

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 423**

51 Int. Cl.:

A23K 1/16 (2006.01)
A23K 1/18 (2006.01)
A61K 36/18 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 36/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2008 E 08777112 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2165610**

54 Título: **Agente de control de la distensión abdominal para animales rumiantes**

30 Prioridad:

08.06.2007 JP 2007153285
08.02.2008 JP 2008029494

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

06.06.2013

73 Titular/es:

IDEMITSU KOSAN CO., LTD. (50.0%)
1-1 MARUNOUCHI 3-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 100-8321, JP y
NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
HOKKAIDO UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

KOBAYASHI, YASUO;
NAGASHIMA, KYO y
MOCHIZUKI, MASAMI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 406 423 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

Agente de control de la distensión abdominal para animales rumiantes

Ámbito técnico

5 La presente invención se refiere a un agente para su uso en el control del meteorismo en un rumiante, en el que el agente comprende líquido de cáscara de anacardo. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un agente para su uso en el control de la acidosis ruminal en un rumiante, en el que el agente comprende líquido de cáscara de anacardo.

Técnica antecedente

10 Las enfermedades infecciosas de un animal doméstico provocan una pérdida de peso del animal doméstico e inducen diversas patologías, y por lo tanto disminuyen, notablemente el valor comercial del animal doméstico. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* es una bacteria que provoca mastitis, tumores subcutáneos y piemia en bovinos, ovejas y cabras, exantema en caballos, y artritis, dermatitis, e icoremia en cerdos y pollos. Además, *Streptococcus suis* es una bacteria que provoca meningitis, icoremia, endocarditis y artritis en cerdos, y *Streptococcus bovis* es una bacteria que provoca meteorismo en los bovinos.

15 El meteorismo se refiere al siguiente estado: el jugo del rumen adquiere un estado espumoso, de forma que el gas no está separado del líquido, y el gas acumulado no puede ser expelido mediante el eructo. El gas comprime el corazón y los pulmones, y el animal muere si no se le trata. Cuando el animal es alimentado con un alimento que contiene una pequeña cantidad de alimento con fibra y una gran cantidad de almidón, tal como el maíz, *Streptococcus bovis* aumenta en el rumen, y el jugo del rumen adquiere un estado espumoso debido a la sustancia viscosa generada.

20 Se sabe que el líquido de la cáscara de anacardo tiene una acción antibacteriana (Documento no Patente 1) y una acción de alivio de la coccidiosis (Documento Patente 1).

25 Además, se ha informado de que el líquido de la cáscara de anacardo tiene un acción antibacteriana frente a bacterias grampositivas tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis* y *Bacillus ammoniagenes*, y no tiene acción antimicrobiana frente a bacterias gramnegativas tales como *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* y *Pseudomonas aeruginosa*, ni frente a hongos tales como *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida utilis* y *Penicillium chrysogenum* (Documento no Patente 2). Sin embargo, no se conoce la acción antibacteriana del líquido de la cáscara de anacardo frente a *S. bovis*, y no hay ningún informe sobre el efecto preventivo frente a los meteorismos.

30 Documento Patente 1: JP 08-231410 A
Documento no Patente 1: Muroi, H. y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry 12, 583 - 587 (2004)
Documento no Patente 2: Himejima M. y Kubo I., J. Agric. Food Chem., 39, 418 - 421 (1991)

Divulgación de la invención

Un objetivo de la presente invención es suprimir el meteorismo de un rumiante.

35 Los inventores de la presente invención han realizado intensos estudios con objeto de resolver el problema anterior, y como resultado, los inventores han averiguado que puede usarse el líquido de la cáscara de anacardo para el control del meteorismo y de la acidosis ruminal en un rumiante. Por lo tanto, los inventores de la presente invención han completado la presente invención.

Esto es, la presente invención es como sigue:

- 40
1. Un agente para su uso en el control del meteorismo en un rumiante, en el que el agente comprende líquido de cáscara de anacardo.
 2. Un agente según el punto 1, en el que el meteorismo está causado por *Streptococcus bovis*.
 3. Un agente según el punto 1 ó 2, en el que el agente está en forma de un alimento.
 - 45
 4. Uso del líquido de la cáscara de anacardo en la elaboración de un agente para controlar el meteorismo en un rumiante.
 5. El uso según el punto 4, en el que el meteorismo está causado por *Streptococcus bovis*.
 6. El uso según el punto 4 ó 5, en el que el agente está en forma de un alimento.
 7. Un agente para su uso en el control de la acidosis ruminal en un rumiante, en el que el agente comprende líquido de cáscara de anacardo.
 - 50
 8. Uso del líquido de la cáscara de anacardo en la elaboración de un agente para controlar la acidosis ruminal

en un rumiante.

El agente de control de los meteorismos de la presente invención puede usarse para controlar el meteorismo de un rumiante.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

5 Un agente para el control del meteorismo de un rumiante de la presente invención incluye líquido de cáscara de anacardo (LCA).

El líquido de cáscara de anacardo que se va a usar en la presente invención es un líquido oleoso contenido en la cáscara de la semilla del árbol de anacardo (*Anacardium occidentale* L.). El líquido de cáscara de anacardo contiene, como componentes del mismo, ácidos anacárdicos, cardanol y cardol.

10 El líquido de cáscara de anacardo usado en la presente invención puede obtenerse como un aceite vegetal extraído mediante compresión de la cáscara de anacardo. Además, el líquido de cáscara de anacardo usado en la presente invención también puede obtenerse calentando o extrayendo, por ejemplo, destilando en seco o extrayendo con un disolvente, una cáscara de anacardo. Además, el líquido de cáscara de anacardo usado en la presente invención puede obtenerse según un procedimiento descrito en el documento JP 08-231410 A. El líquido de cáscara de anacardo usado en la presente invención también puede ser un aceite termoesterilizado y un líquido obtenido mediante la pulverización/trituración de la cáscara de un anacardo.

15 Para el líquido de cáscara de anacardo usado en la presente invención, también puede usarse un producto disponible comercialmente.

20 El contenido del líquido de cáscara de anacardo en el agente de control de los meteorismos de la presente invención es, desde punto de vista de efectos y costes, preferiblemente del 10 % en masa al 100 % en masa, más preferiblemente del 5 % en masa al 90 % en masa, y aún más preferiblemente del 10 % en masa al 80 % en masa, con respecto a una cantidad total del agente de control. Cuando el contenido es del 1 % en masa o más, el efecto de control del meteorismo puede mostrarse con una cantidad predeterminada del agente de control. Además, puede administrarse directamente por vía oral una disolución madre del líquido de cáscara de anacardo. Además, en la presente invención, el control incluye tanto la prevención como la terapia.

25 Además, debido a que el líquido de cáscara de anacardo muestra una acción antibacteriana frente a *Streptococcus bovis*, el agente de control del meteorismo de la presente invención puede usarse para controlar el meteorismo provocado por *Streptococcus bovis*. El meteorismo en la presente invención incluyen el provocado por pasto de leguminosas o alimentos concentrados, y el agente de control del meteorismo de la presente invención también tienen efectos sobre dicho meteorismo.

30 El agente de control del meteorismo de la presente invención puede contener adicionalmente, además del líquido de cáscara de anacardo, un(os) componente(s) arbitrario(s) tales como un componente que sea eficaz para estimular el crecimiento de un rumiante, un componente de complemento nutricional, un componente para mejorar la estabilidad de conservación. Algunos ejemplos de los componentes arbitrarios incluyen los siguientes: probióticos tales como *Enterococcus*, *Bacillus* y *Bifidus*; enzimas tales como amilasa y lipasa; vitaminas tales como ácido L-ascórbico, cloruro de colina, inositol y folato; minerales tales como cloruro potásico, citrato de hierro, óxido de magnesio y fosfatos; aminoácidos tales como DL-alanina, DL-metionina, L-lisina; ácidos orgánicos tales como ácido fumárico, ácido butírico, ácido láctico, ácido acético y sus sales; antioxidantes tales como etoxiquina, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido ferúlico, vitamina C y vitamina E; fungicidas tales como propionato cálcico; aglutinantes tales como carboximetil celulosa (CMC), caseinato sódico y poliácido sódico; emulsionantes tales como lecitina, ésteres de ácidos grasos de glicerina y ésteres de ácidos grasos de sorbitano; pigmentos tales como astaxantina y cantaxantina; y agentes saborizantes tales como diversos ésteres, éteres y cetonas.

35 La formulación del agente de control del meteorismo de la presente invención no está particularmente limitada, y el agente puede estar en una forma arbitraria tal como polvo, líquido, sólido, un comprimido, una cápsula o una emulsión. El agente de control del meteorismo de la presente invención puede elaborarse mezclando el líquido de cáscara de anacardo y, si se requiere, un componente arbitrario, y formando la mezcla en una preparación. Nótese que, dependiendo de la forma de la formulación, el producto pulverizado/triturado de la anteriormente mencionada cáscara de anacardo, o la cáscara de anacardo como tal, sin someterse a ningún tratamiento, se mezcla con otro componente arbitrario, y la mezcla puede usarse como el agente de control de los meteorismos de la presente invención. Además, sin ser mezclado con otro componente arbitrario, el producto pulverizado/triturado como tal, o la cáscara de anacardo, puede usarse como tal como agente de control del meteorismo, y el propio agente de control del meteorismo puede usarse como una composición para un alimento, o como un alimento.

40 La composición para un alimento de la presente invención incluye líquido de cáscara de anacardo. Además, la composición para un alimento de la presente invención también puede incluir el agente de control del meteorismo. El contenido del líquido de cáscara de anacardo en la composición para un alimento de la presente invención es, desde el punto de vista de efectos y costes, preferiblemente de 0,5 a 500.000 ppm en masa, más preferiblemente de 5 a 100.000 ppm en masa, y aún más preferiblemente de 50 a 50.000 ppm en masa con respecto a una masa en seco de la composición para un alimento.

En el caso de usar el agente de control del meteorismo de la presente invención como la composición para un alimento, el agente de control del meteorismo se mezcla con otro componente alimenticio usado en comida para mascotas y complementos para mascotas (denominado en lo sucesivo alimento), para producir así un alimento. El tipo de alimento y los componentes distintos al líquido de cáscara de anacardo no están particularmente limitados.

- 5 El alimento de la presente invención incluye líquido de cáscara de anacardo. Además, el alimento también puede incluir la composición para un alimento mencionada anteriormente.
Nótese que el contenido de líquido de cáscara de anacardo en el alimento de la presente invención es, en términos de efecto y coste, preferiblemente de 0,5 a 50.000 ppm en masa, más preferiblemente de 5 a 10.000 ppm en masa, y aún más preferiblemente de 50 a 5.000 ppm en masa con respecto a una masa en seco del alimento.
- 10 El alimento de la presente invención puede producirse añadiendo el líquido de cáscara de anacardo, o una composición para un alimento que incluye el líquido de cáscara de anacardo como tal, a un componente alimenticio, y mezclando el resultado. En esta ocasión, cuando se usa como alimento una composición en polvo sólida, la forma de la composición para un alimento puede modificarse en una forma líquida o en forma de un gel con el propósito de facilitar el proceso de mezcla. En este caso pueden usarse los siguientes como vehículo líquido: agua; un aceite vegetal tal como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de colza o aceite de maíz; o un compuesto polimérico soluble en agua tal como un aceite animal líquido, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o ácido poliacrílico. Además, con objeto de mantener la uniformidad del líquido de la cáscara de anacardo en el alimento, el alimento también contiene preferiblemente ácido alginico, alginato sódico, goma xántica, caseinato sódico, goma arábica, goma guar o polisacáridos solubles en agua tales como polisacáridos de semilla de tamarindo.
- 20 Las especies de animales que ingieren el alimento de la presente invención son rumiantes. El alimento de la presente invención es adecuado para criar rumiantes tales como vacas, cabras y ovejas. La cantidad de alimento ingerido por un animal puede ajustarse apropiadamente dependiendo de la especie de animal, del peso corporal, de la edad, del sexo, del estado de salud, de los componentes del alimento, etc. En este caso, la cantidad de líquido de cáscara de anacardo contenida en el alimento es preferiblemente de 0,005 a 500 g por rumiante por día, más preferiblemente de 0,5 a 100 g por rumiante por día, y aún más preferiblemente de 0,5 a 50 g por rumiante por día.
- 25 Puede adoptarse cualquier procedimiento usado habitualmente como procedimiento para alimentar los animales y un procedimiento de crianza de animales dependiendo de la especie animal.

Ejemplos

[Ejemplo1]

- 30 Acción antibacteriana del LCA frente a *S. bovis*
El líquido de cáscara de anacardo (LCA) extraído mediante compresión de la cáscara de anacardo se obtuvo en Cashew Trading Co., Ltd. Para examinar la acción antibacteriana del LCA, se cultivaron las siguientes cepas individualmente en un medio de infusión de cerebro-corazón (elaborado por NISSUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) a 37 °C durante un día: cepa de *Staphylococcus aureus* aislada a partir de un bovino; la cepa de *S. bovis* DSM20065; la cepa de *Bacillus subtilis* NBRC3009; la cepa de *Escherichia coli* ATCC11303; la cepa de *Pseudomonas aeruginosa* NBRC12689; y la cepa de *Saccharomyces cerevisiae* NBRC10217. En el medio de infusión de cerebro-corazón, al que se añadió el LCA, se inocularon 10 ml de cada medio de cultivo de las cepas mencionadas anteriormente, y el resultante se cultivó a 37 °C durante dos días, para calcular así una concentración inhibitoria mínima (CIM). La Tabla 1 muestra los resultados.

- 40 [Tabla 1]

		CIM (µg/ml)
Bacterias grampositivas	<i>Staphylococcus aureus</i> aislada a partir de un bovino	6,25
	<i>Streptococcus bovis</i> DSM20065	9,38
	<i>Bacillus subtilis</i> NBRC3009	6,25
Bacterias gramnegativas	<i>Escherichia coli</i> ATCC11303	> 1, 600
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NBRC12689	> 1,600
Hongos	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> NBRC10217	> 1,600

- El LCA también tiene una elevada acción antibacteriana frente *S. bovis* de la misma forma que frente a *Staphylococcus aureus* y a *Bacillus subtilis*, que son bacterias grampositivas. *S. bovis* es una bacteria que está presente en el rumen y se considera una de las bacterias que provoca el meteorismo. Por lo tanto, se cree que, como uno de los mecanismos de funcionamiento del agente de control de los meteorismos de la presente invención, puede eliminarse la proliferación de *S. bovis* en el rumen mediante la administración del LCA, siendo así capaces de prevenir el meteorismo.

[Ejemplo 2]

Efectos con el tiempo de la administración del LCA *in vivo*

(1) Muestra

5 A cuatro ovejas con una cánula ruminal se les proporcionó un alimento (alimento concentrado:heno = 3:7 (volumen)) en una cantidad equivalente al 1,4 % en masa del peso de cada oveja. Se realizó una primera toma de muestras del contenido ruminal antes de comenzar la administración del LCA. Con respecto a la dosis del LCA, se observaron los efectos mejoradores de la función ruminal con la adición de 100 mg/l o más del LCA en la prueba *in vitro*. Con objeto de permitir que la concentración del LCA en el jugo ruminal de la oveja sea de 100 mg/l, se requiere mezclar del 0,14 al 0,28 % en masa (de 1.400 a 2.800 ppm en masa) del LCA en el alimento, ya que el LCA se diluye en el jugo ruminal. Por consiguiente, se añadió un 0,14 % en masa del LCA al alimento durante las primeras dos semanas, y se realizó una toma de muestras del contenido ruminal una vez por semana, es decir, dos veces en total. Se añadió el 0,28 % en masa del LCA al alimento durante las siguientes dos semanas y se realizó la toma de muestras del contenido ruminal una vez por semana, es decir, dos veces en total. Durante las siguientes dos semanas sólo se proporcionó a las ovejas un alimento al que no se añadió el LCA, y la toma de muestras del contenido ruminal se realizó una vez por semana, es decir, dos veces en total.

(2) Resultados

La Tabla 2 muestra el pH del jugo ruminal.

[Tabla 2]

	Dosis del LCA	pH
Antes de iniciar la administración	inicial -	7,11 ± 0,08
Primera semana	0,14 % en masa	6,78 ± 0,28 *
Segunda semana	0,14 % en masa	7,03 ± 0,15
Tercera semana	0,28 % en masa	6,98 ± 0,11
Cuarta semana	0,28 % en masa	7,05 ± 0,06
Quinta semana	Interrupción de la administración	6,86 ± 0,10 **
Sexta semana	Interrupción de la administración	6,76 ± 0,20 **
* P < 0,10 en comparación con antes de iniciar la administración		
** P < 0,05 en comparación con antes de iniciar la administración		

20 El pH del jugo ruminal disminuyó cuando se interrumpió la administración del LCA. Consecuentemente, se ha averiguado que el LCA tiene un efecto de prevención de la disminución del pH del jugo ruminal. Esto es, se ha averiguado que el LCA tiene un efecto de control sobre la acidosis ruminal que provoca que el jugo ruminal se oxide y se deteriore la función ruminal. La Tabla 3 muestra la viscosidad del jugo ruminal (CP), la espumabilidad del jugo ruminal (IVI (%)), y la estabilidad del espuma del jugo ruminal (sIVI (%)).

[Tabla 3]

	Dosis del LCA	CP	IVI (%)	sIVI (%)
Antes de iniciar la administración	-	4,51 ± 0,60	7,67 ± 1,15	6,33 ± 1,28
Primera semana	0,14 % en masa	3,63 ± 1,15	6,67 ± 1,63	5,83 ± 1,67
Segunda semana	0,14 % en masa	2,77 ± 1,05 **	3,5011,14 **	2,83 ± 1,00 **
Tercera semana	0,28 % en masa	2,40 ± 0,49 **	1,67 ± 1,15 **	1,33 ± 0,44 **
Cuarta semana	0,28 % en masa	2,8410,36 **	1,83 ± 0,33 **	1,17 ± 1,00 **
Quinta semana	Interrupción de la administración	2,81 ± 0,67 **	6,17 ± 3,98	4,50 ± 3,53
Sexta semana	Interrupción de la administración	3,64 ± 1,55	6,83 ± 4,47	5,00 ± 2,91
* P < 0,10 en comparación con antes de iniciar la administración				
** P < 0,05 en comparación con antes de iniciar la administración				

5 El meteorismo en bovinos es una enfermedad tal que el jugo ruminal se forma en un estado espumado y el bovino se vuelve incapaz de expeler el gas mediante el eructo, por lo que el gas se acumula en el rumen y provoca meteorismo en el abdomen. Cuando el síntoma se hace más grave, el gas comprime el corazón y los pulmones, provocando la muerte. La viscosidad, la espumabilidad y la estabilidad de la espuma del jugo ruminal, disminuidas mediante la administración del LCA, aumentaron cuando se interrumpió la administración. Esto es, se ha encontrado que el LCA tiene un efecto para controlar el meteorismo.

Aplicabilidad industrial

10 Cuando un rumiante se cría permitiéndole ingerir el líquido de la cáscara de anacardo, pueden controlarse el meteorismo.

REIVINDICACIONES

1. Un agente para su uso en el control del meteorismo en un rumiante, en el que el agente comprende líquido de cáscara de anacardo.
2. Un agente para su uso según la reivindicación 1, en el que el meteorismo está causado por *Streptococcus bovis*.
- 5 3. Un agente para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el agente está en forma de un alimento.
4. Uso del líquido de la cáscara de anacardo en la elaboración de un agente para controlar el meteorismo en un rumiante.
5. El uso según la reivindicación 4, en el que el meteorismo está causado por *Streptococcus bovis*.
6. El uso según la reivindicación 4 ó 5, en el que el agente está en forma de un alimento.
- 10 7. Un agente para su uso en el control de la acidosis ruminal en un rumiante, en el que el agente comprende líquido de cáscara de anacardo.
8. Uso del líquido de la cáscara de anacardo en la elaboración de un agente para controlar la acidosis ruminal en un rumiante.