

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 597**

51 Int. Cl.:

A23K 20/142 (2006.01)

A23K 40/35 (2006.01)

A23K 50/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2021** **PCT/EP2021/080471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2022** **WO22096487**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2021** **E 21798059 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 4240174**

54 Título: **Composiciones recubiertas de principios biológicamente activos para administración por vía oral a rumiantes**

30 Prioridad:

09.11.2020 EP 20206358

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

04.12.2024

73 Titular/es:

EVONIK OPERATIONS GMBH (100.0%)
Rellinghauser Straße 1-11
45128 Essen, DE

72 Inventor/es:

JACKSON, BARRY;
PARYS, CLAUDIA;
RABE, CHRISTIAN;
BORCHERS, GEORG;
GOTTSTEIN, THOMAS;
HEIMBECK, WINFRIED y
KÖRFER, MARTIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 991 597 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones recubiertas de principios biológicamente activos para administración por vía oral a rumiantes

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición para alimentar a un rumiante, comprendiendo la composición un principio biológicamente activo y un recubrimiento que encapsula el principio biológicamente activo, un método para su preparación, un pienso que comprende la composición según la presente invención y una composición o el pienso mezclado según la presente invención para su uso en suplementar la dieta de un rumiante con un principio biológicamente activo.

Antecedentes de la invención

10 Los animales rumiantes son mamíferos del suborden *Rumiantia* que incluyen ganado vacuno, ovejas y cabras. Tienen un estómago dividido en cuatro compartimentos morfológicamente distintos: el rumen, el retículo, el omaso y el abomaso. El rumen y el retículo derivan de la porción terminal del esófago, y el omaso y el abomaso se consideran un estómago genuino. Las bacterias presentes en el rumen permiten a los rumiantes digerir materiales celulósicos, tales como pasto, para generar energía en forma de ácidos grasos volátiles, pero también atacan y
15 degradan parcialmente otros nutrientes como el almidón, el azúcar y la proteína. La digestión convencional ocurre en el abomaso, algunas veces llamado el estómago verdadero.

El rumen, que es esencialmente un fermentador continuo, contiene una variedad de microorganismos, que atacan y degradan gran parte de los piensos consumidos por un rumiante como parte de su ciclo de vida normal. Parte del material proteínico ingerido es degradado en el rumen por la acción enzimática de algunos microorganismos, otros
20 degradan los hidratos de carbono como el almidón y el azúcar, además de las bacterias mencionadas anteriormente que pueden degradar incluso la celulosa. Una corriente de nutrientes ingeridos pasa del rumen al omaso, junto con células microbianas. La función del omaso es separar líquidos y sólidos. Gran parte del líquido vuelve a entrar en el rumen mientras que el resto del material entra en el abomaso. La digestión y la absorción avanzan entonces en el abomaso de un modo similar al encontrado en monogástricos. Las enzimas secretadas en la luz del abomaso
25 digieren gran parte del material, que incluyen las células microbianas. Las células microbianas digeridas proporcionan proteínas y aminoácidos al rumiante.

La acción microbiana del rumen tiene la gran ventaja de ser capaz de convertir gran parte de los componentes del pienso, que no tienen valor nutritivo directo para el hospedador, en productos, que pueden ser asimilados y
30 utilizados por el hospedador. Por ejemplo, la celulosa se puede convertir en una mezcla de ácidos grasos volátiles, que pueden servir de fuente de energía al hospedador.

Desafortunadamente, esta acción microbiana también presenta ciertas desventajas. Por ejemplo, las proteínas son degradadas por los microorganismos del rumen en péptidos y aminoácidos, e incluso se convierten además en dióxido de carbono, ácidos grasos volátiles y amoníaco. A partir de estos compuestos, los microbios pueden
35 resintetizar proteína microbiana que normalmente tiene un mayor valor nutritivo que la proteína del pienso. Este proceso requiere energía, proporcionada por la degradación de hidratos de carbono.

Todas las proteínas presentes en los animales están constituidas por combinaciones de 20 aminoácidos diferentes. Entre estas, los diez aminoácidos esenciales no son sintetizados suficientemente en el cuerpo del animal, y el animal debe tomarlos. Estos diez aminoácidos también se denominan aminoácidos esenciales. Cuando los aminoácidos
40 esenciales están ausentes en las proteínas digeribles de la dieta del rumiante, la salud del rumiante, la producción de leche producción, etc., todos se ven afectados negativamente.

Por lo tanto, es práctica común en la producción de rumiantes suministrar principios biológicamente activos en la dieta diaria de los animales para mejorar sus condiciones de salud y su rendimiento productivo. Los principios activos de interés incluyen aminoácidos, vitaminas, enzimas, nutrientes, tales como proteína e hidratos de carbono, microorganismos probióticos, alimentos prebióticos, sales minerales, colina, ácido guanidinoacético, etc. Algunos de
45 estos ingredientes ya están presentes en los alimentos usados para alimentar a los animales. Algunas veces, la cantidad de principios activos esenciales presentes en la dieta puede ser insuficiente o inadecuada para hacer frente a estados de deficiencia o situaciones de elevada productividad. Por lo tanto, es conveniente formular o suplementar cuidadosamente la dieta diaria de los animales rumiantes para abordar estas preocupaciones.

Sin embargo, cuando principios fisiológicamente activos tales como los aminoácidos se alimentan por vía oral, una
50 parte sustancial del ingrediente es descompuesto por microorganismos en el rumen. Esto dificulta o incluso hace imposible que el animal utilice eficazmente todo o cantidades relevantes de los aminoácidos administrados contenidos en el pienso. Por consiguiente, aminoácidos suplementarios son destruidos o convertidos y así no están disponibles para el crecimiento de los animales y la producción animal en general. Sin embargo, la producción animal está limitada por el suministro de aminoácidos individuales que deben escapar intactos del rumen o eludirlo y
55 llegar al tubo gastrointestinal inferior del animal, donde pueden ser absorbidos y llegar a estar disponibles para la producción de animales. Por consiguiente, es importante que los principios biológicamente activos pasen a través

del rumen sin descomposición por microorganismos para permitir que los principios biológicamente activos sean digeridos y absorbidos eficazmente en el abomaso y el tubo digestivo posterior.

Se diseñaron numerosas metodologías para aumentar la cantidad de un nutriente que pasa a través del rumen sin ser degradado por la microflora del rumen, suministrando así una mayor porción de ese nutriente al tubo gastrointestinal inferior, que incluye tratamiento térmico y químico, encapsulación y recubrimiento, uso de análogos de aminoácidos, y compuestos poliméricos de aminoácidos.

Ejemplos de productos recubiertos protegidos del rumen son gránulos o pellas de, por ejemplo, metionina, recubierta con polímeros, tales como etilcelulosa (documento de patente EP 0 495 349) o copolímeros de vinilpiridina-estireno (documentos de patente US 4.877.621 y US 4.876.097).

Los productos descritos en el documento de patente EP 0 495 349 comprenden una partícula moldeada de metionina y sustancias auxiliares que están recubiertas con una cubierta protectora de etilcelulosa, preferentemente en una aplicación bicapa con una sustancia auxiliar inorgánica o carga (por ejemplo, silicato de sodio y aluminio).

Los productos descritos en los documentos de patente US 4.877.621 y en US 4.876.097, respectivamente, se basan en el recubrimiento de gránulos que comprenden aminoácidos y tienen diámetros de 0,1 a aprox. 5 mm, formándose una cubierta protectora sensible al pH. Puesto que la intención es producir propiedades de liberación dependientes del pH, un copolímero de 2-vinilpiridina y estireno se usa siempre aquí como un constituyente esencial, y en el documento de patente US 4.876.097 adicionalmente componentes adicionales, tales como, por ejemplo, zeína, celulosa, aceto-butarato, poli(acetato de vinilo), quitosano, etilcelulosa y sustancias auxiliares adicionales, que incluyen diversos disolventes, que conducen a una cubierta protectora complicada que comprende varios componentes. Las propiedades de liberación muestran de hecho resultados completamente buenos, pero se logran a costa de una elevada complejidad.

El documento de patente US 5.080.917 desvela un agente de recubrimiento para retrasar la liberación de una sustancia fisiológicamente activa a administrar por vía oral a los rumiantes, comprendiendo dicho recubrimiento un compuesto soluble en agua, sintético y de elevado peso molecular veterinariamente aceptable y etil celulosa, siendo dicho agente de recubrimiento estable en el primer estómago o rumen de los rumiantes y capaz de ser disgregado eficazmente para la posterior absorción en el 4.º estómago de los rumiantes, caracterizado por que dicho agente de recubrimiento comprende además al menos una sustancia que es miscible con tanto dicho compuesto de elevado peso molecular como etilcelulosa y es insoluble en agua.

El documento de patente EP 0 614 615 se refiere a un aditivo para piensos de una composición protectora del rumen que comprende una sustancia biológicamente activa y una cubierta protectora y además también tiene una cubierta protectora resistente a la sedimentación de polímeros naturales o sintéticos. Polímeros que son adecuados para esta cubierta protectora resistente a la sedimentación tienen un módulo de elasticidad a 30 °C de entre 10^8 y 10^{11} dinas/cm² y una temperatura de transición vítrea de entre 50 °C y 150 °C.

La solicitud de patente europea EP 1 360 904 A1 desvela formulaciones recubiertas de compuesto activo que tienen diámetros de partículas inferiores a 1000 µm. Dicha formulación proporciona buenas tasas de protección del rumen y permite una distribución estable y homogénea de la misma en mezclas de pienso. Por otra parte, gránulos o pellas con mayores tamaños de partículas (tamaño de partículas promedio de aprox. 1 - 2 mm) y una estrecha distribución del tamaño de partículas permiten una cantidad de recubrimiento reducida y una distribución más uniforme del agente de recubrimiento y, por tanto, mejores propiedades de administración y liberación.

Los recubrimientos de polímero anteriores han demostrado ser particularmente eficaces para la protección del rumen. Sin embargo, una protección eficaz se correlaciona con un elevado consumo de materiales formadores de película o composiciones de recubrimiento caros. Además, los productos y métodos de fabricación correspondientes conocidos son frecuentemente poco satisfactorios en términos de complejidad de la composición química y/o del método de producción.

Las composiciones recubiertas también se conocen en el campo de los productos farmacéuticos o suplementos alimenticios para seres humanos.

Sin embargo, los requisitos del material de recubrimiento aplicado en productos farmacéuticos o suplementos alimenticios para seres humanos son completamente diferentes de los requisitos para el material de recubrimiento aplicado a aditivos para el pienso para rumiantes: El tubo digestivo de seres humanos y rumiantes se diferencia significativamente especialmente con respecto a tiempos de residencia, así como entornos biológicos y químicos (composición bacteriana, pH). En seres humanos, el tiempo de residencia en el estómago es entre 0,5 h y 3 h y en el intestino delgado entre 7 h y 9 h. Por consiguiente, una semivida apropiada usada para aplicar los métodos de liberación sostenida en seres humanos es normalmente de tres a cuatro horas. En rumiantes, parte del pienso está todavía en el rumen después de 6 h a 8 h. Por consiguiente, tasas de protección del rumen (RPR) de $\geq 70\%$ después de 6 h a 8 h son particularmente deseables. Además, se pueden considerar diferentes niveles de pH en el tubo digestivo humano y de los rumiantes y la aplicación de principios activos. Los productos farmacéuticos humanos típicos se protegen precisamente contra el pH, que es ácido en el estómago, cuya liberación tiene lugar en el intestino delgado a un pH por encima de neutro. En caso de un rumiante, la protección es contra la degradación

microbiana en los estómagos anteriores, donde el pH es próximo a neutro. La liberación puede tener lugar en las siguientes partes del tubo gastrodigestivo que empieza con un entorno ácido en el abomaso.

Además, se tiene que considerar la actividad ruminal. La actividad ruminal es el término usado para describir una secuencia de movimientos de los tres estómagos delanteros de los rumiantes. Sirve para mezclar y transportar el pienso ingerido y principalmente está controlada por el sistema nervioso parasimpático. Un ciclo de actividad ruminal empieza con una contracción doble del retículo. En la primera contracción del retículo, su abertura está todavía cerrada, el retículo reduce su volumen a la mitad de su valor inicial. La segunda contracción conduce a una contracción casi completa. El orificio retículo-omasal está abierto, y pequeños componentes del pienso se transportan al omaso junto con líquidos. Inmediatamente después de la segunda contracción del retículo, ocurre la onda de contracción de la parte delantera de la bolsa ruminal superior. Esto transporta el pienso adicionalmente hacia la siguiente sección del tubo digestivo. Entonces, la bolsa ruminal (superior) y luego la ventral (inferior) se contrae dos veces. Una carga mecánica comparable no está presente en seres humanos. Por consiguiente, un recubrimiento protector del rumen debe ser lo suficientemente estable para resistir a la actividad ruminal descrita.

En vista de lo anterior, quedaba pendiente la necesidad de proporcionar nuevos recubrimientos para encapsular compuestos biológicamente activos para ser alimentados a un rumiante que pudieran ser aplicados fácilmente a un núcleo de compuesto activo y que proporcionara protección mejorada del rumen y propiedades/cinética de liberación mientras se requiriera solo una pequeña cantidad de recubrimiento o material formador de película.

Sumario de la invención

Los inventores han descubierto inesperadamente una composición de recubrimiento que comprende o que consiste en un agente formador de película, que es etilcelulosa, combinado con un aditivo, seleccionado de éster acético de monoglicéridos y citrato de trietilo (TEC), que proporciona calidad de recubrimiento mejorada en términos de protección del rumen y propiedades de liberación frente a las composiciones de recubrimiento del estado de la técnica. Dicho recubrimiento puede aplicarse fácilmente a un núcleo de compuesto activo por técnicas de recubrimiento comunes. Además, se descubrió sorprendentemente que usando la composición específica de agente formador de película y aditivo, podía reducirse significativamente la cantidad requerida del agente formador de película caro.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención una composición recubierta para alimentar a un rumiante, la composición para alimentar a un rumiante, comprendiendo la composición:

A) un núcleo que comprende o que consiste en un principio biológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en i) aminoácidos, N-acilaminoácidos, N-guanilaminoácidos y/o sales de los mismos y/o sal de calcio de ácido 2-hidroxi-4-(metil)butírico, ii) proteínas, iii) péptidos, iv) hidratos de carbono, v) vitaminas, por ejemplo, vitamina A, acetato de vitamina A, palmitato de vitamina A, vitamina B, tiamina, clorhidrato de tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, amida de ácido nicotínico, pantotenato de calcio, pantotenato de colina, clorhidrato de piridoxina, cloruro de colina, ciano-cobalamina, biotina, ácido fólico, ácido p-aminobenzoico, vitamina D2, vitamina D3 y vitamina E, vi) microorganismos probióticos, vii) alimentos prebióticos, viii) colina y sales de los mismos, ix) ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y sales de los mismos, y x) cualquier combinación de los componentes i) a ix) anteriores; y

B) un recubrimiento que encapsula dicho núcleo,

constituyendo el recubrimiento del 1 al 15 % del peso total de la composición recubierta,

y que comprende o que consiste en del 85 al 95 % p/p de un agente formador de película y del 5 al 15 % p/p de un aditivo, en donde

el agente formador de película es etilcelulosa; y

el aditivo se selecciona de un éster acético de monoglicéridos y citrato de trietilo (TEC).

La composición según la presente invención permite una cinética de liberación particularmente ventajosa para rumiantes, es decir, RPR $\geq$ 70 % después de 6 h a 8 h. En vista de dicha liberación fuertemente retardada y la estabilidad asociada de la composición en presencia de bacterias y en un entorno ácido durante un periodo relativamente largo de tiempo, y también en vista de la estabilidad mecánica requerida (debido a actividad motora del rumen), cabría esperar que se requiriera una cantidad particularmente grande de material de recubrimiento. Sorprendentemente, lo opuesto es el caso y una cantidad de recubrimiento del 1 al 15 % del peso total de la composición recubierta es suficiente para la protección eficaz, y al mismo tiempo previene la sobreprotección.

Además, la presente invención proporciona un método de preparación de la composición recubierta anteriormente, comprendiendo el método las siguientes etapas:

a) proporcionar partículas de núcleo que contienen o que consisten en un principio biológicamente activo en una recubridora de lecho fluidizado,

b) proporcionar una mezcla de recubrimiento que comprende un disolvente, el agente formador de película y el aditivo,

c) calentar las partículas de la etapa a) hasta una temperatura en el intervalo de 40 °C a 90 °C,

5 d) aplicar la mezcla de la etapa b) sobre las partículas calentadas de la etapa c) mediante las boquillas de pulverización de la recubridora de lecho fluidizado dando un producto recubierto,

e) secar el producto recubierto obtenido en la etapa d), y

f) enfriar la composición obtenida en la etapa e) o permitir que la composición obtenida en la etapa e) se enfríe.

10 Finalmente, la presente invención proporciona un pienso que comprende la composición según la presente invención y una composición o el pienso mezclado según la presente invención para su uso en suplementar la dieta de un rumiante con un principio biológicamente activo.

Descripción detallada de la invención

15 En el contexto de la presente invención, el término "principio biológicamente activo" se usa para indicar cualquier compuesto que tenga actividad funcional o nutritiva para un sistema biológico, tal como el organismo de un animal, en particular de un rumiante, por ejemplo ganado vacuno, ovejas o cabras. Normalmente, un principio biológicamente activo presenta baja estabilidad y así una eficacia biológica reducida o incluso perdida cuando se expone a condiciones desfavorables, por ejemplo, humedad, temperatura elevada, oxígeno y pH ácido y/o básico. Cuando el principio biológicamente activo se expone a dichas condiciones, puede, por ejemplo, descomponerse, disociarse, desactivarse y/o perder la viabilidad.

20 Por lo tanto, el término "principio biológicamente activo" se refiere a, por ejemplo, i) aminoácidos, tales como lisina, metionina, triptófano, arginina, histidina, isoleucina, leucina, fenilalanina, valina y treonina, N-acilaminoácidos, por ejemplo, N-acilmetionina, y N-guanilaminoácidos, por ejemplo, N-guanilglicina también conocida como ácido guanidinoacético, y/o sales del mismo, tal como sulfato de lisina, clorhidrato de lisina, y las sales de lisina con ácidos grasos poliinsaturados, y/o la sal de calcio de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico, también conocida como la sal de calcio del hidroxianálogo de metionina (MHA de calcio), ii) proteínas, tales como caseína, proteínas del maíz y proteínas de la patata, iii) péptidos, tales como oligopolipéptidos, por ejemplo, metionil-metionina (Met-Met) y/o polipéptidos, iv) hidratos de carbono, tales como almidón, azúcar de caña y glucosa, v) vitaminas, por ejemplo, vitamina A, acetato de vitamina A, palmitato de vitamina A, vitamina B, tiamina, clorhidrato de tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, amida de ácido nicotínico, pantotenato de calcio, pantotenato de colina, clorhidrato de piridoxina, cloruro de colina, ciano-cobalamina, biotina, ácido fólico, ácido p-aminobenzoico, vitamina D2, vitamina D3 y 30 vitamina E, vi) microorganismos probióticos, vii) alimentos prebióticos, viii) colina, y ix) ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), tales como ácidos grasos omega-3, por ejemplo, ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) y sales de los mismos.

35 Preferentemente, el principio biológicamente activo de la composición según la presente invención es un aminoácido, tal como lisina, metionina, triptófano, arginina, histidina, isoleucina, leucina, fenilalanina, valina y treonina, un N-acilaminoácido, por ejemplo N-acilmetionina, y un N-guanilaminoácido, por ejemplo N-guanilglicina también conocido como ácido guanidinoacético, y/o una sal del mismo, tal como sulfato de lisina, clorhidrato de lisina y las sales de lisina con ácidos grasos poliinsaturados, y/o sal de calcio de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico, también conocida como la sal de calcio de hidroxianálogo de metionina (MHA de calcio) o un péptido, tal como un oligopolipéptido, por ejemplo, metionil-metionina (Met-Met) y/o polipéptidos. En particular, el principio biológicamente 40 activo de la composición según la presente invención es lisina, metionina, ácido guanidinoacético, metionil-metionina (Met-Met) y/o una sal de los mismos.

45 Preferentemente, el núcleo de la composición según la presente invención consiste en el propio principio biológicamente activo. De esta forma, la carga de la composición según la presente invención con el principio biológicamente activo puede aumentarse adicionalmente. Sin embargo, puede haber todavía casos en los que el núcleo no solo consista en el principio biológicamente activo en sí. Este es el caso, por ejemplo, cuando aditivos adicionales sean necesarios para proporcionar granulados o partículas esféricas del principio biológicamente activo o cuando el principio biológicamente activo en forma pura solo sea poco soluble en agua y, por lo tanto, se convierta en su sal de adición de ácido, tal como clorhidrato de lisina o hidrosulfato de lisina.

50 Ventajosamente, el recubrimiento constituye del 2 al 8 % del peso total de la composición recubierta y/o el recubrimiento comprende o consiste en del 86 al 93 % p/p del agente formador de película y del 7 al 14 % p/p del aditivo.

Desviaciones de cualquier valor específico, en particular valores de porcentajes en peso, mencionados explícitamente en el presente documento, también están englobados por la presente invención, a condición de que también conduzcan a los efectos logrados por la presente invención.

En el contexto de la presente invención, los términos "aditivo" y "plastificante" se usan indistintamente y tienen los mismos significados. Los términos "aditivo" y "plastificante" se refieren a compuestos biocompatibles que tienen la capacidad de aumentar la plasticidad del agente formador de película. Los plastificantes logran mediante interacción física con un polímero una reducción en la temperatura de transición vítrea y promueven la formación de película, dependiendo de la cantidad añadida. Sustancias adecuadas tienen normalmente un peso molecular de entre 100 y 20.000 y comprenden uno o más grupos hidrófilos en la molécula, por ejemplo, grupos hidroxilo, éster o amino.

El aditivo puede comprender uno o más de los aditivos indicados anteriormente.

Sin embargo, en una realización específica según la presente invención, el recubrimiento comprende un único aditivo.

Preferentemente, el aditivo es citrato de trietilo (TEC).

En una realización específica según la presente invención, el principio biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en aminoácidos, N-acilaminoácidos, N-guanilaminoácidos, sales de aminoácidos y/o sal de calcio de ácido 2-hidroxi-4-(metil)butírico; el agente formador de película es etilcelulosa (EC) y el aditivo es citrato de trietilo (TEC).

Como se indica anteriormente, el recubrimiento según la presente invención comprende o consiste en un agente formador de película y un aditivo. El recubrimiento comprende o consiste en del 85 al 95 % p/p, en particular del 86 al 93 % p/p del agente formador de película, y entre 5 y 15 % en peso, en particular entre 7 y 14 % en peso del aditivo, cada uno basado en el peso total del recubrimiento. El recubrimiento en conjunto constituye del 1 al 15 %, en particular del 2 al 8 % del peso total de la composición recubierta.

En una realización específica según la presente invención, el agente formador de película es etilcelulosa, y el aditivo es citrato de trietilo. Preferentemente, la etilcelulosa está presente en una cantidad del 85 al 95 % p/p, en particular 86 al 93 % p/p; y citrato de trietilo está presente en una cantidad de entre 5 y 15 % en peso, en particular entre 7 y 14 % en peso, cada uno basado en el peso total del recubrimiento. El recubrimiento en conjunto constituye del 1 al 5 %, en particular del 2 al 8 % del peso total de la composición recubierta.

El recubrimiento en la composición según la presente invención no está sujeto a limitación referente al número de capas. Puede ser conveniente aplicar más de una, por ejemplo dos, tres o múltiples capas de un recubrimiento como se enseña en el presente documento para prevenir o disimular defectos, por ejemplo fisuras, y poros, formados en el recubrimiento durante la preparación de los productos. Además, un impacto mecánico sobre los productos según la presente invención durante su manipulación adicional puede conducir a microfisuras o fisuras en la capa externa. Sin embargo, un solapamiento de las dos o más capas reduce significativamente o incluso evita el peligro de una posible fuga del principio biológicamente activo durante el tiempo de residencia de los productos según la presente invención en el rumen. Por lo tanto, la presencia de dos o más capas en el recubrimiento de los productos según la presente invención también puede contribuir a un elevado rendimiento de la fracción protegida del rumen del principio biológicamente activo. En una realización, cada una de las dos o más capas de recubrimiento tiene una composición diferente, a condición de que el recubrimiento como tal, que comprende las dos o más capas, comprenda las cantidades de agente formador de película y aditivo según la presente invención.

En una realización específica según la presente invención, el recubrimiento es un recubrimiento de una capa.

El núcleo en la composición según la presente invención no está sujeto a limitación referente a su forma. Por ejemplo, el núcleo puede tener una forma cilíndrica o esférica. Preferentemente, las partículas del núcleo tienen una forma uniforme y una superficie lisa. Además, es ventajosa una estrecha distribución del tamaño de partículas de las partículas del núcleo.

Dependiendo del número de capas de recubrimiento aplicadas sobre el núcleo o partícula que comprende o que consiste en el principio biológicamente activo, el tamaño de partículas de las composiciones puede variar para obtener un tamaño de partículas dado o deseado del producto final. Se prefiere que el tamaño de las composiciones según la presente invención sea tal que no sean regurgitadas o vomitadas por un rumiante tras la ingestión.

Por lo tanto, el tamaño de partículas promedio de las composiciones según la presente invención puede estar en el intervalo de aprox. 1 mm a aprox. 6 mm, aprox. 1,2 mm a aprox. 5 mm, aprox. 1,2 mm a aprox. 4 mm, aprox. 1,4 mm a aprox. 3 mm, aprox. 1,2 mm a aprox. 2,8 mm, aprox. 1,4 mm a aprox. 2,6 mm, aprox. 1,6 mm a aprox. 2,4 mm, aprox. 1,6 mm a aprox. 2,2 mm o en el intervalo de aprox. 2 mm. Preferentemente, las composiciones según la presente invención tienen un tamaño de partículas promedio de al menos 2 mm para reducir la probabilidad de regurgitación o vómitos de un rumiante tras la ingestión.

Cuando se prepara el producto según la presente invención, puede ser ventajoso añadir uno o más componentes adicionales al recubrimiento como se enseña en el presente documento. En una realización específica según la presente invención, el recubrimiento consiste solo en el agente formador de película y un aditivo, pero no comprende ningún componente adicional. Preferentemente, el agente formador de película según esta realización es etilcelulosa y el aditivo según esta realización es citrato de trietilo. Preferentemente, el citrato de trietilo está presente en una

cantidad de entre 5 y 15 % en peso, en particular entre 7 y 14 % en peso basado en el peso total del recubrimiento. El recubrimiento en conjunto constituye del 1 al 5 %, en particular del 2 al 8 % del peso total de la composición recubierta.

Puede ser ventajoso añadir ingrediente(s) adicional(es) al núcleo que comprende el principio activo, tal como uno o más ingredientes seleccionados de sustancias de unión (por ejemplo, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, derivados de vinilo, tales como poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona, goma arábica, goma de guayaco, poli(acrilato sódico y similares), sustancias de relleno (por ejemplo, almidón, proteínas, celulosa cristalina y similares), ingredientes inertes (por ejemplo, sílice y compuestos de silicato), sustancias de control del flujo que ayudan a la formación de pellas, conservantes (ácido propiónico o su sal, ácido sórbico o su sal, ácido benzoico o su sal, ácido deshidroacético o su sal, ésteres de ácido para-hidroxibenzoico, imazalilo, tiabendazol, orto-fenil-fenol, orto-fenil fenol sódico, difenilo, y otros compuestos y mezclas de los mismos), agente antibacteriano y otros compuestos. El experto está familiarizado con técnicas y compuestos que son útiles para lograr estos fines, y que son compatibles con la producción del producto según la presente invención.

También puede ser ventajoso potenciar adicionalmente el valor nutritivo y/o el valor terapéutico del producto según la presente invención añadiendo ingredientes de pienso adicionales (por ejemplo, ingredientes nutricionales, agentes veterinarios o medicinales, etc.) u otros ingredientes a las composiciones como se enseña en el presente documento.

Por ejemplo, uno o más ingredientes seleccionados de productos de grano, productos vegetales, productos animales, proteínas (por ejemplo, ingredientes de proteína como se obtienen de fuentes tales como sangre seca o harina de carne, harina de carne y hueso, harina de semilla de algodón, harina de soja, harina de colza, harina de semilla de girasol, harina de canola, harina de alazor, alfalfa deshidratada, harina de gluten de maíz, concentrado de proteína de soja, proteína de patata, estiércol seco y esterilizado de animales y aves de corral, harina de pescado, aislado de proteína de pescado y aves de corral, concentrado de proteínas de cangrejo, harina de plumas de proteína hidrolizada, harina de subproductos de ave de corral, huevo líquido o en polvo, suero de la leche, albúmina de huevo, caseína, solubles de pescado, crema celular, residuos de cervecía y similares), sales minerales, vitaminas (por ejemplo, HCl de tiamina, riboflavina, HCl de piridoxina, niacina, inositol, cloruro de colina, pantotenato de calcio, biotina, ácido fólico, ácido ascórbico, vitamina B12, ácido p-aminobenzoico, acetato de vitamina A, vitamina K, vitamina D, vitamina E y similares), azúcares e hidratos de carbono complejos (por ejemplo, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos solubles en agua e insolubles en agua), compuestos veterinarios (por ejemplo, clorhidrato de promazina, acetato de cloromedoniato, cloro-tetraciclina, sulfametazina, monensina, monensina de sodio, poloxalina, oxitetraciclina, BOVATEC y similares), antioxidantes (por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, terc-butilhidroquinona, tocoferoles, galato de propilo y etoxiquina), ingredientes de oligoelementos (por ejemplo, compuestos de cobalto, cobre, manganeso, hierro, cinc, estaño, níquel, cromo, molibdeno, yodo, cloro, silicio, vanadio, selenio, calcio, magnesio, sodio y potasio, y similares), y otros compuestos o ingredientes, se pueden añadir al producto según la presente invención.

El experto está familiarizado con métodos e ingredientes que son adecuados para potenciar el valor nutritivo y/o terapéutico o medicinal de los piensos para rumiantes, materiales para piensos, premezclas, aditivos para piensos y suplementos alimenticios, y conoce cómo potenciar el valor nutricional y/o terapéutico o medicinal del producto según la presente invención.

Además, o como alternativa, también es posible combinar el producto según la presente invención con un pienso, material para piensos o premezcla para alimentar a un rumiante. En el contexto de la presente invención, el término premezcla o premezcla de nutrientes se usa como conoce el experto en la técnica e indica una mezcla que comprende uno o más ingredientes, tales como vitaminas, minerales traza, medicamentos, suplementos para pienso y diluyentes. El uso de premezclas tiene la ventaja de que un ganadero que use su propio grano puede formular sus propias raciones y asegurarse de que sus animales están recibiendo los niveles recomendados de minerales y vitaminas.

Por lo tanto, es otro objeto de la presente invención un pienso, material para piensos o premezcla de un aditivo para piensos para alimentar a un rumiante que comprende la composición según la presente invención. Preferentemente, la premezcla comprende además una vitamina, mineral traza, suplementos para piensos, diluyentes y/o medicamentos, tales como antibióticos, probióticos y/o prebióticos.

En principio, la solicitud del recubrimiento según la presente invención alrededor de un núcleo que comprende o que consiste en un principio biológicamente activo se puede realizar según cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como recubrimiento en tambor o recubrimiento en lecho fluidizado. Sin embargo, se descubrió que el mejor método para proporcionar un principio biológicamente activo con el recubrimiento según la presente invención es el recubrimiento en lecho fluidizado.

Un objeto adicional de la presente invención es la provisión de un método de preparación de una composición recubierta, como se ha descrito anteriormente, comprendiendo el método las siguientes etapas:

a) proporcionar partículas de núcleo que contienen o que consisten en un principio biológicamente activo en una recubridora de lecho fluidizado,

b) proporcionar una mezcla de recubrimiento que comprende un disolvente, el agente formador de película y el aditivo,

5 c) calentar las partículas de la etapa a) hasta una temperatura en el intervalo de 40 °C a 90 °C, en particular hasta 45 °C a -80 °C, preferentemente hasta 45 °C a 70 °C;

d) aplicar la mezcla de la etapa b) sobre las partículas calentadas de la etapa c) mediante las boquillas de pulverización de la recubridora de lecho fluidizado dando un producto recubierto,

e) secar el producto recubierto obtenido en la etapa d), y

10 f) enfriar la composición obtenida en la etapa e) o permitir que la composición obtenida en la etapa e) se enfríe.

En caso de que la composición recubierta a preparar vaya a tener dos o más capas, las etapas c) a d) se pueden repetir con la composición obtenida en la etapa e) en consecuencia.

El término "partículas del núcleo" se debe entender como se ha definido anteriormente.

15 Para obtener la disolución de recubrimiento de la etapa b), el agente formador de película, el aditivo y opcionalmente los ingredientes auxiliares adicionales se mezclan con un disolvente adecuado. Se pueden usar disolventes tanto acuosos como orgánicos.

20 En una realización, el disolvente es un disolvente orgánico. Dicho disolvente orgánico se puede seleccionar de compuestos de hidrocarburos saturados, no saturados y aromáticos, alcoholes de cadena corta, cetonas o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Los alcoholes adecuados son, por ejemplo, etanol e isopropanol, o mezclas de los mismos. Un ejemplo de un compuesto de cetona adecuado es acetona. Preferentemente, el disolvente que se va a usar es un alcohol de cadena corta, en particular etanol.

En una realización específica según la presente invención, el agente formador de película y el aditivo se disolvieron en etanol. Preferentemente, el agente formador de película según esta realización es etilcelulosa y el aditivo según esta realización es citrato de trietilo.

25 Se descubrió además que la administración a un rumiante de la composición según la presente invención, una composición obtenida u obtenible por un proceso según la presente invención y/o un pienso, material para piensos, premezcla o aditivo para piensos, según la presente invención, es adecuada para compensar, entre otros, la falta de nutrientes y aminoácidos esenciales en una dieta para rumiantes.

30 Aún otro objeto adicional de la presente invención es, por lo tanto, una composición según la presente invención y/o un pienso, material para piensos, premezcla o aditivo para piensos según la presente invención para su uso en suplementar la dieta de un rumiante con un principio biológicamente activo, en donde dicha composición y/o pienso, material para piensos, premezcla o aditivo para piensos se proporciona al rumiante.

A continuación, la presente invención se elucidará más particularmente a continuación basándose en realizaciones a modo de ejemplo y no limitantes.

35 **Ejemplos**

I. Material y métodos

Los siguientes experimentos de recubrimiento se llevaron a cabo en unidades de recubrimiento de lecho fluidizado convencionales para escala de laboratorio (series de prueba 1, 2 y 4) y para la escala de producción (series de prueba 3), respectivamente.

40 **Productos químicos y reactivos:**

Principios activos

Biolys®; metionina (Evonik Industries)

Agente formador de película

Etilcelulosa (PHT International Inc.)

45 **Aditivos**

Éster acético de monoglicéridos (producto comercial Acetem 95 Co, Danisco)

Citrato de trietilo (Sigma Aldrich)

Métodos analíticos:

Para evaluar la calidad del recubrimiento, se determinó la velocidad de protección del rumen (RPR) para las muestras de prueba.

5 Prueba *in vitro*

La RPR corresponde al contenido de principio biológicamente activo todavía protegido después de un tiempo de incubación de 6 h a 24 h en un medio de prueba (agua a pH 5,5 o disolución de tampón). El valor de 6 h es una medida cualitativa para la tasa de protección. El valor de 24 h no refleja los procesos reales en el animal, pero es una indicación de si la muestra probada puede ser sobreprotegida.

- 10 La composición recubierta se agita en agua desalinizada a 37 °C / pH 5,5 en un baño de agua con agitación.

Valor deseado para RPR:

durante 6 h (rumen)	alto ($\geq 70\%$)
durante 24 h (rumen y tubo digestivo adicional)	bajo (aprox. $\leq 50\%$)

- 15 Después del periodo de tiempo particular en el baño de agua con vibración, las disoluciones se filtraron, el principio biológicamente activo liberado de la composición recubierta se determinó cuantitativamente en el filtrado y la tasa de protección se calculó según la siguiente fórmula:

$$\text{RPR} [\%] = 1 - (\text{cantidad de principio activo liberado} / \text{cantidad inicial de principio activo}) * 100$$

Método *in situ* para probar la digestibilidad de principios activos recubiertos en el rumen

Bolsas de nailon: ANKOM, tipo R510 (5 × 10 cm) para concentrados.

- 20 *Preparación*: Después del etiquetado, las bolsas se lavaron antes de uso por primera vez usando una lavadora eligiendo el programa de lavado en frío dentro de una red de lavandería (el mismo programa que se usará después para las bolsas incubadas). Después de lavar, las bolsas se secaron a 60 °C durante 12 horas en un horno de aire forzado, a continuación se enfriaron en un desecador y posteriormente se pesaron para conseguir su peso vacío.

Sellado de las bolsas: Termosellado

25 **Preparación de piensos y peso inicial**

Se midió en primer lugar el contenido de materia seca (MS) (103 °C durante 4 horas).

El peso inicial fue 1,5 g para el principio activo por bolsa. La relación entre peso inicial y superficie de la bolsa debe ser 12,5 mg de MS/cm² en promedio.

Incubación de las bolsas en el rumen

- 30 El periodo de incubación fue 8 h (4 bolsas por animal). La determinación de las pérdidas por lavado en la lavadora se hace con 3 bolsas por pienso.

Todas las bolsas se incubaron simultáneamente al mismo tiempo y se retiraron al mismo tiempo (secuencias de incubación posteriores). Las bolsas se distribuyeron igualmente en el tambor o artículo que se pone en el rumen.

- 35 La incubación empezó directamente antes de la alimentación por la mañana. Antes de la incubación, las bolsas se pusieron durante 1 min en agua caliente (40 °C) para el acondicionamiento.

Retirada y tratamiento de las bolsas después de la incubación

- 40 Después de retirar las bolsas del rumen, se pusieron en agua con hielo, después se enjuagaron con agua fría del grifo y a continuación se lavaron en la lavadora (en una red de lavandería). Las bolsas enjuagadas también pueden congelarse o almacenarse durante un máximo de 24 horas antes de lavarse. Después de la lavadora, las bolsas se secaron o se almacenaron congeladas hasta que se secaron.

En la etapa final, las bolsas incubadas se secaron a 40 °C durante 24 horas en un horno de secado con aire circulante (y se enfriaron en un desecador para la pesada).

II. Experimentos de recubrimiento

Serie de prueba 1:

Se preparó una disolución etanólica de la etilcelulosa (EC) formadora de película con un contenido de sólidos del 7,1 % en peso. A esta disolución, se añadió con agitación o citrato de trietilo (TEC, Ejemplo 1) o el éster acético de monoglicéridos (producto comercial Acetem 95 Co, Danisco; Ejemplo 2) para obtener la composición de recubrimiento como una disolución pulverizable. La cantidad de aditivo fue del 10 % de la masa de etilcelulosa seca. Así, se obtuvo un recubrimiento que comprendía 9 % en peso de aditivo de TEC y 91 % en peso de EC (agente formador de película).

Se preparó una disolución de recubrimiento sin aditivo para fines de comparación.

Posteriormente, se introdujeron 3 kg de gránulos Biolys® (fracción de tamiz 1,6 - 2 mm) en la recubridora de lecho fluidizado y se calentaron hasta una temperatura inicial de $T = 50^{\circ}\text{C}$. Después de haber alcanzado la temperatura inicial, se inició el proceso de recubrimiento, y las respectivas disoluciones de recubrimiento se pulverizaron sobre los gránulos. En total, se aplicó una cantidad de recubrimiento del 10 % en peso (basada en el peso total de la composición recubierta). Por consiguiente, se obtuvo un recubrimiento que comprendía 9 % en peso de aditivo de TEC y 91 % en peso de EC (agente formador de película). Después de haber alcanzado la cantidad de recubrimiento deseada, se terminó la pulverización, se secó el producto recubierto y a continuación se retiró de la recubridora.

La RPR se determinó para las muestras así obtenidas mediante la prueba *in vitro* descrita anteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 1 y muestran la retención de lisina después de 6 h y 24 h, respectivamente.

Tabla 1

Muestra	RPR después de 6 h [%]	RPR después de 24 h [%]
Ejemplo comparativo 1 (sin aditivo)	67	35
Ejemplo 1 (aditivo: TEC)	76	39
Ejemplo 2 (aditivo: Acetem 95 Co)	71	36

Como puede obtenerse de los resultados presentados en la Tabla 1, la adición de un aditivo en las cantidades anteriormente especificadas permite una mejora reconocible de la tasa de protección del rumen, especialmente para el valor de 6 h donde se podría lograr $\text{PRP} > 70\%$. Se logra una tasa de protección ligeramente mayor con citrato de trietilo como aditivo. El valor de 24 h muestra que, aunque se lograron tasas de protección más altas, no ocurrió sobreprotección de los gránulos.

Serie de prueba 2:

En la serie de prueba 2, los ejemplos se llevaron a cabo en un modo análogo como en la serie de prueba 1, excepto que la cantidad de recubrimiento basado en etilcelulosa varió en el intervalo del 5 - 10 % en peso (basado en el peso total de la composición recubierta). La porción de aditivo en el recubrimiento se ajustó otra vez al 10 % (en relación con la etilcelulosa seca). Así, se obtuvo un recubrimiento que comprendía 9 % en peso de aditivo de TEC y 91 % en peso de EC (agente formador de película). Los análisis se llevaron a cabo de la misma forma que en la serie de prueba 1. Los resultados se compilaron en la Tabla 2.

Tabla 2

Muestra	Cantidad de recubrimiento basado en etilcelulosa [%]	5	7,5	10
Ejemplo comparativo 1 (sin aditivo)	RPR después de 6 h [%]	43	55	65
	RPR después de 24 h [%]	18	24	30
Ejemplo 1 (aditivo: TEC)	RPR después de 6 h [%]	49	64	76
	RPR después de 24 h [%]	24	32	39
Ejemplo 2 (aditivo: Acetem 95 Co)	RPR después de 6 h [%]	47	61	71
	RPR después de 24 h [%]	22	31	36

Basándose en los resultados mostrados en la Tabla 2, es evidente que con la adición de un aditivo en las cantidades especificadas anteriormente, se puede mejorar la protección del principio activo, incluso a menores cantidades de recubrimiento. Se logra una tasa de protección ligeramente mayor con citrato de trietilo como aditivo.

5 En caso de que el recubrimiento basado en etilcelulosa constituya más del 15 % del peso total de la composición recubierta, demasiado poco del principio protegido se liberará y estará disponible para el animal ("sobrepotección").

Comparando los resultados de RPR durante 6 h para la muestra sin adición de aditivo frente a aquellas con mezcla de citrato de trietilo, se puede estimar un ahorro de agente de recubrimiento. Con adición de citrato de trietilo se requiere aprox. 2 % menos de agente de recubrimiento, para obtener tasas de protección comparables. Esto da lugar a una reducción de una cantidad específica en el intervalo de 20 - 30 g de etilcelulosa/kg de pella. Por
10 consiguiente, la cantidad de ingredientes "no naturales" contenidos en el pienso para animales se reduce significativamente.

Serie de prueba 3:

Se preparó una disolución etanólica de la etilcelulosa (EC) formadora de película con un contenido de sólidos del 7,1 % en peso. A esta disolución se añadió citrato de trietilo (TEC) con agitación para obtener la composición de
15 recubrimiento como una disolución pulverizable. La cantidad de aditivo fue del 10 % de la masa de etilcelulosa seca. Así, se obtuvo un recubrimiento que comprendía 9 % en peso de aditivo de TEC y 91 % en peso de EC (agente formador de película).

Se preparó una disolución de recubrimiento sin aditivo para fines de comparación.

Posteriormente, se introdujeron 350 kg de metionina granulada sin recubrir (gránulos cilíndricos que tenían un
20 diámetro de 1,6 a 1,8 mm y una longitud de 2 a 3 mm) en la recubridora de lecho fluidizado y se calentaron hasta una temperatura inicial de $T = 55^{\circ}\text{C}$. Los métodos de granulación de metionina se pueden encontrar, por ejemplo, en los documentos de patente EP 0 495 349. Después de haber alcanzado la temperatura inicial, se inició el proceso de recubrimiento y las disoluciones de recubrimiento respectivas se pulverizaron sobre los gránulos. En total, se aplicó una cantidad de recubrimiento del 4,2 % del recubrimiento basado en etilcelulosa anteriormente descrito
25 (basado en el peso total de la composición recubierta). Después de haber alcanzado la cantidad de recubrimiento deseada, se terminó la pulverización, se secó el producto recubierto y a continuación se retiró de la recubridora.

La RPR se determinó para las muestras así obtenidas mediante las pruebas *in vitro* e *in situ* descritas anteriormente. Los resultados se compilan en la Tabla 3.

Tabla 3

Muestra	<i>in vitro</i>		<i>in situ</i>
	RPR después de 6 h [%]	RPR después de 24 h [%]	RPR después de 8 h [%]
Ejemplo comparativo (sin aditivo)	80	40	75
Ejemplo 1 (aditivo: TEC)	83	48	79

30 Según las series de prueba 1 y 2, los resultados para metionina recubierta indican que al añadir citrato de trietilo (TEC) puede mejorar la tasa de protección del rumen con relación al producto de referencia (RPR después de 6 h y 8 h, respectivamente). Tanto los resultados de laboratorio como los resultados de las pruebas *in situ* muestran una mayor protección de sustancia activa de metionina. Al mismo tiempo, se garantizan buenas tasas de liberación
35 después de 24 h (lo que significa que se evita la "sobrepotección").

El experto entenderá que debido a su alta higroscopía / sensibilidad hacia el agua, la lisina requiere cantidades ligeramente más altas del recubrimiento basado en etilcelulosa para lograr valores deseables de RPR.

Serie de prueba 4:

Por motivos de comparación, la serie de prueba 1 se extendió con investigación del impacto de un aumento de la
40 adición de aditivo, esp. para citrato de trietilo. A partir de una concentración del 10 % en peso de TEC (basado en la cantidad de etilcelulosa seca, correspondiente a una composición de recubrimiento que comprende 9 % en peso de TEC y 91 % en peso de EC), en la serie de prueba 4 la cantidad de TEC aumentó hasta el 15 % en peso (correspondiente a una composición de recubrimiento que comprende 13 % en peso de TEC y 87 % en peso de EC) y 20 % en peso (correspondiente a una composición de recubrimiento que comprende 16,7 % en peso de TEC y
45 83,3 % en peso de EC), respectivamente.

Durante el procesamiento se observó que con mayor concentración de TEC, las partículas se volvieron más pegajosas, lo que significa que se generaron más aglomerados.

Los valores de RPR resultantes de los análisis *in vitro* se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

Muestra	<i>in vitro</i>	
	RPR después de 6 h [%]	RPR después de 24 h [%]
Ejemplo 1		
9 % en peso de TEC;	76	39
91 % en peso de EC		
Ejemplo 2		
13,5 % en peso de TEC;	71	33
86,5 % en peso de EC		
Ejemplo 3		
18 % en peso de TEC;	66	27
82 % en peso de EC		

5

Como puede obtenerse de los resultados presentados en la Tabla 4, ocurre una disminución casi lineal de la tasa de protección al aumentar la concentración de TEC. Así, es evidente que es particularmente deseable una cantidad de aditivo ≤ 14 % en peso.

Las tasas de liberación de 24 h también son eficientes en cada uno de los Ejemplos 1 a 3.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición recubierta para alimentar a un rumiante, comprendiendo la composición:
 - 5 A) un núcleo que comprende o que consiste en un principio biológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en i) aminoácidos, N-acilaminoácidos, N-guanilaminoácidos, y/o sales de los mismos, y/o sal de calcio de ácido 2-hidroxi-4-(metil)butírico, ii) proteínas, iii) péptidos, iv) hidratos de carbono, v) vitaminas, vi) microorganismos probióticos, vii) alimentos prebióticos, viii) colina y sales de la misma, ix) ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), y sales de los mismos, y x) cualquier combinación de los componentes i) a ix) anteriores; y
 - B) un recubrimiento que encapsula dicho núcleo,
 - 10 constituyendo el recubrimiento del 1 al 15 % del peso total de la composición recubierta, y que comprende o que consiste en del 85 al 95 % p/p de un agente formador de película y del 5 al 15 % p/p de un aditivo, en donde el agente formador de película es etilcelulosa; y el aditivo se selecciona de un éster acético de monoglicéridos y citrato de trietilo (TEC).
- 15 2. La composición recubierta según la reivindicación 1, en donde el recubrimiento constituye del 2 al 8 % del peso total de la composición recubierta.
3. La composición recubierta según la reivindicación 1 o 2, en donde el recubrimiento comprende o consiste en del 86 al 93 % p/p del agente formador de película y del 7 al 14 % p/p del aditivo.
- 20 4. La composición recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente formador de película es etilcelulosa, y el aditivo es citrato de trietilo.
5. La composición recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el recubrimiento es un recubrimiento de una sola capa.
- 25 6. La composición recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición tiene dos o más capas del recubrimiento, en donde cada una tiene una composición diferente, a condición de que el recubrimiento como tal, que comprende las dos o más capas, comprenda las cantidades del agente formador de película y aditivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
7. La composición recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tamaño de partículas de la composición recubierta está en el intervalo de 1 mm a 6 mm.
- 30 8. Un método de preparación de una composición recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el método las siguientes etapas:
 - a) proporcionar partículas de núcleo que contienen o que consisten en un principio biológicamente activo en una recubridora de lecho fluidizado,
 - b) proporcionar una mezcla de recubrimiento que comprende un disolvente, el agente formador de película y el aditivo,
 - 35 c) calentar las partículas de la etapa a) hasta una temperatura en el intervalo de 40 °C a 90 °C,
 - d) aplicar la mezcla de la etapa b) sobre las partículas calentadas de la etapa c) mediante las boquillas de pulverización de la recubridora de lecho fluidizado dando un producto recubierto,
 - e) secar el producto recubierto obtenido en la etapa d), y
 - f) enfriar la composición obtenida en la etapa e) o permitir que la composición obtenida en la etapa e) se enfríe.
- 40 9. El método según la reivindicación 8, en donde las etapas c) a f) se repiten con la composición obtenida en la etapa e), en caso de que la composición recubierta a preparar tenga dos o más capas.
10. El método según la reivindicación 8 o 9, en donde la temperatura en la etapa c) está en el intervalo de 45 °C a 80 °C, preferentemente 45 °C a 70 °C.
11. El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde se usan disolventes acuosos u orgánicos.

12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el disolvente es un disolvente orgánico seleccionado de compuestos de hidrocarburos saturados, no saturados y aromáticos, alcoholes de cadena corta, cetonas o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente.

13. El método según la reivindicación 11, en donde el alcohol es etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos.

5 14. Pienso, material para piensos, o premezcla de aditivo para piensos para alimentar a un rumiante que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10 15. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o un pienso, material para piensos o premezcla de aditivo para piensos según la reivindicación 14 para su uso en complementar una dieta de un rumiante con un principio biológicamente activo, en donde dicha composición y/o pienso, material para piensos, o premezcla de aditivo para piensos se proporciona al rumiante.