



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0621518-1 A2**

(22) Data de Depósito: 21/03/2006
(43) Data da Publicação: 11/09/2012
(RPI 2175)



(51) *Int.Cl.:*

A23K 1/16

A23K 1/18

A61K 31/197

A61P 43/00

(54) Título: MÉTODO PARA O TRATAMENTO NÃO TERAPÊUTICO DAS AVES DOMÉSTICAS, RAÇÃO PARA AVES DOMÉSTICAS, USO DE UM COMPOSTO DE GLICINA E/OU DE UM SAL DO MESMO, E, MÉTODO PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DA ASCITE NAS AVES DOMÉSTICAS

(73) Titular(es): Taminco

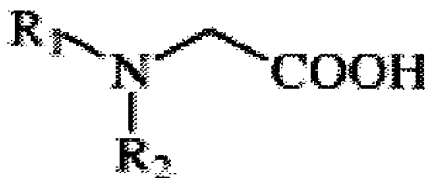
(72) Inventor(es): Geert Janssens , Isabelle Kalmar , Peter Roose , Piet Vanneste, Steven Segers

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006060926 de 21/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/107184de 27/09/2007

(57) Resumo: METODO PARA O TRATAMENTO NÃO TERAPÊUTICO DAS AVES DOMESTICAS, RAÇÃO PARA AVES DOMÉSTICAS, USO DE UM COMPOSTO DE GLICINA E/OU DE UM SAL DO MESMO, E, METODO PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DA ASCITE NAS AVES DOMESTICAS. A invenção diz respeito a um método para o tratamento não terapêutico das aves domésticas, com a finalidade de reduzir a taxa de conversão da ração usada para desenvolver as aves domésticas. O tratamento compreende administrar oralmente pelo menos um composto de glicina às aves domésticas, composto de glicina este que corresponda à seguinte fórmula (1) N -COOH ou a um sal do mesmo, em que R1 e R2 são independentemente uma alquila, uma alquenila ou um radical hidroxialquila contendo 1 a 18, preferivelmente 1 a 6, átomos de carbono, ou em que R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de N, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros. O composto de glicina é de preferência N,N-dimetilglicina (DMG). A invenção também diz respeito ao uso terapêutico e médico desse composto de glicina para reduzir a incidência de ascite, e a uma ração para aves domésticas contendo uma quantidade desse composto de glicina.



“MÉTODO PARA O TRATAMENTO NÃO TERAPÊUTICO DAS AVES DOMÉSTICAS, RAÇÃO PARA AVES DOMÉSTICAS, USO DE UM COMPOSTO DE GLICINA E/OU DE UM SAL DO MESMO, E, MÉTODO PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DA ASCITE NAS AVES DOMÉSTICAS”

A presente invenção diz respeito a um método para o tratamento não terapêutico de aves domésticas com a finalidade de reduzir a taxa de conversão da ração usado para desenvolver as aves domésticas por meio de um agente particular, ao uso terapêutico e médico desse agente para reduzir a incidência de ascite, e a uma ração para aves domésticas contendo uma quantidade desse agente.

Na indústria de aves, para desenvolver as aves domésticas, em particular galinhas e, especialmente, aves a serem grelhadas, melhoramentos e desenvolvimentos têm sido feitos essencialmente na técnica de reprodução quanto às linhagens filéticas das aves a serem grelhadas, e na técnica de criação para aumentar a taxa de crescimento das aves. Muita ênfase é colocada sobre a taxa de crescimento e na taxa de conversão da ração no método de criar aves para grelhar. Uma ração de elevada caloria permite obter uma menor taxa de conversão da ração, isto é, uma quantidade mais baixa da ração é necessária para produzir uma certa quantidade de aves, mas tem ocasionado alguns problemas. A alta taxa de crescimento das aves domésticas durante o período de criação pode, por exemplo, não mais ser seguida por suficientes funções metabólicas corporais, tais como a função cardíaca, etc., e o desequilíbrio entre estas duas tem aumentado a taxa de mortalidade, por esse meio reduzindo a taxa de desenvolvimento e a produtividade, causando grandes perdas econômicas à indústria de aves domésticas.

Uma causa essencial de morte das aves, proveniente do desequilíbrio entre a taxa de crescimento e o desenvolvimento das funções pulmocardiácas, é a síndrome denominada “ascite”. Esta síndrome é

considerada como uma das causas mais importantes de morte para as aves. Em uma base mundial, o nível de ocorrência da ascite nas galinhas para carnes comerciais, o nível de ocorrência da ascite em tais galinhas para carnes comerciais é estimado em 4,7 % [Maxwell, H. M., Robertson, G. W. *British Poultry Science* 39, 203-215 (1998)]. A ocorrência principal desta doença é uma condição hipoxêmica resultante de vários fatores. Por meio desta, a concentração de hematócritos aumenta levando a uma viscosidade do sangue aumentada, o que dá, por sua vez, origem a uma hipertensão pulmonar e, possivelmente, a uma insuficiência do lado direito do coração. Uma consequência imediata desta condição é que a pressão venosa aumenta, levando à migração de líquido para fora do vaso sangüíneo nas cavidades abdominais. As aves que se desenvolvem em condições que estimulem altas taxas de crescimento têm uma sensibilidade natural quanto à hipoxemia e a ascite, por causa de uma combinação da alta demanda de oxigênio (necessária para o crescimento elevado) e os sistemas cardiorrespiratórios relativamente subdesenvolvido destes animais. Outros fatores que contribuem para esta condição de hipoxemia primária são um sistema de ventilação insuficiente, baixa temperatura do ambiente, reprodução em altitude elevada e um tipo de ração rico em energia [Herenda, D. C, Franco, D. A. Iowa State University Press, Iowa, pp. 4 a 9 (1996)].

Outro problema é que, hoje em dia, as composições de ração para as aves domésticas são mais e mais suplementadas com gorduras de fontes vegetais para reduzir o custo da ração sem comprometer o valor total da energia das rações para os animais. Como um efeito direto deste nível aumentado de gordura vegetal na ração, o estresse oxidante para os animais aumenta e leva a um nível de mortalidade mais elevado.

Na prática, é de alta importância econômica ser capaz de reduzir a taxa de conversão das rações, isto é, a quantidade de ração necessária para a obtenção de 1 kg de peso corporal, sem que se tenha de usar

uma ração (mais dispendiosa) tendo um valor de energia mais elevado. A este respeito, Fekete [Fekete, S., Hegedüs, M., Sós, E. *Magyar Állatorvosok Lapja* 34(5), 311-314 (1978)] realizou testes para verificar se poderia ser possível reduzir a taxa de conversão da ração, não mediante o aumento do valor da energia metabolizável da ração, mas mediante a suplementação de uma dieta para aves domésticas com ácido pangâmico (vitamina B₁₅), mais particularmente em uma quantidade de 1000 mg por quilograma de ração. Os resultados obtidos por Fekete indicam, entretanto, que a taxa de conversão da ração não foi afetada pelo ácido pangâmico, e resultaram, tanto para o grupo do ácido pangâmico quanto para o grupo de controle, iguais a cerca de 2,5.

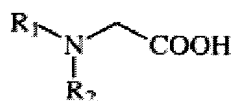
Como descrito acima, um outro problema importante quando do desenvolvimento das aves em taxas de elevado crescimento é a incidência bem elevada da ascite e a mortalidade com ela associada. Nos exemplos descritos na EP-B-0 981 967, a taxa de crescimento das aves foi mais elevada do que 50 g/dia. A elevada mortalidade devida à ascite pôde ser consideravelmente reduzida pela adição da coenzima Q à ração pelotizada de alta caloria. A coenzima Q é, entretanto, uma molécula complexa que é bem dispendiosa de se produzir.

Um objeto da presente invenção é, portanto, fornecer outro agente que possibilite reduzir a incidência da ascite em aves domésticas, em particular em aves domésticas desenvolvidas em uma taxa elevada de crescimento.

Um outro objeto da presente invenção é fornecer um novo tratamento das aves domésticas que possibilite reduzir a taxa de conversão da ração usada para desenvolver as aves domésticas, isto é, que permita reduzir a quantidade da ração necessária para produzir uma certa quantidade de carne de aves domésticas.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção diz respeito a um método para o tratamento não terapêutico das aves domésticas com a

finalidade de reduzir a taxa de conversão da ração usada para desenvolver as aves domésticas, tratamento este que compreende a administração oral de um composto de glicina à ave doméstica, composto de glicina este que corresponda à seguinte fórmula I ou a um sal do mesmo:



em que R_1 e R_2 são independentemente uma alquila, uma alquenila ou um radical hidroxialquila contendo 1 a 18, preferivelmente 1 a 6, átomos de carbono ou em que R_1 e R_2 formem conjuntamente com o átomo de N, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros.

Em um segundo aspecto, a presente invenção diz respeito a um método para reduzir a incidência da ascite em aves domésticas, mediante a administração a elas do mesmo composto de glicina e o uso deste composto para a fabricação de um medicamento para reduzir a incidência da ascite nas aves domésticas.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma ração para aves domésticas, que compreende pelo menos 0,001 % em peso do referido composto de glicina.

Em uma forma de realização preferida, o composto de glicina é N,N-dimetilglicina (DMG), N,N-diethylglicina, N,N-dietanolglicina, N,N-dipropilglicina, N,N-diisopropilglicina, ou uma mistura e/ou um sal destas, o composto de glicina sendo preferivelmente DMG ou um sal desta.

A N,N-dimetilglicina (DMG) foi primeiramente detectada em 1938 como parte do ácido pangâmico de molécula ativa [ácido 6-O-(dimetilaminoacetil)-D-glicônico, PA] [Krebs, E. T., Beord, N. H., Malin, R. *Int. Red. Med.* 164, 18 (1954)]. O relatório original por Krebs declara que o PA é sempre encontrado juntamente com as conhecidas vitaminas B; este fato, juntamente com as funções biológicas atribuídas, foi tomado como razões para considerar o PA como vitamina B₁₅, não obstante nenhum estado

de doença possa até agora ser atribuído exclusivamente a uma deficiência da substância. Pesquisadores russos relataram que o pangamato de cálcio poderia ter um efeito positivo sobre o desempenho dos atletas e sobre a função cardiovascular e do fígado. Outros estudos russos mostraram que a fórmula do pangamato tem alguma influência sobre a restauração do sistema imune de porquinhos-da-índia e de ratos, os quais foram submetidos a raios-X de alta intensidade [Nizametidnova, G. *Reports of the Kazan Veterinary Institute* 112, 100-104 (1972)].

A U.S.-A 3.907.869 define o pangamato de cálcio componente como o éster de dimetilglicina e gliconato de cálcio, e descreve como vantagens do PA a capacidade de intensificar o metabolismo oxidante nas células e tecidos e eliminar os fenômenos da hipoxia, bem como promover o metabolismo lipídico e atuar como desintoxicante.

Como descrito no artigo de Roger V. Kendall e John W. Lawson, “*Recent Findings on N, N-Dimethylglycine (DMG): A new Nutrient for the New Millenium*” (2000), o pangamato de cálcio não deve ser estável sob processos digestivos normais e deve hidrolisar-se rapidamente em DMG quando dado após a administração oral. Quando da descrição dos efeitos conhecidos do seu artigo da DMG, estes autores assim consideraram a DMG como o componente ativo do pangamato de cálcio.

De acordo com a presente invenção, foi agora observado que, pela administração oral da DMG ao invés do ácido pangâmico às aves domésticas, a taxa de conversão da ração poderia ser reduzida (mesmo após ter sido eliminado qualquer efeito terapêutico da DMG), não obstante o fato de que uma tal redução da taxa de conversão da ração não tenha sido obtida por Fekete quando da administração do ácido pangâmico às aves domésticas. Isto possivelmente pode ser explanado pelo fato de que, no sistema digestivo das aves domésticas, o ácido pangâmico pode não hidrolisar-se, ou não suficientemente, na DMG. De acordo com a presente invenção, foi ainda

observado que a administração oral da DMG às aves domésticas reduz consideravelmente a incidência da ascite e a mortalidade a ela associada, em particular quando as aves se achem sob um estresse metabólico mais elevado. Não obstante na experiência de Fekete também várias aves tenham morrido (foram também desconsideradas quando se determinou a taxa de conversão da ração), ele não relatou qualquer efeito do ácido pangâmico sobre a mortalidade. Com base na experiência de Fekete, os efeitos vantajosos da presente invenção sobre a taxa de conversão da ração e sobre a incidência da ascite, são assim bem surpreendentes.

Como aqui mais acima mencionado, a presente invenção diz respeito a um método para o tratamento não terapêutico de aves domésticas com a finalidade de reduzir a taxa de conversão da ração usada para desenvolver as aves domésticas mediante administração oral de um agente específico às referidas aves domésticas, a um método ou um uso de um segundo medicamento desse agente para reduzir a incidência da ascite nas aves domésticas e a uma ração para aves domésticas compreendendo esse agente.

A invenção é aplicável a qualquer tipo de operação comercial de aves domésticas, mas diz respeito principalmente a operações de desenvolvimento de galinhas (frangos para assar) e perus. Em uma operação comercial de desenvolvimento de galinhas e perus, o grupo fica tipicamente sob estresse substancial. Como são bem conhecidas, as condições normais de desenvolvimento industrial incluem a densidade substancial no cercado, por exemplo, uma densidade da ordem de cerca de $0,05 \text{ m}^2$ por galinha ou peru. Além disso, a ventilação em tais operações comerciais de desenvolvimento com frequência não é uma operação precisamente controlada e a determinação de ventilação apropriada, incluindo tanto o aquecimento quanto o resfriamento, é uma operação muito subjetiva. Além disso, a extensão da vida para um peru varia de 12 a 24 semanas, de modo que a operação

completa da ave para o mercado nas condições sob as quais o desenvolvimento é obtido, é muito estressante para o grupo. Além disso, para agravar o problema, os criadores tipicamente estendem os limites das condições recomendadas da indústria, o que simplesmente aumenta o estresse sobre o grupo.

Por causa destas condições de desenvolvimento e da elevada taxa de crescimento, o nível de ocorrência da ascite e da mortalidade associada já é bem elevado na prática e limita o desenvolvimento de novas alimentações ou métodos de produção, o que causa ainda mais estresse metabólico ou oxidante. Um estresse oxidante mais elevado é, por exemplo, obtido quando as composições das rações contêm mais ácidos graxos insaturados, por exemplo mais do que 3 % em peso ou mais do que 4 ou, mesmo, 5 % em peso das rações, enquanto um estresse metabólico mais elevado é obtido quando as aves são levadas a absorver mais calorias para aumentar a taxa de crescimento. Estes ácidos graxos são ou ácidos graxos livres ou ácidos graxos ligados, por exemplo, em di- ou triglicerídeos.

De acordo com a presente invenção, foi observado que a administração de quantidades apropriadas e eficazes de um composto de glicina correspondente à fórmula (I) ou a um sal do mesmo, por exemplo um sal de sódio ou de cálcio, e especialmente a DMG ou um sal desta, a aves domésticas em desenvolvimento sob operações comerciais de crescimento, permite reduzir a incidência da ascite e as taxas de mortalidade associadas no grupo. Além disso, foi observado que a administração de tal composto de glicina ou de um sal do mesmo, permite usar a ração mais eficazmente. Finalmente, o estresse oxidante relacionado à presença de ácidos graxos insaturados na corrente sangüínea pode ser reduzido.

O composto de glicina administrado às aves domésticas é preferivelmente N,N-dimetilglicina (DMG), N,N-dietilglicina, N,N-dietanolglicina, N,N-dipropilglicina, N,N-diisopropilglicina, ou um sal destes

compostos, por exemplo um sal de sódio, de potássio ou de cálcio. O composto de glicina pode também compreender misturas destes compostos e/ou dos seus sais. O composto de glicina mais preferido é a DMG ou um sal desta.

5 Quando o composto de glicina é solúvel em água, tal como a DMG, ele pode ser dosado na água de beber das aves domésticas. O mais preferível é que o composto de glicina seja, entretanto, administrado através das rações das aves domésticas.

10 A dieta basal à qual o composto de glicina é acrescentado, pode ser qualquer dieta típica de aves domésticas que atenda às necessidades nutritivas de aves do tipo de frangos para assar, incluindo as rações iniciadoras, de desenvolvimento e de acabamento. Uma dieta convencional inclui seleções entre várias fontes de proteína, carboidrato, vitamina e minerais, e geralmente conterão cerca de 12 a 25 % em peso de proteína
15 bruta, 0,5 a 10 % em peso de gordura bruta e 2 a 12 % em peso de fibra bruta. A ração preferivelmente tem um teor de proteína bruta de pelo menos 18,5 % em peso, um conteúdo de gordura bruta de pelo menos 4 % em peso, um teor de amido de pelo menos 30 % em peso, e/ou um teor de fibras brutas de menos do que 5 % em peso.

20 O componente principal é geralmente de grãos e de subprodutos de grãos processados que forneçam carboidratos e alguma proteína. As refeições protéicas de soja, alfafa, glúten de milho, semente de algodão, girassóis e outras plantas, são freqüentemente usadas para o suprimento de proteína adicional à dieta, como o são os subprodutos de
25 origem animal. As composições das rações de aves domésticas são geralmente suplementadas com várias vitaminas e minerais (usualmente na forma de uma pré-mistura, à qual o composto de glicina pode também ser adicionado), e melaços e gorduras animais são adicionados para melhorar o sabor e aumentar ou equilibrar os níveis de energia. Elas têm, em geral, um

teor de umidade de menos do que 15 % em peso e, preferivelmente, de menos do que 14 % em peso. Referência geral é feita ao National Research Council, Nutrient Requirements of Poultry, Nutrient Requirements of Domestic Animals. A National Academy of Science, Washington, D.C. (1994), para um
 5 exame das exigências de nutrientes das aves domésticas e das rações típicas das aves domésticas para várias espécies e fases de suas vidas, referida referência sendo ficando aqui incorporada.

A ração de acordo com a invenção tem, preferivelmente, um valor de energia metabolizável de pelo menos 11,5 MJ/kg, e mais preferível
 10 de pelo menos 12,0 MJ/kg, o valor da energia da ração sendo preferivelmente menor do que 14 MJ/kg, e mais preferível menor do que 13,5 MJ/kg. Por meio de uma tal ração de alta caloria, taxas de crescimento elevadas podem ser obtidas.

A energia metabolizável, como aqui referida, é obtida subtraindo-se a quantidade de energia conforme descarregada nas fezes e na
 15 urina (caloria eliminada) da quantidade de energia total da ração absorvida (caloria total), e a calorimetria comum pode ser aplicada a cada composição alimentar para realmente se obter a energia metabolizável da composição. Em geral, o valor da energia metabolizável da ração para as galinhas é obtido com
 20 base em tabelas conhecidas dos componentes de caloria para isso, e tais tabelas conhecidas podem ser aqui empregadas para se obter a energia metabolizável em questão. O valor da energia metabolizável pode, mais particularmente, ser calculado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{AME (MJ/kg)} = 15,5\text{CP} + 34,3\text{EE} + 16,7\text{ST} + 13,0\text{Su}$$

em que: CP = proteína bruta

EE = extrato de éter (= gordura bruta)

St = amido

Su = açúcares.

[ver Larbier, M., Declerq, B, (1992) *Nutrition et Alimentation*

des Volailles. INRA, Paris].

Os métodos de análise padrão (AOAC International) são:

-matéria seca: secagem

-proteína bruta: método de Kjeldahl

5 -cinza bruta: incineração

-gordura bruta: extração de éter (método de Soxhlet)

-fibra bruta: análise de Fibertec

-amido e açúcares: análise de Luff-Schoorl (polarimetria).

10 ver Official Methods of Analysis da AOAC International, 16^a edição. The Association of Official Analytical Chemists, Arlington, VA).

Em uma forma de realização preferida da invenção, a faixa de aditivos preferida do composto de glicina na ração acabada é de cerca de 0,001 a 0,5 % em peso, preferivelmente de cerca de 0,005 a 0,1 % em peso. Não existe nenhuma evidência de que o uso de maiores quantidades devam
15 causar quaisquer problemas de toxicidade nas aves domésticas tratadas; entretanto, as considerações do custo podem tornar-se significativas.

No método de acordo com a invenção, o composto de glicina é preferivelmente administrado às aves domésticas por 7 dias ou mais, preferivelmente por 14 dias ou mais, enquanto elas tenham de 10 a 35 dias de
20 idade. As aves domésticas são preferivelmente selecionadas e desenvolvidas de uma maneira tal que através do período durante o qual o composto de glicina seja administrado, a taxa de conversão da ração seja menor do que 2,50, preferivelmente menor do que 2,45 e, mais preferível, menor do que 2,40 kg de ração /kg de ganho de peso corporal, e/ou que, durante este
25 período, a taxa de crescimento das aves domésticas seja mais elevado do que 50 g/dia e, preferivelmente, mais elevado do que 60 g/dia. O composto de glicina é, assim, preferivelmente administrado às aves que estejam sob estresse metabólico, de modo que os efeitos da administração do composto de glicina sejam mais pronunciados.

Resultados experimentais

O estabelecimento das experiências descritas abaixo é para avaliar a influência da DMG sobre:

- Desempenho nas espécies modelo para aves comestíveis:
- 5 mortalidade, conversão da taxa de ração (FRC)
- Incidência da ascite: PCV, lesões de necropsia total
- Metabólitos plasmáticos: triglicerídeos (TG), ácido graxo não esterificado (NEFA)

Metodologia e materiais

- 10 Para examinar todos os efeitos associados com a suplementação da dimetilglicina nas rações de aves comestíveis, um teste foi estabelecido com frangos para assar como espécies modelo. Neste teste de abate com 64 galinhas para assar, galinhas com 14 dias de idade foram criadas por 26 dias, isto é, até a idade de 40 dias. No início do teste, as aves para assar
- 15 foram aleatoriamente divididas em 16 grupos de 4 espécimes. As aves foram alimentadas com um tipo de ração do primeiro dia em diante até o final do período do teste. O tipo de ração foi atribuído, em uma base aleatória, aos diferentes alojamentos. Os animais foram distribuídos com um anel colorido ao redor de sua perna para fins de identificação dentro de cada alojamento. A
- 20 ração de controle baseou-se em uma massa comercial de galinha assada enriquecida com 5 % de óleo de milho para aumentar o estresse oxidante na ração. Mais 1 % de celita foi misturado na ração como marcador externo para possibilitar a determinação da digestibilidade nutriente aparente. A ração tinha a seguinte composição: 87,65 % de matéria seca, 6,13 % de cinza, 18,05
- 25 % de proteína bruta, 9,13 % de gordura bruta, 4,32 % de fibra bruta e 50,01 % de outros carboidratos (incluindo 89 % de amido e 2 % de açúcar). Ele tem um valor de energia metabolizável (calculado) de cerca de 13,4 MJ/kg.

No segundo tipo de ração 167 mg de DMG foram adicionados por quilograma à mesma composição de ração, como descrito quanto à ração

de controle. Durante o período de teste inteiro, as galinhas para assar consumiram em média cerca de 25 mg de DMG por ave por dia. O alojamento das galinhas consistiu de alojamentos circulares com um teto e fundo abertos e com uma superfície total de 0,72 m². O material da cerca era de rede de arame flexível com uma altura de 1 m e labirintos de 2 x 2 cm e espessura de 2 mm. O fundo foi coberto com uma camada espessa de turfa com uma camada em cima de aparas de madeira. A ração e a água ficaram disponíveis *ad libitum* (à vontade) durante todo o tempo. A temperatura média ambiental foi mantida nos 15 °C para aumentar a ocorrência da ascite [Shlosberg, A., Zadikov, I., Bendheim, U., Handji, V., Berman, E. *Avian Pathology*, 21, 369-382 (1992)]. Um esquema convencional de luz, de 23 horas de luz : 1 hora de escuro, foi aplicado.

Cada ave foi verificada por amostras de sangue e pesada por 3 vezes, a saber: nos dias 1, 15 e 26. A concentração de hematócrito foi imediatamente determinada por meio de uma ultracentrifugação em uma subamostra de cada amostra de sangue. A seguir, as amostras de sangue foram submetidas a uma centrifugação e o plasma sangüíneo foi mantido em -20 °C. Neste plasma, as concentrações dos metabólitos plasmáticos: triglicerinas e ácido graxo livre (NEFA: ácidos graxos não esterificados) foram determinadas.

O desenvolvimento diário durante os dois períodos (entre o primeiro e o décimo quinto dia, e entre o décimo sexto e o vigésimo sexto dia) foi calculado para cada animal sobrevivente. A ingestão da ração para cada alojamento foi também medida durante ambos os períodos. A taxa de conversão de ração comercial foi calculada para cada um dos alojamentos para ambos os períodos (FCR I e FCR II) e para o período de desenvolvimento total. Esta taxa de conversão de ração comercial foi calculada pela dividindo-se o consumo total de ração pelo ganho de peso das

aves que permaneceram vivas durante a experiência inteira, incluindo também o consumo de rações das aves que haviam morrido. Para determinar apenas o efeito não terapêutico da DMG sobre a taxa de conversão da ração, a taxa de conversão da ração real das aves viventes foi também calculado mais particularmente com base no ganho de peso e na ração consumida por estas aves viventes (com base no ganho de peso das aves que morreram, a quantidade de ração consumida por estas aves foi retirada do consumo total de rações).

No início do segundo período, uma amostra de 100 g de estrume foi coletada. Os coeficientes para a metabolizabilidade aparente dos macronutrientes e a aparente retenção de nitrogênio foram calculados com base no método de marcador externo com ácido insolúvel (celita) como marcador externo.

$$\text{Metabolizabilidade aparente} = 1 - (NF / NV \times IV / IF)$$

em que: NF: percentual de nutriente examinado na amostra de fezes

NV: percentual de nutriente examinado na amostra de ração

IV: percentual do indicador na amostra de ração

IF: percentual do indicador na amostra de fezes

Para determinar os parâmetros acima, tanto as amostras de fezes quanto as de ração foram analisadas quanto à matéria seca, cinza bruta, proteína bruta, gordura bruta e fibra bruta (AOAC, 1980). Os carboidratos foram calculados da diferença entre o teor de matéria seca e o restante dos macronutrientes, determinada por meio da análise de Weende. O teor de cinzas insolúveis (celita) foi determinado de acordo com o procedimento de Atkinson *et al.* (1984).

Finalmente houve também uma autópsia em todas as galinhas. Primeiro, o peso do esqueleto foi determinado por dissecção da cabeça, das patas, evisceração, e a dedução do peso médio das penas. Em seguida, o peso

do peito, do traseiro e do músculo da coxa foram determinados. Igualmente o coração, o fígado e a gordura abdominal foram medidos. As lesões macroscópicas relacionadas com a ascite foram visualmente examinadas e descritas, como indicado por Scheele *et al.* (2003) [Scheele, C. W., Van Der Klis, J. D., Kwakernaak, C., Buys, N., Decuypere, E., *British Poultry Science*, 44(3), 484-489 (2003)], e estas foram: acúmulo de líquido no abdômen, um hidropericárdio e dilatação do lado direito do coração. Esta última foi quantificada pelo índice da ascite cardíaca (AHI), sendo a relação do peso seco do ventrículo direito para o peso seco de ambos os ventrículos após a secagem por congelamento.

Resultados

A ascite foi a causa principal de morte durante o período de teste de 26 dias. A mortalidade e a ocorrência da ascite foram substancialmente menores no grupo suplementado com a DMG (Tabelas 1 e 2). Em seguida a um acúmulo maciço de fluido no abdômen, todos estes animais apresentaram uma dilatação distinta do ventrículo direito do coração. No início da segunda fase da experiência, as galinhas alimentadas com a suplementação de DMG apresentaram uma metabolizabilidade aparente mais elevada da matéria seca. Dos coeficientes metabólicos calculados para a matéria seca e as proteínas, pode-se observar que a capacidade de metabolizar tanto a matéria seca quanto às proteínas parece ser melhorada no grupo suplementado com a DMG (Tabela 3). Do segundo período em diante, o grupo suplementado com a DMG também apresentou uma conversão da ração significativamente melhorada e também uma taxa de crescimento aumentado. A taxa de crescimento total não foi, entretanto, substancialmente afetada, de modo que a conversão melhorada da ração tem de ser explicada por um consumo menor de ração.

TABELA 1

Influência da suplementação oral da DMG sobre os indicadores do

desempenho da produção dos frangos para assar

	DGM	Controle
Mortalidade	6,25	9,38
Ascite	6,25	15,63
Metabolizabilidade aparente da matéria seca	65,05	59,59
Taxa de crescimento (g/d)		
Fase I (dias 1-15)	70	73
Fase II (dias 15-26)	87	80
Total dias (1-26)	77	76
Conversão da ração comercial		
FCR I (dias 15-15)	2,23	2,23
FCR II (dias 15-26)	2,17	2,33
FCR total (dias 1-26)	2,19	2,26
Conversão real da ração		
FCR I (dias 15-15)	2,07	2,05
FCR II (dias 15-26)	2,13	2,33
FCR total (dias 1-26)	2,09	2,16

TABELA 2

Índice da ascite cardíaca para os corações examinados por autópsia das aves

	DGM	Controle	Influência da DMG %
AHI, todos os animais	0,242	0,294	- 17,5
AHI, animais sobreviventes	0,241	0,299	- 19,2

TABELA 3

5 Coeficientes metabólicos tanto para a matéria seca quanto para as proteínas

Poultry Science 39, 203-215 (1998)] foi significativamente aumentada pela configuração do teste. Os inventores poderiam claramente mostrar que havia uma diferença significativa na ocorrência de ascite respectivamente no grupo suplementado com a DMG e no grupo de controle dos animais. Em
5 consequência poder-se-ia concluir que a DMG tem um efeito protetor sobre a patogênese da ascite. Este efeito foi também confirmado nos valores aumentados do hematócrito para o grupo de animais suprido com DMG. A prova direta do efeito positivo da DMG sobre a condição da ascite foi observada durante os testes de autópsia sobre o coração das galinhas. Para
10 todos os animais, o AHI (Índice da Ascite Cardíaca) foi calculado como a razão do peso seco do ventrículo direito do coração para o peso seco de ambos os ventrículos do coração. Este parâmetro dá uma indicação clara sobre a ocorrência da hipertrofia do lado direito do coração (sintoma da síndrome da ascite). Valores do AHI significativamente mais elevados foram
15 encontrados para o grupo de galinhas que não haviam sido suplementadas com DMG.

Não apenas foi a síndrome da ascite positivamente influenciada pela DMG, mas foi ainda observado que a suplementação da DMG levou a uma taxa reduzido de conversão da ração, especialmente
20 durante o segundo período de crescimento. A taxa de conversão comercial da ração, que incluiu o efeito terapêutico da DMG sobre a ascite e o qual é muito importante de um ponto de vista prático, foi claramente melhorado. Entretanto, também a taxa real de conversão da ração, calculado apenas com base no ganho de peso e na ração consumida pelas aves que permaneceram
25 vivas, foi claramente melhorado. (A mesma taxa real de conversão da ração pode também ser calculada com base no ganho de peso total de todos os animais, incluindo as aves que morreram durante o teste). Isto prova que a DMG tem também um efeito não terapêutico sobre a taxa de conversão da ração. Este efeito não terapêutico foi além disso ligado a um aumento da

matéria seca e da metabolizabilidade protéica quanto às galinhas alimentadas com a dieta suplementada com DMG.

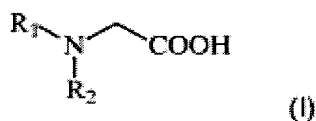
5 No painel sangüíneo dos animais, diferenças substanciais na concentração dos triglicerídeos e diferenças significativas na concentração dos ácidos graxos livres (NEFA) foram detectadas. A redução dos ácidos graxos livres, com o grupo suplementado com DMG, pode ser explicada ou por uma extração aumentada destes produtos do sangue ou pelo fato de que menos NEFA foram mobilizados das reservas de gorduras dos animais. Tendo em vista que a DMG também dá origem a um aumento na metabolizabilidade
10 aparente da ração, é muito provável que os valores reduzidos para os NEFA tenham sido devidos ao fato de que existiam menos NEFA mobilizados das reservas de gordura das galinhas. Esta conclusão pode ser ainda apoiada pelos altos níveis de triglicerídeos detectados nas amostras de sangue do grupo suplementado com DMG. Isto leva à conclusão de que a DMG pode ser
15 importante como apoio para o metabolismo da energia e para a redução do estresse metabólico.

Em suma, foi observado que a suplementação de 0,001 a 0,5 % em peso (com base na ração) do composto de glicina, mais particularmente da DMG ou de seus sais, tem um efeito benéfico sobre uma doença nas aves denominada ascite. A suplementação de DMG leva a um aumento do nível de
20 hematócritos, de modo que o organismo da ave possa conduzir-se mais eficazmente com suprimento limitado de oxigênio aos tecidos. Além disso, a DMG também desempenha um papel na redução do teor de ácido graxo livre na corrente sangüínea, o que pode levar, por causa da presença de ligações
25 insaturadas na estrutura molecular, ao estresse oxidante, levando à morte do animal. Esta propriedade é importante na tecnologia moderna de formulação de rações, que usa mais e mais gorduras vegetais para suplementar a ração. Além disso, a DMG tem uma influência distinta tanto sobre a conversão da ração comercial quanto da ração real, um parâmetro econômico importante na

criação de aves em geral. Esta conversão de ração é diretamente ligada ao efeito que uma suplementação de DMG tem sobre a metabolizabilidade aparente tanto da matéria seca quando das proteínas. Em geral, observou-se que a DMG tem uma influência positiva sobre a ocorrência da ascite nas aves e no metabolismo da energia das aves.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para o tratamento não terapêutico das aves domésticas com a finalidade de reduzir a taxa de conversão da ração usada para o desenvolvimento das referidas aves domésticas, caracterizado pelo fato de que o tratamento compreende administrar oralmente pelo menos um composto de glicina à ave doméstica, composto de glicina este que corresponde à seguinte fórmula (I) ou a um sal do mesmo:



em que R_1 e R_2 são independentemente uma alquila, uma alquenila ou um radical hidroxialquila contendo 1 a 18, preferivelmente 1 a 6, átomos de carbono ou em que R_1 e R_2 formem conjuntamente com o átomo de N, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é selecionado do grupo consistindo de N,N-dimetilglicina (DMG), N,N-diethylglicina, N,N-diethylglicina, N,N-dipropilglicina, N,N-diisopropilglicina, ou mistura ou seus sais, o composto de glicina sendo preferivelmente DMG ou um sal do mesmo.

3. Método de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é administrado através da água de beber da ave doméstica.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é administrado através da referida ração.

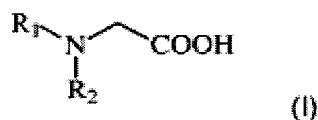
5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que as aves domésticas compreendem galinhas a serem grelhadas.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é administrado

durante um período às aves domésticas que são selecionadas e desenvolvidas de uma maneira tal que durante o referido período a taxa real de conversão da ração seja menor do que 2,50, preferivelmente menor do que 2,45, e mais preferível menor do que 2,40 kg de ração /quilograma de ganho de peso corporal, e/ou de uma maneira tal que durante o referido período a taxa de crescimento das aves domésticas seja mais elevado do que 50 g/dia, e preferivelmente mais elevado do que 60 g/dia.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o seu composto de glicina é administrado em uma quantidade entre 0,001 e 0,5 % em peso da referida ração, preferivelmente em uma quantidade entre 0,005 e 0,1 % em peso da referida ração.

8. Ração para aves domésticas, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos 0,001 % em peso, preferivelmente pelo menos 0,005 % em peso, de um composto de glicina, composto de glicina este que corresponde à seguinte fórmula (I) ou a um sal do mesmo:



em que R_1 e R_2 são independentemente uma alquila, uma alquenila ou um radical hidroxialquila contendo 1 a 18, preferivelmente 1 a 6, átomos de carbono ou em que R_1 e R_2 formam conjuntamente com o átomo de N, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros.

9. Ração de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o composto de glicina é selecionado do grupo consistindo de N,N-dimetilglicina (DMG), N,N-dietilglicina, N,N-dietanolglicina, N,N-dipropilglicina, N,N-diisopropilglicina, ou misturas ou seus sais, o composto de glicina sendo preferivelmente DMG ou um sal do mesmo.

10. Ração de acordo com as reivindicações 8 ou 9, caracterizada pelo fato de que compreende referido composto de glicina em

uma quantidade entre 0,001 e 0,5 % em peso, preferivelmente em uma quantidade entre 0,005 e 0,1 % em peso.

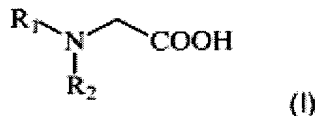
11. Ração de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizada pelo fato de que tem um valor de energia metabolizável de pelo menos 11,5 MJ/kg, e preferivelmente de pelo menos 12,0 MJ/kg, o valor da energia da ração sendo preferivelmente menor do que 14 MJ/kg, mais preferível menor do que 13,5 MJ/kg.

12. Ração de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, caracterizada pelo fato de que tem um teor de proteína bruta de pelo menos 18,5 % em peso, um teor de gordura bruta de pelo menos 4 % em peso, um teor de amido de pelo menos 30 % em peso, e/ou um teor de fibras brutas de menos do que 5 % em peso.

13. Ração de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizada pelo fato de que tem um teor de ácidos graxos não saturados de pelo menos 3 % em peso, preferivelmente de pelo menos 4 % em peso, e mais preferível de pelo menos 5 % em peso.

14. Ração de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 13, caracterizada pelo fato de que tem um teor de umidade de menos do que 15 % em peso, preferivelmente de menos do que 14 % em peso.

15. Uso de um composto de glicina e/ou de um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para reduzir a incidência da ascite nas aves domésticas, o composto de glicina correspondendo à seguinte fórmula (I) ou a um sal do mesmo:



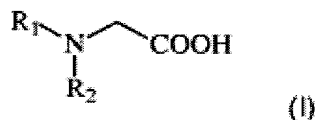
em que R_1 e R_2 são independentemente uma alquila, uma alquenila ou um radical hidroxialquila contendo 1 a 18, preferivelmente 1 a 6, átomos de carbono ou em que R_1 e R_2 formam conjuntamente com o átomo de N, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é selecionado do grupo consistindo de N,N-dimetilglicina (DMG), N,N-dietilglicina, N,N-dietanolglicina, N,N-dipropilglicina, N,N-diisopropilglicina, ou misturas ou seus sais, o composto de glicina sendo preferivelmente DMG ou um sal do mesmo.

17. Uso de acordo com as reivindicações 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é adicionado à ração das aves domésticas, a ração resultante compreendendo referido composto de glicina em uma quantidade entre 0,001 e 0,5 % em peso, preferivelmente em uma quantidade entre 0,005 e 0,1 % em peso.

18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é administrado durante um período às aves domésticas, que são selecionadas e desenvolvidas de uma maneira tal que, durante o referido período, a taxa real de conversão da ração seja menor do que 2,50, preferivelmente menor do que 2,45 e, mais preferível, menor do que 2,40 kg de ração/quilograma de ganho de peso corporal, e/ou de uma maneira tal que, durante o referido período, a taxa de crescimento das aves domésticas seja mais elevado do que 50 g/dia e, preferivelmente, mais elevado do que 60 g/dia.

19. Método para reduzir a incidência da ascite nas aves domésticas, caracterizado pelo fato de que compreende a administração oral de um composto de glicina às aves domésticas, composto de glicina este que corresponde à seguinte fórmula (I) ou a um sal do mesmo:



em que R_1 e R_2 são independentemente uma alquila, uma alquenila ou um radical hidroxialquila contendo 1 a 18, preferivelmente 1 a 6, átomos de carbono ou em que R_1 e R_2 formam conjuntamente com o átomo de N, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é selecionado do grupo consistindo de N,N-dimetilglicina (DMG), N,N-dietilglicina, N,N-dietanolglicina, N,N-dipropilglicina, N,N-diisopropilglicina, ou mistura ou seus sais, o composto de glicina sendo preferivelmente DMG ou um sal do mesmo.

21. Método de acordo com as reivindicações 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é administrado através da água de beber das aves domésticas.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é administrado através da referida ração.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 22, caracterizado pelo fato de que as aves domésticas compreendem galinhas a serem grelhadas.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é administrado em uma quantidade entre 0,001 e 0,5 % em peso da referida ração, preferivelmente em uma quantidade entre 0,005 e 0,1 % em peso da referida ração.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 24, caracterizado pelo fato de que o composto de glicina é administrado durante um período às referidas aves domésticas que são selecionadas e desenvolvidas de uma maneira tal que, durante o referido período, a taxa real de conversão da ração seja menor do que 2,50, preferivelmente menor do que 2,45, e o mais preferível menor do que 2,40 kg de ração /quilograma de ganho de peso corporal, e/ou de uma maneira tal que, durante o referido período, a taxa de crescimento das aves domésticas seja mais elevado do que 50 g/dia e, preferivelmente, mais elevado do que 60 g/dia.

RESUMO

“MÉTODO PARA O TRATAMENTO NÃO TERAPÊUTICO DAS AVES DOMÉSTICAS, RAÇÃO PARA AVES DOMÉSTICAS, USO DE UM COMPOSTO DE GLICINA E/OU DE UM SAL DO MESMO, E, MÉTODO PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DA ASCITE NAS AVES DOMÉSTICAS”

A invenção diz respeito a um método para o tratamento não terapêutico das aves domésticas, com a finalidade de reduzir a taxa de conversão da ração usada para desenvolver as aves domésticas. O tratamento compreende administrar oralmente pelo menos um composto de glicina às aves domésticas, composto de glicina este que corresponda à seguinte fórmula (I)



ou a um sal do mesmo, em que R_1 e R_2 são independentemente uma alquila, uma alquenila ou um radical hidroxialquila contendo 1 a 18, preferivelmente 1 a 6, átomos de carbono, ou em que R_1 e R_2 formam, juntamente com o átomo de N, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros. O composto de glicina é de preferência N,N-dimetilglicina (DMG). A invenção também diz respeito ao uso terapêutico e médico desse composto de glicina para reduzir a incidência de ascite, e a uma ração para aves domésticas contendo uma quantidade desse composto de glicina.