(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 363 502**

(51) Int. Cl.:
A23K 1/18 (2006.01)
A23K 1/16 (2006.01)
A23K 1/175 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **04741742 .3**
(96) Fecha de presentación : **07.06.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1628542**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

(54) Título: **Composición antimicrobiana que comprende una mezcla de ácido láctico o un derivado del mismo y un ácido inorgánico.**

(30) Prioridad: **05.06.2003 EP 03101639**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **05.08.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **05.08.2011**

(73) Titular/es: **PURAC BIOCHEM B.V.**
Arkelsedijk 46
4200 AA Gorinchem, NL

(72) Inventor/es: **Cazemier, Anne**

(74) Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 363 502 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

Composición antimicrobiana que comprende una mezcla de ácido láctico o un derivado del mismo y un ácido inorgánico

[0001] Esta invención se refiere al uso de composiciones antimicrobianas que comprenden una mezcla de ácido láctico o un derivado del mismo y un ácido inorgánico, su uso en una composición de nutrición para animales, y su uso para hacer una composición para tratar o prevenir infecciones en animales, especialmente en aves.

[0002] Ya es conocido el hecho de administrar antibióticos a animales para protegerlos de infección por bacterias tales como por ejemplo la E.coli. Es también conocido el hecho de añadir tales antibióticos a la nutrición animal. No obstante, hay una resistencia en aumento en el uso antibióticos, y muchos países tienen una legislación que prohíbe el uso de antibióticos en pienso para animales hoy en día. Por otra parte, los antibióticos son relativamente costosos y se deben administrar en cantidades muy controladas. Para evitar tal método para proteger a los animales se proponen otros aditivos para prevenir la infección. Por ejemplo, una composición que comprende ácido benzoico o un derivado de ácido benzoico capaz de aumentar el ácido benzoico libre in vivo fue propuesta para ser utilizada como medicamento para animales en la WO 96/24248. No obstante, el ácido benzoico tiene solubilidad relativamente baja en sistemas acuosos. En la WO 99/51218 una mejora de este método fue propuesta con una composición biocida de una mezcla de ácidos sustancialmente libres de ácido benzoico o un derivado que comprende una mezcla de ácido láctico y al menos otro ácido seleccionado de ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico. Se ha demostrado que esta mezcla es eficaz en cerdos pero ahora se ha demostrado que la mezcla no es eficaz en aves. Por otra parte, tal mezcla con ácido láctico, ácido fórmico y ácido propiónico tiene un mal sabor (debido al mal sabor del ácido propiónico), y por lo tanto no se puede usar en animales que son sensibles a dicho sabor. En la GB 1,194,863 se describe una composición de conservante de cosecha que comprende un 70 % en peso de ácido fosfórico, 20 % en peso de ácido propiónico y 5 % en peso de ácido láctico. Cosechas tratadas con esta composición se pueden suministrar a aves. Esta composición también contiene ácido propiónico lo que provoca un mal sabor. En la HU 3383 se describe una composición para el tratamiento de pasto para animales. Dicha composición comprende bacterias que producen ácido láctico, urea, ácido fosfórico, polisacárido y mineral de arcilla. Con tal ácido láctico que produce bacterias, se pueden obtener concentraciones de ácido láctico de como mucho 10 % en peso en la composición, debido a que la formación de ácido láctico provocará una caída del pH, lo que dañaría el proceso metabólico de las bacterias y detendría así la producción de ácido láctico.

[0003] En la US 4,647,458) se propone una composición líquida antimicrobiana para utilizar en alimentos. La composición es una mezcla de alcohol, un ácido orgánico y ácido fosfórico y se usa en alimentos para matar bacterias nocivas. La diferencia con la presente invención es el intervalo de ácido láctico, que se encuentra entre 3-20% y la presencia de alcohol etílico. Estas composiciones no contienen un segundo ácido orgánico además de ácido láctico.

[0004] En la JP 04-334448 se describe un material compuesto para ser utilizado como material de embalaje. El material consiste en un material base que contiene una fibra vegetal para que sea biodegradable en tierra y agua en cuanto al entorno se refiere. El material base es cubierto con ácido poliláctico o un derivado. Se describe que los materiales para formar tal material base deben ser seleccionados de papel sin madera, papel shoji, algodón y cáñamo de manila. El ácido poliláctico (o derivado) está cubierto sobre el material base, pero no está unido al mismo, es decir no está fijado por unión química. Este material no es adecuado para la nutrición animal.

[0005] En la JP 2002 356433 se describe un inmunopotenciador que comprende una mezcla cíclica y/o en cadena ácida poliláctica con 3-20 grados de condensación. Se revela que este tipo de ácido poliláctico se puede usar en la terapia o en la prevención de varias enfermedades víricas infecciosas o un tumor activando una célula asesina natural.

[0006] En Mustapha et al., Survival of Escherichia Coli 0157:H7 on vacuum-treated raw beef treated with polylactic acid, lactic acid and Nisin, J. Food Sci., 67, (1), 262-267 (2002) se ha descrito el efecto antimicrobiano del ácido poliláctico y ácido láctico de bajo contenido molecular. Estos experimentos sólo muestran que el ácido poliláctico y el ácido láctico son eficaces como composición antimicrobiana en carne bovina cruda.

[0007] En la WO 96/24247 se describen composiciones antimicrobianas para utilizar en alimentos. El uso de una composición que comprende ácido láctico ha sido descrito en el ejemplo 3, no obstante no en combinación con otro ácido orgánico y ácido fosfórico, sino en combinación con ésteres orgánicos (tales como benzoato de etilo y formiato de propilo).

[0008] La US 2002/039981 describe una composición de sanitización y de limpieza, no una composición de nutrición animal. Tales composiciones pueden contener ácido láctico, ácido fosfórico y ácido cítrico, pero la cantidad de ácido láctico es sustancialmente inferior al 50 % en peso.

[0009] La US 5,817,351 describe un ácido intermedio donde la cantidad de láctico es sustancialmente inferior al 50 % en peso.

[0010] La US 2,750,412 divulga un método para separar ácido de un líquido negro concentrado. El filtrado obtenido por este método no revela la cantidad de láctico que es al menos del 50 % en peso.

[0011] En la US 4,560,573 se describe una composición que contiene ácido láctico, ácido fosfórico, ácido acético y ácido propiónico donde la cantidad de ácido láctico en los componentes líquidos es de un 37 % en peso.

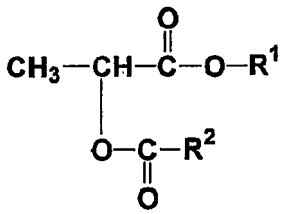
[0012] Es por lo tanto un objetivo de la presente invención proporcionar una composición con propiedades antimicrobianas que esté libre de antibióticos y pueda sin embargo ser eficazmente usada en una variedad de animales, aves inclusive, y sea ingerido sin problemas por el animal.

[0013] Se descubrió que una composición que comprende una mezcla de al menos 50 % en peso (basada en la composición total) de ácido láctico o un derivado y un ácido inorgánico seleccionado de nitrógeno, azufre, y ácido fosforoso, y sus mezclas derivadas posee propiedades antimicrobianas y se puede aplicar en nutrición animal para tratar e impedir infecciones microbianas en animales, particularmente en animales con un único estómago tales como cerdos y conejos, y en aves incluyendo la gallina, la codorniz, la gallina de guinea, el pavo, la avestruz, el pato, la oca, el faisán, y similares.

[0014] También se descubrió que la presente composición cuando se usa en nutrición animal es capaz de promover el crecimiento, mejorar la alimentación para aumentar la proporción, aumentar el crecimiento de bacterias de ácido láctico, y mejorar la digestibilidad de aminoácidos en piensos para animales, mientras que la composición no afectó adversamente a la salud del animal.

[0015] Con respecto a la invención, el término "ácido láctico o derivado del mismo" significa ácido láctico, ésteres lácticos, más particularmente ésteres C1-C25 tales como metilo, etilo, ésteres de ácido láctico etilhexilos u octadecilos, lactilatos según la Fórmula 1 más abajo tales como estearil lactilato de sodio y lauril lactilato de calcio, lactato y sales de lactato, tales como metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio, ferroso, aluminio, cobre, zinc, y sales de manganeso de lactato, dilactato, oligolactato, y polilactato.

Fórmula 1:



donde R^1 significa H o $CH(CH_3)$-COOH,

R^2 significa alquilo C1-C35 o grupo alquenilo, ramificado o no;

o una sal de Na, Ca, Fe(II), Zn, Mn, NH_4, Al, o Cu(II) de los mismos.

[0016] El ácido inorgánico seleccionado de un nitrógeno, azufre, y ácido fosforoso, y sus mezclas derivadas son, por ejemplo, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido (orto)fosfórico, ácido pirofosfórico, ácido clórico, y similares. El ácido orgánico que se prefiere utilizar en la invención es ácido ortofosfórico.

[0017] La composición según la invención preferiblemente también comprende al menos otro ácido seleccionado de ácido acético, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido (iso)butírico, ácido sórbico, ácido (iso)valérico, ácido maleico, ácido málico, ácido caprónico, ácido benzoico, y ácido cítrico. De la forma más preferible, se añade como ácido adicional, ácido acético. Debido al mal sabor del ácido propiónico es preferible que esté presente sólo en pequeñas cantidades (menos del 15 % en peso, más preferiblemente menos del 5 % en peso), e incluso más preferiblemente que no haya. La composición se puede administrar a animales como componente de una composición de pienso para animales convencional. En el contexto de esta invención el término "nutrición animal" incluye pienso sólido y pienso líquido, tal como agua potable. Así, la composición antimicrobiana se puede administrar a un animal como componente sólido o líquido de una composición de pienso para animales convencional o en su agua potable. Se ha descubierto que es muy ventajoso administrar la composición antimicrobiana según la invención al agua potable del ave, antes de su transporte al matadero para mantenerlas con niveles de salmonella bajos.

[0018] Sin estar ceñidos a una teoría, se cree que el ácido láctico o un derivado afecta a la membrana externa de los patógenos que hace que la membrana se vuelva permeable al ácido láctico y otros ácidos, tales como ácido acético. Se cree que el ácido inorgánico disminuye el pH en el quimo durante el pasaje total en el animal, aumentando así la presencia de ácido láctico no disociado y otros ácidos, tales como ácido acético.

[0019] En otra forma de realización preferida el ácido láctico o su derivado se fija a un soporte. Esto proporciona un conveniente modo de obtener la composición antimicrobiana en forma sólida en polvo. Los soportes adecuados se seleccionan de material fibroso vegetal, carbohidratos vegetales tales como celulosa, y soportes minerales tales como

sílice, almidón, yeso, y cal. Más preferiblemente, tal ácido láctico (derivado) es un polilactato. Tal composición es poco digerible y es capaz de entrar en el intestino delgado (duodeno) del animal donde se hidroliza a ácido láctico, impidiendo así la migración posterior de bacterias E-coli. Preferiblemente, la composición de esta forma de realización además comprende un ácido inorgánico, ácido preferiblemente ortofosfórico, reduciendo así el pH en el intestino, en el cultivo y en la molleja, como se ha explicado anteriormente. La cantidad de ácido láctico y otros ácidos presentes en tal composición puede variar dentro de un amplio intervalo. No obstante, la cantidad de ácido láctico en la composición debería ser de al menos 50 % en peso de la composición total para ser eficaz, preferiblemente entre 50-99 % en peso, y más preferiblemente entre 60-90 % en peso de la composición total. El ácido láctico y otros ácidos adecuados son normalmente vendidos comercialmente como soluciones acuosas. Por ejemplo, el ácido láctico es vendido como un 70% en peso de solución mientras que el ácido acético es vendido como un 10-80% en peso de solución acuosa. El ácido ortofosfórico es vendido como un 85% en peso de solución acuosa de ácido fosfórico, y ácido nítrico y ácido sulfúrico se puede obtener en forma concentrada así como en forma diluida. La proporción en peso de ácido láctico al ácido inorgánico en tal composición antimicrobiana está adecuadamente en el intervalo de 99: 1 a 1: 99, preferiblemente de 90: 10 a 10: 90 y más preferiblemente de 80: 20 a 20: 80. La cantidad de la composición antimicrobiana administrada al animal es adecuadamente tal que resulta suficiente para prevenir/polimerizar cualquier infección en el animal en su capacidad como biocida. Tal cantidad está adecuadamente en el intervalo de 0.001-5% basado en el peso total de cada pienso administrado al animal.

[0020] Esta cantidad puede, no obstante, ser superior si la función de las funciones antimicrobianas entre otras cosas como antimicrobiano, promueve el crecimiento, mejora el pienso para ganar proporción, y mejora la digestibilidad de aminoácidos administrados en piensos para animales.

[0021] Como se ha mencionado anteriormente la composición antimicrobiana se puede administrar a animales como componente de una composición de pienso para animales convencional. Una composición de pienso para animales convencional puede comprender trigo, almidón, harina de carne y huesos, maíz, harina de girasol, maíz, etcétera.

[0022] La composición según la invención puede comprender además la composición de aditivos. No solo para que sea un antimicrobiano sino también para controlar el pH de los excrementos animales administrados en dicha dieta para suprimir la emisión de amonio de los excrementos. Tales cantidades superiores están adecuadamente limitadas a un máximo de aproximadamente 10% basado en la composición de pienso total para animales. Las composiciones antimicrobianas son comúnmente añadidas a la nutrición animal, tal como uno o más ingredientes seleccionados de sales de calcio tales como carbonatos, fosfatos y sulfatos, electrolitos, proteínas, aminoácidos, pre y probióticos, extractos de planta, aceites etéreos, grasa animal, vitaminas y minerales (traza).

[0023] La invención es posteriormente ilustrada por los siguientes ejemplos no limitativos, que muestran los méritos inventivos de esta invención

General

[0024] Una formulación típica para una composición de pienso para animales se muestra en las tablas más abajo en las que todas las cantidades mostradas en % p/p fueron administradas a pollos, donde

Control es pienso sin ácido láctico ni ácido ortofosfórico

LAFEED™ 80 es un pienso con un 80% de ácido láctico sin ácido ortofosfórico.

LAFEED™ 80+ROPA es un pienso con un 80% de ácido láctico y aceite de orégano.

Purac Extra es un pienso con un 80% de ácido láctico, un 10% de ácido ortofosfórico y un 10% de ácido acético.

Biocite™ es pienso de aceite cítrico

Calprona™ LF es un pienso con un 80% de ácido láctico y un 20% de ácido fórmico.

Animales

[0025] 624 Ross 308 gallos fueron divididos al azar en 48 jaulas (13 gallos/jaula). Con 10 días de vida el número de gallos descendió a 11 gallos por jaula. Los animales fueron vacunados según el siguiente esquema.

Esquema

edad (días)	tipo de vacunación	administración
1	NCD/IB (Clone 30/MA5)	Spray
14	Gumboro (228E, 1 dosificación)	agua potable
18	NCD (Clone 30)	Spray

Jaulas

[0026] Los suelos de las jaulas se proveen con basura usada para aumentar las probabilidades de obtener una infección. La habitación fue mecánicamente ventilada y calentada por calefacción central a 34 °C al principio, esta temperatura fue gradualmente disminuida a 20 °C en el día 29, y luego mantenida a 20° C. Las jaulas fueron iluminadas mediante tubos TL. En el día 1 y 2 las jaulas fueron iluminadas continuamente, luego se aplicó un esquema de día/noche de 18 horas de luz y 6 horas de oscuridad.

Pienso

[0027] Se utilizaron las siguientes composiciones de pienso.

	Pienso I	Pienso II
Trigo	27.96	35.60
Maíz	20.00	15.19
Semilla de girasol extraída	2.31	2.86
Soja tratado con calor	-	6.48
Soja extraída	31.79	26.68
Tapioca	3.00	2.39
Altramuces	4.54	-
Grasa animal	4.00	5.50
Aceite de soja	1.55	1.51
Premezcla	1.00	1.00
Piedra caliza	1.07	0.75
fosfato monocálcico	1.09	0.59
Hidrogenocarbonato de sodio	0.16	0.16
L-lisina HCl	0.35	0.33
L-treonina	0.31	0.26
Fitasa	0.37	0.20
Clinacox	0.50	0.50

[0028] Se permitió que los gallos bebieran y comieran sin limitación.

Grupos de tratamiento

[0029] A los grupos de tratamiento 1-6 se les administró Pienso I (días 1-10) o Pienso II (días 11-31) además de una composición adicional (excepto grupo de Control 1) de la siguiente manera.

grupo de tratamiento	días 1-10 Pienso I y composición adicional	días 1-10 Pienso II y composición adicional
1	-	-
2	1.5% LAFEED 80	0.75% LAFEED 80
3	1.5% LAFEED 80 + 0.05% ROPA	0.75% LAFEED 80 + 0.025% ROPA
4	1.5% Purac Extra	0.75% Purac Extra
5	0.2% Biocite	0.2% Biocite
6	2.0% Calprona LF	1.0% Calprona LF

Rendimiento

[0030]

Tabla 1. Crecimiento, mortalidad, consumo de pienso (Pienso I) y relación de conversión de pienso en el periodo de inicial (de 1 a 10 días)

	1	2	3	4	5	6
	Control	LAFEED 80	LAFEED 80+ROPA	Purac Extra	Biocite	Calpron a LF
Peso corporal dia 0 (g)	40.8	41.2	41.8	41.4	41.8	41.5
Peso corporal dia 10 (g)	247	248	244	252	251	252
	1	2	3	4	5	6
	Control	LAFEED 80	LAFEED 80+ROPA	Purac Extra	Biocite	Calpron a LF
Crecimiento (g)	206	207	202	211	209	211
Mortalidad (%)	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
PCP*	1.395	1.401	1.340	1.339	1.365	1.376
Consumo de pienso (g/d)	28.8	29.0	27.1	28.3	28.5	29.0
Consumo de pienso (g),	288	290	271	283	285	290
PCP = proporción de consumo de pienso (= consumo/crecimiento de pienso)						

[0031] Los resultados de la Tabla 1 muestran que con Purac Extra se obtiene una baja mortalidad combinada con una eficiencia de pienso óptima.

Tabla 2. Crecimiento, mortalidad, consumo de pienso (Pienso II) y relación de la conversión del pienso en el periodo cultivador (de 11 a 31 días)

	1	2	3	4	5	6
	Control	LAFEED 80	LAFEED 80+ROPA	Purac Extra	Biocite	Calpron a LF
Peso corporal dia 31 (g)	1727	1740	1698	1758	1716	1715
Crecimiento (g)	1477	1489	1453	1504	1463	1462
Mortalidad (%)	1.1	2.3	1.1	3.4	3.4	1.1
PCP	1.652	1.646	1.661	1.635	1.698	1.681
Consumo de pienso (g/d)	116.0	116.8	114.8	117.1	118.0	117.0
Consumo de pienso (g)	2436	2452	2411	2458	2478	2457

Los resultados de la Tabla 2 muestran que con Purac Extra se obtiene una mortalidad aceptable combinada con una eficiencia de pienso óptima.

REIVINDICACIONES

1. Composición antimicrobiana que comprende una mezcla de al menos 50 % en peso de ácido láctico o un derivado del mismo (basado en la composición total), un ácido inorgánico seleccionado de un nitrógeno, azufre, y ácido fosforoso, y sus mezclas derivadas, y al menos otro ácido seleccionado de ácido acético, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido (iso)butírico, ácido sórbico, ácido (iso)valérico, ácido maleico, ácido málico, ácido caprónico, ácido benzoico, y ácido cítrico.

2. Composición antimicrobiana según la reivindicación 1 donde el ácido inorgánico es un ácido fosforoso, preferiblemente ácido (orto)fosfórico.

3. Composición antimicrobiana según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde el ácido láctico o un derivado se fija a un soporte.

4. Composición antimicrobiana según la reivindicación 3 donde el soporte se selecciona de fibra vegetal, celulosa, sílice, almidón, yeso, y cal.

5. Composición de nutrición animal que comprende la composición antimicrobiana según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para hacer una composición de nutrición para animales.

7. Uso según la reivindicación 6 para hacer una composición de nutrición para aves.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para tratar o impedir una infección microbiana en animales.