

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 119**

51 Int. Cl.:

A23K 1/16 (2006.01)

A23K 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2008** **E 08020212 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **17.06.2009** **EP 2070427**

54 Título: **Uso de compuestos de aceite esencial como histomonastático**

30 Prioridad:

11.12.2007 EP 07023954

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

21.01.2013

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)

HET OVERLOON 1

6411 TE HEERLEN, NL

72 Inventor/es:

FREHNER, MARCO;

LOSA, RICCARDO y

ARCHAIN, DIDIER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 394 119 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

Uso de compuestos de aceite esencial como histomonastático.

Esta invención se refiere al uso de compuestos de aceite esencial como se define aquí en lo sucesivo como componentes del pienso para animales o agua de bebida o aditivos para piensos o para el agua de bebida, así como al uso de estos compuestos como histomonastáticos.

El término animal incluye todos los animales, incluyendo seres humanos. Los ejemplos de animales son no rumiantes, y rumiantes. Los animales rumiantes incluyen, por ejemplo, animales tales como oveja, cabra, y ganado vacuno, por ejemplo vaca, tal como ganado para carne y vacas lecheras. En una realización particular, el animal es un animal no rumiante. Los animales no rumiantes incluyen animales monogástricos, por ejemplo cerdo o ganado porcino (incluyendo, pero sin limitarse a, cochinitos, cerdos en crecimiento, y cerdas); aves de corral, tales como pavos, patos y pollos (incluyendo, pero sin limitarse a, pollos pequeños para asar, ponedoras); peces (incluyendo, pero sin limitarse a, salmón, trucha, tilapia, barbo y carpa); y crustáceos (incluyendo, pero sin limitarse a, gamba y langostino). En una realización preferida, los animales son pavos, patos y pollos.

Histomonas es un nombre genérico dado a organismos protozoicos monocelulares que son parásitos intestinales que infectan tanto a vertebrados como a invertebrados. De especial interés es el protozoo *Histomonas meleagridis*. *Histomonas meleagridis* es un flagelado pleomórfico transmitido en los huevos del nematodo cecal, *Heterakis gallinarum*. Ese protozoo no puede existir por sí mismo en el medio externo. Habitualmente se encuentra en pájaros gallináceos, y puede provocar una enfermedad grave denominada histomoniasis (cabeza negra). Esta enfermedad aparece muy habitualmente en pavos, aunque algunas veces enferman otros pájaros. La forma ameboide del parásito invade la mucosa intestinal, provocando ulceraciones, peritonitis, y perforaciones intestinales. La enfermedad está asociada con varias especies de bacterias patógenas, incluyendo *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli*, y parece que el protozoo es incapaz de provocar patología en ausencia de estos patógenos bacterianos. Cuando es patógeno, el parásito puede invadir el hígado, en el que se forma lesiones necróticas. Los pájaros infectados desarrollan plumas encrespadas, pigmentación oscura de la piel, y alas y cola colgantes.

A fin de combatir la histomoniasis, se conoce el uso de mebendazol y fármacos relacionados antinematodos para evitar la transmisión del protozoo. Adicionalmente, los piensos para animales se suplementan a menudo con un histomonastático. Los histomonastáticos para uso con aves de corral (pollos, pavos) pueden incluir, por ejemplo, ácido 4-nitrofenilarsónico, un compuesto que no es natural y de este modo se ha de obtener sintéticamente. Además, se sabe, por ejemplo, el histomonastático autorizado para pavos, Nifursol, se retiró en 2003 por la autoridad de Reino Unido.

El documento WO 2004/089108 describe el uso de un aditivo de piensos que contiene el aceite esencial cinamaldehído y tiosulfonatos para la fabricación de una composición para prevenir o tratar la patología animal debida a *H. meleagridis*.

El documento WO 2004/091307 es una descripción genérica que da un número muy grande de aceites esenciales y bioactivos derivados de plantas usados comercialmente en el alimento de piensos, e industrias saborizantes. Este documento teoriza además que todos estos bioactivos se pueden usar para tratar cualquier tipo de enfermedad infecciosa provocada por bacterias, hongos, protozoos y virus en cualquier tipo de animal terrestre y acuático. Sin embargo, los ejemplos están limitados a animales acuáticos y no describen la selección específica de 2-decanal ni nerolidol para la prevención y tratamiento de histomoniasis.

Por lo tanto, existe la necesidad de histomonastáticos nuevos y adicionales que sean, por ejemplo, de origen natural.

La presente invención se basa en el hallazgo de que compuestos de aceite esencial seleccionados del grupo que consiste en 2-decanal y nerolidol tienen actividad frente a histomoniasis, y por lo tanto se pueden usar como histomonastáticos.

Por lo tanto, esta invención se refiere al uso como histomonastático de un compuesto de aceite esencial seleccionado del grupo definido aquí anteriormente. En consecuencia, la presente invención proporciona un método de tratamiento, o profilaxis, de histomoniasis en el cuerpo humano o animal, comprendiendo el método administrar a un ser humano o animal al menos un compuesto de aceite esencial seleccionado del grupo que consiste en 2-decanal y nerolidol.

Usando como histomonastático un compuesto de aceite esencial como se define anteriormente, se puede emplear un compuesto de origen natural que es más probable que sea aceptable por el ser animal tratado para histomoniasis. También, los grupos de la industria y de consumidores a menudo están a favor de usar compuestos de origen natural en vez de los sintéticos.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de dichos compuestos de aceite esencial en la preparación de una composición histomonastática.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una composición de pienso para animales, adecuada para un animal monogástrico o no rumiante, que comprende al menos un compuesto de aceite esencial como se define aquí anteriormente, que está presente como un histomonastático. El compuesto de aceite esencial o mezcla según la invención está presente preferiblemente en una cantidad en la que tenga actividad histomonastática.

- 5 La expresión pienso o composición de pienso significa cualquier compuesto, preparación, mezcla, o composición, adecuada para o destinada a la ingestión por un animal.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una premezcla o composición aditiva, a fin de ser añadida a una o más sustancias o ingredientes de pienso comestibles, por ejemplo para preparar o para suplementar un pienso existente para formar una composición de pienso.

- 10 En un aspecto adicional, esta invención se refiere al uso de compuestos como se definen aquí anteriormente en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de histomoniasis.

Justamente en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o profilaxis de histomoniasis en el cuerpo del animal, comprendiendo el método administrar a ese animal compuestos según la invención.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden usar (i) en terapia, es decir, para tratamiento de histomoniasis, y/o (ii) para profilaxis, es decir, tratamiento para prevenir el comienzo de histomoniasis (profilaxis "primaria"), y/o la recidiva de síntomas en una infección existente que se ha sometido bajo control (profilaxis "secundaria", terapia de mantenimiento).

- 20 Los compuestos de la invención se pueden usar (a) en medicina veterinaria, que es la aplicación de principios médicos, de diagnóstico y terapéuticos a animales de compañía, domésticos, exóticos, salvajes, y de producción; y/o (b) en medicina humana.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, incluyendo veterinarias, que comprenden al menos un compuesto de la invención. En una realización particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo adecuado.

- 25 Las composiciones del compuesto de aceite esencial como se describen aquí anteriormente (es decir, composición histomonastática, composición de pienso para animales, premezcla o composición aditiva, y composición farmacéutica) se pueden preparar según métodos conocidos en la técnica, y pueden estar en forma de un líquido o una composición seca. El compuesto de aceite esencial a incluir en la composición se puede estabilizar según métodos conocidos en la técnica.

- 30 La dosis diaria normal de un compuesto según la invención proporcionada a un animal mediante ingesta de pienso depende del tipo de animal y su estado. Normalmente, esta dosis debería estar en el intervalo de alrededor de 5 a alrededor de 1000 mg, preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 500 mg de compuesto por kg de pienso.

- 35 En una realización preferida de la invención, el compuesto de aceite esencial según la invención se usa en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de 2,5 mg por kg de peso corporal a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal del sujeto al que se administra.

Los ejemplos particulares de composiciones de pienso de la invención son:

- Un aditivo de pienso para animales que comprende (a) al menos uno de los compuestos de aceite esencial de la invención; y (b) al menos una vitamina soluble en grasa, (c) al menos una vitamina soluble en agua, (d) al menos un oligomineral, y/o (e) al menos un macromineral;
- 40 - Una composición de pienso para animales que tiene un contenido de proteína bruta de 50 a 800 g/kg y que comprende al menos uno de los compuestos de aceite esencial de la invención.

Las denominadas premezclas son ejemplos de aditivos de piensos para animales de la invención. Una premezcla designa una mezcla preferiblemente uniforme de uno o más microingredientes con diluyente y/o vehículo. Las premezclas se usan para facilitar la dispersión uniforme de microingredientes en una mezcla más grande.

- 45 En el uso según la invención, el compuesto de aceite esencial se puede alimentar al animal antes, después, o simultáneamente con la dieta. Se prefiere lo último.

- 50 En una realización particular, el compuesto de aceite esencial, en la forma en la que se añade al pienso, o cuando se incluye en un aditivo de piensos, está bien definido. La expresión bien definido significa que la preparación del compuesto de aceite esencial que contiene el compuesto y que se usa para ser añadida al pienso o aditivo de piensos es al menos 30% pura.

Es ventajosa una preparación de compuesto de aceite esencial bien definida. Por ejemplo, es mucho más fácil dosificar correctamente al pienso un compuesto de aceite esencial que está esencialmente libre de otros

compuestos que interfieren o contaminantes. La expresión dosificar correctamente se refiere en particular al objetivo de obtener resultados consistentes y constantes, y la capacidad de optimizar la dosis basándose en el efecto deseado.

5 Sin embargo, para uso en pienso para animales, el compuesto de aceite esencial no necesita ser tan puro; por ejemplo, puede incluir otros compuestos de aceite esencial según la invención u otros compuestos activos que mejoran el estado de salud general del animal, tal como aceite de orégano, en cuyo caso se podría denominar una preparación de compuesto de aceite esencial.

10 Se prefiere el uso de mezclas de los tres componentes de aceite esencial. Según la invención, la preparación de compuestos puede contener adicionalmente otros compuestos de aceite esencial, como por ejemplo p-cimeno, timol o por ejemplo salicilaldehído, como se ejemplifica en el ejemplo 6 en lo sucesivo, o aceite del árbol del té, aceite de menta piperita, cuminaldehído, ácido cinámico, alcohol cinámico, farnesal o farnesilacetona.

15 La preparación de compuesto de aceite esencial se puede (a) añadir directamente al pienso (o se puede usar directamente en un procedimiento de tratamiento de proteínas), o (b) se puede usar en la producción de una o más composiciones intermedias, tales como aditivos para piensos o premezclas, que se añade subsiguientemente al pienso (o se usa en un procedimiento de tratamiento). El grado de pureza descrito anteriormente se refiere a la pureza de la preparación de compuesto de aceite esencial original, ya sea que se use según (a) o (b) anteriormente.

Aparte del compuesto de aceite esencial de la invención, los aditivos de piensos para animales de la invención contienen al menos una vitamina soluble en grasas, y/o al menos una vitamina soluble en agua, y/o al menos un oligomineral, y/o al menos un macromineral.

20 Otros ingredientes opcionales aditivos de piensos son agentes colorantes, por ejemplo carotenoides tales como beta-caroteno, cantaxantina, apoéster, astaxantina, y luteína; compuestos de aroma; estabilizantes; coccidiostáticos, péptidos antimicrobianos; ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs); especies que generan oxígeno reactivo; y/o al menos una enzima seleccionada de entre fitasa (EC 3.1.3.8 o 3.1.3.26); xilanasa (EC 3.2.1.8); galactanasa (EC 3.2.1.89); alfa-galactosidasa (EC 3.2.1.22); proteasa (EC 3.4., fosfolipasa A1 (EC 3.1.1.32); fosfolipasa A2 (EC 3.1.1.4); lisofosfolipasa (EC 3.1.1.5); fosfolipasa C (EC 3.1.4.3); fosfolipasa D (EC 3.1.4.4); amilasa, tal como, por ejemplo, alfa-amilasa (EC 3.2.1.1); y/o beta-glucanasa (EC 3.2.1.4 o EC 3.2.1.6).

30 Los ejemplos de péptidos antimicrobianos (AMPs) son CAP18, Leucocina A, Protegrina-1, Tanatina, Defensina, Lactoferrina, Lactoferricina, y Ovispirina, tal como Novispirina (Robert Lehrer, 2000), Plectasinas, y Estatinas, incluyendo los compuestos y compuestos de aceite esencial descritos en los documentos WO 03/044049 y WO 03/048148, así como variantes o fragmentos de los anteriores que retienen actividad antimicrobiana.

Los ejemplos de ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos poliinsaturados de C18, C20 y C22, tales como ácido araquidónico, ácido docosohexenoico, ácido eicosapentenoico y ácido gamma-linoleico.

35 Los ejemplos de especies que generan oxígeno activo son compuestos químicos tales como perborato, persulfato, o percarbonato; y enzimas tales como una oxidasa, una oxigenasa o una sintentasa.

Habitualmente las vitaminas solubles en grasas y solubles en agua, así como los oligominerales, forman parte de una denominada premezcla destinada a la adición al pienso, mientras que los macrominerales se añaden habitualmente de forma separada al pienso. Cualquiera de estos tipos de composiciones, cuando se enriquecen con un compuesto de aceite esencial, es un aditivo de pienso para animales de la invención.

40 Los siguientes son listas no exclusivas de ejemplos de estos componentes:

- Ejemplos de vitaminas solubles en grasas son vitamina A, vitamina D3, vitamina E, y vitamina K, por ejemplo vitamina K3.

- Ejemplos de vitaminas solubles en agua son vitamina C, vitamina B12, biotina y colina, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, niacina, ácido fólico y pantotenato, por ejemplo D-pantotenato de Ca.

45 - Ejemplos de oligominerales son manganeso, cinc, hierro, cobre, yodo, selenio, y cobalto.

- Ejemplos de macrominerales son calcio, fósforo y sodio.

Las necesidades nutricionales de estos componentes (ejemplificadas con aves de corral y cochinitos/cerdos) se dan en la Tabla A del documento WO 01/58275. Necesidad nutricional significa que estos componentes se deberían de proporcionar en la dieta en las concentraciones indicadas.

50 Las composiciones de piensos o dietas para animales tienen un contenido de proteína relativamente elevado. Las dietas de aves de corral y de cerdos se pueden caracterizar como se indica en la Tabla B del documento WO

01/58275, columnas 2-3. Las dietas para peces se pueden caracterizar como se indica en la columna 4 de esta Tabla B. Además, tales dietas para peces tienen habitualmente un contenido de grasa bruta de 200-310 g/kg.

El documento WO 01/58275 corresponde al documento US 09/779334.

5 Una composición de pienso para animales según la invención tiene un contenido de proteína bruta de 50-800 g/kg, y comprende además al menos un compuesto de aceite esencial como se describe y/o reivindica aquí.

10 En una realización particular, la composición de pienso para animales de la invención contiene al menos una fuente de proteína o proteína vegetal. También puede contener proteína animal, tal como harina de carne y hueso, y/o harina de pescado, típicamente en una cantidad de 0-25%. La expresión proteínas vegetales, como se usa aquí, se refiere a cualquier compuesto, composición, preparación o mezcla que incluye al menos una proteína derivada de o que se origina a partir de un vegetal, incluyendo proteínas modificadas y derivados proteicos. En realizaciones particulares, el contenido proteico de las proteínas vegetales es al menos 10, 20, 30, 40, 50, o 60% (p/p).

15 Las proteínas vegetales pueden derivar de fuentes de proteína vegetal, tales como legumbres y cereales, por ejemplo materiales procedentes de plantas de las familias Fabaceae (Leguminosae), Cruciferaeae, Chenopodiaceae, y Poaceae, tal como harina de haba de soja, harina de lupino y harina de semilla de colza. En una realización particular, la fuente de proteína vegetal es material procedente de una o más plantas de la familia Fabaceae, por ejemplo haba de soja, lupino, guisante, o haba. En otra realización particular, la fuente de proteína vegetal es material procedente de una o más plantas de la familia Chenopodiaceae, por ejemplo remolacha, remolacha azucarera, espinaca o quinoa.

20 Las dietas para animales se pueden fabricar, por ejemplo, como pienso machacado (no peletizado) o pienso peletizado. Típicamente, los productos de piensos molidos se mezclan y se añaden cantidades suficientes de vitaminas y minerales esenciales según las especificaciones para la especie en cuestión. El compuesto o compuestos de aceite esencial se puede añadir como formulaciones sólidas o líquidas. Por ejemplo, típicamente se añade una formulación de compuesto de aceite esencial sólida antes o durante la etapa de mezclado; y típicamente se añade una preparación de compuesto de aceite esencial líquida tras la etapa de peletización. El compuesto de aceite esencial también se puede incorporar en el aditivo de pienso o premezcla.

25 Actualmente se contempla que el compuesto de aceite esencial se administre en una o más de las siguientes cantidades (intervalos de dosificación): 0,5-1000; 1-500; 50-250; estando todos estos intervalos en mg de compuesto o compuestos de aceite esencial según la invención por kg de pienso (ppm). Los ejemplos de dosificaciones particularmente preferidas son 25, 50, 100, 125, 250 y 500 ppm.

30 Como se menciona aquí anteriormente, la invención también se refiere al uso farmacéutico de los compuestos de aceite esencial 2-decenal y nerolidol. En consecuencia, este aspecto de la invención incluye:

I. Uso de dichos compuestos de aceite esencial en la preparación de una formulación farmacéutica, por ejemplo medicamento, para el tratamiento o profilaxis de histomoniasis.

35 II. Un método de tratamiento médico que comprende administrar un compuesto de aceite esencial según la invención a un individuo que necesita tratamiento médico frente a histomoniasis.

III. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de dichos compuestos de aceite esencial y un vehículo adecuado para uso como un histomonastático.

40 Una composición farmacéutica según la invención se puede preparar según métodos conocidos en la técnica, y puede estar en forma de un líquido o una composición seca. El compuesto de aceite esencial según la invención a incluir en la composición se puede estabilizar según métodos conocidos en la técnica.

La dosis de la composición de compuesto de aceite esencial de la invención y otras condiciones en las que se usa la composición se puede determinar basándose en métodos conocidos en la técnica.

45 Generalmente, la composición de la invención comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de aceite esencial de la invención. La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa aquí, pretende significar una cantidad de los compuestos de aceite esencial de la invención, que es suficiente para inhibir el crecimiento de los protozoos en cuestión.

50 Las formulaciones de los compuestos de aceite esencial de la invención se pueden administrar a un hospedante que sufre o está predispuesto a una infección de histomonas. Generalmente, la dosis del compuesto o compuestos de aceite esencial de la invención será suficiente para disminuir la población de protozoos en al menos alrededor de 50%. Los compuestos de aceite esencial (o compuestos) de la presente invención se pueden administrar a una dosis que reduzca la población de protozoos a la vez que minimice cualquiera de los efectos secundarios. Se contempla que la composición se obtendrá y se usará bajo la indicaciones de un médico o veterinario para uso in vivo.

Se pueden emplear diversos métodos para la administración. La formulación farmacéutica se puede administrar oralmente, o se puede inyectar intravascularmente, subcutáneamente, peritonealmente, mediante aerosol, oftálmicamente, en la vejiga, tópicamente, etc. La dosis de la formulación terapéutica variará ampliamente, dependiendo de la frecuencia de la administración, la manera de administración, y similar. La dosis inicial puede ser mayor, seguida de dosis de mantenimiento más pequeñas. La dosis se puede administrar de forma tan infrecuente como semanalmente o bisemanalmente, o se puede fraccionar en dosis más pequeñas y se puede administrar una o varias veces al día, durante media semana, etc., para mantener un nivel de dosificación eficaz. En muchos casos, la administración oral requerirá una dosis mayor que si se administra intravenosamente. Los ejemplos de intervalos de dosificación particularmente preferidos son: 500-1000, 1000-1500 y 1500 a 2000 ppm/día.

Los compuestos de esta invención se pueden incorporar en una variedad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas mediante combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, cremas, espumas, disoluciones, supositorios e inyecciones. Como tal, la administración de los compuestos se puede lograr de diversas maneras, incluyendo la administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, etc. Los compuestos de aceite esencial de la invención se pueden ubicar mediante el uso de un implante u otra formulación que actúa para retener la dosis activa en el sitio de implante.

Para preparaciones orales, los compuestos se pueden usar solos o en combinación con aditivos apropiados para obtener comprimidos, polvos, gránulos, o cápsulas, por ejemplo con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con agentes disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa sódica; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y, si se desea, con diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes y agentes saborizantes.

Los compuestos se pueden formular en preparaciones para inyecciones disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsionándolos en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos de ácidos grasos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y, si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

Se pueden proporcionar formas de dosificación unitaria para la administración oral o rectal, tales como jarabes, elixires, y suspensiones, en las que cada unidad de dosificación, por ejemplo cucharadita, cucharada, comprimido o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más compuestos de la presente invención. De forma similar, las formas de dosificación unitaria para administración mediante inyección o intravenosa pueden comprender el compuesto de la presente invención en una composición como una disolución en agua estéril, disolución salina normal u otro vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los implantes para formulaciones de liberación sostenida son bien conocidos en la técnica. Los implantes se formulan como microesferas, bloques, etc., con polímeros biodegradables o no biodegradables. Por ejemplo, los polímeros de ácido láctico y/o ácido glicólico forman un polímero erosionable que es bien tolerado por el hospedante. El implante que contiene los compuestos antimicrobianos de aceite esencial de la invención se coloca próximo al sitio de la infección, de manera que la concentración local de agente activo aumenta con relación al resto del cuerpo.

La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuestos de la presente invención, calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado, en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria de la presente invención dependen del compuesto particular empleado y del efecto a lograr, y de la farmacodinámica asociada con el compuesto en el hospedante.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, están fácilmente disponibles al público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes que ajustan y que tamponan el pH, agentes que ajustan la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes, y similares, están fácilmente disponibles al público.

La composición puede comprender además otro agente farmacéuticamente activo, tal como un agente antimicrobiano que presenta actividad antimicrobiana. El compuesto antimicrobiano puede ser un antibiótico, como se conoce en la técnica. Las clases de antibióticos incluyen penicilinas, por ejemplo penicilina G, penicilina V, metilcilina, oxacilina, carbenicilina, nafcilina, ampicilina, etc.; penicilinas en combinación con inhibidores de beta-lactamasa, cefalosporinas, por ejemplo cefaclor, cefazolina, cefuroxima, moxalactama, etc.; carbapenems; monobactamas; aminoglucósidos, tetraciclinas; macrólidos; lincomicinas; polimixinas; sulfonamidas; quinolonas; cloramfenicol; metronidazol; espectinomycin; trimetropina; vancomicina; etc. El agente biocida también puede ser un

agente antimicótico, incluyendo polienos, por ejemplo anfotericina B, nistatina; 5-flucosina; y azoles, por ejemplo miconazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol.

La invención descrita y reivindicada aquí no se ha de limitar en alcance por las realizaciones específicas descritas aquí, puesto que estas realizaciones están destinadas como ilustraciones de varios aspectos de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas aquí, serán manifiestas para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1: Aditivo de pienso para animales

Un aditivo de pienso para animales se prepara añadiendo 10 g de al menos uno de los compuestos de aceite esencial según la invención a la siguiente premezcla (por kilo de premezcla):

1100000 IE	Vitamina A
300000 IE	Vitamina D3
4000 IE	Vitamina E
250 mg	Vitamina B1
800 mg	Vitamina B2
1200 mg	D-Pantotenato de Ca
500 mg	Vitamina B6
2,5 mg	Vitamina B12
5000 mg	Niacina
10000 mg	Vitamina C
300 mg	Vitamina K3
15 mg	Biotina
150 mg	Ácido fólico
50004 mg	Cloruro de colina
6000 mg	Fe
3000 mg	Cu
5400 mg	Zn
8000 mg	Mn
124 mg	I
60 mg	Co
29,7 mg	Se
9000 mg	Lasalocid Sodium (Avatec)
17,3 %	Ca
0,8 %	Mg
11,7%	Na

Ejemplo 2: Pienso para animales

Una dieta de criador de pollo para asar, que tiene la siguiente composición (% p/p), se prepara mezclando los ingredientes. El trigo, el centeno y SBM 48 están disponibles de Moulin moderne Hirsingue, Hirsingue, Francia. Después de mezclar, el pienso se paletiza a una temperatura deseada, por ejemplo alrededor de 70°C (3x25 mm).

ES 2 394 119 T3

	Trigo	46,00
	Centeno	15,00
	Harina de haba de soja (SBM 48)	30,73
	Aceite de haba de soja	4,90
	DL-Metionina	0,04
5	DCP (Fosfato dicálcico)	1,65
	Limestona	0,43
	Sal	0,15
	TiO ₂	0,10
	Aditivo de pienso para animales (anterior)	1,00
10	El pienso para animales resultante comprende 100 mg de compuesto de aceite esencial según la invención por kg (100 ppm).	

Ejemplo 3:

Un pienso ("de arranque") de pollo para asar que contiene al menos uno de un compuesto de aceite esencial según la invención seleccionado de la Tabla 1 se puede preparar mezclando juntos los siguientes ingredientes usando un aparato de mezclamiento convencional a temperatura ambiente.

	Ingrediente	Cantidad (kg)
	Harina de haba de soja	34,50
	Maíz	20,00
	Trigo	37,80
20	Aceite de soja	3,13
	Minerales	2,90
	Premezcla de aminoácidos sintéticos	0,17
	Premezcla de vitaminas y oligoelementos	1,00
	Compuesto de aceite esencial	5,00 g

Ejemplo 4:

Un pienso ("de crecimiento") de pollo para asar que contiene al menos uno de un compuesto de aceite esencial según la invención seleccionado de la Tabla 1 se puede preparar mezclando juntos los siguientes ingredientes usando un aparato de mezclamiento convencional a temperatura ambiente.

	Ingrediente	Cantidad (kg)
30	Harina de haba de soja	31,2
	Maíz	20,0
	Trigo	41,3
	Aceite de soja	3,4
	Minerales	2,5
35	Premezcla de aminoácidos sintéticos	0,1
	Premezcla de vitaminas y oligoelementos	1,0
	Compuesto de aceite esencial	5,0 g

En principio, la premezcla de compuesto de aceite esencial según la invención puede contener 2-10% de derivado de compuesto de aceite esencial según la invención.

Ejemplo 5: La actividad antimicrobiana de los compuestos de la invención frente a *Histomonas meleagridis*

La actividad in vitro de los varios compuestos de aceite esencial se evalúa usando la siguiente técnica. Se incubaron anaeróbicamente durante 24 h a 39°C alícuotas de 1 ml de cultivo de *H. meleagridis* (10^6 parásitos/ml). Se prepararon doce diluciones de dos veces de una disolución madre de cada compuesto en placas de fondo en U de 96 pocillos (Prolabo, Lyon, Francia) en Tween 80 (Sigma, L'Isle d'Abeau, France), y se añadieron a los parásitos. La dilución inicial fue 2% (2000 ppm). Tras incubación durante 24 h y 48 h, se estimó el número de parásitos vivos en cada cultivo mediante coloración vital con azul de tripán al 0,4% (Gibco, BRL Life technology, Cergy Pontoise, Francia). La dilución más baja a la que no se observaron organismos vivos se definió como la concentración letal mínima (MLC).

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Actividad mortal frente a *histomonas*, en ppm (de compuesto activo)

Compuesto/ppm	1000	500	250	125
Cinamaldehído, trans-	X	X	X	
cimeno, p-	X	X		
timol	X	X		
aceite del árbol del té	X			
aceite de menta piperita	X			
cuminaldehído	X			
ácido cinámico	X			
alcohol cinámico	X			
decenal, 2-	X	X	X	
salicilaldehído	X	X		
nerolidol	X	X	X	X
farnesal	X	X		
farnesilacetona	X			

La MLC para cinamaldehído y 2-decenal son 250 ppm, y para nerolidol la MLC es 125 ppm. Para p-cimeno y salicilaldehído, la MLC es 500 ppm.

REIVINDICACIONES

1. 2-decenal y/o nerolidol para uso en el tratamiento o profilaxis de histomoniasis.
2. Una composición de pienso para animales o un aditivo o una composición de premezcla del mismo, que comprende 2-decenal y/o nerolidol.
- 5 3. Una composición de pienso para animales o un aditivo o una composición de premezcla según la reivindicación 2, que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en p-cimeno, timol, salicilaldehído, aceite del árbol del té, aceite de menta piperita, cuminaldehído, ácido cinámico, alcohol cinámico, farnesal y farnesilacetona.
4. Un aditivo de pienso para animales según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, que comprende
- 10 (a) al menos una vitamina soluble en grasa,
(b) al menos una vitamina soluble en agua,
(c) al menos un oligomineral, y/o
(d) al menos un macromineral.