



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019022215-4 A2



(22) Data do Depósito: 24/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 12/05/2020

(54) **Título:** SAL DE CLORETO, COMPOSIÇÃO AQUOSA, E, COMPOSIÇÃO SUPLEMENTAR AQUOSA.

(51) **Int. Cl.:** A61K 33/14; A61K 33/42; A61K 33/02; A61K 31/14; A61K 31/198; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 25/04/2017 NL 2018777.

(71) **Depositante(es):** NUTRECO IP ASSETS B.V..

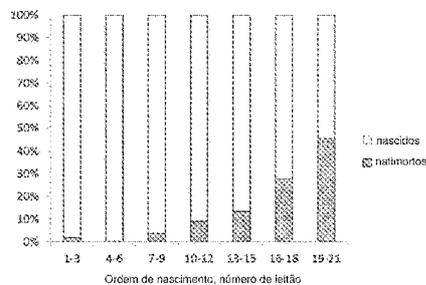
(72) **Inventor(es):** PIETER LANGENDIJK.

(86) **Pedido PCT:** PCT NL2018050261 de 24/04/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/199749 de 01/11/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 23/10/2019

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a um modulador de pH sanguíneo para uso no melhoramento de ingestão de colostro em progênie de um animal, no melhoramento da produção de colostro por um animal, e no melhoramento da sobrevivência pós-natal da progênie de um animal. A invenção também se refere a composições que compreendem um modulador de pH sanguíneo em combinação com um ligante de cálcio para suplementar uma dieta de um animal, em particular um animal prenhe.



## SAL DE CLORETO, COMPOSIÇÃO AQUOSA, E, COMPOSIÇÃO SUPLEMENTAR AQUOSA

### CAMPO GERAL DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção em geral refere-se ao campo de maximizar o desempenho reprodutivo de animais, em particular mamíferos, adicionalmente em particular um suíno. A invenção em particular refere-se a maximizar o desempenho de animais e sua progênie adaptando sua nutrição.

### FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

[002] Maximizar o desempenho de animais prenhes e sua progênie tem sido por um longo tempo um importante objetivo dos nutricionistas. Entre outras coisas, tecnologias de processamento de ração, suplementação com aminoácido e densidade de energia dietética aumentada foram usadas para tratar do objetivo de maximizar esse desempenho. Por exemplo, pesquisa sobre vacas leiteiras, galinhas chocadoras e suínos indicou efeitos positivos no metabolismo, em particular incidência reduzida de febre do leite, maior qualidade de casca de ovo e redução de parto de natimorto, quando o equilíbrio eletrolítico (dEB) dietético era modificado.

[003] Um aspecto importante de maximizar o desempenho reprodutivo é otimizar a saúde do animal prenhe e sua progênie (nascitura) durante o parto. Em particular, acredita-se que isso pode reduzir a mortalidade perinatal da progênie, tal como parto de natimorto (mortalidade intraparto) e mortalidade neonatal. Em particular, o parto de natimorto em leitões é principalmente causado por insuficiência de oxigênio, devido a episódios repetidos de perfusão sanguínea reduzida da placenta, causada por contrações uterinas comprimindo a placenta, e devido ao estiramento e às vezes ruptura do cordão umbilical conforme o feto atravessa o útero e o canal vaginal. A insuficiência de oxigênio leva a níveis crescentes de lactato sanguíneo, um pH sanguíneo decrescente, e uma redução no excesso de base fluida extracelular no feto, uma afecção chamada de acidose. Quando essa afecção se agrava,

isso pode resultar em morte de leitão. A insuficiência de oxigênio de curto prazo é reversível; no entanto, a insuficiência de oxigênio prolongada pode levar a efeitos irreversíveis e, finalmente, morte e, logo, é compreensível que parto de natimorto ocorra principalmente em leitões nascidos no final da ordem de nascimento (vide figura 1). Os leitões que nascem vivos mas sofreram de insuficiência de oxigênio podem ser permanentemente afetados, o que se reflete em seu comportamento, vigor reduzido e desempenho reduzido.

[004] Acredita-se comumente que uma das causas principais para parto prolongado é uma concentração reduzida de cálcio livremente disponível (cálcio iônico, ou iCa) em circulação maternal. O cálcio está envolvido na regulação da força e coordenação de contrações uterinas, e iCa insuficiente no sangue resulta em função muscular deficiente e, como consequência, parto prolongado. Por esse motivo, a suplementação com cálcio na dieta de animais prenhes é muitas vezes proposta como uma medida para reduzir mortalidade perinatal.

[005] No entanto, a influência da nutrição na maximização do desempenho, em particular do desempenho reprodutivo, não foi conclusivamente explorada ainda.

#### OBJETIVO DA INVENÇÃO

[006] É um objetivo da invenção melhorar a absorção de colostro da progênie de um animal, particularmente de leitões. É também um objetivo melhorar a produção de colostro de um animal, em particular uma porca.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007] A fim de cumprir o objetivo da invenção, verificou-se que é vantajoso usar um modulador de pH sanguíneo tal como um sal de cloreto para administração oral para manter em um animal prenhe seu pH sanguíneo em um nível fisiológico. Parece que, mantendo-se o pH no sangue do animal prenhe em seu nível fisiológico, a mortalidade perinatal pode ser reduzida, e a absorção de colostro de neonatos e a produção de um animal (lactante) podem

ser melhoradas. A base para essa constatação é o reconhecimento por parte da requerente de que animais prenhes com parto prolongado, quando comparados com animais com partos descomplicados, têm um pH sanguíneo supranormal (para porcas tipicamente cerca de 7,50 vs 7,45, isto é, em sangue venoso), e um concomitante pCO<sub>2</sub> sanguíneo mais baixo que o normal, fenômenos esses que são típicos para alcalose respiratória. Acredita-se que a última afecção seja causada por uma frequência respiratória aumentada em porcas próximas do parto. Acredita-se que essa hiperventilação causa evacuação aumentada de CO<sub>2</sub> da circulação, fazendo com que a equação de Henderson-Hasselbalch ( $H_2O + CO_2 \uparrow \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ ) desloque-se para a esquerda, com uma queda de [H<sup>+</sup>] e um pH mais alto como resultado. Algumas porcas são aparentemente capazes de lidar com as mudanças no equilíbrio ácido-base, e mantêm seu pH sanguíneo, enquanto que algumas porcas desenvolvem um pH aumentado. Verificou-se que esse aumento no pH está diretamente relacionado com a mortalidade perinatal, em particular com o parto de natimorto e a mortalidade neonatal da progênie. Em particular verificou-se que, mantendo-se o pH sanguíneo em seu nível fisiológico, o número de progênie natimorta do animal prenhe e/ou a porcentagem de animais com uma ou mais progênies natimortas podem ser reduzidos. Também, a produção de colostro por parte do animal lactante e a absorção de colostro da progênie pode ser melhorada aplicando-se o modulador de pH sanguíneo. Isso pode ter uma influência positiva no melhoramento da sobrevivência pós-natal da progênie, em particular sobrevivência neonatal da progênie.

[008] Observa-se que na técnica é descrita a redução do pH a um nível abaixo de um nível fisiológico a fim de melhorar o desempenho reprodutivo. DeRouche et al. em Swine Research 2005, pág. 34-37, mostram que diminuir o pH no trato gastrointestinal e na urina a abaixo de um nível normal pode ser útil, embora em uma medida bem pequena, para reduzir o

número de animais natimortos. Em J. Anim. Sci. (2003, 81: 3167-3074), DeRouchey et al. mostram que uma redução do pH sanguíneo a abaixo de um nível fisiológico teve um efeito positivo na capacidade de sobrevivência do leitão, embora não se tenha podido encontrar nenhuma correlação com os pesos de ninhada e porca e o número de leitões natimortos. Elrod et al. no The Texas Journal of Agriculture and Natural Resources (2015, 28: 12-17) mostram que a suplementação com íon de cálcio por cinco dias antes do nascimento dos leitões pode levar a uma diminuição do nível de pH urinário abaixo do nível fisiológico de cerca de 7,3 a um nível tão baixo quanto 5,65. Ao mesmo tempo, a duração do parto e o número de partos de natimorto foram também reduzidos. Elrod chegou à conclusão de que os dados fundamentam o efeito positivo da suplementação com íon de cálcio no parto de suíno. Parece, assim, que a técnica tem o intuito principalmente de influenciar positivamente a disponibilidade de iCa no animal diminuindo o pH a um valor abaixo de um nível fisiológico.

[009] Ao contrário do que a técnica ensina, verificou-se logo que, ao manter o pH no sangue em um nível fisiológico, pode-se obter uma influência notavelmente positiva no desempenho de reprodução e na produção e absorção de colostro, em particular uma redução de mortalidade perinatal.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0010] A Figura 1 mostra a porcentagem de leitões nascidos vivos ou natimortos dependendo da ordem de nascimento. Isso demonstra que o parto de natimorto ocorre principalmente em leitões nascidos no final da ordem de nascimento.

[0011] A Figura 2 mostra a mudança de pH sanguíneo em porcas prenhes próximas do parto.

[0012] A Figura 3 mostra o pH sanguíneo para porcas prenhes recebendo um equilíbrio de cátion/ânion diário de 270 mEq/d (“dEB baixo”) e 675 mEq/d (“dEB alto”), respectivamente.

## DEFINIÇÕES

[0013] Um modulador de pH sanguíneo é um composto, por exemplo, uma substância química pura ou uma mistura de substâncias que, após a digestão, modula o pH do sangue, por exemplo, diminuindo ou elevando o pH. Moduladores de pH sanguíneo comuns são substâncias inorgânicas tais como minerais que alteram o equilíbrio eletrolítico dietético, e substâncias orgânicas tais como ácidos orgânicos. Tipicamente, um modulador de pH sanguíneo é administrado como um aditivo de ração ou água potável, mas observa-se que uma ração particular (com um todo) pode também ser considerada um “modulador de pH sanguíneo” no sentido da invenção, por exemplo, extraíndo-se certos componentes a fim de modular o pH sanguíneo.

[0014] Um nível fisiológico do pH sanguíneo de um animal prenhe é o pH que é característico do animal saudável e de funcionamento normal que vive com uma dieta normal. Saudável significa que não há efeito negativo significativo na saúde do animal em si. Tipicamente, um animal prenhe até um período de pelo menos 5-10 dias antes do parto tem um pH sanguíneo em nível fisiológico, em particular até pelo menos 48 horas antes do parto. Para uma porca prenhe, o pH sanguíneo fisiológico de sangue venoso é tipicamente 7,45 com um desvio padrão de 0,03 (dentro de um grupo de animais).

[0015] A dieta de um animal é o nutrimento habitual do animal, incluindo ração (ração sólida e líquida) e água potável.

[0016] Um ligante de cálcio é um composto que evita que íons de cálcio sejam dissolvidos em água em uma concentração de mais que 10 mM, em particular mais que 1 mM.

[0017] Um sal é insolúvel em água se uma solução aquosa do sal contiver menos que 1 mmol do sal por litro de água a temperatura ambiente.

[0018] Um suplemento dietético é um produto destinado para ingestão, que contém um ingrediente dietético destinado a acrescentar valor nutricional à dieta. O produto pode, por exemplo, ser adicionado à ração

sólida dos animais (caso em que o suplemento é muitas vezes chamado de cobertura) ou à água potável (caso em que o suplemento é muitas vezes chamado de um aditivo de água potável).

[0019] A mortalidade perinatal é o total de partos de natimorto e mortes neonatais.

[0020] O parto de natimorto é o fenômeno em que a progênie nasce morta, mas morreu somente logo antes do (em particular até 24-48 horas) ou durante o parto.

[0021] A morte neonatal é o fenômeno em que a progênie morre logo após o nascimento, tipicamente dentro de 10 dias após o nascimento.

[0022] A mortalidade pós-natal refere-se a mortes que ocorrem após o nascimento, mas antes do desmame, e inclui mortes neonatais.

[0023] O colostro é o leite secretado entre o parto e 24h após o mesmo.

[0024] A absorção de colostro é calculada com base no aumento do peso corporal entre o nascimento e 24h após o mesmo.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0025] A presente descrição provê um sal de cloreto para uso no melhoramento da produção de colostro de um animal, no melhoramento da absorção de colostro na progênie de um animal, e no melhoramento da sobrevivência neonatal/pós-natal na progênie de um animal.

[0026] O animal é preferivelmente um animal prenhe, tal como um animal prenhe não humano, preferivelmente um animal de criação prenhe, ainda mais preferivelmente um animal de criação prenhe monogástrico e, o mais preferivelmente, uma porca prenhe. Assim sendo, a progênie é preferivelmente leitões.

[0027] O modulador de pH sanguíneo pode ser usado para manter o pH em um nível fisiológico dentro de 0 a 36 horas antes do parto e/ou durante o parto, em particular dentro de 0 a 24 horas antes do parto e/ou durante o

parto. Verificou-se, em particular para suíno prenhe, que os níveis de pH tipicamente aumentam para acima de um nível fisiológico na janela de 0-36 horas, em particular 0-24 horas antes do parto. Idealmente, o pH é mantido em um nível fisiológico durante esse período crítico.

[0028] Em uma modalidade, o modulador de pH sanguíneo, tal como um sal de cloreto, é adicionado à dieta do animal (que também abrange enriquecer a dieta em certos componentes extraindo outros). Verificou-se que esse é um modo conveniente de prover administração oral. O modulador de pH sanguíneo, tal como um sal de cloreto, pode ser adicionado à água potável ou à ração do animal. Em particular, o modulador de pH sanguíneo, tal como sal de cloreto, pode ser adicionado à água potável do animal. A vantagem do mesmo é que animais prenhes, mesmo logo antes do parto, normalmente mostram comportamento de beber regular ou mesmo aumentado, enquanto que eles podem diminuir ou mesmo parar de comer a ração sólida. Assim, o consumo do modulador de pH sanguíneo, tal como sal de cloreto, pode ser continuado particularmente no momento quando o parto se aproxima, que é quando a frequência respiratória nas porcas aumenta, e quando o modulador de pH sanguíneo é o mais eficaz.

[0029] Em ainda outra modalidade, o modulador de pH sanguíneo, tal como sal de cloreto, é administrado em um período de 0 a 5 dias antes do parto, em particular pelo menos em um período de 1 a 5 dias antes do parto (o que não exclui que o modulador seja também administrado mais cedo ou mais tarde, por exemplo, durante o parto). Verificou-se que, administrando-se o modulador de pH sanguíneo durante esse período, o pH pode ser mantido em seu nível fisiológico antes do e potencialmente também durante o parto.

[0030] Em ainda outra modalidade, o modulador de pH sanguíneo compreende um mineral, em particular um sal, adicionalmente em particular um sal de cloreto, tal como cloreto de amônio, ou cloreto de cálcio ou sais de cloreto orgânicos, tais como HCl de betaína, HCl de lisina ou cloreto de

colina. Em uma modalidade particularmente adequada e preferida, o modulador de pH sanguíneo é um sal de cloreto como ensinado no presente documento. Mostrou-se que, usando o modulador de pH sanguíneo, particularmente um sal de cloreto, o pH do sangue pode ser modulado de modo que antes do e durante o parto o pH permaneça em um nível fisiológico.

[0031] Em uma modalidade, o modulador de pH sanguíneo, por exemplo sal de cloreto, é adicionado à dieta do animal, por exemplo, por meio de adição do modulador à água potável ou à ração.

[0032] Em uma modalidade, o modulador de pH sanguíneo, tal como sal de cloreto, é administrado ao dito animal em uma quantidade tal que o equilíbrio eletrolítico dEB da dieta esteja na faixa de cerca de 0-400 mEq/dia, tal como na faixa de cerca de 25-375 mEq/dia, cerca de 50-350 mEq/dia, cerca de 75-325 mEq/dia, cerca de 100-300 mEq/dia, cerca de 125-275 mEq/dia, ou cerca de 150-250 mEq/dia.

[0033] A quantidade do modulador, por exemplo, sal de cloreto, que é adicionado à dieta do animal na forma de ração pode ser de modo que permita obter um equilíbrio eletrolítico de 50 a 150 mEq/kg na dieta total. Isso significa que na ingestão dietética total o valor médio do equilíbrio eletrolítico pode ser entre 50 e 150 mEq/kg. Esse pode ser qualquer valor tal como 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 e 150 mEq/kg da dieta total. Como um exemplo, ao administrar o mineral modulador de pH sanguíneo em uma cobertura que é dosada em 400 g por dia, o valor para a cobertura como tal pode ser por volta de -600 mEq/kg. Desse modo, administrando a cobertura, a dieta diária total terá um equilíbrio eletrolítico diminuído de cerca de -240 mEq por dia (que é cerca de -100 mEq/kg presumindo-se uma ingestão total de 2,4 kg por dia). Para um cálculo da quantidade de mineral em mEq, é feita referência ao artigo de Elliot Block, Arm & Hammer Animal Nutrition, Princeton, NJ, USA, chamado "Revisiting Negative Dietary Cation-Anion Difference Balancing for Prepartum Cows

and its Impact on Hypocalcaemia and Performance” (<http://dairy.ifas.ufl.edu/rns/2011/5block.pdf>), em particular à página 35, em que um exemplo é dado para um cálculo de concentrações de mineral em mEq.

[0034] Em uma modalidade adequada, o modulador de pH sanguíneo, em particular sal de cloreto, é adicionado à água potável do animal, e a água potável do animal compreende entre cerca de -5 e -45 mEq/L, tal como entre cerca de -10 e -40, entre cerca de -15 e -35, entre cerca de -15 e -30, ou entre cerca de -15 e -25 mEq/L do dito modulador de pH sanguíneo, em particular do dito sal de cloreto.

[0035] Em uma modalidade, o dito modulador de pH sanguíneo, em particular o dito sal de cloreto, é administrado em um período de 0 a 5 dias antes do parto, em particular pelo menos em um período de 1 a 5 dias antes do parto.

[0036] Em uma modalidade, um ligante de cálcio pode adicionalmente ser adicionado à dieta do animal, tal como à ração ou à água potável. Por exemplo, o ligante de cálcio pode ser contido em uma composição que é na forma de uma pré-mistura, um líquido, um pó, grânulos, uma pelota, uma drácea, um comprimido, uma pílula, ou uma cápsula.

[0037] Em uma modalidade particularmente adequada, o ligante de cálcio pode ser adicionado à água potável do animal, pelo mesmo motivo mencionado acima em relação ao modulador de pH sanguíneo.

[0038] Completamente contrário ao ensinamento da técnica anterior de que é vantajoso suplementar a dieta com extra cálcio, verificou-se que a adição de um ligante de cálcio à dieta tem um efeito positivo na mortalidade perinatal, em particular em uma redução de parto de natimorto. Sem se estar preso à teoria, acredita-se que diminuindo efetivamente a quantidade de cálcio disponível na dieta do animal, a capacidade natural do animal de liberar cálcio de suas reservas minerais (em particular do osso) pode ser estimulada. Em

uma modalidade particular, o ligante de cálcio é um ânion que forma um sal insolúvel em água com íons de cálcio em solução aquosa. Um íon como esse pode, por exemplo, ser um íon base conjugado.

[0039] Ligantes de cálcio adequados incluem, sem limitação, quaisquer compostos que são capazes de ligar cálcio livre no trato gastrointestinal de ruminante de modo que o cálcio livre não possa ser absorvido pelo animal. Assim, o mecanismo de defesa regulador de cálcio natural do animal é acionado. Tais compostos incluem, sem limitação, ácido fosfórico, ácido oxálico, oxalato de sódio, ácido fítico, um fitato, um argilomineral incluindo zeólito, ácido acético de dietileno de sódio, ácido diaminotetraacético de etileno (EDTA), os sais de sódio de EDTA  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  e  $\text{Na}_4\text{EDTA}$ , nitrilotriacetato trissódico mono-hidratado, nitrilotriacetato trissódico, dietilenotriaminopentaacetato pentassódico, N-hidroxi-etilenodiaminotriacetato trissódico, ácido cítrico, um citrato, um polifosfato, um tripolifosfato, um fosfato, um fosfato de celulose, ácido glutâmico ácido N,N-diacético (GLDA), um sal sódico de GLDA, um sal potássico de GLDA, ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA), um sal sódico de MGDA, um sal potássico de MGDA, ácido etilenodiamina N,N'-dissuccínico (EDDS), um sal sódico de EDDS, um sal potássico de EDDS, ácido iminodissuccínico (IDS), um sal sódico de IDS, ou um sal potássico de IDS, ou um derivado livre de cálcio de qualquer um de tais compostos.

[0040] O ligante de cálcio pode vantajosamente ser ácido fosfórico ou um fosfato, particularmente quando o ligante de cálcio é adicionado à água potável. O ácido fosfórico tem a propriedade interessante de que não forma um sal insolúvel em água com íons de cálcio em pH baixo (isto é, quando em solução antes da administração a um animal, ele permanece em forma solúvel, mesmo quando formulado com um sal cálcico tal como cloreto de cálcio), enquanto precipita com íons de cálcio em pH fisiológico (isto é, no trato gastrointestinal do animal). O ligante de cálcio é preferivelmente um ânion

que forma um sal insolúvel em água com íons de cálcio em pH fisiológico de intestino delgado (por exemplo, um pH na faixa de 6-7,5, preferivelmente 6,5-7,5), mas não em pH ácido (por exemplo, um pH abaixo de 6, preferivelmente abaixo de 5,5).

[0041] O ligante de cálcio pode ser encapsulado por qualquer material encapsulante apropriado. Um composto adequado para encapsulação de ligante de cálcio é um composto selecionado a partir dos grupos consistindo em uma gordura, um derivado não cálcico de uma gordura tal como um sabão e um estearato, uma proteína, um polissacarídeo, uma celulose e um derivado de qualquer composto como esse, uma goma, um glicol e gelatina.

[0042] O último ensinamento de usar vantajosamente um ligante de cálcio adicional provê que a invenção é também incorporada no uso de um modulador de pH sanguíneo tal como um sal de cloreto em combinação com um ligante de cálcio tal como ácido fosfórico para suplementar uma dieta de um animal prenhe em um período de 0 a 5 dias antes do parto e em um suplemento dietético que compreende em combinação um modulador de pH sanguíneo tal como um sal de cloreto, por exemplo, cloreto de cálcio, e um ligante de cálcio tal como ácido fosfórico.

[0043] A adição de um ligante de cálcio é particularmente vantajosa quando cloreto de cálcio é usado como o sal de cloreto.

Composições e usos das mesmas

[0044] A presente descrição ensina uma composição aquosa que compreende um sal de cloreto como ensinado no presente documento tal como cloreto de cálcio e um ligante de cálcio como ensinado no presente documento tal como ácido fosfórico, particularmente para alimentar a um animal prenhe, preferivelmente um animal de criação prenhe, por exemplo, na forma de um suplemento, por exemplo, por meio de adição à água potável. Portanto, preferivelmente tal composição aquosa compreende, como sal de cloreto, cloreto de cálcio, e, como ligante de cálcio, ácido fosfórico.

[0045] Em uma modalidade, tal composição aquosa compreende entre cerca de -5 e -45 mEq/L, tal como entre cerca de -10 e -40, entre cerca de -15 e -35, entre cerca de -15 e -30, ou entre cerca de -15 e -25 mEq/L do dito sal de cloreto, tal como o dito cloreto de cálcio.

[0046] Em uma modalidade, a dita composição aquosa compreende adicionalmente entre cerca de 0,1 e cerca de 5 g/L, tal como entre 0,25 e 4,5 g/L, entre 0,5 e 4 g/L, entre 0,5 e 3,5 g/L, entre 0,6 e 3 g/L, entre 0,7 e 2,5 g/L, ou entre 0,75 e 2 g/L de um ligante de cálcio, em particular de ácido fosfórico.

[0047] Portanto, em uma modalidade altamente adequada, a composição aquosa ensinada no presente documento compreende entre cerca de -5 e -45 mEq/L, tal como entre cerca de -10 e -40, entre cerca de -15 e -35, entre cerca de -15 e -30, ou entre cerca de -15 e -25 mEq/L de cloreto de cálcio, e entre cerca de 0,1 e cerca de 5 g/L, tal como entre 0,25 e 4,5 g/L, entre 0,5 e 4 g/L, entre 0,5 e 3,5 g/L, entre 0,6 e 3 g/L, entre 0,7 e 2,5 g/L, ou entre 0,75 e 2 g/L de ácido fosfórico.

[0048] Em uma modalidade, a composição aquosa ensinada no presente documento é destinada para administração como água potável a um animal, particularmente um animal prenhe, tal como uma porca prenhe.

[0049] Em uma modalidade, ela é destinada para administração ao dito animal em um período de 0 a 5 dias antes do parto, em particular pelo menos em um período de 1 a 5 dias antes do parto.

[0050] A presente descrição também provê uma versão concentrada da composição aquosa ensinada no presente documento, chamada de composição suplementar aquosa, que pode ser comercialmente vendida para diluição adicional, tal como destinada para 1% de diluição, em água potável. Em tal caso, o fazendeiro assegura a diluição na fazenda antes da administração da mesma, resultando na composição aquosa ensinada acima.

[0051] A presente descrição, portanto, também provê uma

composição suplementar aquosa que, mediante diluição em água potável, provê a composição aquosa ensinada acima. Em uma modalidade, tal composição suplementar aquosa é adequada para 1% de diluição em água potável.

[0052] Assim, tal composição suplementar aquosa, quando destinada para 1% de diluição em água potável, pode compreender entre cerca de -500 e -4500 mEq/L, tal como entre cerca de -1000 e -4000, entre cerca de -1500 e -3500, entre cerca de -1500 e -3000, ou entre cerca de -1500 e -2500 mEq/L de um sal de cloreto, preferivelmente cloreto de cálcio, e entre cerca de 10 e cerca de 500 g/L, tal como entre 25 e 450 g/L, entre 50 e 400 g/L, entre 50 e 350 g/L, entre 60 e 300 g/L, entre 70 e 250 g/L, ou entre 75 e 200 g/L de um ligante de cálcio, em particular ácido fosfórico.

[0053] Em uma modalidade altamente adequada, a composição suplementar aquosa, quando destinada para 1% de diluição em água potável, compreende entre cerca de 50 e cerca de 250 g/L cloreto de cálcio, e entre cerca de 50 e cerca de 250 g/L ácido fosfórico.

[0054] Obviamente, as quantidades supracitadas de sal de cloreto e ligante de cálcio, em particular de cloreto de cálcio e ácido fosfórico, em tal composição suplementar aquosa podem diferir dependendo do grau de diluição a ser aplicado. A pessoa versada na técnica é capaz de ajustar as quantidades dependendo do grau desejado de diluição.

[0055] As composições ensinadas no presente documento podem compreender adicionalmente pelo menos um ingrediente adicional, tal como uma vitamina, um mineral, e um carreador. Ingredientes adicionais podem ser selecionados dentre um açúcar, um agente estabilizante e um agente corante.

[0056] A invenção será agora adicionalmente explicada usando os exemplos não limitantes a seguir.

## EXEMPLOS

### Exemplo 1

[0057] Em uma primeira série de experimentos, a relação entre pH sanguíneo e desempenho reprodutivo foi examinada. Com base nesses experimentos mostrou-se que um pequeno desvio (por exemplo, 0,03 unidade) de um nível de pH fisiológico pode ter um grande impacto nos processos fisiológicos como estabelecido pelo impacto na mortalidade, em particular no parto de natimorto, mas também na saúde de leitões nascidos vivos, não somente mostrando através de uma mortalidade pós-natal mais baixa, como também mostrando uma ingestão de colostro aumentada. Mudanças sutis no valor de pH parecem estar associadas com um aumento na porcentagem de animais natimortos e parecem afetar a vitalidade dos leitões, o tempo que eles levam para dar a primeira mamada e, conseqüentemente, a taxa de mortalidade.

[0058] O efeito de pH no parto de natimorto é ilustrado pelo fato de que porcas com parto prolongado parecem ter um pH aumentado (alcalose respiratória) e uma taxa de parto de natimorto aumentada. Em um primeiro experimento, 39 porcas foram divididas nessas classes de duração de parto (14 animais tiveram uma duração de parto > 300 minutos; 10 animais tiveram uma duração de parto de 200-300 minutos e 15 animais tiveram uma duração de parto de < 200 minutos). O número de animais natimortos variou de 1,6 (longa duração), através de 1,0 (duração intermediária) até 0,5 (curta duração) enquanto o pH variou de 7,49 (nível aumentado) até 7,46 (nível fisiológico) para esses animais no início do parto. A mudança de pH sanguíneo nas porcas próximas do parto é indicada na figura 2. Inicialmente o pH sanguíneo é similar, ambos em um nível fisiológico de 7,46 (para esses animais), no entanto, as porcas que têm parto prolongado desenvolvem alcalose respiratória (pH sanguíneo aumentado) no período antes do parto, enquanto que as porcas com nascimento normal mostram um pH normal (fisiológico).

[0059] A relação entre o pH sanguíneo maternal e a condição dos leitões é adicionalmente ilustrada em um experimento em que, para 94 porcas,

o pH sanguíneo e o nível de lactato para leitões nascidos de 47 porcas com pH sanguíneo aumentado foram comparados com o pH sanguíneo e os níveis de lactato de leitões nascidos de 47 porcas com pH em nível fisiológico (vide tabela 1).

Tabela 1: pCO<sub>2</sub> (mm Hg), pH e lactato (mmol/l) em leitões de porcas com pH sanguíneo fisiológico e aumentado (>7,47)

Valores sanguíneos de leitões	nascidos de porcas com pH sanguíneo normal	nascidos de porcas com pH sanguíneo aumentado
pCO <sub>2</sub>	43,3	45,1
pH	7,41	7,34
Lactato	5,48	7,49

[0060] Como pode ser visto na tabela 1, leitões nascidos de porcas com pH aumentado tiveram um pH sanguíneo mais baixo e lactato mais alto, indicando que esses leitões sofreram mais de insuficiência de oxigênio (hipóxia) durante o nascimento. Isso indica que o parto para esses leitões foi comprometido e, como consequência, eles tiveram uma taxa de parto de natimorto mais alta e, para os leitões que sobreviveram, uma pior condição no nascimento (sinais clínicos de hipóxia).

[0061] Em ainda outro experimento, avaliou-se se seria possível manter o nível de pH sanguíneo em um nível fisiológico usando-se, como um modulador de pH, um mineral. É conhecido que em geral o pH sanguíneo pode ser modulado mudando-se o equilíbrio eletrolítico dietético, ou equilíbrio de cátion/ânion da dieta. Essa é a diferença entre o total de cátions e ânions na dieta e é calculada (nesse experimento) como o equilíbrio entre os teores molares de Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> - Cl<sup>-</sup> (vide a referência a Block como mencionada acima). No experimento, foi alcançado um equilíbrio eletrolítico mais baixo que o normal através da dieta incluindo-se relativamente mais íons de Cl<sup>-</sup> na dieta do que íons de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>. Uma dieta normal tipicamente contém 200 a 300 mEq/kg, então, a uma ingestão de 2,5 kg, o equilíbrio de cátion/ânion diário seria 500 mEq/d a 750 mEq/d.

[0062] Uma dieta foi formulada para conter um equilíbrio de cátion/ânion de 100 mEq/kg e comparada a uma dieta padrão com um

equilíbrio de cátion/ânion de 250 mEq/kg. As dietas foram alimentadas a partir de 5 dias antes do nascimento dos leitões a 2,7 kg por dia, até as porcas terem parido os leitões, resultando em um equilíbrio de cátion/ânion diário de 270 mEq/d e 675 mEq/d respectivamente. O pH sanguíneo para essas porcas é mostrado na figura 3. Como pode ser visto, um pH sanguíneo normal (fisiológico) para porcas na dieta de 100 mEq/kg foi obtido, enquanto que no grupo de controle alimentado por uma dieta regular o nível de pH sanguíneo foi aumentado a acima de um nível fisiológico antes do nascimento dos leitões. Em porcas alimentadas com a dieta de 100 mEq/kg, a taxa de parto de natimorto foi reduzida de 1,8 natimorto por ninhada para 0,8 leitão natimorto por ninhada. O tamanho da ninhada foi um total de 15,5 leitões nascidos (vivos e natimortos) em média.

[0063] Em outro experimento, cátions e ânions foram adicionados à água potável em um equilíbrio tal, que o equilíbrio de cátion/ânion diário da dieta mais água potável fosse reduzido. Para isso, a água potável continha 1,5 g cloreto de cálcio por litro. As dietas alimentadas às porcas eram iguais e, logo, a redução no equilíbrio de cátion/ânion diário foi unicamente causada pelo tratamento de água potável. O equilíbrio de cátion/ânion foi reduzido de 540 mEq/d nos controles (água normal) para 100 a 400 mEq/d em porcas com água tratada; a variação nas últimas foi causada pela variação na ingestão de água. Nesse experimento, em seguida ao cloreto de cálcio para reduzir o equilíbrio de cátion/ânion diário, foi adicionado um ligante de cálcio (ácido fosfórico, PhA) em uma concentração de 0,01 mol/litro. Os resultados do estudo são indicados aqui abaixo na tabela 2.

Tabela 2: Efeitos do modulador de pH e ligante de cálcio opcional nos fenômenos perinatais

	CaCl <sub>2</sub> + PhA*	PhA*	Controle
Número de porcas	28	25	24
Leitões natimortos, nº	1,0	1,1	1,6
Ingestão média de colostro por leitão, g/24h	447	408	422
Leitões com ingestão de colostro de < 250 g/24h	7,1%	15,1%	13,9%
Mortalidade pós-natal	5,2%	9,4%	8,0%

\*PhA = ácido fosfórico

[0064] Nesse experimento, o parto de natimorto foi reduzido de 1,6 a 1,0 leitão por ninhada. Foi também confirmado que, em seguida à redução de parto de natimorto, a condição de leitões nascidos vivos pôde ser melhorada. Isso é refletido na absorção de colostro, que foi aumentada de 422 para 447 g/leitão (calculado com base no ganho de peso) nas primeiras 24h de vida, ainda que o número total de leitões nascidos vivos tenha também aumentado de 14,1 para 14,7. O que é mais importante, a porcentagem de leitões com uma ingestão mais baixa que 250 g de colostro, um limiar considerado crítico para sobrevivência neonatal, foi reduzida de 14% para 7%. Além de reduzir o parto de natimorto, a invenção também diminuiu a mortalidade neonatal de 8% para 5%. Notavelmente, a adição de um ligante de cálcio não teve nenhum efeito negativo na mortalidade perinatal. Pelo contrário, considerando o resultado somente para o ligante de cálcio no parto de natimorto, espera-se que o ligante de cálcio tenha até mesmo aumentado os efeitos positivos do cloreto de cálcio. Acredita-se que a ligação de cálcio dietético no intestino e o efeito inerente de redução da quantidade de cálcio disponível ao animal tenham como consequência que o animal seja acionado a mobilizar cálcio de suas reservas minerais nos ossos. Portanto, quando a demanda por cálcio é aumentada como no parto, o animal está mais preparado para enfrentar essa demanda e melhor equipado para manter os níveis de Ca no sangue. Nos exemplos descritos acima, os níveis de cálcio no sangue foram de fato aumentados pelos tratamentos providos (dados não mostrados).

#### Exemplo 2

[0065] Em outro exemplo, um modulador de pH sanguíneo (cloreto de cálcio) foi misturado em uma cobertura consistindo em farelo de arroz, que contém um ácido de ligação de cálcio, nomeadamente ácido fítico. A cobertura foi alimentada a partir de 5 dias antes do nascimento dos leitões, quando as porcas entraram no ambiente de nascimento dos leitões, até o fim do parto. A cobertura resultou em um equilíbrio eletrolítico geral da dieta de

140 mEq/kg em comparação com 200 mEq/kg no grupo de controle. Ambos os grupos receberam um total de 2,7 kg de ração por porca por dia. O parto de natimorto foi reduzido em 0,6 leitão por ninhada no tratamento com cobertura (vide Tabela 3).

Tabela 3. Efeito de um suplemento contendo um modulador de pH sanguíneo e um ácido de ligação de cálcio (farelo de arroz contendo ácido fítico) no resultado do parto

	dEb 200 mEq/kg	dEb 140mEq/kg
N (número de porcas)	23	38
Nascidos vivos	14,1 <sup>a</sup>	14,7 <sup>b</sup>
Natimortos	1,5 <sup>a</sup>	0,9 <sup>b</sup>
Porcas com > 1 natimorto e/ou assistência*	71%	44%

\*Assistência manual na parição ou palpação; a,bP < 0,05

### Exemplo 3

[0066] Em outro ensaio, o efeito de modular o pH em porcas prenhes a níveis fisiológicos foi examinado, em particular o efeito no próprio pH e na mortalidade perinatal. Para o ensaio, porcas periparturientes foram alocadas a um de dois tratamentos em 1 semana antes do parto. Os tratamentos foram ou um alto equilíbrio eletrolítico dietético (250 mEq/kg) ou um baixo equilíbrio eletrolítico dietético (100 mEq/kg) adicionando-se cloreto de cálcio. As duas dietas foram alimentadas ( $\pm$  2,6 kg por dia) até o parto ter terminado. Todas as porcas receberam catéteres na veia da orelha pelo menos três dias antes do parto para permitir frequente amostragem de sangue para medir o pH sanguíneo. Somente animais com boa saúde geral com base na ingestão de ração adequada, boa condição locomotora e boa apresentação visual geral foram incluídos para avaliar os resultados. Esses resultados são indicados na tabela 4.

Tabela 4: Efeito no parto de natimorto de dietas diferindo em equilíbrio eletrolítico

	250 mEq/kg (alto)	100 mEq/kg (baixo)
Número de porcas	21	21
pH sanguíneo das porcas, 12-24h antes do nascimento dos leitões	7,51	7,46
Total de leitões nascidos	15,7	15,4
Nascidos vivos	13,9 <sup>a</sup>	14,6 <sup>b</sup>
Natimortos	1,8 <sup>a</sup>	0,8 <sup>b</sup>
Ninhadas com 0 ou 1 natimorto	11	16

a,bP < 0,05

[0067] Conforme pode ser visto, com a dieta de baixo dEB (isto é, dieta total de 100 mEq/kg), o pH sanguíneo das porcas pôde ser mantido no nível fisiológico, enquanto que com a dieta de alto dEB, o pH sanguíneo em um período de 12 a 24 horas antes do parto aumentou para 7,51 ( $P < 0,01$ ).

[0068] O efeito no número total de animais nascidos e no número de animais nascidos vivos não foi estatisticamente significativo. No entanto, o número de leitões natimortos diminuiu significativamente ( $P = 0,09$ ) nas porcas em que o pH sanguíneo foi mantido em um nível fisiológico. Também, o número de ninhadas com nenhum ou no máximo 1 leitão natimorto aumentou significativamente ( $P = 0,07$ ).

### REIVINDICAÇÕES

1. Sal de cloreto, caracterizado pelo fato de ser para uso no melhoramento da absorção de colostro da progênie de um animal.
2. Sal de cloreto, caracterizado pelo fato de ser para uso no melhoramento da produção de colostro de um animal.
3. Sal de cloreto, caracterizado pelo fato de ser para uso no melhoramento da sobrevivência pós-natal na progênie de um animal.
4. Sal de cloreto, caracterizado pelo fato de ser para uso no aumento do número de ninhadas com nenhum ou no máximo 1 progênie natimorta de um animal.
5. Sal de cloreto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o sal de cloreto é adicionado à dieta do animal.
6. Sal de cloreto para uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o sal de cloreto é adicionado à água potável ou ração do animal.
7. Sal de cloreto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o sal de cloreto é administrado ao dito animal em uma quantidade tal que o equilíbrio eletrolítico dEB da dieta é cerca de 0-400 mEq/dia.
8. Sal de cloreto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o sal de cloreto é adicionado à dieta do animal em uma quantidade tal para se obter um equilíbrio eletrolítico de 50 a 150 mEq/kg na dieta total.
9. Sal de cloreto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o sal de cloreto é adicionado à água potável do animal, e em que a água potável do animal compreende entre cerca de -15 e -45 mEq/litro do dito sal de cloreto.
10. Sal de cloreto para uso de acordo com qualquer uma das

reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o sal de cloreto é administrado em um período de 0 a 5 dias antes do parto, em particular pelo menos em um período de 1 a 5 dias antes do parto.

11. Sal de cloreto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o sal de cloreto compreende um cloreto de amônio, um cloreto de cálcio, um HCl de betaína, um HCl de lisina ou um cloreto de colina.

12. Sal de cloreto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que um ligante de cálcio é adicionalmente adicionado à dieta do animal.

13. Sal de cloreto para uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o ligante de cálcio é um ânion que forma um sal insolúvel em água com íons de cálcio.

14. Composição aquosa, caracterizada pelo fato de que compreende entre cerca de -5 e -45 mEq/L de um sal de cloreto, e entre cerca de 10 e cerca de 500 g/L de um ligante de cálcio.

15. Composição aquosa de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de ser para administração como água potável a um animal.

16. Composição aquosa de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de ser destinada para administração ao dito animal em um período de 0 a 5 dias antes do parto, em particular pelo menos em um período de 1 a 5 dias antes do parto.

17. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizada pelo fato de ser destinada para administração a uma porca prenhe.

18. Composição suplementar aquosa adequada para 1% de diluição em água potável, a dita composição suplementar caracterizada pelo fato de que compreende entre cerca de -500 e -4500 mEq/L de um sal de

cloreto e entre cerca de 10 e cerca de 500 g/L de um ligante de cálcio.

19. Composição suplementar aquosa de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que compreende entre cerca de 50 e cerca de 250 g/L de cloreto de cálcio e entre cerca de 25 e cerca de 150 g/L de ácido fosfórico

FIGURA 1

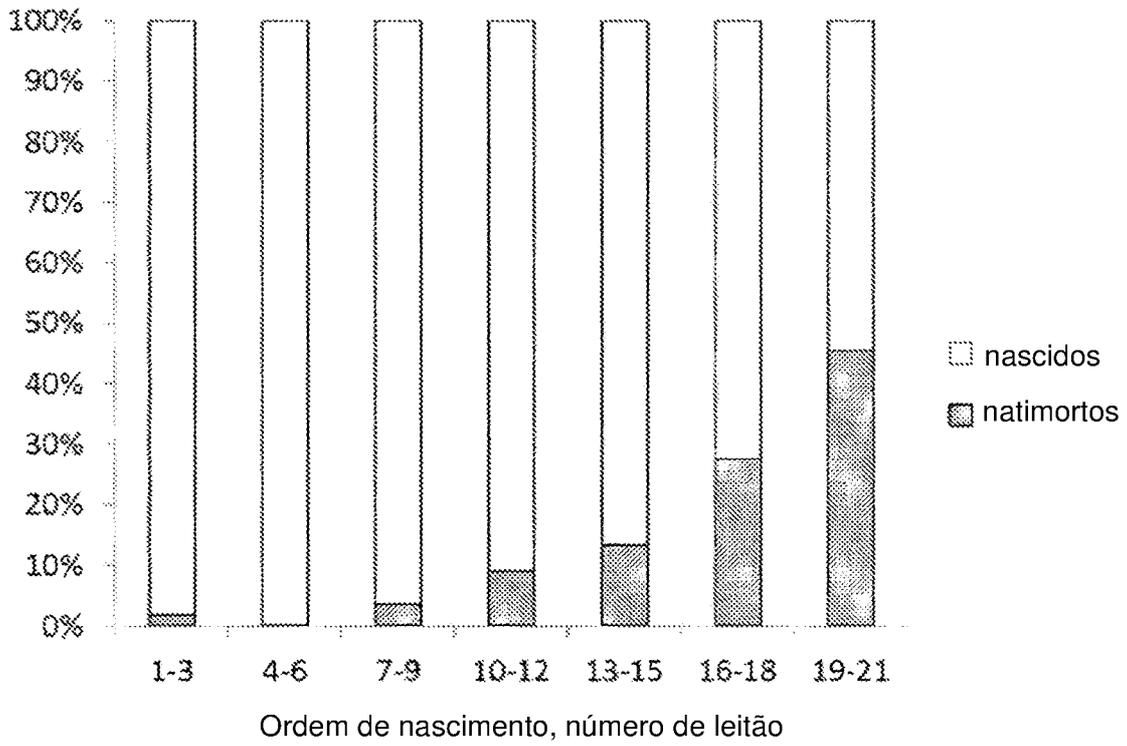


FIGURA 2

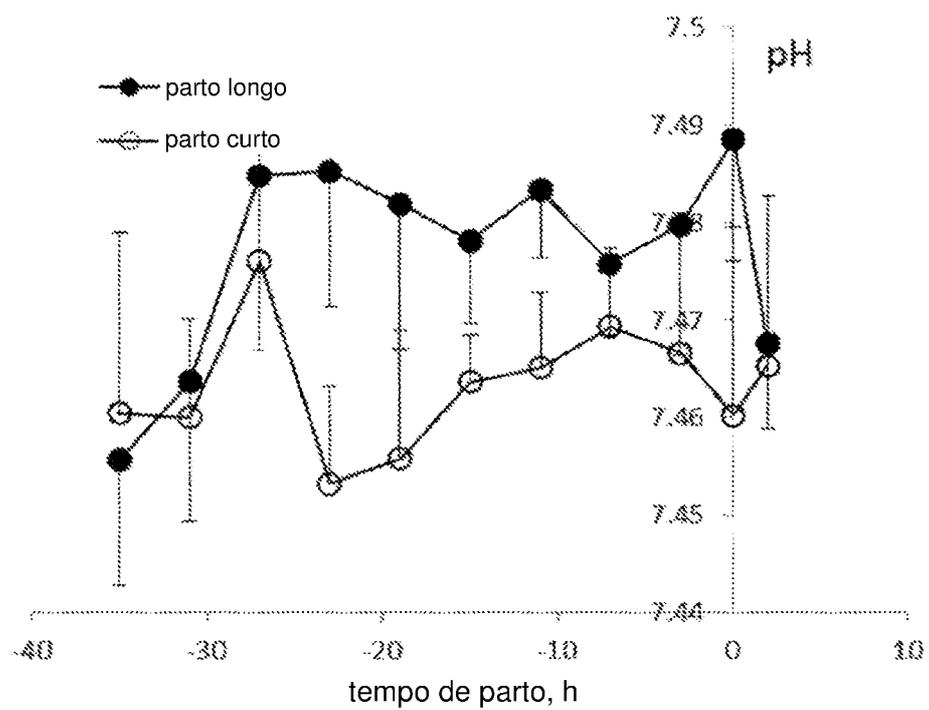
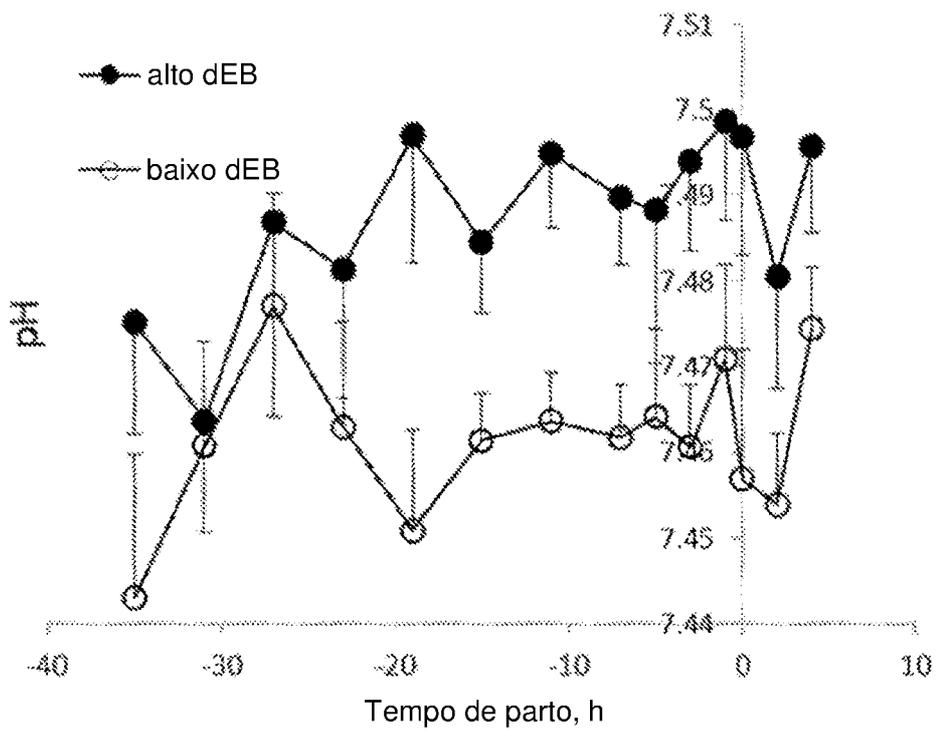


FIGURA 3



RESUMO

## SAL DE CLORETO, COMPOSIÇÃO AQUOSA, E, COMPOSIÇÃO SUPLEMENTAR AQUOSA

A presente invenção refere-se a um modulador de pH sanguíneo para uso no melhoramento de ingestão de colostro em progênie de um animal, no melhoramento da produção de colostro por um animal, e no melhoramento da sobrevivência pós-natal da progênie de um animal. A invenção também se refere a composições que compreendem um modulador de pH sanguíneo em combinação com um ligante de cálcio para suplementar uma dieta de um animal, em particular um animal prenhe.