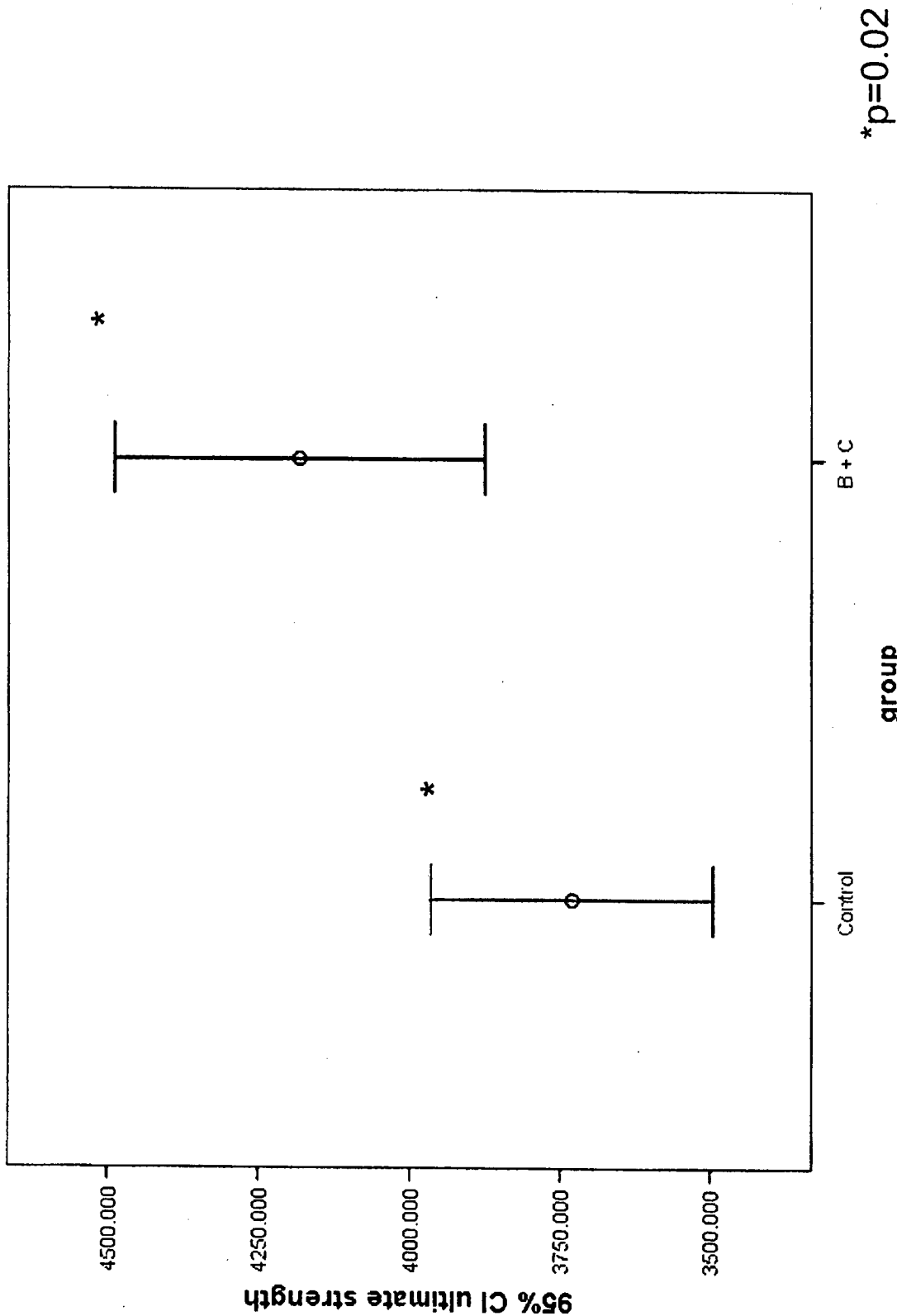
**FIG. 3**

80

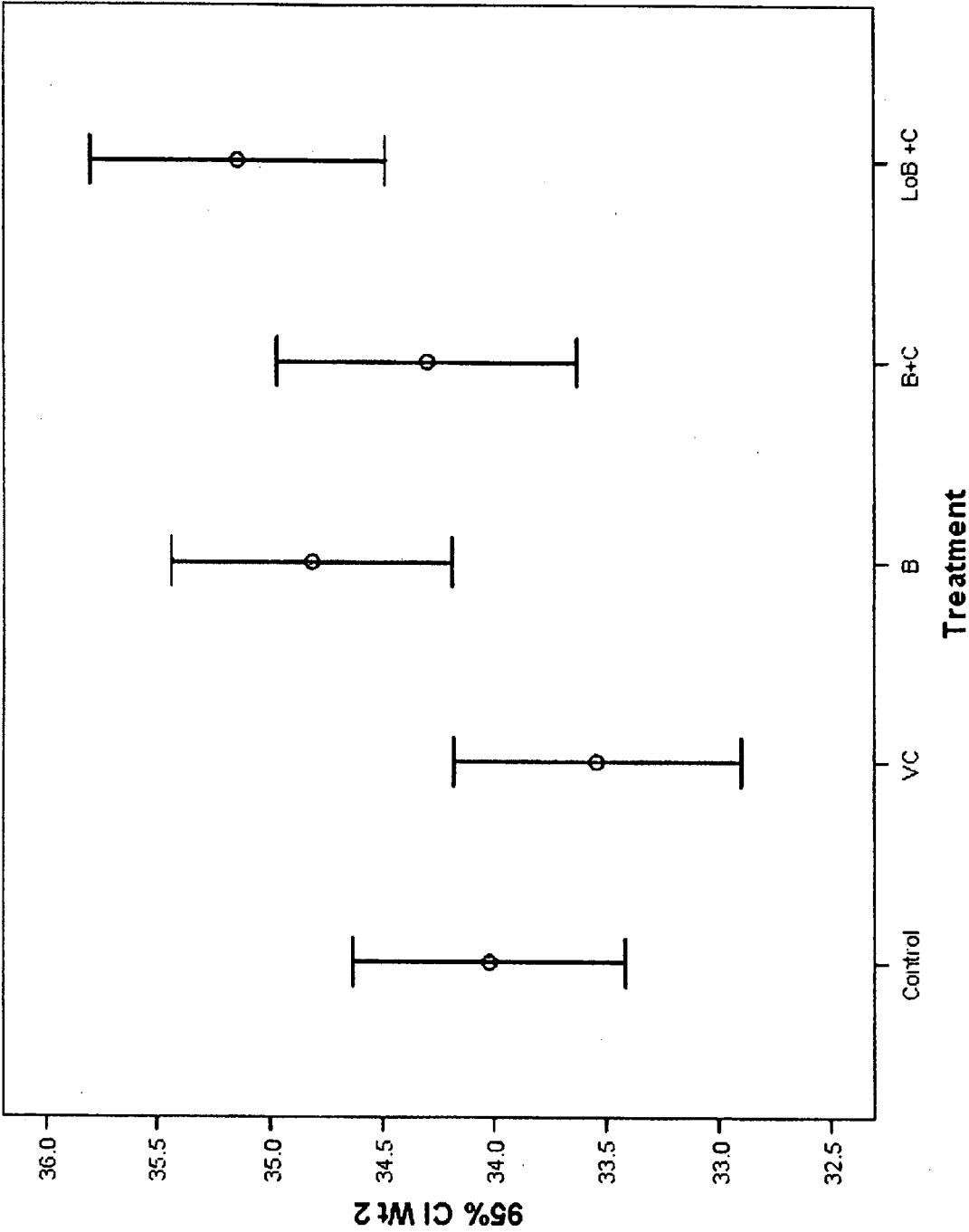


81

“Ultimate strength” is a measure of bone materials strength.



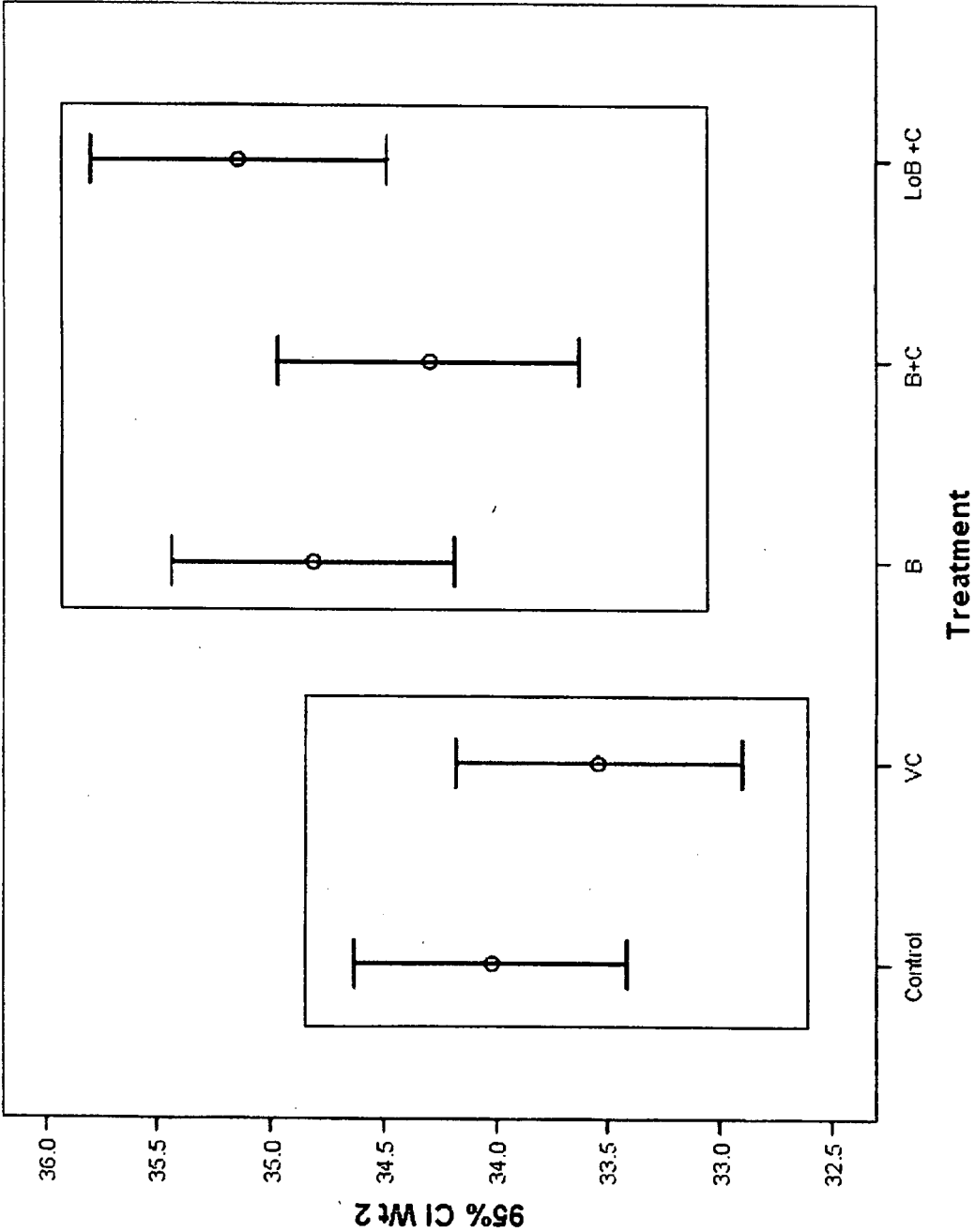
group
FIG. 6



Growth response significant for B vs. No B, and for B + C vs C and Control.

FIG. 7

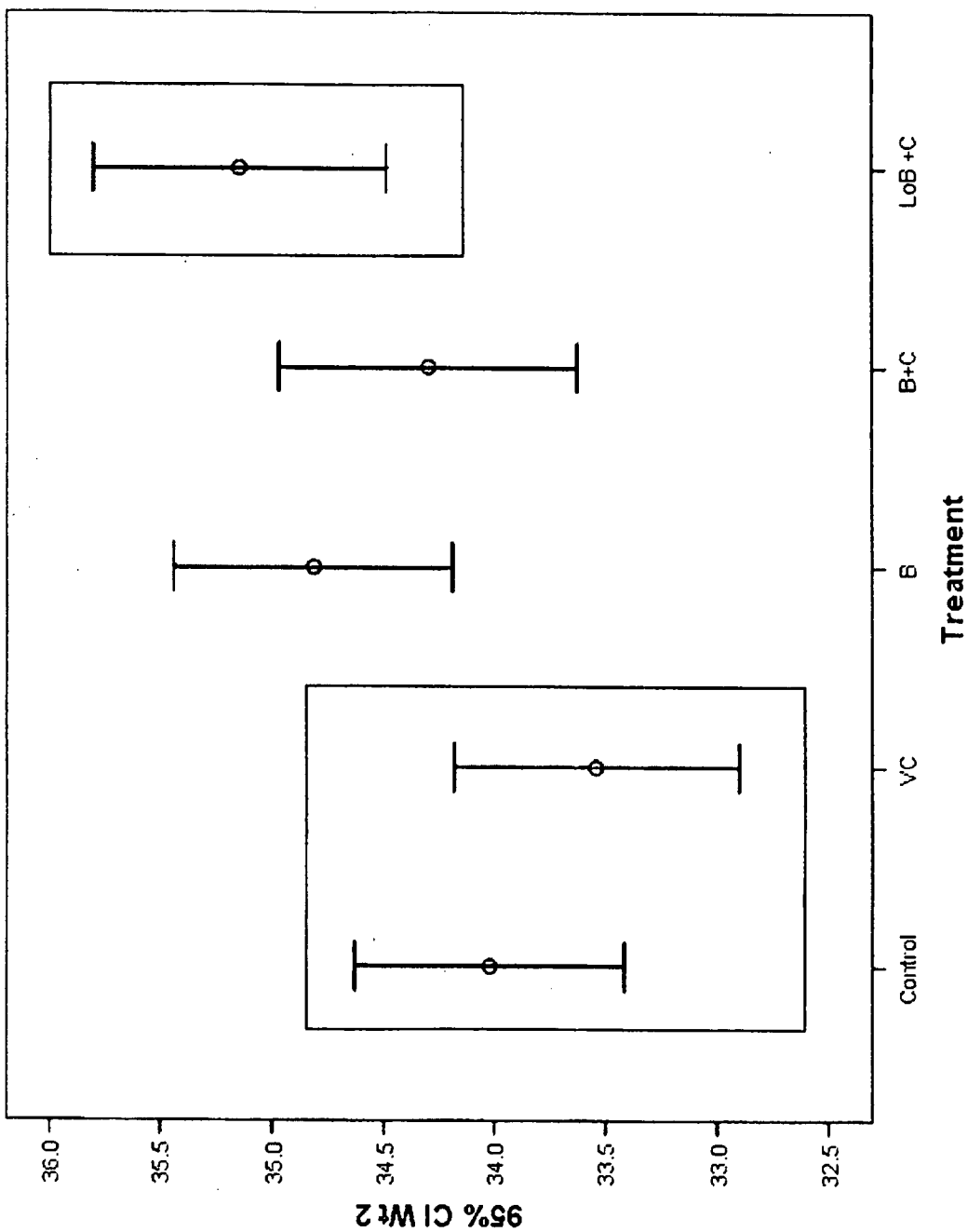
83



Growth response significant for B vs. No B.

FIG. 8

8A



Growth response significant for lo B + C vs C and Control.

FIG. 9

25

ANOVA

Wt 2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	79.409	4	19.852	4.018	.004
Within Groups	1170.852	237	4.940		
Total	1250.260	241			

Wt 2

Duncan^{a,b}

Treatment	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
VC	48	33.542		
Control	45	34.022	34.022	
B+C	47	34.298	34.298	34.298
B	51		34.814	34.814
LoB +C	51			35.147
Sig.		.116	.099	.077

FIG. 10

Crosstabulation of Graders.

Crosstab

Count	Biased Grader							
	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0
Blind Grader 1	22	4	3	0	0	0	0	0
	10	19	10	3	2	0	0	0
	8	8	25	14	16	0	0	0
	0	2	7	7	7	6	0	0
	1	3	6	13	17	5	1	0
	0	2	0	4	4	5	1	0
	0	0	0	2	0	3	3	0
	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	41	38	51	43	46	19	5	1
								244

Crosstab

Count	Biased Grader							
	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0
Blind Grader 2	30	7	6	0	0	0	0	0
	7	18	11	4	0	0	0	0
	3	11	15	3	3	1	0	0
	1	1	12	10	6	0	0	0
	0	1	4	17	26	9	0	0
	0	0	2	8	8	6	1	0
	0	0	1	1	3	3	4	0
	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	41	38	51	43	46	19	5	1
								244

Graders did not agree. Cohen's kappa statistic showed disagreement ($p < 0.001$).

FIG. 11

88

67

Blind Grader 1
Blind Grader 2
Biased Grader
Avg Grade

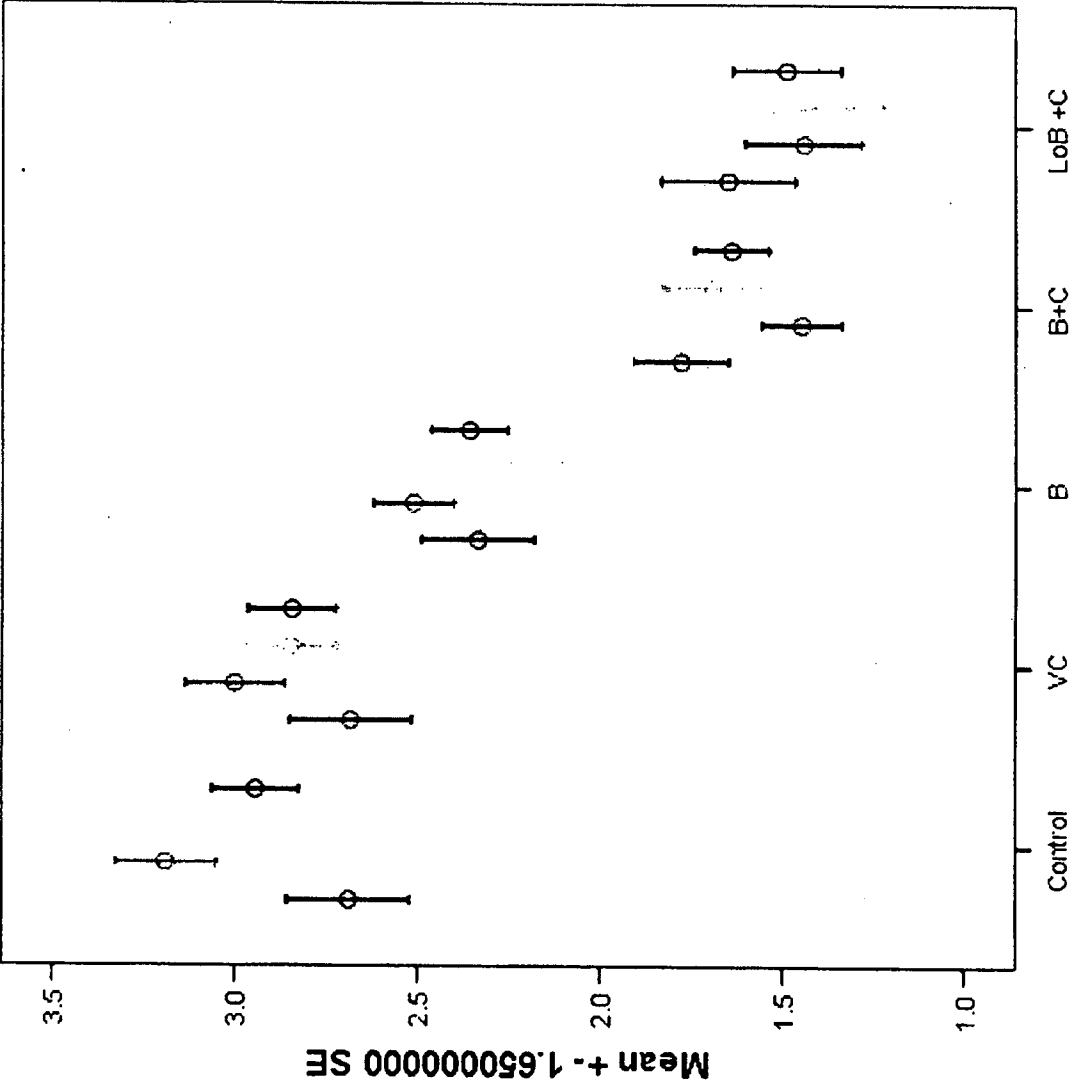


FIG. 12

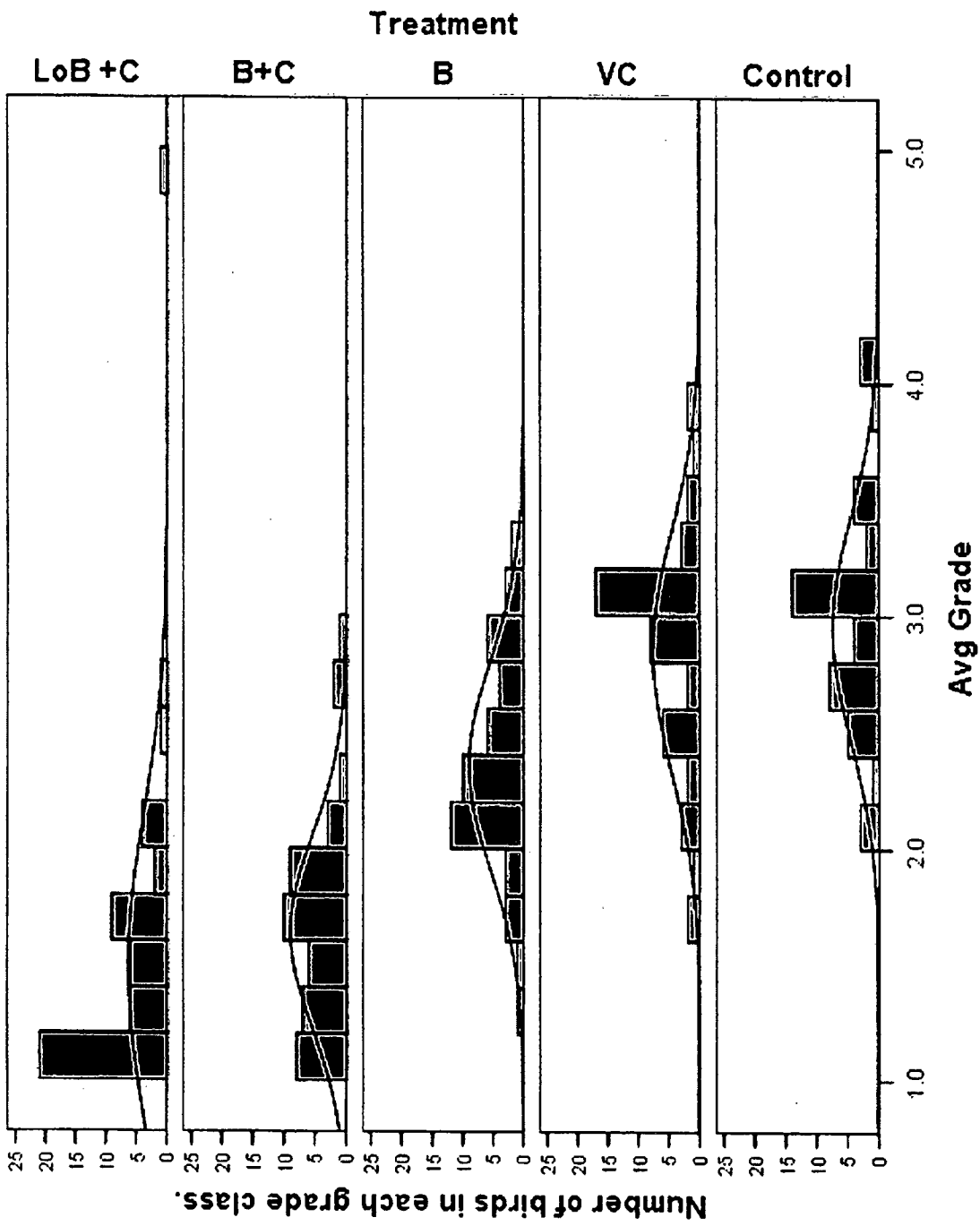


FIG. 13

Effect of Boron & Ascorbate on Lameness in Turkeys.

boron	vc	Mean	Std. Deviation	N
.00	.00	2.944	.4820	45
	1.00	2.844	.5085	49
	Total	2.892	.4959	94
1.00	.00	2.356	.4534	51
	1.00	1.560	.5490	98
	Total	1.832	.6410	149
Total	.00	2.632	.5503	96
	1.00	1.988	.8088	147
	Total	2.242	.7831	243

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	86.246 ^a	3	28.749	110.556	.000	.581
Intercept	1299.822	1	1299.822	4998.609	.000	.954
b	48.388	1	48.388	186.080	.000	.438
c	11.122	1	11.122	42.769	.000	.152
b * c	6.683	1	6.683	25.699	.000	.097
Error	62.149	239	.260			
Total	1369.972	243				
Corrected Total	148.395	242				

a. R Squared = .581 (Adjusted R Squared = .576)

The Analysis of Variance shows a large effect of B, a smaller effect of C and a small but significant interaction between Boron and C (Ascorbate) on soundness scoring, with a p-value less than 0.001.

FIG. 14

89

Effects of B, C and B*C on soundness scores.

Avg Grade is average score of 3 graders

1. Grand Mean

Dependent Variable: Avg Grade			
Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound
2.426	.034	2.358	2.494

2. boron

Dependent Variable: Avg Grade				
boron	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.00	2.894	.053	2.790	2.998
1.00	1.958	.044	1.871	2.045

3. vc

Dependent Variable: Avg Grade				
vc	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.00	2.650	.052	2.548	2.753
1.00	2.202	.045	2.114	2.289

4. boron * vc

Dependent Variable: Avg Grade					
				95% Confidence Interval	
boron	vc	Mean	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound
.00	.00	2.944	.076	2.795	3.094
	1.00	2.844	.073	2.700	2.987
1.00	.00	2.356	.071	2.216	2.497
	1.00	1.560	.052	1.458	1.661

FIG. 15

9

91

Different graders varied in the magnitude of effect but all graders found the same effect of treatments qualitatively.

Dependent Variable	(I) boron	(J) boron	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
						Lower Bound	Upper Bound
Blind Grader 1	.00	1.00	.665*	.092	.000	.484	.846
	1.00	.00	-.665*	.092	.000	-.846	-.484
Blind Grader 2	.00	1.00	1.118*	.075	.000	.970	1.265
	1.00	.00	-1.118*	.075	.000	-1.265	-.970
Biased Grader	.00	1.00	1.026*	.077	.000	.874	1.177
	1.00	.00	-1.026*	.077	.000	-1.177	-.874
Avg Grade	.00	1.00	.936*	.069	.000	.801	1.071
	1.00	.00	-.936*	.069	.000	-1.071	-.801

Dependent Variable	(I) vc	(J) vc	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
						Lower Bound	Upper Bound
Blind Grader 1	.00	1.00	.315*	.092	.001	.133	.496
	1.00	.00	-.315*	.092	.001	-.496	-.133
Blind Grader 2	.00	1.00	.627*	.075	.000	.480	.775
	1.00	.00	-.627*	.075	.000	-.775	-.480
Biased Grader	.00	1.00	.404*	.077	.000	.253	.556
	1.00	.00	-.404*	.077	.000	-.556	-.253
Avg Grade	.00	1.00	.449*	.069	.000	.314	.584
	1.00	.00	-.449*	.069	.000	-.584	-.314

Note that Blind Grader 2, the most experienced eye, found a greater magnitude of effect than did the “Biased Grader” who knew which birds got what treatment.

FIG. 16

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	Blind Grader 1	46.654 ^a	3	15.551	33.249	.000	.294
	Blind Grader 2	133.634 ^b	3	44.545	143.227	.000	.643
	Biased Grader	90.810 ^c	3	30.270	92.922	.000	.538
	Avg Grade	86.246 ^d	3	28.749	110.556	.000	.581
Intercept	Blind Grader 1	1223.646	1	1223.646	2616.161	.000	.916
	Blind Grader 2	1420.050	1	1420.050	4565.964	.000	.950
	Biased Grader	1259.889	1	1259.889	3867.557	.000	.942
	Avg Grade	1299.822	1	1299.822	4998.609	.000	.954
b	Blind Grader 1	24.420	1	24.420	52.209	.000	.179
	Blind Grader 2	68.967	1	68.967	221.754	.000	.481
	Biased Grader	58.096	1	58.096	178.342	.000	.427
	Avg Grade	48.388	1	48.388	186.080	.000	.438
c	Blind Grader 1	5.468	1	5.468	11.690	.001	.047
	Blind Grader 2	21.735	1	21.735	69.887	.000	.226
	Biased Grader	9.026	1	9.026	27.706	.000	.104
	Avg Grade	11.122	1	11.122	42.769	.000	.152
b * c	Blind Grader 1	5.288	1	5.288	11.306	.001	.045
	Blind Grader 2	10.618	1	10.618	34.141	.000	.125
	Biased Grader	4.827	1	4.827	14.819	.000	.058
	Avg Grade	6.683	1	6.683	25.699	.000	.097
Error	Blind Grader 1	111.786	239	.468			
	Blind Grader 2	74.331	239	.311			
	Biased Grader	77.856	239	.326			
	Avg Grade	62.149	239	.260			
Total	Blind Grader 1	1354.000	243				
	Blind Grader 2	1498.500	243				
	Biased Grader	1348.750	243				
	Avg Grade	1369.972	243				
Corrected Total	Blind Grader 1	158.440	242				
	Blind Grader 2	207.965	242				
	Biased Grader	168.667	242				
	Avg Grade	148.395	242				

FIG. 17

MANOVA
Comparison
of different
graders and
average of 3
graders.

Different
graders
were able to
ascribe
different
amounts of
variation to
the different
treatments
but all
graders
agreed on
what works
and what
does not.

93

All graders found the interactive effect of B + C.

4. boron * vc

Dependent Variable	boron	vc	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Blind Grader 1	.00	.00	2.689	.102	2.488	2.890
		1.00	2.684	.098	2.491	2.876
	1.00	.00	2.333	.096	2.145	2.522
		1.00	1.709	.069	1.573	1.845
Blind Grader 2	.00	.00	3.189	.083	3.025	3.353
		1.00	3.000	.080	2.843	3.157
	1.00	.00	2.510	.078	2.356	2.664
		1.00	1.444	.056	1.333	1.555
Biased Grader	.00	.00	2.956	.085	2.788	3.123
		1.00	2.847	.082	2.686	3.008
	1.00	.00	2.225	.080	2.068	2.383
		1.00	1.526	.058	1.412	1.639
Avg Grade	.00	.00	2.944	.076	2.795	3.094
		1.00	2.844	.073	2.700	2.987
	1.00	.00	2.356	.071	2.216	2.497
		1.00	1.560	.052	1.458	1.661

FIG. 18

94

Graphical analysis of grade outcomes.

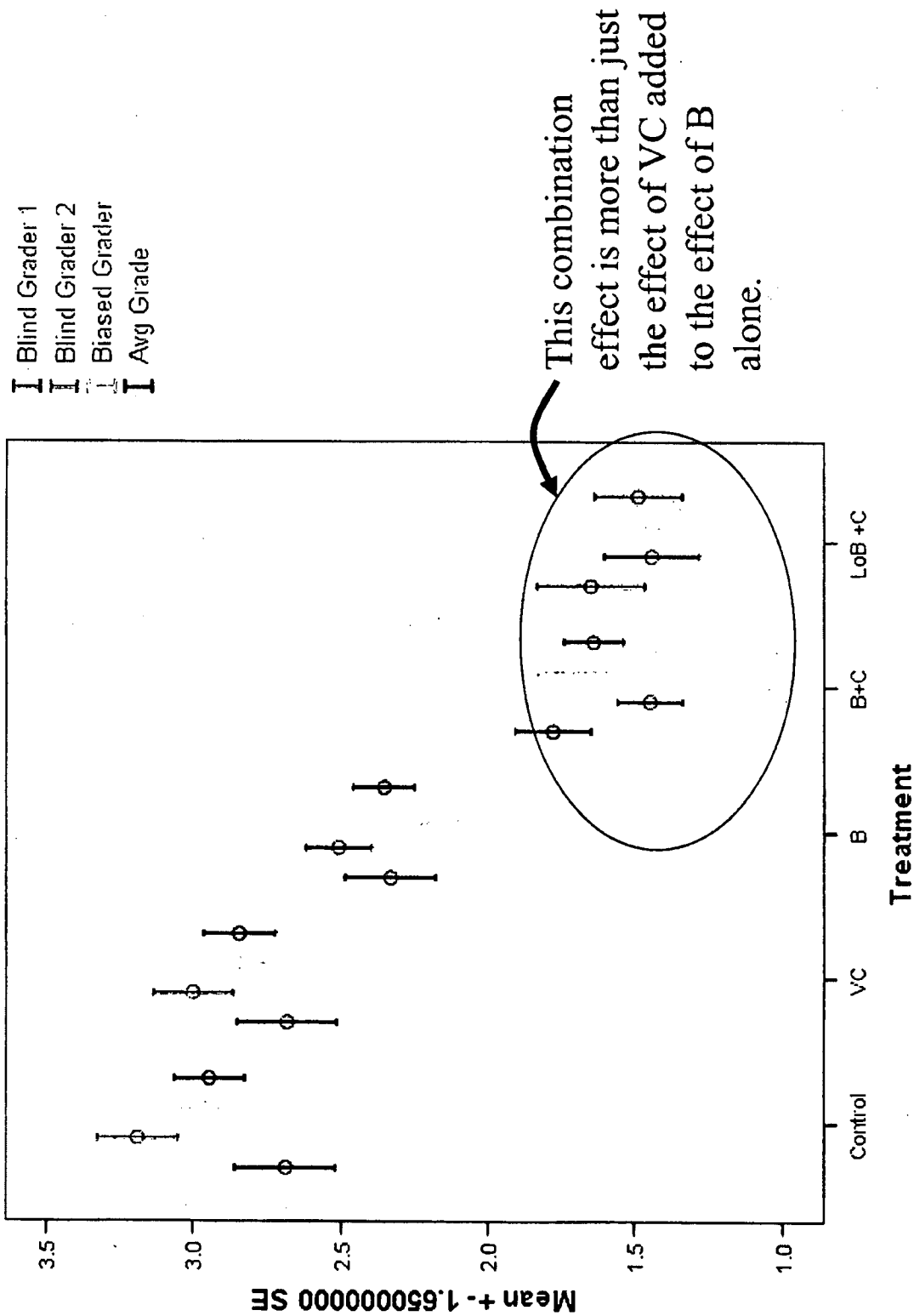


FIG. 19

Logistic Regression Analysis
 Effect of Boron, Ascorbate and Boron+Ascorbate on Lameness

Variables in the Equation

Step		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
1(a)	b(1)	-2.096	.788	7.068	1	.008	.123
	c(1)	-1.099	.844	1.692	1	.193	.333
	b(1) by c(1)	-2.294	.974	5.551	1	.018	.101
	Constant	3.068	.723	17.989	1	.000	21.500

a. Variable(s) entered on step 1: b, c, b * c.

Any bird with an 3 grader average score greater than 2.0 was classified as “Lame”.

The odds of lameness [Exp(B)] were significantly reduced with boron + ascorbate as compared with boron only, as indicated by the significant interaction term for “b by c”, $p=0.018$.
 Explanation of Exp(B), the odds ratio, is that the odds are even (1 to 1) without Boron, and reduced to 0.123 with Boron and further to 0.101 with B + Ascorbate.

FIG. 20

95

96

Cohen's Kappa (κ) as test of Agreement among Graders

κ	Interpretation
< 0	Poor agreement
0.0 — 0.20	Slight agreement
0.21 — 0.40	Fair agreement
0.41 — 0.60	Moderate agreement
0.61 — 0.80	Substantial agreement
0.81 — 1.00	Almost perfect agreement

Landis, J. R. and Koch, G. G. (1977)
"The measurement of observer agreement for categorical data"
Biometrics. Vol. 33, pp. 159--174

FIG. 21

Lameness score comparison of Graders

97

Blind Gr 1 Lameness * Blind Gr2 Lameness Crosstabulation				Bias Gr Lameness * Blind Gr2 Lameness Crosstabulation			
		Blind Gr2 Lameness			Blind Gr2 Lameness		
		.00	1.00		.00	1.00	
Blind Gr 1 Lameness		.00		Total	Bias Gr Lameness		Total
	1.00	108	36		.00	22	
Total		119	125	244	1.00	103	114
					119	125	244

Comparison	Percent Agreement	Kappa
Blind 1 vs Blind 2	81%	.616
Blind 1 vs "Biased"	77%	.535
Blind 2 vs "Biased"	87%	.730

FIG. 22

98

Reliability analysis of soundness scoring

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	N of Items
.899	3

Intraclass Correlation Coefficient

	Intraclass Correlation ^a	95% Confidence Interval		F Test with True Value 0		
		Lower Bound	Upper Bound	Value	df1	Sig.
Single Measures	.749 ^b	.701	.792	9.941	243.0	.000
Average Measures	.899 ^c	.875	.919	9.941	243.0	.000

Two-way mixed effects model where people effects are random and measures effects are fixed.

- a. Type C intraclass correlation coefficients using a consistency definition-the between-measure variance is excluded from the denominator variance.
- b. The estimator is the same, whether the interaction effect is present or not.
- c. This estimate is computed assuming the interaction effect is absent, because it is not estimable otherwise.

Generally, researchers prefer to see measures that give a Cronbach alpha of above 0.7 or so. A recent paper on assessment of upper limb pain in human subjects (J Hand Ther. 2006 Jul-Sep;19(3):328-48) found a similar reliability statistic (alpha=0.89) for their assessment tool to what was found in this study with birds unable to communicate their feelings.

FIG. 23

Effect of Boron and Ascorbate Treatments on Turkey Femur Strength

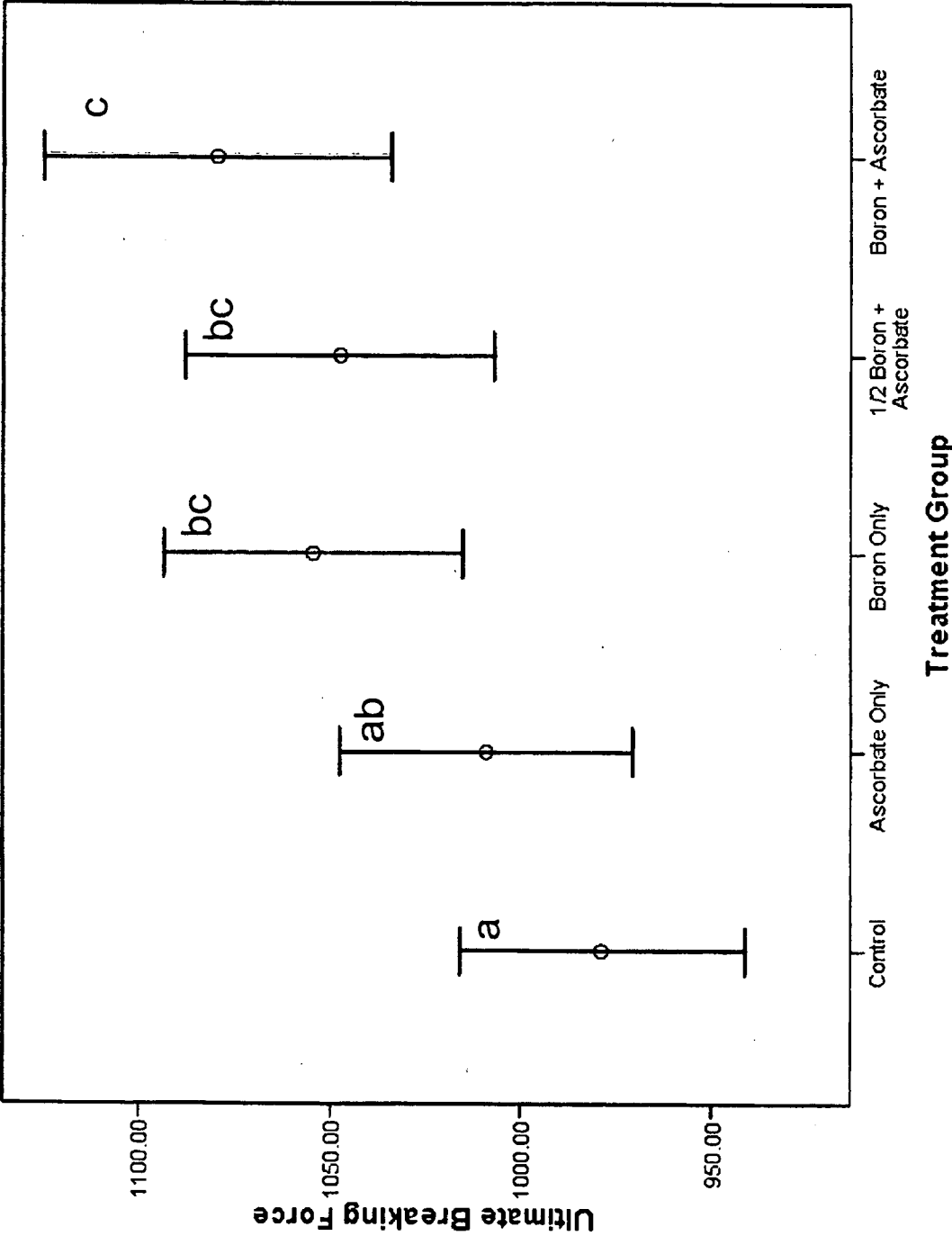


FIG. 24

200

Analysis of Variance of Ultimate Turkey Femur Breaking Strength.

ANOVA

Ultimate strength					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	292913.6	4	73228.389	2.814	.026
Within Groups	5673347	218	26024.526		
Total	5966260	222			

Ultimate strength

Treatment Group		N	Subset for alpha = .10		
			1	2	3
Duncan ^{a,b}	Control	47	978.6773		
	Ascorbate only	38	1009.2275	1009.2275	
	1/2 Boron + Ascorbate	46		1047.6604	1047.6604
	Boron Only	45		1054.6119	1054.6119
	Boron and Ascorbate	47			1079.7006
	Sig.		.374	.215	.383

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

- a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 44.314.
- b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

FIG. 25

Turkey Femur Ultimate Strength
Main Effects Analysis – Boron x Ascorbate.

1. Grand Mean

Dependent Variable: Ultimate strength			
Mean	Std. Error	90% Confidence Interval	
1026.592	11.445	1007.686	1045.498

3. c

Dependent Variable: Ultimate strength				
c	Mean	Std. Error	90% Confidence Interval	
.00	1016.645	16.820	988.861	1044.428
1.00	1036.540	15.527	1010.892	1062.188

2. boron

Dependent Variable: Ultimate strength			
boron	Mean	Std. Error	90% Confidence Interval
.00	993.952	17.593	964.891 1023.014
1.00	1059.232	14.644	1035.042 1083.423

Vit C effect quite small, p=0.12

4. boron * c

Dependent Variable: Ultimate strength					
boron	c	Mean	Std. Error	90% Confidence Interval	
.00	.00	978.677	23.527	939.815	1017.540
	1.00	1009.228	26.165	966.007	1052.448
1.00	.00	1054.612	24.044	1014.895	1094.328
	1.00	1063.853	16.725	1036.226	1091.480

B effect large, p=0.0015

No Interactive b * c ,
p>0.50

FIG. 26

Handwritten mark resembling a stylized 'D' or '9'.

Cartilage indenter testing – Turkey femur distal condyle.
Force to drive 1mm square indenter into
surface of cartilage to a depth of 300 microns.

Dependent Variable: Grams Force			
Ascorbate	Mean	Std. Error	90% Confidence Interval
.00	117.895	6.598	Lower Bound 106.882 Upper Bound 128.907
1.00	129.289	5.927	Lower Bound 119.396 Upper Bound 139.181

Effect of Ascorbate, $p=0.016$

Dependent Variable: Grams Force			
b	Mean	Std. Error	90% Confidence Interval
.00	126.900	6.711	Lower Bound 115.699 Upper Bound 138.101
1.00	120.283	5.799	Lower Bound 110.605 Upper Bound 129.962

No effect of boron in this measure.

FIG. 27

52

COMPOSICIONES DE ALIMENTO PARA ANIMALES

REFERENCIA A APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. §119(e) de la Solicitud Provisional U.S. No. 60/873,420 presentada el 6 de Diciembre de 2006, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] La cojera es una causa principal del desecho y muerte de porcinos hembra en edad de reproducción y afecta anualmente a más de 20 millones de animales. Por lo menos del 3 al 10% de los porcinos jóvenes en crecimiento mueren o son desechados debido a la cojera. La osteocondrosis (OC) es un factor principal de esta cojera y causa pérdidas económicas que potencialmente exceden los \$200 millones solamente en los Estados Unidos.

[0002] OC es una enfermedad infecciosa de los cartílagos que afecta a los animales y a los seres humanos jóvenes en crecimiento. La OC se caracteriza por un desarrollo anormal de los cartílagos articulares de las articulaciones y las placas de crecimiento de los huesos, con cambios asociados del desarrollo óseo. La cojera ocurre cuando los cambios de la OC causan dolor y/o interfieren con la función esquelética normal.

[0003] La OC es la causa principal de cojera en los porcinos. Se ha informado que del 20 al 80 por ciento o más de los cerdos en crecimiento son afectados por la OC. Una OC lo suficientemente grave como para causar cojera se observa en el 5 al 10 por ciento de los caballos y de las razas grandes de perros, y en 1 de cada 40 seres humanos. También se ha informado de casos de OC en el ganado vacuno joven en crecimiento, especialmente toros, y en las ovejas. La OC no es común en los gatos aunque se han reportado casos.

[0004] En los humanos, la OC afecta principalmente a los adolescentes, un grupo de edad que es físicamente muy activo y cuyos huesos están todavía en crecimiento. La enfermedad es más común entre los niños que las niñas. En los niños entre 10 y 15 años, la enfermedad frecuentemente aparece en el codo, la rodilla y las articulaciones de los pies. Los humanos que padecen esta enfermedad experimentan sensibilidad, hinchazón y dolor de las articulaciones afectadas, que empeoran con la actividad.

[0005] Entre las formas más comunes de OC en los niños se encuentran: la enfermedad de Freiberg, que ocurre en la cabeza de los metatarsos de los pies en niños entre las edades de 12 a 15 años; la enfermedad de Legg-Calve-Perthes, que ocurre en la cadera en niños de 6 a 9 años; la enfermedad de Osgood-Schlatter, que ocurre en la apófisis del tubérculo tibial en la inserción del tendón patelar en la rodilla de niños entre 10 a 15 años de edad; la enfermedad

de Panner, que ocurre en el capitulum del húmero distal en el codo de niños de 5 a 10 años; y la enfermedad de Sinding-Larsen-Johannson, que ocurre en el polo inferior de la rótula en la rodilla de niños entre 10 a 15 años de edad. Se han observado condiciones en los animales que se correlacionan con cada condición de OC en los humanos, con "sitios predilectos" relacionados con las especies y razas. En particular, es más probable que se afecten distintas articulaciones específicas para una dada especie o raza; por ejemplo, hay una tendencia al desarrollo de "displasia del codo" en los perros de la raza pastor alemán.

[0006] Por lo tanto, métodos mejorados para la prevención y el tratamiento de la OC serían de un gran valor económico en la industria ganadera, reducirían el sufrimiento de los animales y ayudarían a aliviar las dolorosas molestias de las articulaciones y la pérdida de función y movilidad experimentadas por los humanos que sufren esta enfermedad.

[0007] Además, la contaminación de fosfato resultante del exceso de fósforo en el alimento animal es un problema creciente. Dicho fósforo puede potencialmente contaminar el agua subterránea. Se necesita proporcionar un alimento animal con un contenido reducido de fósforo para reducir la contaminación del agua subterránea. Una reducción en el uso de fósforo ayudaría a los productores de animales a cumplir con las normas de control de nutrientes.

[0008] Los problemas de debilidad en la pata en la producción de pavos comerciales es el principal origen de pérdida económica. El promedio anterior de los productores comerciales puede ser de 12-13% de mortalidad con 5.5-6% de esa mortalidad llegando en las últimas 5 semanas de producción. La última mortalidad es muy costosa para la industria en razón a que la mayor parte del gasto de criar el pájaro ya ha ocurrido en ese momento. Los 24 principales criadores de pavos en los Estados Unidos perdieron entre 23 y 32 millones de pavos por año por pérdidas de mortalidad y problemas de debilidad en la pata que son un origen significativo de estas pérdidas. El costo de estas pérdidas se estima en \$131 millones de dólares/año o más.

[0009] Las figuras del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) actualizadas a 29 de Noviembre de 2007 indican una producción de pavos para el 2007 que se estima en 262 millones de aves con un peso vivo promedio en el mercado de 28.31 libras para una producción total de 7.4 billones de libras con un valor en el mercado de \$4.0 billones de dólares de los Estados Unidos. Esto es hasta \$0.5 billones desde el 2006 debido al incremento por el valor en el mercado de la libra que es de \$0.54 por libra para el 2007. El valor promedio de un pavo por peso en el mercado se estima en \$15.28 para el 2007 (de manera interesante el valor total de la producción de pavo en los Estados Unidos es mayor que los valores combinados de producción de arroz, maní y tabaco).

[0010] Un conjunto de registros de 88,701 de pavos macho criados desde 1 día de edad para comercializarlos a las 17 a 19 semanas mostraron una mortalidad total de 12,379 aves o del 14.0%. Estos datos son típicos o mejores para las tasas de mortalidad de la industria de pavos comercial nacional, para los cuales la mortalidad promedio nacional no es conocida exactamente pero algunas veces se dice que es del 15 al 16%. Aproximadamente la mitad de la mortalidad (6191 aves o 6.967%) ocurrió después de que las aves alcanzaran 12 semanas de edad, con 4543 aves o 5.1% de muerte después de las 14 semanas de edad que es solamente 3 a 5 semanas antes de la comercialización. Casi todas las mortalidades después de la semana 12 se pueden atribuir al síndrome de debilidad de la pata.

[0011] Una mortalidad total del 14% se expresa de manera equivalente como una tasa de supervivencia del 86%. Para lograr una producción en el mercado de 262 millones de aves, se deben colocar 304.6 millones de pollos en el día 1. La mortalidad esperada después de la semana 12 es del 7% o de 21.3 millones de aves. En razón a que aquellas aves en la semana 12 de edad están en los 2/3 de la edad del mercado de 18 semanas, es razonable asignar un valor de \$10 por cabeza al costo de la mortalidad de \$213 millones nacionalmente. Además, las pérdidas de producción no están limitadas a la mortalidad. Ocurren pérdidas económicas adicionales significativas debido a la cojera y al pobre desempeño (morbilidad) entre las aves afectados.

[0012] El metabolismo irregular en el área de la placa de crecimiento en las aves se asocia con el enanismo y la discondroplasia de la tibia (TD). La discondroplasia de la tibia es una enfermedad asociada con la tasa de crecimiento rápido, y la selección genética para el crecimiento ha resultado de hecho en una incidencia creciente de esta enfermedad del esqueleto. Se han hecho aproximaciones tradicionales incapaces de reducir sustancialmente la ocurrencia del crecimiento óseo anormal.

[0013] Además, otros factores que conducen a la cojera y a la debilidad de la pata son: (1) lesiones en el cartílago y el hueso subarticular; (2) necrosis de la superficie articular y del hueso subarticular, que se pueden medir por el número de infartos (tejido necrótico originado por la obstrucción del suministro de sangre local); (3) ampliamente de la placa de crecimiento, que puede conducir a hiperplasia, necrosis y hemorragia; y (4) daño del cartílago articular, que puede ser evidencia de concentraciones reducidas de glicosaminoglicanos (GAG), hidroxiprolina, y otras biomoléculas que están relacionadas con los componentes de los proteoglicanos o el colágeno.

[0014] Sería altamente ventajoso si uno pudiera proporcionar un alimento para animales con un contenido reducido de fósforo que al mismo tiempo facilitara la prevención y el tratamiento de la OC, TD, Debilidad de la pata y cojera.

106

BREVE RESUMEN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

[0015] Los inventores han hecho el descubrimiento inesperado de que la administración de compuestos que contienen boro y vitamina C son eficaces para prevenir y tratar la debilidad de la pata y cojera en animales. En una realización, esta invención proporciona un alimento para animales que contiene un complemento de boro y vitamina C. Los alimentos para animales contienen materiales provenientes de plantas. El boro es un elemento requerido para el crecimiento de las plantas. De esta manera, todas las plantas y por lo tanto todo material proveniente de plantas en los alimentos para animales contienen algo de boro, por ej. 10 a 20 ppm de boro en alimento de maíz y soya (a menos se haya extraído el mismo). Además, muchas plantas contienen vitamina C. Los alimentos para animales de la presente invención contienen un complemento de boro además del boro que se encuentra naturalmente presente en los alimentos para animales provenientes de las plantas y el complemento de vitamina C además de la vitamina C presente de manera natural en la alimentación del animal desde el material de la planta. El complemento de boro se suministra como un compuesto que contenga boro, como un elemento vegetal con altos 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,

50A

alcoholes alcohol aminos, ácidos de azúcares, ácido sacárico, ácido glucónico, ácidos de azúcares aaminados y borogluconato de calcio.

[0016] Entre los compuestos de la vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención están el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio, el ascorbato de calcio, el ascorbato de potasio, y el ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C.

[0017] 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 y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que proporcionan aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm. En otras realizaciones, los compuestos que contienen boro típicamente se incluyen en los alimentos para animales en concentraciones que proporcionan aproximadamente de 1 a 150 ppm del elemento boro como complemento y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que proporcionan aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm. En aún otras realizaciones, los compuestos que contienen complemento de boro típicamente se incluyen en los alimentos para animales en concentraciones que proporcionan aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm del elemento boro como complemento y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que proporcionan aproximadamente 25 a aproximadamente 500 ppm. Entre los animales que podrían beneficiarse del alimento se encuentran las aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros, gatos, así como también los humanos.

[0018] 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, vitamina C 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 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. Entre los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención están el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio, el ascorbato de calcio, ascorbato de potasio, y el ascobarto de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. 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. 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 humanos, aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos, entre otros animales.

[0019] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir la cantidad de fósforo excretada por un animal. En esta realización, a los animales se les da un alimento animal con 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 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, y aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, a aproximadamente 1 a aproximadamente 500 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de complemento de vitamina C, en los cuales la composición del alimento animal tiene por lo menos una reducción del 3% de fósforo en

109

comparación con un alimento animal similar sin ningún complemento de boro y la vitamina C. 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. Entre los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención están el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. El método es apropiado para ser utilizado con humanos, aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos, entre otros animales.

[0020] 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 un alimento animal con 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 suministrado como compuestos que contienen boro, material de planta con altos niveles de boro, levadura u otros microorganismos con altos niveles de boro y aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, aproximadamente 1 a aproximadamente 500 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm del complemento de vitamina C, en los cuales la

(10)

composición de alimento animal tiene por lo menos un 3% de reducción en el fósforo en comparación con un alimento animal comparable sin complemento de boro y vitamina C. 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 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. Entre los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención está el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio, el ascorbato de calcio, el ascorbato de potasio y el ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. El método es apropiado para ser utilizado con humanos, aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos, entre otros animales.

[0021] 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, a los animales se les da un alimento animal con 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 de boro suministrado como compuestos que contiene boro, material de planta con altos niveles de boro, levadura u otros microorganismos con altos niveles de boro y aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, aproximadamente 1 a aproximadamente 500 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm del complemento de vitamina C, en los cuales la composición de alimento animal tiene por lo menos un 3% de reducción en el

fósforo comparado con un alimento animal similar sin ningún complemento de boro y vitamina C. 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. Entre los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención está el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio, el ascorbato de calcio, el ascorbato de potasio y el ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. El método es apropiado para ser utilizado con humanos, aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos, entre otros animales.

[0022] 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 y vitamina C a un animal que necesite de dicho tratamiento. En tal realización, los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención son el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. 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. Los compuestos que contienen un complemento de boro y vitamina C pueden administrarse antes de la aparición de síntomas de la osteocondrosis, como una medida preventiva. Entre los animales que podrían beneficiarse de esta invención se encuentran los humanos, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros, gatos, aves.

[0023] En un descubrimiento inesperado adicional, los inventores han determinado que la adición de complemento de boro y vitamina C al alimento del animal permite la reducción en la incidencia y extensión de las lesiones en el cartílago y los huesos subarticulares de los animales. Así, en esta realización, la invención suministra un método para reducir la incidencia y la extensión de las lesiones en el cartílago y el hueso subarticular de animales. En esta realización, los compuestos que contienen complemento de boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente de 1 a 500 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm. En otras realizaciones, los compuestos que contienen boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm. En aun otra realización, los compuestos que contienen complemento de boro se incluyen típicamente en el alimento animal en concentraciones que suministran aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de compuestos que contienen complemento de boro elemental y vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 25 a aproximadamente 500 ppm. En tal realización, el alimento también puede estar en forma de

un líquido. En tal realización, los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención son ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. En dicha realización, 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 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, borosilicato de sodio, borosilicato de aluminio, borosilicato que contiene cal y 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. Entre los animales que se beneficiarían del alimento animal están las aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros, gatos, así como también humanos.

[0024] En un descubrimiento inesperado adicional, los inventores han determinado que la adición de complemento de boro y vitamina C al alimento animal permite la prevención de la necrosis de la superficie articular y del hueso subarticular medido por el número de infartos (tejido necrótico causado por la obstrucción del suministro sanguíneo). Así, en esta realización, la invención suministra un método para evitar la necrosis de la superficie articular y el hueso subarticular medido por el número de infartos (tejido necrótico originado por la obstrucción del suministro de sangre local). En esta realización, los compuestos que contienen complemento de boro se incluyen típicamente en el alimento animal a concentraciones que proveen aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm. En otras realizaciones, los compuestos

que contienen boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm. Aun en otra realización, los compuestos que contienen complemento de boro están incluidos típicamente en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 25 a aproximadamente 500 ppm. En tal realización, el alimento podría estar en la forma de un líquido. En tal realización, los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención son el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. En tal realización, el compuesto que contiene complemento de boro puede ser borato de sodio o se puede utilizar ácido bórico. Sin embargo, otras formas inorgánicas de boro tales como el borato de calcio, así como también, los compuestos de boro orgánico y los complejos que se disocian o son metabolizados en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico también se pueden utilizar. Entre las formas inorgánicas están el borato de sodio, 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, el 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 están los complejos y los 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. Entre los animales que se beneficiarían del alimento animal están las aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros, gatos, así como también los humanos.

[0025] En un descubrimiento inesperado adicional, los inventores han determinado que la adición de complemento de boro y vitamina C al alimento animal permite la reducción de la

hiperplasia, necrosis y la hemorragia. Así, en esta realización, la invención suministra un método para reducir la hiperplasia, la necrosis y la hemorragia. En esta realización, los compuestos que contienen complemento de boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm. En otras realizaciones, los compuestos que contienen boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm. Aun en otra realización, los compuestos que contienen complemento de boro están incluidos típicamente en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 25 a aproximadamente 500 ppm. En tal realización, el alimento podría estar en la forma de un líquido. En tal realización, los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención son el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. En tal realización, el compuesto que contiene complemento de boro puede ser borato de sodio o se puede utilizar ácido bórico. Sin embargo, otras formas inorgánicas de boro tales como el borato de calcio, así como también, los compuestos de boro orgánico y los complejos que se disocian o son metabolizados en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico también se pueden utilizar. Entre las formas inorgánicas están el borato de sodio, 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, el 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 están los complejos y los 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. Entre los animales que se beneficiarían del alimento animal están las aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros, gatos, así como también los humanos.

[0026] En un descubrimiento inesperado adicional, los inventores han determinado que la adición de complemento de boro y vitamina C al alimento animal permite la reducción de la displasia (desarrollo anormal y/o estructura anormal) del cartílago, placa de crecimiento y hueso medido por el ancho de la placa de crecimiento (una placa de ancho de crecimiento representativa del crecimiento anormal y la dosificación inadecuada). Así, en esta realización, la invención suministra un método para reducir la displasia (desarrollo anormal y/o estructura anormal) del cartílago, la placa de crecimiento y el hueso medido por el ancho de la placa de crecimiento; (una placa de ancho de crecimiento que es representativa del crecimiento anormal y la dosificación inadecuada). En esta realización, los compuestos que contienen complemento de boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm. En otras realizaciones, los compuestos que contienen boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm. Aun en otra realización, los compuestos que contienen complemento de boro están incluidos típicamente en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 25 a aproximadamente 500 ppm. En tal realización, el alimento podría estar en la forma de un líquido. En tal realización, los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención son el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. En tal realización, el compuesto que contiene complemento de boro puede ser borato de sodio o se puede utilizar ácido bórico. Sin embargo, otras formas inorgánicas de boro tales como el borato de calcio, así como también, los compuestos de boro orgánico y los complejos que se disocian o son metabolizados en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico también se pueden utilizar. Entre las formas inorgánicas están el borato de sodio, 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, el 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 están los complejos y los 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. Entre los animales que se beneficiarían del alimento animal están las aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros, gatos, así como también los humanos.

[0027] En un descubrimiento inesperado adicional, los inventores han determinado que la adición de complemento de boro y vitamina C al alimento animal permite la reducción del daño del cartílago articular como se evidencia por las mayores concentraciones, típicamente del tejido saludable, de los glicosaminoglicanos (GAG), hidroxiprolina, y otras biomoléculas que están relacionadas con o los componentes de los proteoglicanos o el colágeno. Así, en esta realización, la invención suministra un método para reducir el daño del cartílago articular como se evidencia por las mayores concentraciones, típicamente del tejido saludable, de los glicosaminoglicanos (GAG), hidroxiprolina, y otras biomoléculas que están relacionadas con o los componentes de los proteoglicanos o el colágeno. En esta realización, los compuestos que contienen complemento de boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm. En otras realizaciones, los compuestos que contienen boro están típicamente incluidos en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm. Aun en otra realización, los compuestos que contienen complemento de boro están incluidos típicamente en el alimento animal a concentraciones que suministran aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de complemento de boro elemental y los compuestos que contienen vitamina C están en concentraciones que suministran aproximadamente 25 a aproximadamente 500 ppm. En tal realización, el alimento podría estar en la forma de un

líquido. En tal realización, los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención son el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. En tal realización, el compuesto que contiene complemento de boro puede ser borato de sodio o se puede utilizar ácido bórico. Sin embargo, otras formas inorgánicas de boro tales como el borato de calcio, así como también, los compuestos orgánicos de boro y los complejos que se disocian o son metabolizados en el cuerpo para liberar boro como borato o ácido bórico también se pueden utilizar. Entre las formas inorgánicas están el borato de sodio, 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, el 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 están los complejos y los 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. Entre los animales que se beneficiarían del alimento animal están las aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros, gatos, así como también los humanos.

[0028] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir la cantidad de mortalidad antes del destete en animales. En otra realización, la invención suministra un método para mejorar las tasas reproductivas de los animales al incrementar la tasa de retorno a tasas de celo y concepción. En estas realizaciones, a los animales previamente preñados, preñados, con cría o a los animales durante período de lactancia se les da una dieta con más boro. La dieta puede contener aproximadamente de 1 a aproximadamente 500, aproximadamente 1 a aproximadamente 150 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de compuestos que contienen complemento de boro y aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, aproximadamente 1 a aproximadamente 500 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de complemento de vitamina C. El boro y la vitamina C se pueden suministrar en una composición de alimento de animales mejorado o de leche o

agua. Generalmente, la leche, agua o el alimento de animales contienen complemento de boro y vitamina C concentraciones que varían desde 5-150 ppm. En dichas realizaciones, el compuesto que contiene complemento de boro 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 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 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. Entre los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención están el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C. El método es apropiado para usarse con aves, cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos entre otros animales, así como también con humanos.

[0029] En una realización adicional, los compuestos que contienen boro y vitamina C 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 TD, debilidad de pata, OC o la reducción de la mortalidad antes del destete.

[0030] En una realización adicional, esta invención proporciona una composición de vitamina C, 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 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, 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. Entre los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención están el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y el ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C.

[0031] 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

[0032] La Figura 1 es una gráfica que muestra la disminución de casos de osteocondrosis con el tratamiento de boro complementario.

[0033] 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.

[0034] 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.

[0035] 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.

[0036] La Figura 6 es una gráfica de la resistencia a la ruptura final del fémur de pavo observada en aves de control y tratados.

[0037] La Figura 7 es una gráfica del peso de respuesta al crecimiento del pavo para varios grupos de tratamiento.

[0038] La Figura 8 es una gráfica del peso de respuesta de crecimiento del pavo para varios grupos de tratamiento.

[0039] La Figura 9 es una gráfica de peso de respuesta de crecimiento del pavo para varios grupos de tratamiento.

[0040] La Figura 10 es un análisis de varianza de la respuesta de crecimiento del pavo para varios grupos de tratamiento.

[0041] La Figura 11 es una tabla de tabulación cruzada para calificación de la cojera del pavo/movilidad/anormalidad del caminado.

[0042] La Figura 12 es una gráfica de la calificación de la cojera del pavo/movilidad/anormalidad del caminado.

[0043] La Figura 13 es una gráfica de las distribuciones calificadas promedio para la cojera del pavo/movilidad/anormalidad del caminado.

[0044] Las Figuras 14-23 son análisis estadísticos de la cojera del pavo/movilidad/anormalidad del caminado que califica entre varios grupos de tratamiento para todos los grados.

[0045] La Figura 24 es una gráfica de los resultados de la fuerza de ruptura final del fémur de pavo para varios grupos de tratamiento.

[0046] La Figura 25 es un análisis de varianza de los resultados del estudio de fuerza de ruptura final del fémur del pavo.

[0047] La Figura 26 es un análisis de los objetos principales del boro y ascorbato sobre la fuerza de ruptura final del fémur del pavo.

[0048] La Figura 27 es un análisis estadístico de los resultados del estudio de prueba marcador del cartílago.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Introducción

[0049] 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. Además, la vitamina C es bien conocida por tener efectos benéficos sobre la fisiología animal. Los presentes inventores han descubierto un efecto benéfico de un complemento de boro y vitamina C 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 y vitamina C también pueden aliviar una enfermedad de las articulaciones y de los cartílagos de las placas de crecimiento, la osteocondrosis (OC), y Discondroplasia de la tibia (TD).

[0050] 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.

[0051] 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).

[0052] 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.

[0053] La discondroplasia de la tibia es una enfermedad asociada con una tasa de crecimiento rápido y la selección genética para el crecimiento ha resultado de hecho en una incidencia creciente de esta enfermedad del esqueleto. Las aproximaciones tradicionales han sido incapaces de reducir sustancialmente la ocurrencia del crecimiento anormal del hueso. El metabolismo irregular en el área de la placa de crecimiento en pollos se asocia con el enanismo y la discondroplasia de la tibia (TD).

Papel del boro en el comportamiento de los cartílagos

[0054] 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.

[0055] 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.

[0056] 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 No 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

[0057] 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).

[0058] 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 metaloproteinasa 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 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

[0059] Para observar mejor cómo contribuye la deficiencia de boro en OC, y para comprobar si el boro actúa en OC por enlace cruzado cuadrivalente, 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 5. 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 y vitamina C para el tratamiento de la OC en animales

[0060] 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 y vitamina C. 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. Por ejemplo, la alfalfa típicamente contiene aproximadamente 37 ppm de boro. Las dietas que alimentan los pollos son generalmente muy bajas en vitamina C, sin embargo, una dieta a base de plantas de hojas verdes suministrarán algo de vitamina C. Adicionalmente, la mayoría de los animales domésticos tienen una capacidad significativa de sintetizar vitamina C metabólicamente en la glucosa. La capacidad de aquel proceso sintético de cumplir la demanda de vitamina C depende de la demanda del crecimiento, reproducción, estado de antioxidantes, y la capacidad de síntesis del animal bajo condiciones variantes. Por lo tanto, la expresión "complemento de boro y vitamina C" de la manera en que se usa en esta memoria

se refiere al boro y a la vitamina C agregados exógenamente para complementar los niveles base de boro y vitamina C ya presentes en la dieta del animal y el metabolismo. 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 los compuestos inorgánicos naturales que contienen boro bajo diversos nombres tales como bórax, colemanita, hidrobóracita, 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.

[0061] Cuando el término vitamina C se utiliza en esta descripción, puede denotar vitamina C como cualquier mezcla de ácido ascorbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio. Sin embargo, la invención no está limitada a estas formas de vitamina C.

[0062] 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.

[0063] 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™.

[0064] Una persona capacitada en la técnica reconocerá que cuando se describa en esta memoria un compuesto particular que contiene boro y vitamina C, se tiene la intención de que todos los 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 y vitamina C 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 y vitamina C 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.

[0065] Además, una persona capacitada en la técnica reconocerá que los boratos y los ascorbatos 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 boratos y ascorbatos 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).

[0066] Los intervalos de compuestos que contienen boro y vitamina C apropiados para ser usados incluyen el agregado de complemento de boro y vitamina C en el alimento animal desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm para el boro y aproximadamente 1 a aproximadamente 100 ppm para la vitamina C 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 para el boro y aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm para la vitamina C. 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 y vitamina C. 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 y vitamina C 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 y vitamina C pueden también utilizarse en la práctica de esta invención.

[0067] 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.

Incorporación de complemento de boro y vitamina C en los alimentos animales

[0068] 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 y de vitamina C en el alimento en cantidades que tengan un efecto benéfico con respecto a la OC y TD cuando se dé de comer este alimento a los animales.

[0069] Por ejemplo, un complemento de boro y vitamina C 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

y la vitamina C pueden 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 y vitamina C 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 y la vitamina C pueden 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.

[0070] 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.

[0071] 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.

[0072] En una realización adicional, los compuestos que tienen un complemento de boro y vitamina C 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

vitamina C 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.

[0073] 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 .

[0074] De ser necesario, los niveles de boro y vitamina C 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

[0075] 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.

[0076] 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 4. 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.

[0077] 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.

[0078] 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.

[0079] 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 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 disminuyen 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

[0080] La inclusión de un complemento de boro y vitamina C 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.

[0081] Por lo tanto, en otra realización, esta invención proporciona un alimento para animales que contiene un complemento de boro y vitamina C 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 la vitamina C a una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm 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, ovejas y cabras. En otra realización, la concentración de complemento de boro es preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm, la concentración de complemento de vitamina C es preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 500 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 a 50 ppm la concentración de complemento de vitamina C es preferiblemente aproximadamente 25 ppm a 50 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.

[0082] 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 y aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, aproximadamente 1 a aproximadamente 500 o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a 50 ppm de compuestos que contienen complemento de vitamina C 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 y vitamina C en concentraciones que varían entre 5-150 ppm para el boro y 25 – 1000 ppm para la vitamina C. 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. Entre los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención están el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.

La OC en los humanos

[0083] 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.

[0084] 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 capitelum del húmero, llamada enfermedad de Panner.

[0085] 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 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.

[0086] 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 y vitamina C 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. Entre los compuestos de vitamina C que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención están el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.

Formulaciones de boro y vitamina C para uso en humanos

[0087] 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 y la vitamina C 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 y vitamina C a los animales.

[0088] Una forma especialmente útil de administración de los compuestos que contienen boro y vitamina C 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 multivitaminicos 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, 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 y vitamina C 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.

[0089] En la práctica del método de la presente invención, los compuestos de boro y vitamina C 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 y vitamina C deben ser tanto farmacológica como farmacéuticamente aceptable.

[0090] Por lo tanto, la presente invención puede practicarse con los compuestos de boro y vitamina C 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 impropriamente 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.

[0091] 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.

[0092] 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.

[0093] 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 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.

[0094] Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, 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.

[0095] 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 y vitamina C 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

[0096] 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.

[0097] 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).

[0098] 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.

[0099] 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.

[00100] 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.

[00101] 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.

[00102] 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

[00103] 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.

[00104] 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.

[00105] 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.

[00106] 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.

[00107] 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.

[00108] Los animales fueron observados dos veces por día por el cuidador.

[00109] 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.

[00110] 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.

[00111] 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 anormalidades 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).

[00112] 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.

[00113] 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 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.

[00114] 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.

[00115] 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.

[00116] 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.

[00117] En análisis microscópicos adicionales del cartílago, ciento cuarenta y una (141) secciones de cartílago articular y la placa de crecimiento se han preparado para formar descalcificación y teñido con H&E y azul de toluidina. El tinte azul de toluidina (TBlue) suministra una medición semicuantitativa del contenido de glicosaminoglicano sulfatado (sGAG). La intensidad del teñido del TBlue consistentemente mayor entre el grupo suplementado con boro sugiere un mayor contenido de sGAG en el cartílago de los cerdos a los que se les ha dado suplemento con boro. (Este efecto del boro se ha confirmado mediante un procedimiento de análisis sGAG). Las lesiones fueron evaluadas por un panel experimentado de patólogos certificados que se especializan en tejidos porcinos. Las lesiones se clasifican en dos factores. Un factor que comprende la presencia o la ausencia de necrosis, infarto, hemorragia o golpes de matriz eosinofílica suministra una medida de la integridad estructural de la superficie articular, mientras que otro factor que comprende hiperplasia y diferenciación anormal suministra una medición de la condición de la placa de crecimiento asociada con el ampliamento de la placa de crecimiento. Las lesiones de la placa de crecimiento asociadas con el ampliamento se encontraron en 57% de los tejidos del grupo al cual no se le dio suplemento comparado con el 19% de los tejidos de los cerdos que recibieron 25 ppm de boro. Las lesiones del cartílago articular (necrosis, hemorragia, infarto, o golpes) se encontraron en el 21% de los tejidos de los cerdos a los que no se les dio suplemento comparado con el 4% de los tejidos de los cerdos que recibieron 25 ppm del suplemento B. Estos datos indican que el suministro de suplemento con boro puede mejorar la integridad estructural del cartílago articular y de la placa de crecimiento.

[00118] 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 6.

Ejemplo 2: Estudio de Glicosaminoglicano

[00119] La nutrición con boro es necesaria para mantener la concentración de glicosaminoglicano del cartílago a los niveles normales, saludables requeridos para que el cartílago efectúe su función de resistir las fuerzas de compresión o de mantener el peso que tiene la capacidad del cartílago.

[00120] Los proteoglicanos, un componente mayor del cartílago saludable, succionan o mantienen agua que les permite ser pesados. Hemos medido el subcomponente principal del

proteoglicano, el glicosaminoglicano (GAG) y hemos encontrado que éste se reduce significativamente en un tejido de cartílago de cerdo sin suplemento de boro. Nuestros datos y la literatura soportarían la conclusión de que el cartílago con bajos niveles de GAG no funciona mucho más fácilmente que el cartílago con niveles mayores de GAG.

[00121] Las articulaciones del jarrete y las articulaciones del codo se obtuvieron de necropsia de cerdos en dos grupos de alimentación: un grupo que se ha alimentado con una ración comercial suplementada con 50 mg de B/kg de alimento y el otro que se había alimentado solamente con la ración comercial de cerdos estándar.

[00122] Tapones de cartílago se cosecharon de las superficies articulares de 50 articulaciones de jarrete y codo utilizando un perforador de coche # 5 (10.5 mm). Las muestras fueron digeridas con papaina y analizada su concentración de glicosaminoglicano sulfatado (sGAG) utilizando un procedimiento de análisis de microplaca espectrofotométrica adaptado de Farndale, et al (1986), utilizando sulfato de condrotina estándar. Este método mide el glicosaminoglicano sulfatado, la mayoría de los cuales son componentes de sulfato de condrotina y sulfato de queratan del agregano. El agregano es el proteoglicano de agregado mayor del cartílago responsable para crear y mantener la presión osmótica del cartílago. La cuantificación de la concentración del sGAG suministra así una medida de las propiedades que dan peso y antifricción del cartílago y es una medida de la calidad y durabilidad del cartílago.

[00123] La concentración de sGAG (con base en materia seca) en el cartílago de los cerdos alimentados con 50 ppm de boro fue 11050 ng/g comparado con 5045 ng/g entre los cerdos a los que no se les dio suplemento. Esta diferencia fue significativa a un $p < 0.01$. Estos datos indican que las propiedades condroprotectoras del boro están mediadas por lo menos en parte por vía del mecanismo que conduce a unos niveles incrementados de sGAG en el cartílago.

Ejemplo 3: Efectos en la reproductividad de cerdas

[00124] 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 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.

[00125] 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.

[00126] 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 ($p=0.03$). 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 esperaba que este resultado tuviera un impacto positivo significativo en una operación comercial de cría de cerdos.

[00127] 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 puede estabilizarse 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.

Ejemplo 4: Efectos del Boro sobre la Digestibilidad, Excreción y Conversión del Fósforo del Alimento

[00128] Se condujo una prueba de 28 días en una granja comercial 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.

[00129] 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 ($p>.20$). 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 ($p>.25$).

[00130] 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 5: Estudios de 3-NPB

[00131] Se presume que el boro media su efecto en cerdos por entrecruce de cuadrivalentes. 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.

[00132] 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.

[00133] 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).

[00134] Se concluye que el 3-NPB actúa como un inhibidor que compite contra el borato.

[00135] 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 sigue con que el boro debe tener efectos similares en otros mamíferos y el efecto debería ser mediado por un mecanismo bioquímico similar.

[00136] 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.

[00137] 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.

[00138] 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 ODC en las articulaciones del corvejón y codo en todos los novillos, y con mayor severidad con el mayor tiempo bajo 3-NPB.

[00139] 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.

[00140] 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.

[00141] 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 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 de Tabulación cruzada de Complementación con Boro

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 6: Uso de boro en situaciones de cerdos en el campo

[00142] 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 cierra 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 anormalidades tempranas asociadas al OC.

[00143] 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 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 bacteriana e indicando que el OCD fue la causa de la cojera.

Ejemplo 7: Estudios en Pavos

Estudio 1

[00144] Cien pavos macho híbridos comerciales con una edad de 13 semanas se seleccionaron aleatoriamente de una bandada saludable de 4700 aves y fueron ubicados aleatoriamente en dos grupos de tratamiento (50 aves por grupo) para una prueba de los efectos del boro y el ascorbato sobre la estructura de la pata y anormalidades del caminado. Muchos de las aves fueron suficientemente grandes para mostrar signos tempranos de debilidad de la pata tal como temblor y anormalidades del caminado. Las aves fueron distribuidos homogéneamente entre los tratamientos con signos de debilidad de la pata.

[00145] Un grupo de tratamiento ("Control") se alimentó con un régimen de dieta comercial estándar y con agua de beber corriente, aunque otro grupo ("Tratamiento B+C") se alimentó con una dieta comercial estándar pero recibió boro de suplemento y ácido ascórbico de suplemento en el agua. La tasa de boro y ácido ascórbico en el agua se ajusto para suministrar un suplemento similar a la tasa que se suministraría por un suplemento en el alimento de 50 mg de boro elemental y 50 mg de ácido ascórbico por kilogramo (50 ppm de boro y 100 ppm de vitamina C) del alimento seco. La prueba se inició en 12 de Agosto del año 1 y las aves se sometieron a eutanasia y a necropsia en Septiembre 12, del año 1. La pérdida y ganancia de peso para mortalidad y morbilidad fue similar entre los dos grupos de tratamiento. Las pérdidas en mortalidad y morbilidad dieron como resultado que 92 aves permanecieran al final de la prueba.

[00146] Las aves se calificaron por cojera/movilidad/anormalidad del caminado sobre una escala de 5 puntos como sigue: Grado 1 = buena movilidad sin temblor ni duda. Grado 2 = buena movilidad pero se observó algo de temblor o duda. Grado 3 = temblor definitivo cuando está parado y renuencia definitiva a moverse. Grado 4 = renuencia marcada a caminar, el pájaro está reclinado y generalmente se levanta a caminar sólo cuando es forzado a moverse. Grado 5 = el pájaro es incapaz o casi incapaz de caminar.

[00147] El fémur y la tibia se disectaron de cada pata de cada pájaro, y la tibia próxima se transectó al cortar en el plano transversal para evaluación de la placa de crecimiento próxima.

[00148] Las placas de crecimiento se midieron con un calibrador digital y la porción más ancha de la placa de crecimiento entre las secciones de la tibia derecha e izquierda se registró. Tapones de cartílago grande típicos de la discondroplasia de la tibia clásica no se incluyeron en la medición de la placa de crecimiento. La discondroplasia de la tibia se evaluó mediante la presencia o ausencia del tapón del cartílago triangular típico en la tibia próxima, y se asignó

una “calificación td” subjetiva con base en el tamaño de la lesión, donde 0 indica ningún tapón de cartílago, y 3 la forma más severa. Los tapones de cartílago se consideraron como “activos” si ellos eran confluentes con la placa de crecimiento y “viejo” o “saludable” si no eran confluentes con la placa de crecimiento pero estuvieron muy separados de la placa de crecimiento por las capas de hueso. La presencia de necrosis fácilmente observable declarada y la placa de crecimiento con hemorragia se calificaron de 0 a 3 siendo 0 sin cambios observados y 3 representando necrosis y hemorragia severa con separación de la epífisis próxima de la tibia.

[00149] Los datos de las mediciones subjetivas y objetivas se analizaron mediante métodos estadísticos paramétricos y no paramétricos y aparecen en la Tabla 4.

Tabla 4

Variable	Tratamiento	Media	sem	N	p
Cojera Observada	B+C	33%	7	46	>0.001
	Control	91%	4.3	45	
Calificación de Solidez	B+C	2.3	.09	46	>0.001
	Control	2.9	.09	45	
Ancho de la Placa de Crecimiento ¹ (mm)	B+C	0.80	.13	46	>0.001
	Control	2.20	.21	43	
Calificación ² NH	B+C	0.24	.077	46	>0.001
	Control	1.40	.149	43	
TD Observado ³	B+C	26%	6.5	46	0.053
	Control	44%	7.5	45	
Calificación ⁴ TD	B+C	.59	.13	46	0.053
	Control	1.05	.21	43	
Calificación TD Activo ⁵	B+C	.43	.12	46	0.053
	Control	1.05	.21	43	

Notas:

1. El ancho máximo de las placas de crecimiento de la tibia próxima que incluye derecha e izquierda, no incluye los “tapones de cartílago TD” clásicos.
2. La calificación NH en la presencia de la severidad de la necrosis y la hemorragia en la placa de crecimiento, derecha e izquierda colectivamente.
3. Los tapones de cartílago observados en la forma activa en la tibia próxima derecha o izquierda.
4. Calificación de los tapones de cartílago “saludables” (subjettivos).
5. La calificación subjettiva que incluye sólo los tapones de cartílago activo confluentes con la placa de crecimiento.

Estudio 2

[00150] Cien pavos macho se seleccionaron aleatoriamente con 9 semanas de edad y se dividieron en dos grupos, el control y B+C (suplementados con boro y ascorbato, como se describió anteriormente) de 50. Cada pájaro se pesó y se etiquetó en la semana 9. A las 17 semanas, todos las aves se pesaron, se calificaron por cojera, movilidad, anormalidad en el caminado utilizando la escala de cinco puntos utilizada en el estudio 1, y se sacrificaron. La tibia se disectó de cada pata de cada pájaro y se sometió a un análisis de fuerza de ruptura final (prueba de doblez de 3 puntos).

[00151] Los resultados de cojera/movilidad/anormalidad del caminado fueron sustancialmente similares al estudio 1, que muestra la mejora del grupo B+C, comparado con el control. La Figura 6 presenta un nivel de confianza del 95% de los resultados de la prueba de resistencia final de la tibia (resistencia final en newtons). Los huesos de las aves tratados fueron generalmente más pequeños y más fuertes en comparación con el control.

Estudio 3

[00152] 250 pavos se seleccionaron aleatoriamente en la semana 11 y se dividieron en 5 grupos de tratamiento: 1) control, 2) ascorbato solamente (“VC”), 3) sólo boro (“B”), 4) boro y ascorbato (“B + C”), y 5) 1/2 de la tasa de boro y la tasa completa de ascorbato (“LoB + C”). Las tasas completas de tanto boro como ascorbato se describieron para el estudio 1. A las 17 semanas, todos las aves se pesaron, se calificaron por cojera, movilidad, anormalidad en el caminado utilizando la escala de cinco puntos utilizada en el estudio 1, y se sacrificaron. El fémur se disectó de cada pata de cada pájaro y se sometió a un análisis de fuerza de ruptura final. El cartílago y el cóndilo distal femoral se sometió a una prueba de indentación.

[00153] Las Figuras 7, 8 y 9 presentan resultados con un nivel de confianza del 95% para la respuesta al crecimiento (peso de pájaro en libras). La Figura 10 representa datos estadísticos para la respuesta de crecimiento. La respuesta de crecimiento fue significativa para los grupos con boro (B, B + C, y LoB + C) versus los grupos con boro (control y VC)

[00154] Para la calificación de cojera/movilidad/anormalidad del caminado, se utilizaron tres calificadores. Dos de los calificadores fueron calificadores “ciegos” incapaces de agrupar cada pavo. El tercer calificador fue un calificador “sesgado” enterado de cada agrupamiento de los pavos. Se permitió una calificación parcial sobre una escala de 5 puntos descrita anteriormente. La Figura 11 presenta una tabulación cruzada de los resultados de los calificadores. La Figura 12 es una gráfica de los resultados de calificación, con intervalos de confianza del 90%. La Figura 13 grafica las distribuciones de calificación promedio, a través de todos los calificadores, para cada agrupamiento. Las Figuras 14-23 presentan análisis estadísticos de la calificación del estudio 3 de cojera/movilidad/anormalidad de caminado.

[00155] La Figura 24 presenta los resultados de los niveles de confianza del 95% de los resultados de la fuerza de ruptura final del fémur (en newtons) para el estudio 3, a través de los 5 grupos. La Figura 25 presenta un análisis de varianza para los resultados de la fuerza de ruptura del fémur. La Figura 26 presenta un análisis de los efectos principales para boro y ascorbato. El boro mostró un gran efecto sobre la fuerza de ruptura del fémur mientras que el ascorbato mostró un efecto menor.

[00156] La Figura 27 presenta un análisis de la prueba de indentación de cartílago. Los resultados indican un efecto estadísticamente significativo del ascorbato sobre la fortaleza del cartílago.

[00157] En total, una combinación de boro y ascorbato administrados en agua de bebida se encontró que reducen la incidencia de debilidad de la pata y la severidad de las calificaciones de la pata en pavos, y mejora la resistencia del hueso medida mediante la prueba de doblado de 3 puntos. La administración del ascorbato solo mejoró la resistencia del cartílago medida mediante la prueba de indentación, y mejoró ligeramente la resistencia del hueso evaluada mediante la prueba de doblado clásica de 3 puntos del fémur, pero el ascorbato sólo no mejoró significativamente las clasificaciones de debilidad de la pata. La administración del boro sólo mejoró la resistencia del hueso en 7.8% comparada con la del control, y redujo las calificaciones de debilidad de la pata a una media de 2.3 comparada con 3.0 en el control (escala de 5 puntos). Las tasas de crecimiento se mejoraron cuando se suministró boro. La administración de boro y ascorbato en combinación con las calificaciones mejoradas de debilidad de la pata a una media de 1.5 comparada con 3.0 en el control y 2.3 en aves tratados solo con boro. Esto demuestra un efecto interactivo de la combinación del boro y el ascorbato,

151

en razón a que el ascorbato sólo no cambió significativamente las calificaciones de la pata pero el ascorbato dio como resultado una reducción creciente significativa en la debilidad de la pata cuando se agregó en combinación con boro.

[00158] Asumiendo resultados similares a escala comercial, puede ser posible que la mortalidad luego de la semana 12 debido a debilidad de la pata se reduzca en un 50 a 90% por la aplicación del tratamiento de boro y ascorbato, para una reducción en costo de producción potencial extrapolada en \$100 millones a \$180 millones para la industria nacional de los Estados Unidos del pavo.

REIVINDICACIONES

Revindicamos:

1. Un método para reducir la incidencia y la extensión de lesiones en el cartílago y el hueso subarticular de un animal, que comprende: suministrar al animal un alimento para animales que comprende un complemento de boro y complemento de vitamina C caracterizado porque la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración de complemento de vitamina C en dicho alimento animal es desde aproximadamente 1 a 1000 ppm.
2. El método de la reivindicación 1 caracterizado porque la concentración del complemento de vitamina C es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm.
3. El método de la reivindicación 1 en donde la concentración del complemento de vitamina C es desde aproximadamente 25 a 500 ppm.
4. El método de la reivindicación 1 caracterizado porque la concentración del complemento de boro es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm.
5. El método de la reivindicación 1 en donde la concentración del complemento de boro es desde aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm.
6. El método de las reivindicaciones 1 – 5 en donde el alimento para animales es un líquido.
7. El método de las reivindicaciones 1 - 6 caracterizado porque el complemento de boro se elige del grupo consiste de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro, minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro, microorganismos con altos niveles de boro y levadura con altos niveles de boro.
8. El método de las reivindicaciones 1 - 6 en donde el complemento de vitamina C se elige del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.
9. El método de la reivindicación 7 caracterizado porque el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de 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.

10. El método de la reivindicación 7 caracterizado porque el compuesto orgánico que contiene boro se elige del 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 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.

11. El método de la reivindicación 7 caracterizado porque el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidroborocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta, y searlesita.

12. Un método para evitar o reducir la incidencia de necrosis de la superficie articular o del hueso subarticular de un animal, que comprende: suministrar al animal un alimento animal que comprende complemento de boro y complemento de vitamina C en donde la concentración de complemento de boro en dicho alimento para animales es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración de complemento de vitamina C en dicho alimento para animales es desde aproximadamente 1 a 1000 ppm.

13. El método de la reivindicación 12 en donde la necrosis se evalúa al determinar el número de infartos.

14. El método de la reivindicación 12 en donde la concentración del complemento de vitamina C es desde aproximadamente 1 a 500 ppm.

15. El método de la reivindicación 12 en donde la concentración de vitamina C de suplemento es desde aproximadamente 25 a 500 ppm.

16. El método de la reivindicación 12 en donde la concentración del complemento de boro es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm.

17. El método de la reivindicación 12 en donde la concentración del complemento de boro es desde aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm.

18. El método de las reivindicaciones 12-17 en donde el alimento para animales es un líquido.

19. El método de las reivindicaciones 12- 18 caracterizado porque el complemento de boro se elige del grupo que consiste de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro, minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro, microorganismos con altos niveles de boro y levadura con altos niveles de boro.

20. El método de las reivindicaciones 12 – 18 en donde el complemento de vitamina C se elige del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.

21. El método de la reivindicación 19 caracterizado porque el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de 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.

22. El método de la reivindicación 19 caracterizado porque el compuesto orgánico que contiene boro se elige del 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 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.

23. El método de la reivindicación 19 caracterizado porque el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidrobocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta, y searlesita.

24. Un método para reducir la hiperplasia, necrosis o hemorragia en un animal, que comprende: suministrarle al animal un alimento para animales que comprende complemento de boro y complemento de vitamina C en donde la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración del complemento de vitamina C en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a 1000 ppm.

25. El método de la reivindicación 24 en donde la reducción de la hiperplasia, necrosis o hemorragia se mide mediante el ancho de la placa de crecimiento.

26. El método de la reivindicación 24 en donde la concentración del complemento de vitamina C es de aproximadamente 1 a 500 ppm.

27. El método de la reivindicación 24 en donde la concentración del complemento de vitamina C es de aproximadamente 25 a 500 ppm.

28. El método de la reivindicación 24 en donde la concentración del complemento de boro es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm.

29. El método de la reivindicación 24 en donde la concentración del complemento de boro es de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm.

30. El método de las reivindicaciones 24 – 29 en donde el alimento para animales es un líquido.

31. El método de las reivindicaciones 24 – 30 en donde el complemento de boro se elige del grupo que consiste de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro, minerales que contienen boro, material de vegetal con altos niveles de boro, microorganismos con altos niveles de boro y levadura con altos niveles de boro.

32. El método de las reivindicaciones 24 – 30 en donde el complemento de vitamina C se elige del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.

33. El método de la reivindicación 31 en donde el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de 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.

34. El método de la reivindicación 31 en donde el compuesto orgánico que contiene boro se elige del 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 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.

35. El método de la reivindicación 31 en donde el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidroborocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta y searlesita.

36. Un método para la reducción de displasia en el cartílago, placa de crecimiento y hueso en un animal que comprende: suministrar al animal un alimento para animales que comprende complemento de boro y complemento de vitamina C en donde la concentración de complemento de boro en dicho alimento animal es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración de complemento de vitamina C en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a 1000 ppm para reducir la displasia en el cartílago, la placa de crecimiento y el hueso en un animal.

37. El método de la reivindicación 36 en donde la reducción en la displasia se mide mediante el ancho de la placa de crecimiento.
38. El método de la reivindicación 36 en donde la concentración del complemento de vitamina C es de aproximadamente 1 a 500 ppm.
39. El método de la reivindicación 36 en donde la concentración del complemento de vitamina C es de aproximadamente 25 a 500 ppm.
40. El método de la reivindicación 36 en donde la concentración del complemento de boro es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm.
41. El método de la reivindicación 36 en donde la concentración del complemento de boro es de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm.
42. El método de la reivindicación 36-41 en donde el alimento para animales es un líquido.
43. El método de las reivindicaciones 36-42 en donde el complemento de boro se elige del grupo que consiste de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro, minerales que contienen boro, material vegetal con altos niveles de boro, microorganismos con altos niveles de boro y levadura con niveles altos de boro.
44. El método de las reivindicaciones 36-42 en donde el complemento de vitamina C que comprende por lo menos un componente seleccionado del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.
45. El método de la reivindicación 43 en donde el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de 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.

46. El método de la reivindicación 43 en donde el compuesto orgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de complejos y compuestos formados con 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 aminados y borogluconato de calcio.

47. El método de la reivindicación 43 en donde el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidroborocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta y searlesita.

48. Un método para reducir el daño del cartílago articular en un animal que comprende: suministrarle al animal un alimento para animales que comprende un complemento de boro y complemento de vitamina C en donde la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración de complemento de vitamina C en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a 1000 ppm.

49. El método de la reivindicación 48 en donde la concentración del complemento de la vitamina C es de aproximadamente 1 a 500 ppm.

50. El método de la reivindicación 48 en donde la concentración del complemento de vitamina C es de aproximadamente 25 a 500 ppm.

51. El método de la reivindicación 48 en donde la concentración del complemento de boro es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm.

52. El método de la reivindicación 48 en donde la concentración del complemento de boro es de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm.

53. El método de la reivindicaciones 48 - 52 en donde el alimento animal es un líquido.

54. El método de las reivindicaciones 48 – 53 en donde el complemento de boro se elige del grupo consiste de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro, minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro, microorganismos con altos niveles de boro y levadura con altos niveles de boro.

55. El método de las reivindicaciones 48 - 53 en donde el complemento de vitamina C se elige del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.

56. El método de la reivindicación 54 en donde el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de 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.

57. El método de la reivindicación 54 en donde el compuesto orgánico que contiene boro se elige del 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 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.

58. El método de la reivindicación 54 en donde el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidroborocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta, y searlesita.

59. El método de las reivindicaciones 1, 12, 24, 36, 48 en donde el animal es un pájaro.

60. El método de la reivindicación 59 en donde el pájaro es de la familia meleagrididae.

61. El método de la reivindicación 59 en donde el pájaro es un pavo.

62. El método de las reivindicaciones 1, 12, 24, 36, 48 en donde el animal es un mamífero.

63. El método de la reivindicación 62 en donde el mamífero es un humano.

64. El método de la reivindicación 62 en donde el animal se selecciona de cerdos, caballos, mulas, asnos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos.
65. Una composición de alimento animal que comprende complemento de boro y complemento de vitamina C en donde la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración de complemento de vitamina C en dicho alimento animal es de aproximadamente 1 a 1000 ppm.
66. Una composición de alimento animal que comprende complemento de boro y complemento de vitamina C en donde la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm y la concentración del complemento de vitamina C en dicho alimento animal es de aproximadamente 1 a 500 ppm.
67. Una composición de alimento animal que comprende complemento de boro y complemento de vitamina C en donde la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm y la concentración de complemento de vitamina C en dicho alimento animal es de aproximadamente 25 a 500 ppm.
68. La composición de las reivindicaciones 65 - 67 en donde el alimento animal es un líquido.
69. La composición de las reivindicaciones 65 - 67 en donde el complemento de boro se elige del grupo que consiste de compuestos que contienen boro orgánico, compuestos que contienen boro inorgánico, minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro y microorganismos como levadura con altos niveles de boro.
70. La composición de las reivindicaciones 65 - 67 en donde el complemento de vitamina C se elige del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.
71. La composición de la reivindicación 69 en donde el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de 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.

72. La composición de la reivindicación 69 en donde el compuesto orgánico que contiene boro se elige del 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 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.

73. La composición de la reivindicación 69 en donde el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidroborocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta, y searlesita.

74. Una composición de alimento para animales mejorada en donde las mejoras comprenden complemento de boro, complemento de vitamina C y fósforo reducido en donde la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales mejorado es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm, la concentración del complemento de vitamina C en dicho alimento para animales mejorado es de aproximadamente 1 a 1000 ppm, y la concentración de fósforo en dicho alimento para animales mejorado se reduce en al menos 3% comparado con un alimento animal comparable al que le falta el complemento de boro y el complemento de vitamina C.

75. La composición de alimento para animales mejorada de la reivindicación 74 en donde el alimento para animales es un líquido.

76. La composición del alimento para animales mejorada de la reivindicación 74 en donde el complemento de vitamina C se elige del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.

77. La composición del alimento animal mejorada de la reivindicación 74 en donde el complemento de boro se elige del grupo que consiste de compuestos que contienen boro orgánico, compuestos que contienen boro inorgánico, minerales que contienen boro,

materiales vegetales con altos niveles de boro o microorganismos tales como levadura con altos niveles de boro

78. La composición del alimento para animales mejorada en la reivindicación 75 en donde los compuestos inorgánicos que contienen boro se eligen del grupo que consiste de 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.

79. La composición del alimento para animales mejorada de la reivindicación 75 en donde el compuesto orgánico que contiene boro se elige del 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 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.

80. La composición del alimento para animales mejorada de la reivindicación 75 en donde el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidrobocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta, y searlesita.

81. Un método para disminuir la cantidad de fósforo excretada por un animal, que comprende alimentar dicho animal un alimento animal que comprende la composición de alimento animal de cualquiera de las reivindicaciones 65 - 80.

82. Un método para incrementar la eficacia de la absorción de fósforo en un animal que comprende alimentar dicho animal un alimento animal que comprende la composición de alimento animal de cualquiera de las reivindicaciones 65 - 80.

83. Un método para reducir la contaminación ambiental de fósforo en una granja de animales que comprende alimentar animales la composición de alimento animal de cualquiera de las reivindicaciones 65 - 80.
84. Un método para reducir la mortalidad antes del destete en un animal que comprende alimentar a animales preñados o lactantes la composición de alimento de las reivindicaciones 65 - 80.
85. Un método para prevenir o tratar la osteocondrosis que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto que contiene boro y vitamina C a un mamífero o pájaro que necesita dicho tratamiento.
86. El método de la reivindicación 85 caracterizado porque el compuesto que contiene boro y vitamina C se administra antes de la detección de síntomas de osteocondrosis en dicho mamífero o pájaro.
87. El método de las reivindicaciones 85 ó 86 caracterizado porque el mamífero es un ser humano.
88. El método de la reivindicación 85 ó 86 caracterizado porque el mamífero se elige de cerdos, caballos, mulas, asnos, vacas, ovejas, cabras, llamas, perros y gatos.
89. El método de las reivindicaciones 85 ó 86 en donde el pájaro es un pavo.
90. El método de la reivindicación 85 caracterizado porque la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que contiene el complemento de boro es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm.
91. El método de la reivindicación 85 en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de la vitamina C es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm o aproximadamente 50 ppm o aproximadamente 25 ppm a aproximadamente 50 ppm.
92. El método de la reivindicación 85 ó 86 caracterizado porque 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.

93. El método de las reivindicaciones 85 ó 86 en donde el complemento de vitamina C se elige del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.

94. El método de la reivindicación 92 caracterizado porque el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de 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.

95. El método de la reivindicación 92 caracterizado porque el compuesto orgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de complejos y compuestos formados con 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 aminados y borogluconato de calcio.

96. El método de la reivindicación 92 caracterizado porque el mineral que contiene boro se elige del grupo que consiste de bórax, colemanita, hidroborocita, kernita, ulexita, datolita, danburita, szaibelyita, suanita, inderita, sassolita, inyoita, probertita, howlita, ezcurrita, kurnakovita, meyerhofferita, priceíta, nobleíta y searlesita.

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

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

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

165

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

101. El método de las reivindicaciones 97 - 100 caracterizado porque los compuestos que contienen el complemento de boro se administran en una formulación de agua de beber.

102. El método de las reivindicaciones 97 - 100 caracterizado porque los compuestos que contienen el complemento de boro y vitamina C se administran en una formulación de leche.

RESUMEN

La invención suministra composiciones y métodos para prevenir y tratar la osteocondrosis, la cojera, y la debilidad de la pata mediante la administración de compuestos que contienen un complemento de boro y vitamina C a los animales y a los seres humanos. Los compuestos que contienen un complemento de boro y vitamina C 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 vitamina C y que tienen un contenido de fósforo reducido. La invención también proporciona un método para disminuir la cantidad de fósforo que excreta un animal, un método para aumentar la eficiencia de absorción de fósforo por un animal, un método para reducir la contaminación ambiental por el fósforo por medio de la administración de boro complementario al animal. La invención también proporciona un método para reducir la mortalidad de animales antes del destete, al alimentar animales preñados, en época de producción de leche o amamantando al administrar compuestos que contienen complemento de boro y vitamina C.

WPCL7804/ID.153262

(67)

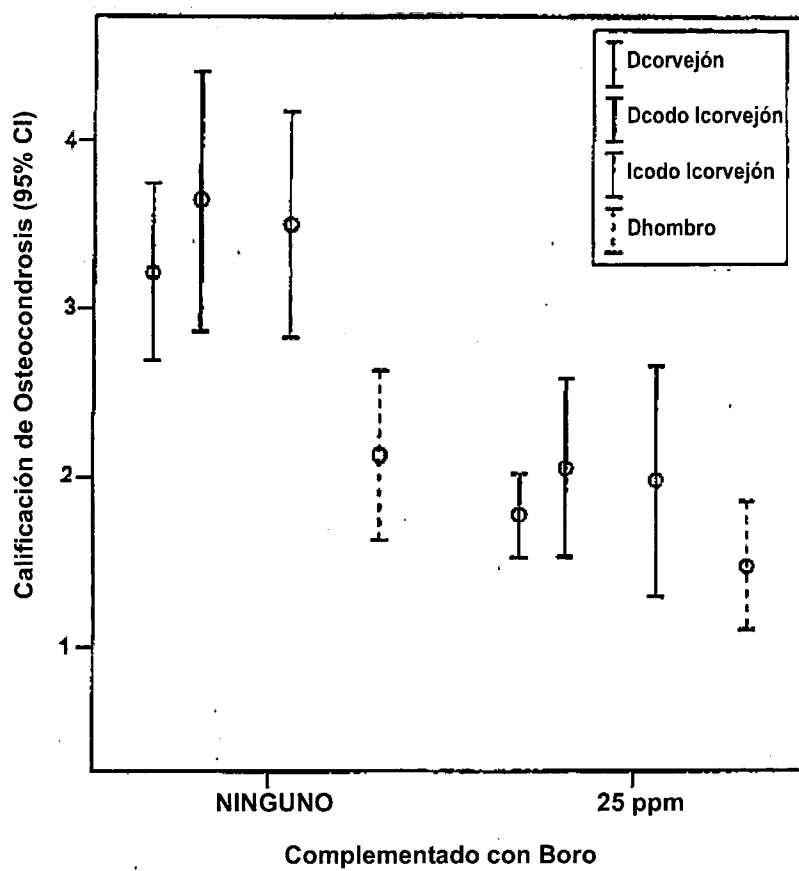


FIG. 1

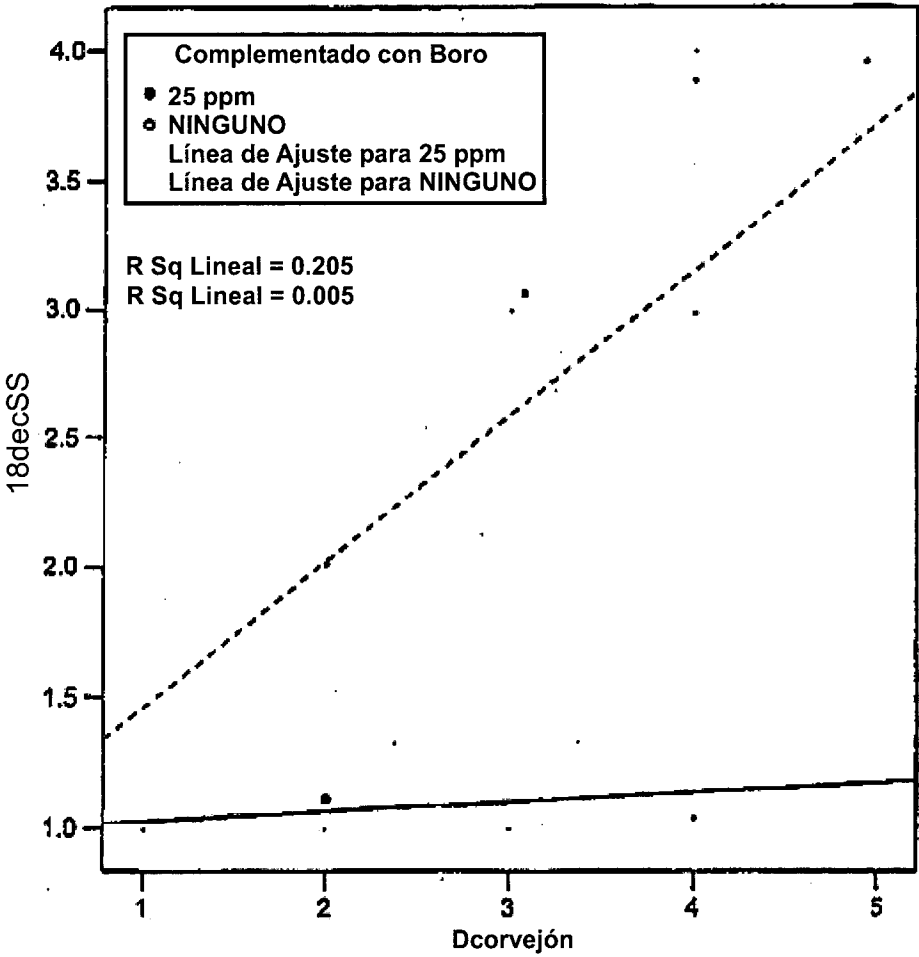


FIG. 2

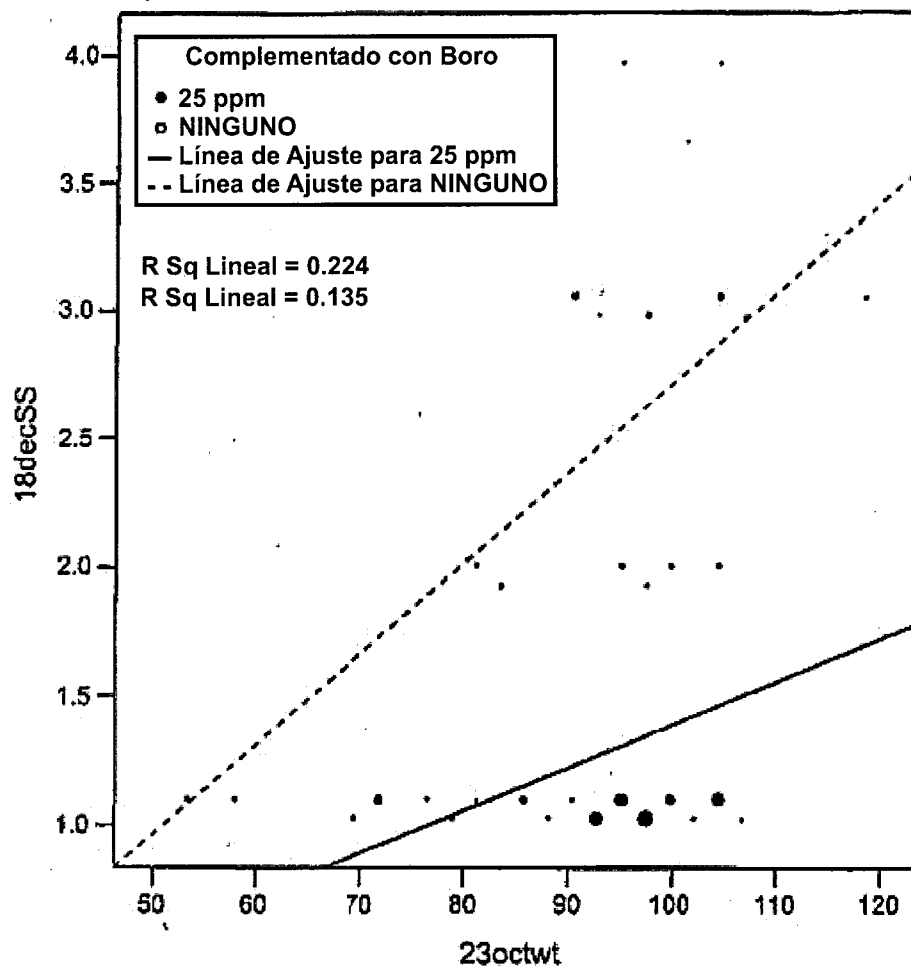
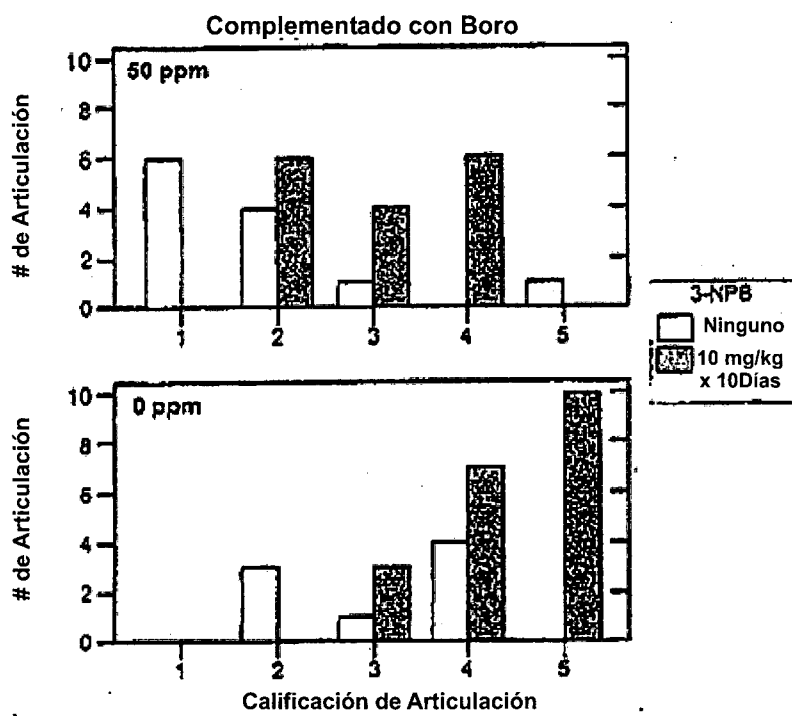
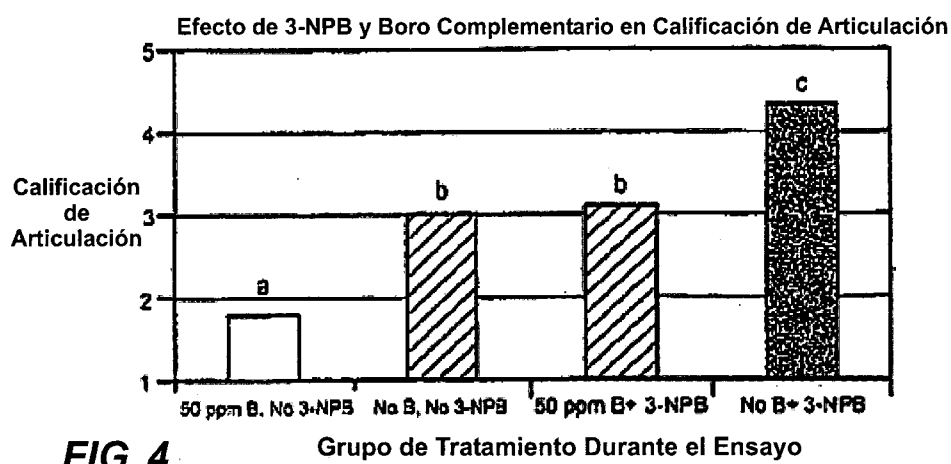


FIG. 3

170



“Resistencia Final” es una medición de la resistencia de materiales óseos.

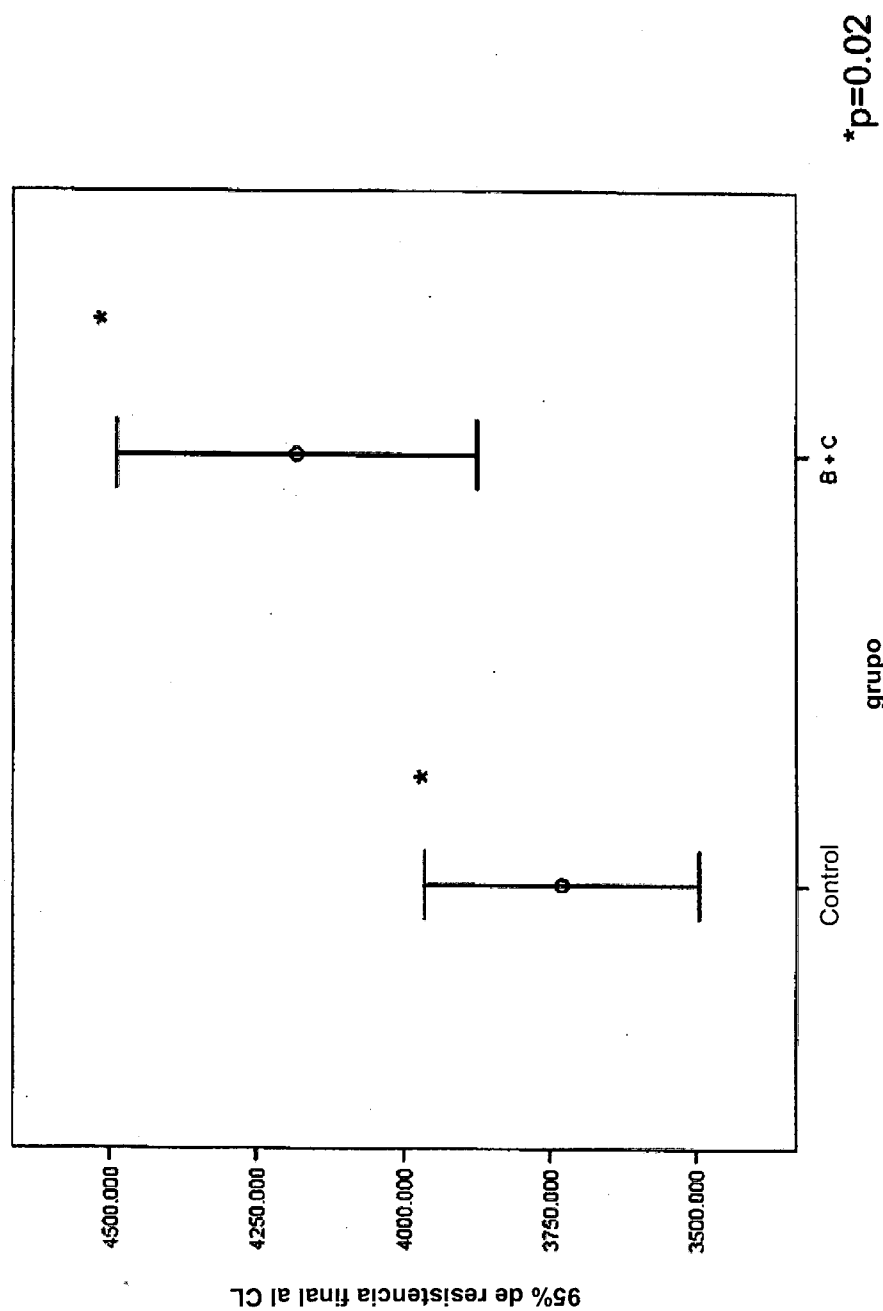
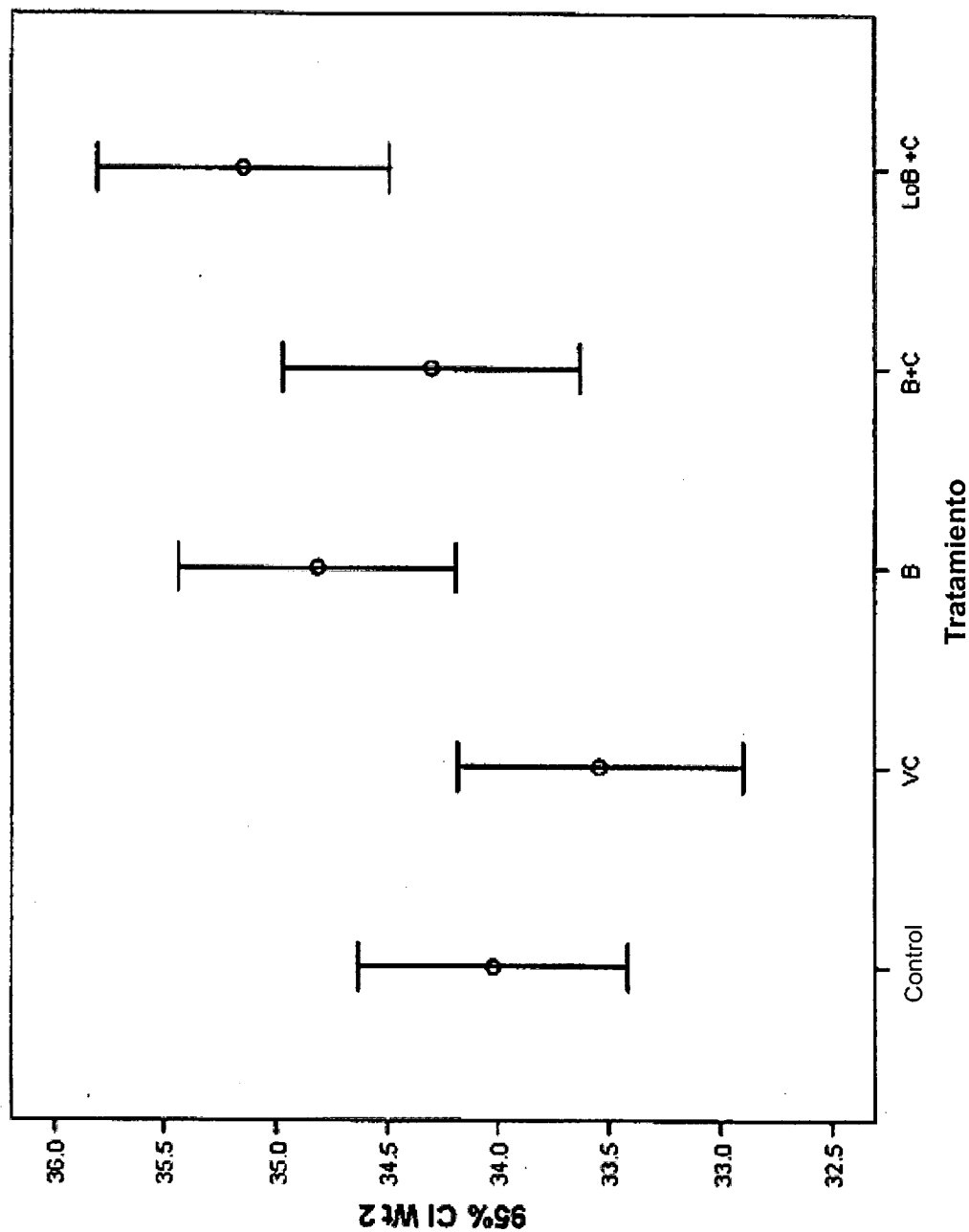


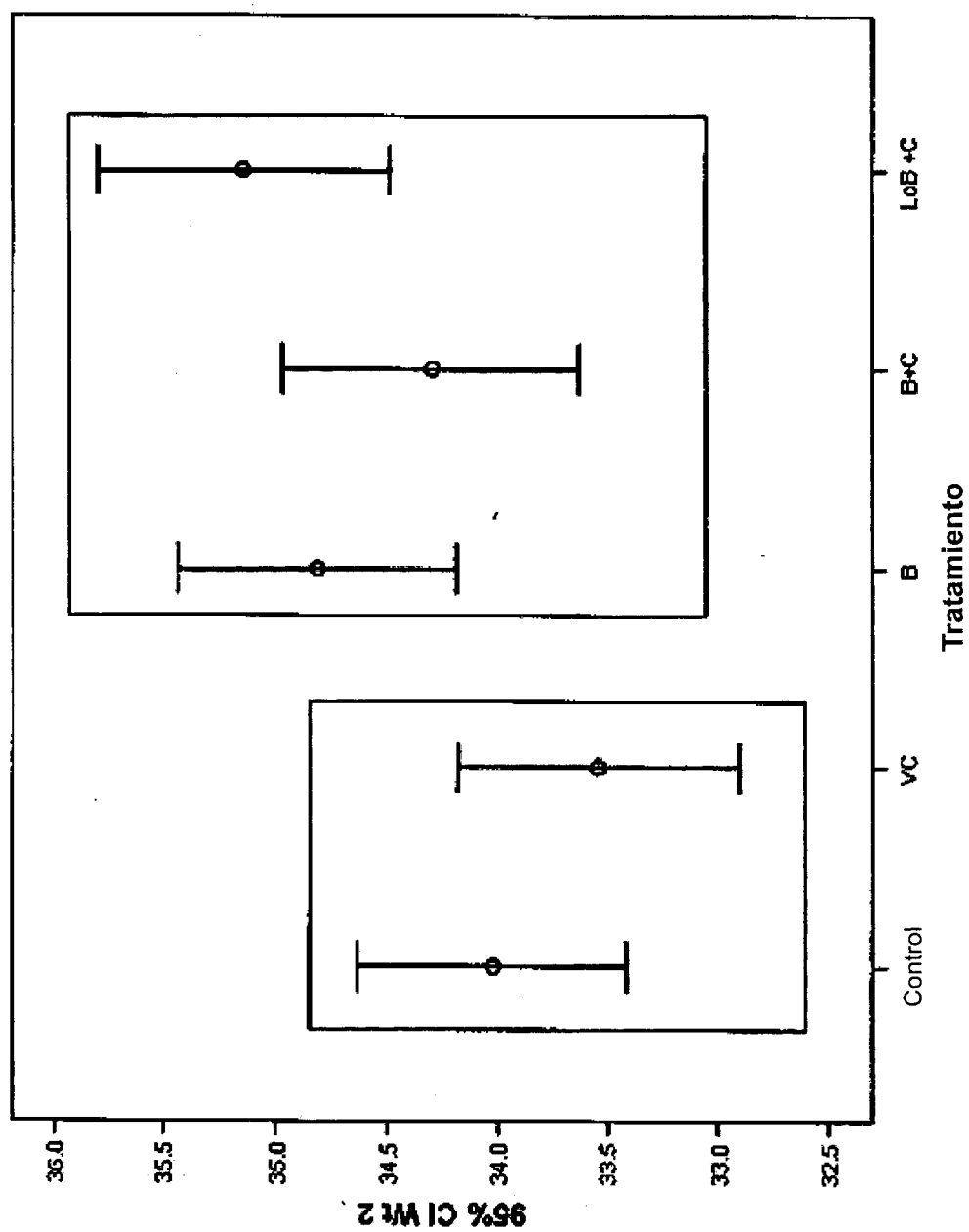
FIG. 6

172



Respuesta de Crecimiento Significativa para B vs. No B, y para B + vs C y Control

FIG. 7

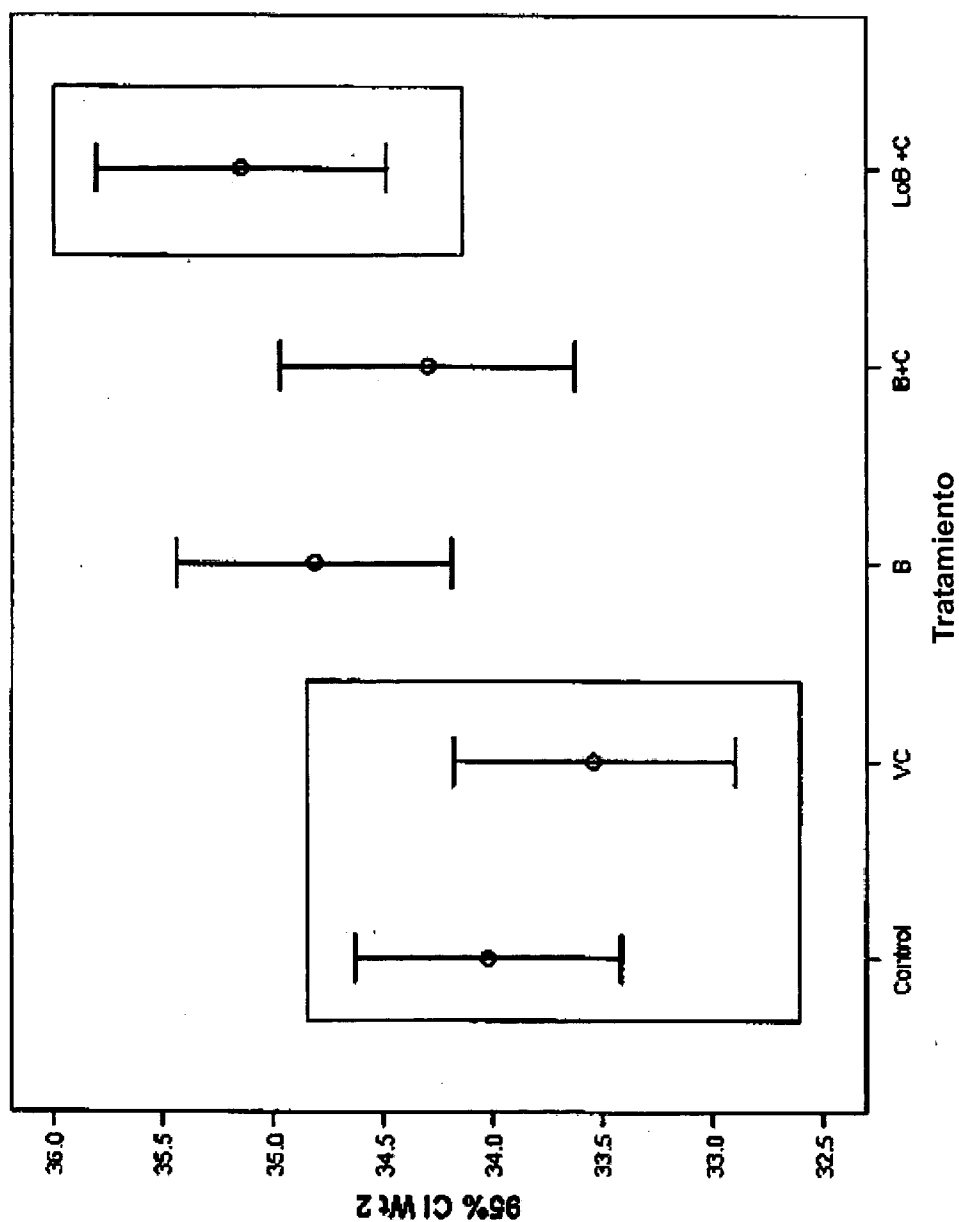


Respuesta de Crecimiento Significativa para B vs. No B.

FIG. 8

173

8/26



Respuesta de crecimiento significativa para lo B + C vs C y control

FIG. 9

74

175

ANOVA

Wt 2					
	Suma de Cuadrados	df	Media Cuadrática	F	Sig.
Entre Grupos	79.409	4	19.852	4.018	.004
Con Grupos	1170.852	237	4.940		
Total	1250.260	241			

Wt 2

Duncan ^{a,b}	Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = .05		
			1	2	3
	VC	48	33.542		
	Control	45	34.022	34.022	
	B+C	47	34.298	34.298	34.298
	B	51		34.814	34.814
	LoB +C	51			35.147
	Sig.		.116	.099	.077

FIG. 10

176

Tabulación Cruzada de Clasificadores

Conteo	Tabulación Cruzada									
	Clasificador Segoado									
	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	Total	
Clasificador 1.0	22	4	3	0	0	0	0	0	0	29
cliego 1	10	19	10	3	2	0	0	0	0	44
	8	8	25	14	16	0	0	0	0	71
	0	2	7	7	7	6	0	0	0	29
	1	3	6	13	17	5	1	0	0	46
	0	2	0	4	4	5	1	0	0	16
	0	0	0	2	0	3	3	0	0	8
	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
Total	41	38	51	43	46	19	5	1	1	244

Tabulación Cruzada

Conteo	Tabulación Cruzada									
	Clasificador Segoado									
	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	Total	
Clasificador 1.0	30	7	6	0	0	0	0	0	0	43
cliego 2	7	18	11	4	0	0	0	0	0	40
	3	11	15	3	3	1	0	0	0	36
	1	1	12	10	6	0	0	0	0	30
	0	1	4	17	26	9	0	0	0	57
	0	0	2	8	8	6	1	0	0	25
	0	0	1	1	3	3	4	0	0	12
	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
Total	41	38	51	43	46	19	5	1	1	244

Clasificadores no están de acuerdo. El desacuerdo muestra las estadísticas Kappa de Cohen ($p<0.001$).

GIF. 11

177

11/26

Clasificador ciego 1
Clasificador ciego 2
Clasificador Sesgado
Grado Promedio

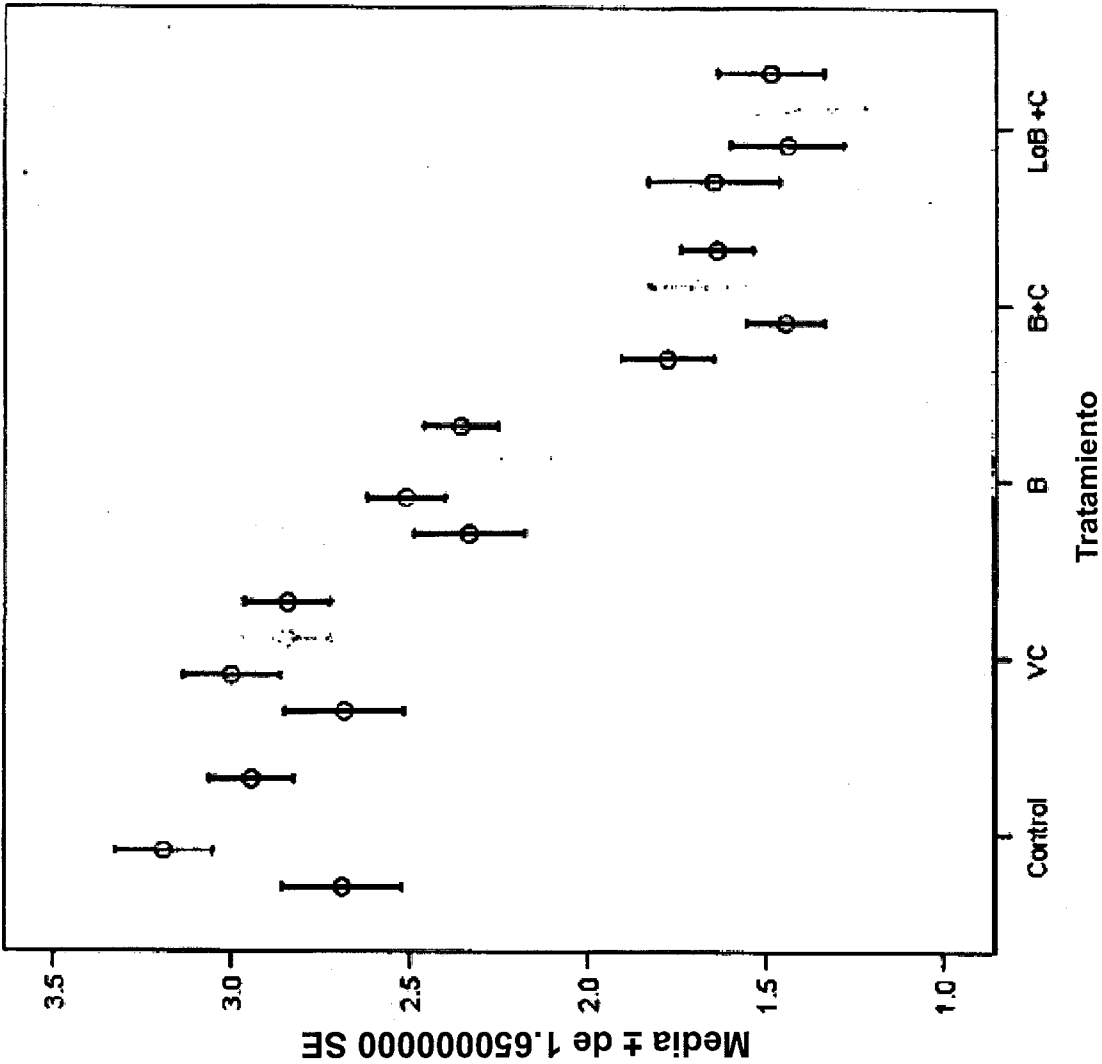


FIG. 12

178

12/26

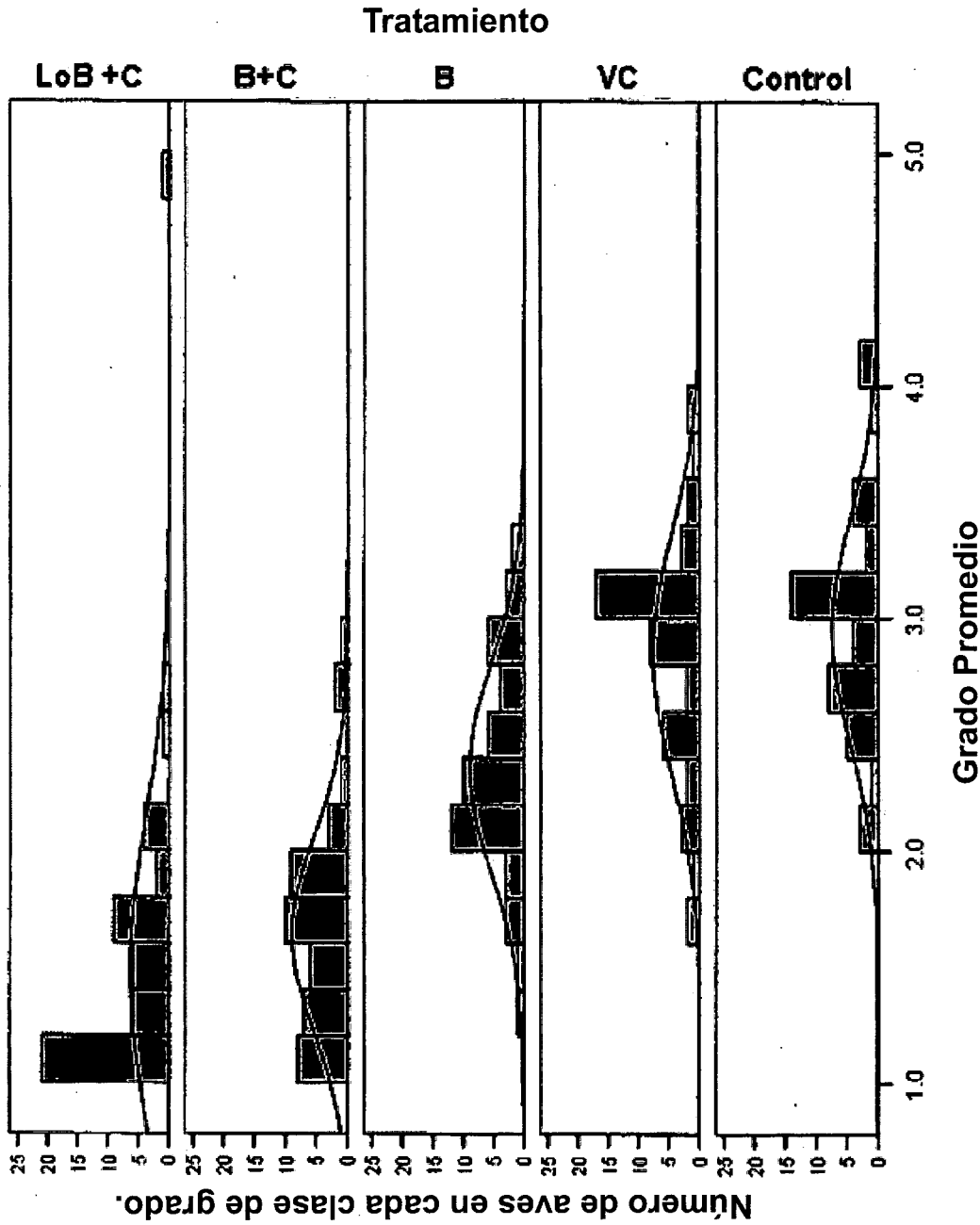


FIG. 13

139

Efecto de Boro y Ascorbato en Cojera en Pavos

boro	vc	Media	Desviación Est.	N
.00	.00	2.944	.4820	45
1.00	1.00	2.844	.5085	49
	Total	2.892	.4959	94
1.00	.00	2.356	.4534	51
1.00	1.00	1.560	.5490	98
	Total	1.832	.6410	149
Total	.00	2.632	.5503	96
	1.00	1.988	.8068	147
	Total	2.242	.7831	243

Fuente	Suma de Cuadrados Tipo III	df	Media Cuadrática	F	Sig.	Eta Cuadrada Parcial
Modelo Corregido	86.246 ^a	3	28.749	110.556	.000	.581
Intercepta	1299.822	1	1299.822	4998.609	.000	.954
b	48.388	1	48.388	186.080	.000	.438
c	11.122	1	11.122	42.769	.000	.152
b * c	6.683	1	6.683	25.699	.000	.097
Error	62.149	239	.260			
Total	1369.972	243				
Total Corregido	148.395	242				

^a. Raíz Cuadrada = .581 (Raíz Cuadrada ajustada = .576)

El análisis de varianza muestra un gran efecto de B, un efecto más pequeño de C y una interacción pequeña pero significativa entre el boro y C (Ascorbato) y la calificación de la validez, con un valor p menor de 0.001.

FIG. 14

Efectos de B, C y B* C en calificación de validez
Grado prom es la calificación promedio de 3 clasificadores.

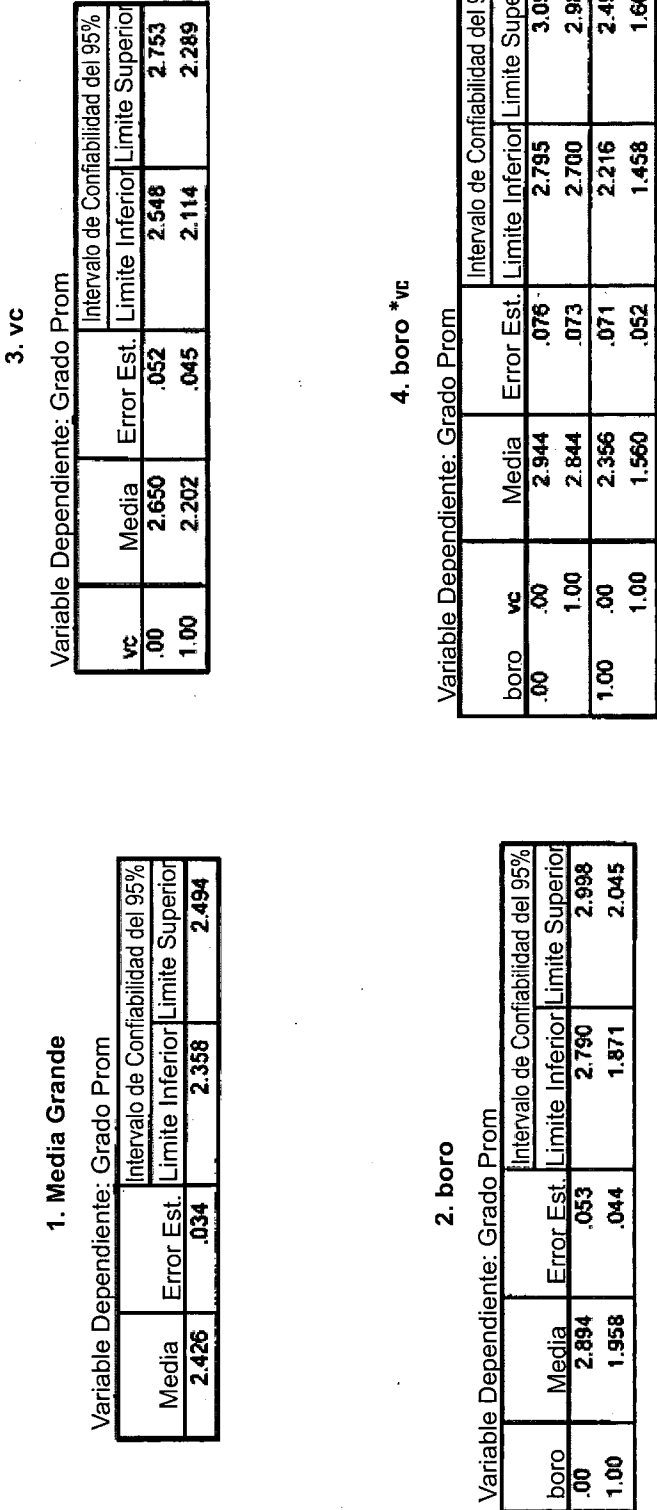


FIG. 15

180

Diferentes clasificadores variados en la magnitud del efecto pero todos los clasificadores se encuentran el mismo efecto de los tratamientos cualitativamente.

Variable Dependiente	(I) boro	(J) boro	Diferencia Media (I-J)	Error Est.	Sig. ^a	Intervalo de Confianza del 95% para Diferencia ^a	
						Limite Inferior	Limite Superior
Calificador Ciego 1	.00	1.00	.665*	.092	.000	.484	.846
	1.00	.00	-.665*	.092	.000	-.846	-.484
Calificador Ciego 2	.00	1.00	1.118*	.075	.000	.970	1.265
	1.00	.00	-1.118*	.075	.000	-1.265	-.970
Calificador Sesiado	.00	1.00	1.026*	.077	.000	.874	1.177
	1.00	.00	-1.026*	.077	.000	-1.177	-.874
Grado Promedio	.00	1.00	.936*	.069	.000	.801	1.071
	1.00	.00	-.936*	.069	.000	-1.071	-.801

Variable Dependiente	(I) vc	(J) vc	Diferencia Media (I-J)	Error Est.	Sig. ^a	Intervalo de Confianza del 95% para Diferencia ^a	
						Limite Inferior	Limite Superior
Calificador Ciego 1	.00	1.00	.315*	.092	.001	.133	.496
	1.00	.00	-.315*	.092	.001	-.496	-.133
Calificador Ciego 2	.00	1.00	.627*	.075	.000	.480	.775
	1.00	.00	-.627*	.075	.000	-.775	-.480
Calificador Sesiado	.00	1.00	.404*	.077	.000	.253	.556
	1.00	.00	-.404*	.077	.000	-.556	-.253
Grado Promedio	.00	1.00	.449*	.069	.000	.314	.584
	1.00	.00	-.449*	.069	.000	-.584	-.314

Note que el clasificador ciego 2, el ojo más experimentado, encuentra una mayor magnitud del efecto de lo que lo hace el “Clasificador sesgado” quien sabe que aves tienen ese tratamiento.

FIG. 16

181

Comparaciones
MANOVA de
diferentes
clasificadoras y
promedios de 3
clasificadores.

Diferentes
clasificadores
son capaces
de atribuir
diferentes
cantidades de
variación a los
diferentes
tratamientos
pero todos
los clasificadores
están de acuerdo
en que trabaja y
que no trabaja

Fuente	Variable Dependiente	Suma de Cuadrados Tipo III	df	Media Cuadrática	F	Sig.	Eta Cuadrada Parcial
Modelo Corregido	Calificador Ciego 1	46.654 ^a	3	15.551	33.249	.000	.294
	Calificador Ciego 2	133.634 ^b	3	44.545	143.227	.000	.643
	Calificador Sesgado	90.810 ^c	3	30.270	92.922	.000	.538
	Grado Promedio	86.246 ^d	3	28.749	110.556	.000	.581
Intercepta	Calificador Ciego 1	1223.646	1	1223.646	2616.161	.000	.916
	Calificador Ciego 2	1420.050	1	1420.050	4585.964	.000	.950
	Calificador Sesgado	1259.889	1	1259.889	3867.557	.000	.942
	Grado Promedio	1299.822	1	1299.822	4998.609	.000	.954
b	Calificador Ciego 1	24.420	1	24.420	52.209	.000	.179
	Calificador Ciego 2	68.967	1	68.967	221.754	.000	.481
	Calificador Sesgado	58.096	1	58.096	178.342	.000	.427
	Grado Promedio	48.388	1	48.388	186.080	.000	.438
c	Calificador Ciego 1	5.468	1	5.468	11.690	.001	.047
	Calificador Ciego 2	21.735	1	21.735	69.887	.000	.226
	Calificador Sesgado	9.026	1	9.026	27.706	.000	.104
	Grado Promedio	11.122	1	11.122	42.769	.000	.152
b * c	Calificador Ciego 1	5.288	1	5.288	11.306	.001	.045
	Calificador Ciego 2	10.618	1	10.618	34.141	.000	.125
	Calificador Sesgado	4.827	1	4.827	14.819	.000	.058
	Grado Promedio	6.683	1	6.683	25.699	.000	.097
Error	Calificador Ciego 1	111.786	239	.468			
	Calificador Ciego 2	74.331	239	.311			
	Calificador Sesgado	77.856	239	.326			
	Grado Promedio	62.149	239	.260			
Total	Calificador Ciego 1	1354.000	243				
	Calificador Ciego 2	1498.500	243				
	Calificador Sesgado	1348.750	243				
	Grado Promedio	1369.972	243				
Total Corregido	Calificador Ciego 1	158.440	242				
	Calificador Ciego 2	207.965	242				
	Calificador Sesgado	168.667	242				
	Grado Promedio	148.395	242				

FIG. 17

102

183

Todos los clasificadores encuentran el efecto interactivo de B + C.

4. boro * vc

Variable Dependiente	boro	vc	Media	Error Est.	Intervalo de Confiabilidad del 95%	
					Limite Inferior	Limite Superior
Calificador Ciego 1	.00	.00	2.689	.102	2.488	2.890
		1.00	2.684	.098	2.491	2.876
	1.00	.00	2.333	.096	2.145	2.522
		1.00	1.709	.069	1.573	1.845
Calificador Ciego 2	.00	.00	3.189	.083	3.025	3.353
		1.00	3.000	.080	2.843	3.157
	1.00	.00	2.510	.078	2.356	2.664
		1.00	1.444	.056	1.333	1.555
Calificador Sesgado	.00	.00	2.956	.085	2.788	3.123
		1.00	2.847	.082	2.686	3.008
	1.00	.00	2.225	.080	2.068	2.383
		1.00	1.526	.058	1.412	1.639
Grado Promedio	.00	.00	2.944	.076	2.795	3.094
		1.00	2.844	.073	2.700	2.987
	1.00	.00	2.356	.071	2.216	2.497
		1.00	1.560	.052	1.458	1.661

FIG. 18

184

Análisis gráfico de resultados de grado.

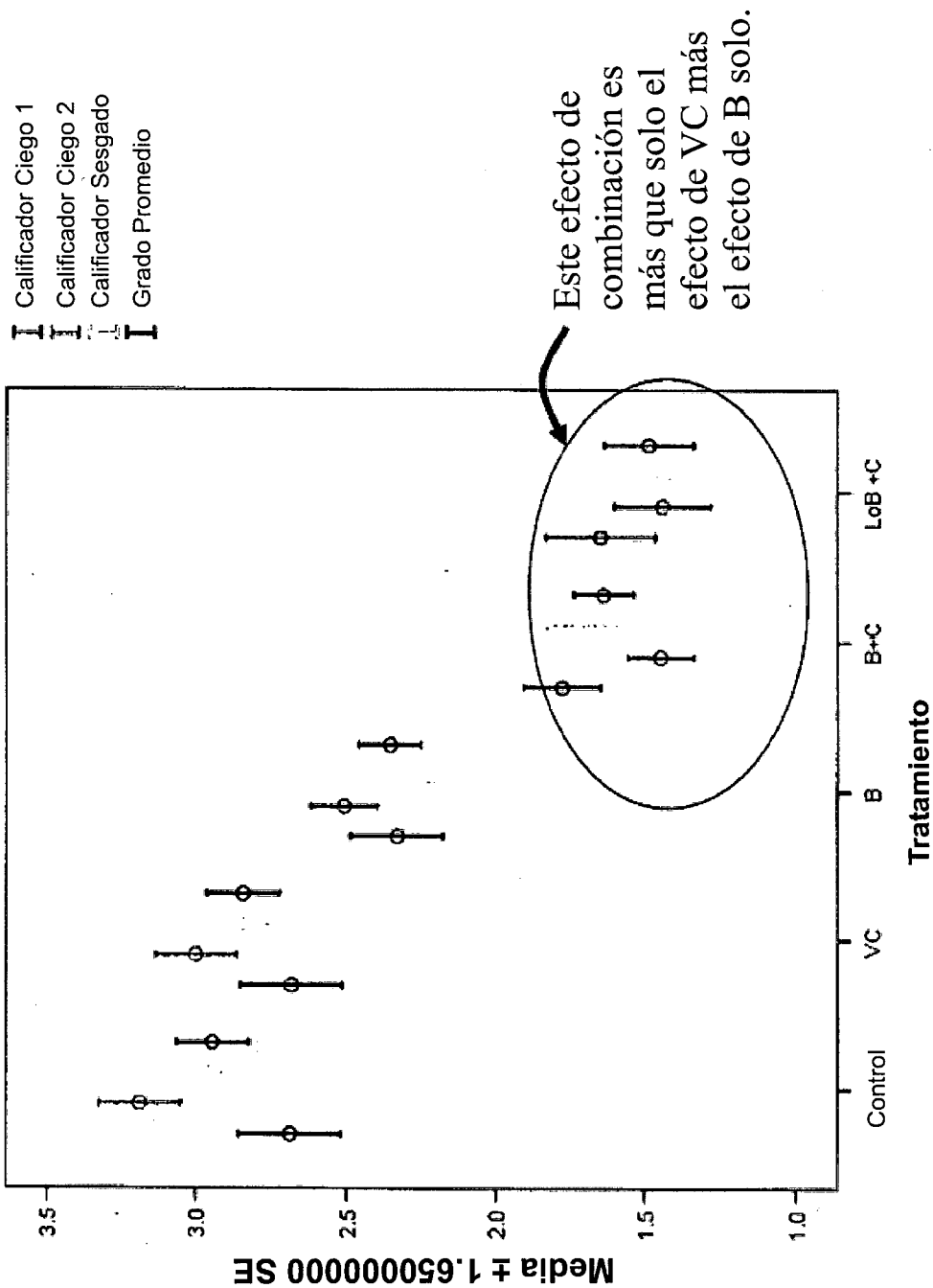


FIG. 19

Análisis de Regresión Logístico
Efecto de Boro, Ascorbato y Boro + Ascorbato en Cojera

Variables en la ecuación.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Etapa 1(a)						
b(1)	-2.096	.788	7.068	1	.008	.123
c(1)	-1.099	.844	1.692	1	.193	.333
b(1) by c(1)	-2.294	.974	5.551	1	.018	.101
Constante	3.068	.723	17.989	1	.000	21.500

a variables ingresadas en la etapa 1: b,c,b*c.

Cualquier ave con una clasificación promedio de clasificador 3 mayor de 2.0 se clasifica como "Lame"

Los impares de cojera Exp (B) se reducen significativamente con boro + ascorbato según se compara solo con boro, como se indica por el término de interacción significativo para "b por c", $p=0.018$.

La explicación de Exp(B), la relación impar, es que los impares son aún (1 a 1) sin Boro, y reducido a 0.123 con Boro y adicionalmente a 0.101 con B+Ascorbato.

FIG. 20

185

Capa (K) de Cohen como prueba de acuerdo entre clasificadores.

K	Interpretación
< 0	Pobre acuerdo
0.0 — 0.20	Ligero acuerdo
0.21 — 0.40	Acuerdo justo
0.41 — 0.60	Acuerdo moderado
0.61 — 0.80	Acuerdo sustancial
0.81 — 1.00	Acuerdo casi perfecto

Landis, J. R. and Koch, G. G. (1977)
"The measurement of observer agreement for categorical data"
Biometrics. Vol. 33, pp. 159--174

FIG. 21

18

187

Comparación de clasificación de cojera de clasificadores

Tabulación cruzada de cojera por clasificador 1 ciego * cojera
clasificador 2 ciego

Tabulación cruzada cojera clasificador ciego * cojera
clasificador 2 ciego

Cuenta		Cojera de Clasificador Gr1		Cojera de Clasificador Gr2		Total
		.00	1.00	.00	1.00	
Cojera de Clasificador Gr1	.00	108	36	108	22	130
	1.00	11	89	11	103	114
Total		119	125	119	125	244

Comparación	Porcentaje Agregado	Kappa
Ciego 1 vs Ciego 2	81%	.616
Ciego 1 vs "Sesgado"	77%	.535
Ciego 2 vs "Sesgado"	87%	.730

FIG. 22

Análisis de fiabilidad de clasificación de validez

Estadística de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N. de elementos
.899	3

Coefficiente de Correlación Intraclass

	Correlación intraclass ^a	Intervalo de Confiabilidad del 95%		Prueba F con valor verdadero cero			
		Limite Inferior	Limite Superior		df1	df2	Sig
Medidas sencillas	.749 ^b	.701	.792	9.941	243.0	486	.000
Medidas promedio	.899 ^c	.875	.919	9.941	243.0	486	.000

Modelo de efectos mezclados de dos vías en donde los efectos de las personas son aleatorios y los efectos medidos se fijan.

- a. coeficiente de correlación intraclass tipo C utilizando una varianza de medición entre la definición de consistencia se excluye de la varianza del denominador.
- b. El estimador es el mismo, este presente o no el efecto de interacción.
- c. Este estimado se computa a sumiendo el efecto de interacción que está ausente, debido a que no se puede estimar de otra forma.

Generalmente, los investigadores prefieren ver medidas que den un alfa Cronbach por encima de 0.74 o más. Un documento reciente sobre la evaluación del dolor del miembro superior en sujetos humanos (J Hand Ther. 2006 Jul-Sep; 19(3):328-48) encuentra una stic fiabilidad estadística similar (alfa = 0.89) para su herramienta de evaluación para lo que se encuentra en este estudio con aves incapaz de comunicar sus sensaciones.

FIG. 23

188

189

Efecto de Tratamiento de Boro y Ascorbato en la Resistencia del Fémur del Pavo.

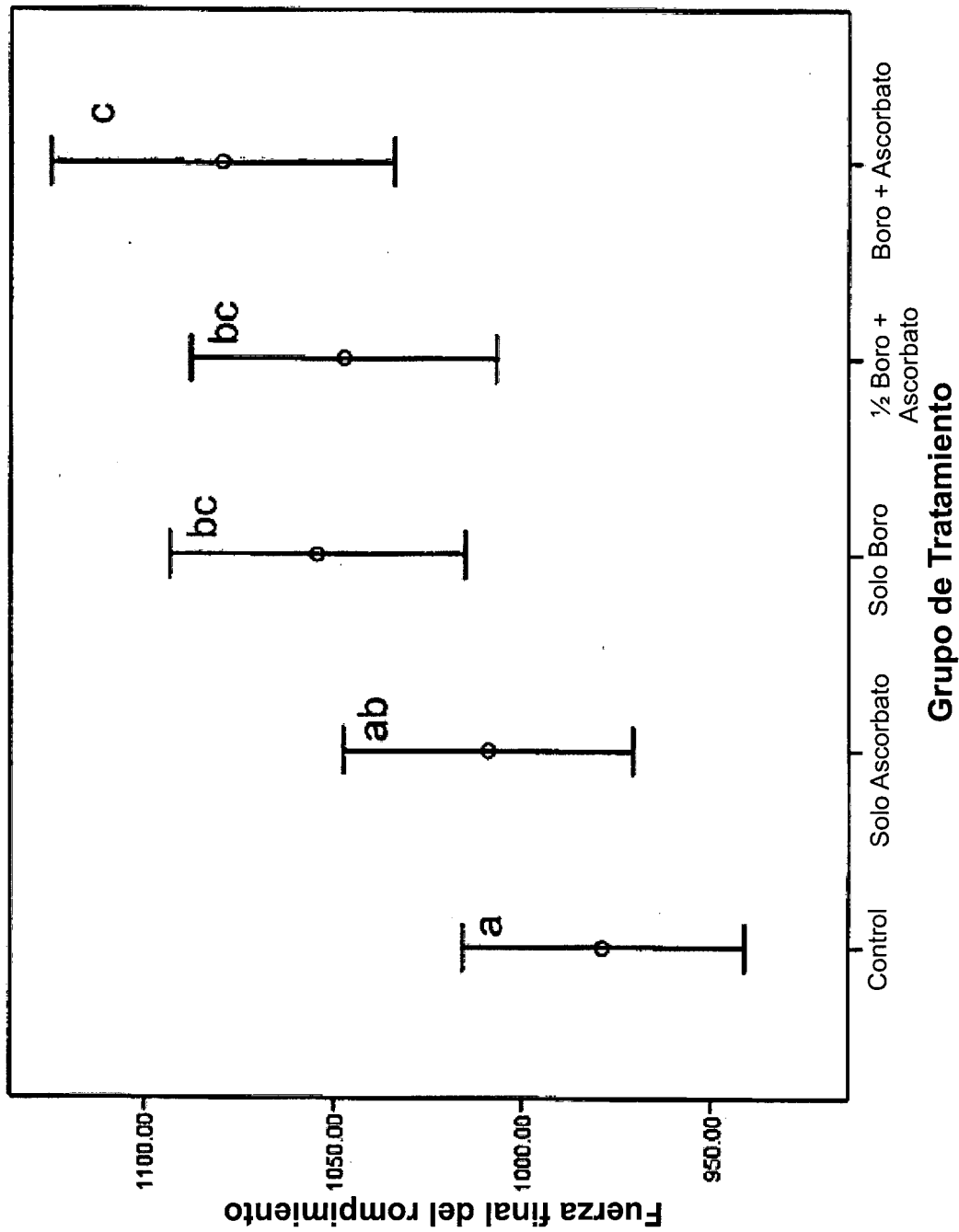


FIG. 24

Análisis de Varianza de Resistencia al Rompimiento de Resistencia Final al Rompimiento del Fémur de Pavo

ANOVA

Resistencia final					
	Suma de Cuadrados	df	media Cuadrática	F	Sig.
Entre Grupos	292913.6	4	73228.389	2.814	.026
Dentro de Grupos	5673347	218	26024.526		
Total	5966260	222			

Resistencia final

Grupo de Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = .10		
		1	2	3
Duncan ^{a,b} Control	47	978.6773		
solo Ascorbato	38	1009.2275	1009.2275	
½ Boro + Ascorbato	46		1047.6604	1047.6604
solo Boro	45		1054.6119	1054.6119
Boro y Ascorbato	47		1079.7006	1079.7006
Sig.		.374	.215	.383

Se muestran las medias para grupos en subconjuntos homogéneos
a. Utiliza tamaño de muestra medio armónico =44.314
b. Los tamaños de grupo no son iguales. Se utiliza la media armónica de tamaños de grupo. No se garantiza niveles de error tipo 1

FIG. 25

180

Resistencia Final del Fémur de Pavo
Análisis de Efectos Principales Boro x Ascorbato

1. Media grande

Variable Dependiente: Resistencia final			
Media	Error Est.	Intervalo de Confiabilidad del 90%	
		Limite Inferior	Limite Superior
1026.592	11.445	1007.686	1045.498

3. c

Variable Dependiente: Resistencia final				
c	Media	Error Est.	Intervalo de Confiabilidad del 90%	
			Limite Inferior	Limite Superior
.00	1016.645	16.820	988.861	1044.428
1.00	1036.540	15.527	1010.892	1062.188

2. boro

Variable Dependiente: Resistencia final				
boro	Media	Error Est.	Intervalo de Confiabilidad del 90%	
			Limite Inferior	Limite Superior
.00	993.952	17.593	964.891	1023.014
1.00	1059.232	14.644	1035.042	1083.423

Efecto Grande B, $p = 0.0015$

Efecto Vit C bastante pequeño, $p = 0.12$

4. boro *vc

Variable Dependiente: Resistencia final					
boro	c	Media	Error Est.	Intervalo de Confiabilidad del 90%	
				Limite Inferior	Limite Superior
.00	.00	978.677	23.527	939.815	1017.540
	1.00	1009.228	26.165	966.007	1052.448
1.00	.00	1054.612	24.044	1014.895	1094.328
	1.00	1063.853	16.725	1036.226	1091.480

No interactivo $b^* c$,
 $p > 0.50$

FIG. 26

Prueba de de penetrador de cartílago condilo distal de Fémur de Pavo.
Fuerza para controlar un penetrador de 1mm
cuadrado en la superficie del cartílago a
una profundidad de 300 micras.

Variable Dependiente: Fuerza de Gramos

Ascorbato	Media	Error Est.	Intervalo de Confiabilidad del 90%	
			Limite Inferior	Limite Superior
.00	117.895	6.598	106.882	128.907
1.00	129.289	5.927	119.396	139.181

Efectos para Ascorbato, o = 0.016

Variable Dependiente: Fuerza de Gramos

b	Media	Error Est.	Intervalo de Confiabilidad del 90%	
			Limite Inferior	Limite Superior
.00	126.900	6.711	115.699	138.101
1.00	120.283	5.799	110.605	129.962

No hay efecto del Boro en esta medición.

FIG. 27

193

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 07/25103

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A23K 1/18 USPC - 424/438 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) 424/438 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) Google Scholar(Edgar Wayne JOHNSON boron, pre-weaning mortality boric acid, pre-weaning mortality borax), WEST, Google Patents(borax "animal feed", osteochondrosis boron, phytase boron "vitamin c"), Google(hyperplasia arthritis, "cartilage lesions" arthritis, pre-weaning mortality boron; pre-weaning mortality borax)																										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,312,816 A (SPIELVOGEL et al) 17 May 1994 (17.05.1994), Abstract; col 7, ln 1-11; col 10 ln 32-37; col 16, ln 43-54,</td> <td>1-5, 12-17, 24-29, 36-41, 48-52, 59-67, 74-80, 87, 92, 94-96</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,911,215 A (MYERS) 28 June 2005 (28.06.2005), Abstract; col 2, ln 36-64; col 2, ln 66-67; col 3, ln 1-3; col 4, ln 8-11, 56-58</td> <td>1-5, 12-17, 24-29, 36-41, 48-52, 59-67, 74-80</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JOHNSON et al, Alan D. Leman Swine Conference (2005), Downloaded on 12 March 2008 (12.03.2008) from <http://web.archive.org/web/20060913000000/http://en.wikipedia.org/wiki/Boron_deficiency_(medicine)>, para 1, ln 1-4</td> <td>85-96</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>MAHAN et al, "Efficacy of Vitamin C Supplementation for Weanling Swine" J Anim Sci, 1983 (1983), Vol. 56, No. 3, p 631-639, Summary</td> <td>85-96</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 4,849,220 A (NIELSEN et al) 18 July 1989 (18.07.1989), col 2, ln 48-51</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>HEMINGWAY et al, "Vitamin C in the prevention of neonatal calf diarrhea" Can Vet J., March 1991 (03.1991), Vol 32, p 184, p 184, col 1, para 4-5; col 2, para 4, ln 7-10</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>HOFFMAN "Multifocal Bone Infarcts (Osteonecrosis) in a patient with Systemic Lupus Erythematosus ", (2003), Downloaded on 13 March 2008 (13.03.2008) from <http://rad.usuhs.mil/medpix/master.php3?mode=print_topic&recnum=5297></td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 5,312,816 A (SPIELVOGEL et al) 17 May 1994 (17.05.1994), Abstract; col 7, ln 1-11; col 10 ln 32-37; col 16, ln 43-54,	1-5, 12-17, 24-29, 36-41, 48-52, 59-67, 74-80, 87, 92, 94-96	Y	US 6,911,215 A (MYERS) 28 June 2005 (28.06.2005), Abstract; col 2, ln 36-64; col 2, ln 66-67; col 3, ln 1-3; col 4, ln 8-11, 56-58	1-5, 12-17, 24-29, 36-41, 48-52, 59-67, 74-80	Y	JOHNSON et al, Alan D. Leman Swine Conference (2005), Downloaded on 12 March 2008 (12.03.2008) from <http://web.archive.org/web/20060913000000/http://en.wikipedia.org/wiki/Boron_deficiency_(medicine)>, para 1, ln 1-4	85-96	Y	MAHAN et al, "Efficacy of Vitamin C Supplementation for Weanling Swine" J Anim Sci, 1983 (1983), Vol. 56, No. 3, p 631-639, Summary	85-96	Y	US 4,849,220 A (NIELSEN et al) 18 July 1989 (18.07.1989), col 2, ln 48-51	100	Y	HEMINGWAY et al, "Vitamin C in the prevention of neonatal calf diarrhea" Can Vet J., March 1991 (03.1991), Vol 32, p 184, p 184, col 1, para 4-5; col 2, para 4, ln 7-10	100	Y	HOFFMAN "Multifocal Bone Infarcts (Osteonecrosis) in a patient with Systemic Lupus Erythematosus ", (2003), Downloaded on 13 March 2008 (13.03.2008) from <http://rad.usuhs.mil/medpix/master.php3?mode=print_topic&recnum=5297>	13
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
Y	US 5,312,816 A (SPIELVOGEL et al) 17 May 1994 (17.05.1994), Abstract; col 7, ln 1-11; col 10 ln 32-37; col 16, ln 43-54,	1-5, 12-17, 24-29, 36-41, 48-52, 59-67, 74-80, 87, 92, 94-96																								
Y	US 6,911,215 A (MYERS) 28 June 2005 (28.06.2005), Abstract; col 2, ln 36-64; col 2, ln 66-67; col 3, ln 1-3; col 4, ln 8-11, 56-58	1-5, 12-17, 24-29, 36-41, 48-52, 59-67, 74-80																								
Y	JOHNSON et al, Alan D. Leman Swine Conference (2005), Downloaded on 12 March 2008 (12.03.2008) from <http://web.archive.org/web/20060913000000/http://en.wikipedia.org/wiki/Boron_deficiency_(medicine)>, para 1, ln 1-4	85-96																								
Y	MAHAN et al, "Efficacy of Vitamin C Supplementation for Weanling Swine" J Anim Sci, 1983 (1983), Vol. 56, No. 3, p 631-639, Summary	85-96																								
Y	US 4,849,220 A (NIELSEN et al) 18 July 1989 (18.07.1989), col 2, ln 48-51	100																								
Y	HEMINGWAY et al, "Vitamin C in the prevention of neonatal calf diarrhea" Can Vet J., March 1991 (03.1991), Vol 32, p 184, p 184, col 1, para 4-5; col 2, para 4, ln 7-10	100																								
Y	HOFFMAN "Multifocal Bone Infarcts (Osteonecrosis) in a patient with Systemic Lupus Erythematosus ", (2003), Downloaded on 13 March 2008 (13.03.2008) from <http://rad.usuhs.mil/medpix/master.php3?mode=print_topic&recnum=5297>	13																								
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐																										
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family																										
Date of the actual completion of the international search 14 March 2008 (14.03.2008)		Date of mailing of the international search report 09 APR 2008																								
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US 07/25103
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HOOGE et al , "Growth Plate Damage, a Feature of Juvenile Idiopathic Arthritis, Can Be Induced by Adenoviral Gene Transfer of Oncostatin M" ARTHRITIS & RHEUMATISM, June 2003 (06.2003), Vol 48, No 6, pp 1750-1761, p 1759, col 1, para 2-3; col 2, para 1	25, 37
Y	KING et al, "In ovo administration of boron or sodium aluminosilicate alters mineralization in the turkey", Nutr-Res, January 1993 (00.01.1993), vol 13, no 1, p 77-85, Abstract only	60-61, 89
Y	US 2005/0281792 A1 (SHORT et al.) 22 December 2005 (22.12.2005), para [0033], [0365], [0447]	74-80
A		97-99
Y	ARMSTRONG et al, "Effect of dietary boron on growth performance, calcium and phosphorus metabolism, and bone mechanical properties in growing barrows" J Anim Sci, 2001, vol 79, p 3120-3127, p 3120, Abstract, col 2 para 2	78, 80, 94, 96
A		97-99
A	POINTILLART et al , "Vitamin C Supplementation Does Not Modify Bone Mineral Content or Mineral Absorption in Growing Pigs", J Nutr, 1997, Vol 127, p 1514-1518, , p 1515, col 2, para 6, p 1516, Table 2	97-99

195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/25103

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims 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. ☒ Claims Nos.: 6-11, 18-23, 30-35, 42-47, 53-58, 68-73, 81-84, 101 and 102
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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

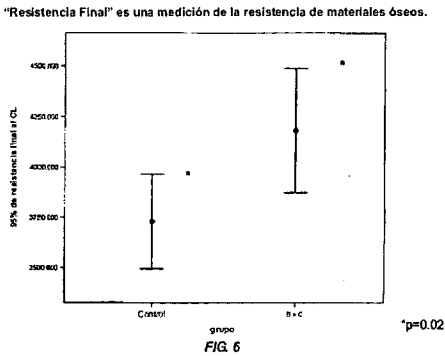
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ 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:		(51) Int Cl: A23K 001/018	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) U.S. BORAX INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 60/873,420	(32) Fecha 06/12/2006	(33) País US
		(72) Inventor(es) EDGAR WAYNE JOHNSON	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/07/2009		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12/06/2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 06/12/2007		N° publicación: WO 2008/070183 A1	
No. de solicitud PCT/US2007/025103			
(54) Título: COMPOSICIONES DE ALIMENTO PARA ANIMALES			

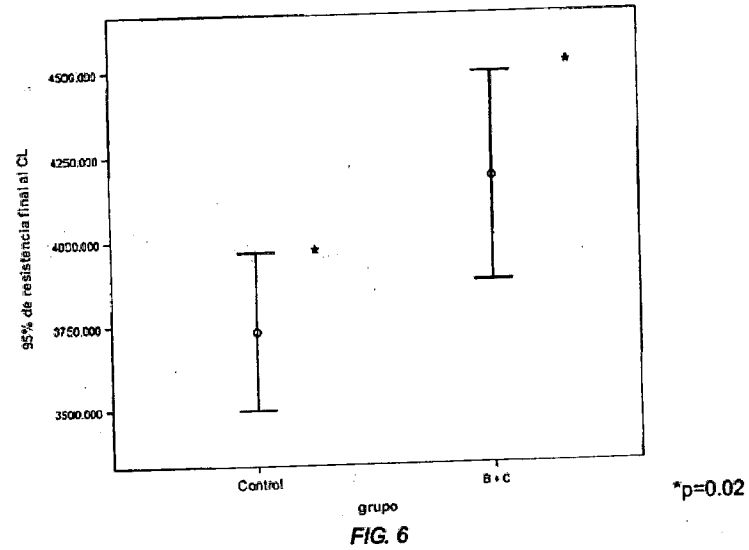
Reivindicación(es):

- Un método para reducir la incidencia y la extensión de lesiones en el cartílago y el hueso subarticular de un animal, que comprende: suministrar al animal un alimento para animales que comprende un complemento de boro y complemento de vitamina C caracterizado porque la concentración del complemento de boro en dicho alimento para animales es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm y la concentración de complemento de vitamina C en dicho alimento animal es desde aproximadamente 1 a 1000 ppm.
- El método de la reivindicación 1 caracterizado porque la concentración del complemento de vitamina C es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 ppm.
- El método de la reivindicación 1 en donde la concentración del complemento de vitamina C es desde aproximadamente 25 a 500 ppm.
- El método de la reivindicación 1 caracterizado porque la concentración del complemento de boro es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 ppm.
- El método de la reivindicación 1 en donde la concentración del complemento de boro es desde aproximadamente 25 a aproximadamente 50 ppm.
- El método de las reivindicaciones 1 – 5 en donde el alimento para animales es un líquido.
- El método de las reivindicaciones 1 - 6 caracterizado porque el complemento de boro se elige del grupo consiste de compuestos orgánicos que contienen boro, compuestos inorgánicos que contienen boro, minerales que contienen boro, materiales vegetales con altos niveles de boro, microorganismos con altos niveles de boro y levadura con altos niveles de boro.
- El método de las reivindicaciones 1 - 6 en donde el complemento de vitamina C se elige del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio y ascorbato de magnesio.

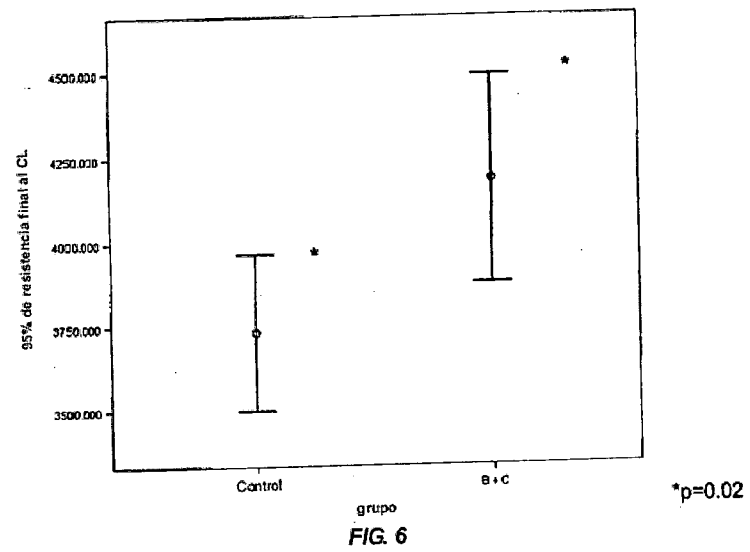
9. El método de la reivindicación 7 caracterizado porque el compuesto inorgánico que contiene boro se elige del grupo que consiste de borato de sodio, ácido bórico, borato de calcio, borato de magnesio, borato que contiene halógenos, borato de amonio, borato de potasio, borato que contiene hierro y magnesio, 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.
10. El método de la reivindicación 7 caracterizado porque el compuesto orgánico que contiene boro se elige del 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 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.



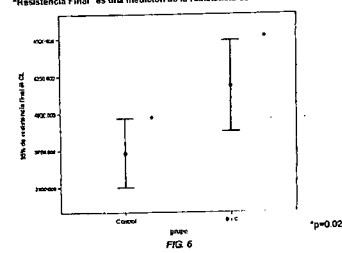
"Resistencia Final" es una medición de la resistencia de materiales óseos.



"Resistencia Final" es una medición de la resistencia de materiales óseos.



"Resistencia Final" es una medición de la resistencia de materiales óseos.



Resolución No.

№ 1 2 6 4 2

Ref. Expediente No. 09-96070

irregistrabilidad establecida en el artículo 136 literal a) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el registro de la marca PRODUCTOS EL SOL EL PLACER DE LA LIMPIEZA (mixta), para distinguir los productos mencionados en el considerando primero, solicitado por la sociedad Productos El Sol Ltda., por las razones expuestas en la parte motiva de la presente resolución.

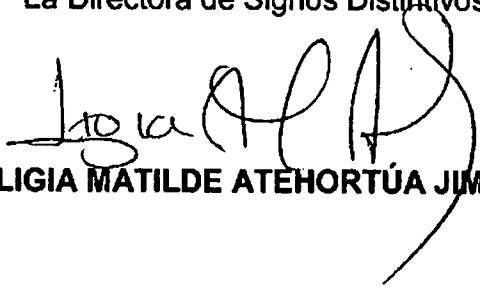
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente esta resolución al (la) doctor (a) Humberto Muñoz Pulido, apoderado(a) de la sociedad solicitante o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella proceden los recursos de reposición ante la Directora de Signos Distintivos y el de apelación ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, los cuales deberán interponerse dentro de los cinco (5) días siguientes a su notificación.

ARTICULO TERCERO: En firme esta resolución archívese el expediente.

Notifíquese y Cúmplase
Dado en Bogotá D.C., a los

5 MAR. 2010

La Directora de Signos Distintivos (c),


LIGIA MATILDE ATEHORTÚA JIMÉNEZ

Elaborado por: CRUIZ

Revisado por: MPSR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,617
FECHA : JUNIO 16 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609- -00000-0000

Fecha: 2009-07-06 16:47:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/MI Eve: 373 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111861536	16/06/2009	19,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL :	\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Cdo 07804-841-003-5

199

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609-00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:47:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 375 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 42,056
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111846674	08/06/2009	55,819,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL A#DS 17 a 20 PARA MANT	872,000.00

TOTAL : \$ 872,000.00

SON: OCHOCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 07804-841-003-J

200

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 42,055
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609- -00000-0000 *

Fecha: 2009-07-06 16:47:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111846674	08/06/2009	55,819,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 17 a 20 PARA MANT	872,000.00

TOTAL : \$ 872,000.00

SON: OCHOCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 07804-841-003-J

201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 36,666
FECHA : MAYO 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609- -00000-0000

Fecha: 2009-07-06 16:47:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 373 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105601145	18/05/2009	59,725,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
------------------	----------	----------------

1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 17 a 20 PARA MANT 872,000.00

TOTAL : \$ 872,000.00

SON: OCHOCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 07804-841-003-5

202

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609-00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:47:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 42,082

FECHA : JUNIO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111846674	08/06/2009	55,819,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Cdo 07804-891-0035

203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:47:38 Dep. 2020 NUECREACION
Trá. 11 PATENTEIVII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 40,016

FECHA : JUNIO 1 DE 2009

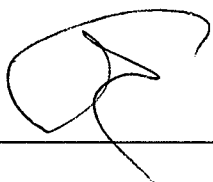
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111857745	01/06/2009	45,405,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

66 07804-841-003-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 46,074
FECHA : JUNIO 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609- -00000-0000

Fecha: 2009-07-09 16:47:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 373 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111852812	23/06/2009	24,290,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			12,000.00
		TOTAL :	12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 07804- 841.003-J



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 []

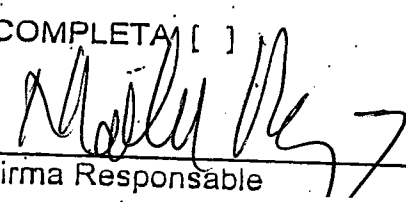
INCOMPLETA []

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 []

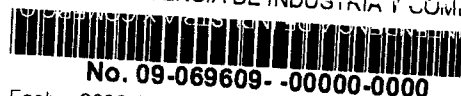
COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-069609- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:47:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Trá. 11 PATENTE/II Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

rrera 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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
U.S. BORAX INC

REFERENCIA	Radicación No.	09 69609
	Solicitud internacional	PCT/US2007/025103
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430'
	Oficio No.	08152

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

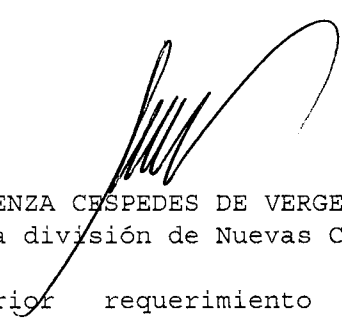
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud 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 Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 69609



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
jfernand

17 JUL 2009