

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 249**

51 Int. Cl.:

A23K 1/16 (2006.01)
A23K 1/18 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A23K 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2011 E 11714211 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2557941**

54 Título: **Aditivo de pienso para animales con efecto antimicrobiano y promotor del rendimiento**

30 Prioridad:

15.04.2010 AT 6102010

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

21.05.2015

73 Titular/es:

**NEUFELD, KLAUS (100.0%)
Sattelbach 13
2532 Heiligenkreuz, AT**

72 Inventor/es:

NEUFELD, KLAUS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 536 249 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

Aditivo de pienso para animales con efecto antimicrobiano y promotor del rendimiento

La invención se refiere a un aditivo de pienso para animales con efecto antimicrobiano, promotor del rendimiento y promotor del apetito y a su uso para la producción de un pienso animal para animales útiles.

5 Los denominados promotores del rendimiento se han empleado en el forraje de animales útiles en todo el mundo durante un largo periodo de tiempo. El grupo principal de los promotores del rendimiento eran promotores del rendimiento antibióticos y químicos, tal como por ejemplo bacitracina de zinc, flavofosfolipol, virginiamicina, fosfato de tilosina, avoparcina, olaquinox y monensina sódica, que estaban permitidos también en Austria como aditivos para pienso promotores del rendimiento. Además, desde hace algunos años existen los denominados probióticos o
10 promotores del rendimiento microbiológicos.

El fin de todos los promotores del rendimiento es aumentar la intensidad de crecimiento de los animales útiles.

Los promotores del rendimiento antibióticos y químicos han caído en descrédito no obstante en los últimos años, sobre todo en los consumidores y se prohibieron en el año 2006 en toda la Unión Europea como aditivos para piensos. Internacionalmente se limita o prohíbe el uso de los promotores del rendimiento antibióticos y químicos.

15 Los promotores del rendimiento microbiológicos (probióticos) se desarrollaron con el objetivo de garantizar una producción de animales económica y al mismo tiempo corresponder al deseo del consumidor según una alimentación animal natural. Sin embargo, los probióticos no satisfacen por completo las expectativas económicas de la agricultura moderna, que está forzada a un proceso de producción eficiente.

Además, se establecieron en la producción animal sustancias vegetales con propiedades antimicrobianas en muchos países. No en último lugar, que en numerosos países se prohibió el uso de promotores del rendimiento químicos y antibióticos. Debido al origen vegetal, procedimientos de extracción costosos y la volatilidad de algunos de estos productos, muchas de estas sustancias no son rentables desde el punto de vista de un proceso de producción económico para el uso en la agricultura.

20 En las patentes números AT 403873B, EP 0581926B1, EP 1317187B1, EP 1317188B1 se describen aquellos promotores del rendimiento vegetales a base de alcaloides de isoquinolina. Estos productos tienen una gran aceptación en los últimos años a nivel mundial. Debido al desarrollo en la producción agrícola y un aumento continuo del precio de los piensos es sin embargo necesario configurar también estos productos más económicos para el mercado o con un efecto más eficiente.

En este sentido la invención creará ayudas.

30 De acuerdo con la invención se propone un aditivo de pienso para animales con efecto antimicrobiano, promotor del rendimiento y promotor del apetito, que se caracteriza por que contiene un extracto vegetal o material vegetal que contiene alcaloides de plantas del género *Macleaya* en combinación con un extracto o material de plantas del género *Magnolia*.

35 En la expresión "material vegetal" entran tanto las plantas completas secas como partes de las mismas, tal como por ejemplo hojas, flores, frutos, raíces, rizomas o la corteza. Estas sustancias se usan principalmente en forma de polvo o en forma granulada. De hecho, es también posible extraer el material vegetal para usar a continuación el propio extracto líquido o el extracto evaporado.

40 Los componentes de principio activo usados de acuerdo con la invención provocan un efecto sinérgico con respecto al efecto antimicrobiano con al mismo tiempo promoción del rendimiento y / o promoción del apetito de los animales control sometidos a ensayo. Este efecto sinérgico puede atribuirse a la interacción de los alcaloides, en particular alcaloides de isoquinolina, con los principios activos de la *Magnolia*, tal como magnolol y honokiol.

Otras configuraciones ventajosas del aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención se dan a conocer en las reivindicaciones dependientes 2 a 10.

45 La invención se refiere además a un pienso animal, que se caracteriza porque el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención se encuentra en una cantidad de 0,001 g/t a 10 kg/t de pienso.

La invención se refiere además al uso del procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de un pienso animal para animales útiles, que se caracteriza porque se los animales útiles se usan con el pienso animal de acuerdo con la invención, que contiene el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención en una cantidad de 0,0001 mg a 350 mg por kg de peso vivo por día.

50 La invención se refiere además al uso del aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención para la producción de un pienso animal para el tratamiento o tratamiento preventivo de animales contra microbios patógenos.

La invención se explica en detalle ahora por medio de ensayos o series de ensayo comparables.

5 En un ensayo *in vitro* pudo detectarse por medio de ensayo de inhibidor de placa que una combinación de un extracto vegetal de *Macleaya cordata* y un extracto vegetal de *Magnolia* spp. por ejemplo de *Magnolia acuminata*, *Magnolia biondii*, *Magnolia denudata*, *Magnolia grandiflora*, *Magnolia kobus*, *Magnolia obovata*, *Magnolia officinalis*, *Magnolia sprengeri*, *Magnolia tripetala*, *Magnolia virginiana*, *Magnolia glauca* en una relación 1:1 llevó a una clara mejora del efecto inhibidor con respecto a *Staphilococcus aureus*, como es el caso con la misma cantidad en peso de un extracto de *Macleaya cordata* o de un extractos de *Magnolia* spp.

10 Para llevar a cabo estas series de ensayo se obtuvieron los principios activos de *Macleaya cordata* preferentemente mediante extracción de los frutos. Los frutos se secaron a 50°C hasta un contenido en sustancia seca de al menos el 91 % y a continuación se muelen. El polvo así obtenido se extrae en un percolador con disolución de ácido clorhídrico 0,1 molar como agente de extracción a una temperatura de 100°C. A continuación se evapora el extracto, se lleva a etanol y se ajusta al contenido en principio activo deseado.

15 Los principios activos de *Magnolia officinalis* se obtienen preferentemente de la corteza por medio de extracción de CO₂ supercrítica. El material bruto se lava y se seca a 50°C hasta un contenido en sustancia seca de al menos el 91 % y a continuación se tritura. En el extractor se extrae el material bruto así procesado con CO₂ supercrítico como agentes de extracción a una tasa de flujo de 1.200 a 1.400 litros por horas durante un periodo de tiempo de 3,5 horas a una presión de 25 a 30 MPa y una temperatura de 35 a 40°C. El extracto de CO₂ se lleva a continuación a etanol y se ajusta al contenido en principio activo deseado.

20 Una cantidad a modo de ejemplo de 25 a 50 mg en aditivo de pienso para animales obtenido, de acuerdo con la invención, presenta ahora un contenido en sanguinarina del 1,5 % y puede añadirse en un pienso preparado habitual. Sin embargo, también es posible proporcionar el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención con un contenido en principio activo menor del 1,5 %, cuando los principios activos se obtienen de material vegetal no extraído, por ejemplo hojas secas de *Macleaya cordata*. En casos de este tipo, la dosificación debe ser no obstante esencialmente más alta. Por otro lado, también entran las denominadas premezclas y piensos complementarios con el término pienso. Premezclas y piensos complementarios son concentrados de pienso, que se mezclan con otros componentes de pienso, para producir piensos acabados. Las premezclas y piensos complementarios contienen por lo tanto el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención en una concentración esencialmente más alta, dado que están pensados para diluirse fuertemente. Por lo tanto, puede ajustarse por ejemplo una dosificación de 10 kg/t.

30 Una baja dosificación de 1 mg/t se ajusta por ejemplo cuando el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención es un extracto con alto porcentaje de principio activo.

En el siguiente ensayo *in vitro* se examinan en todo caso piensos que presentan la combinación de principios activos de *Macleaya cordata* y *Magnolia* spp. en la relación 1:1.

Los valores de medición concretos para este ensayo *in vitro* de desprenden de la siguiente tabla:

Extractos de principio activo	<i>Macleaya cordata</i>	<i>Magnolia</i> spp.	<i>Macleaya cordata</i> + <i>Magnolia</i> spp. 1:1
Anchura de la zona de inhibición	6 mm	5 mm	8-10 mm
Germen	<i>Staphilococcus aureus</i>		

35 En el marco de distintos ensayos de forraje pudo conseguirse con una combinación de un extracto de *Macleaya cordata* y un extracto de *Magnolia* spp. en comparación con un aditivo para piensos convencional de *Macleaya cordata* solo o *Magnolia* spp. solo una clara mejora de del rendimiento de crecimiento.

Tabla 1

	Grupo control	<i>Macleaya cordata</i>	<i>Macleaya cordata</i> + <i>Magnolia</i> spp. 1:1
Tasa de adición del aditivo de pienso para animales	-	30 ppm	30ppm
Número de cerdos de engorde	80	80	80
Periodo de ensayo	30-100 kg		
Ø Ganancia diaria (g) intervalo de peso 30-100 kg	831	868	880
Ø Ganancia diaria (g) intervalo de peso 30-53 kg	775	788	801
Ø Ganancia diaria (g) intervalo de peso 53-100 kg	868	914	925
Ø consumo de pienso diario (kg) intervalo de peso 30-100 kg	2,30	2,33	2,33
Ø consumo de pienso diario (kg) intervalo de peso 53-100 kg	2,57	2,66	2,68
Índice de conversión de pienso 30-100 kg	2,76	2,69	2,65

(continuación)

	Grupo control	Macleaya cordata	Macleaya cordata + Magnolia spp. 1:1
Índice de conversión de pienso 30-53 kg	2,28	2,22	2,20
Índice de conversión de pienso 53-100 kg	2,99	2,91	2,90
Porcentaje de carne magra	59,5	59,9	60,0

5 A partir de los valores indicados en la tabla 1 puede apreciarse que en el caso de la alimentación de un material, que se obtiene exclusivamente de *Macleaya cordata* o de estas plantas, podía apreciarse de media alrededor de 12 g de ganancia de peso diaria a lo largo de todo el periodo de engorde, como es el caso en una forma de realización del aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención de *Macleaya cordata* y *Magnolia* spp. en la relación 1:1.

10 Además en la Tabla 1 puede apreciarse que el consumo de pienso en todos los intervalos de engorde es elevado en comparación con el grupo control. En el caso de cerdos de engorde alto rendimiento con ganancias diarias promedio de más de 830 g (también ya en el grupo control sin aditivo para pienso promotor del rendimiento) se trata de rendimientos máximos con consumo de pienso extremo. En estos intervalos de rendimiento puede esperarse como éxito cualquier aumento adicional.

Tabla 2

	Grupo control	Magnolia spp.	Macleaya cordata + Magnolia spp. 1:1
Tasa de adición del aditivo de pienso para animales	--	50 ppm	50 ppm
Número de cerdos de engorde	48	47	50
Periodo de ensayo	30-100 kg		
Ø Ganancia diaria (g) intervalo de peso 30-100 kg	798	819	846
Ø Consumo de pienso diario (kg) intervalo de peso 30-100 kg	2,24	2,28	2,32
Índice de conversión de pienso 30-100 kg	2,81	2,78	2,74

15 En el caso de la alimentación individual de extractos o materiales de *Magnolia* spp. se consiguió una ganancia de peso diaria 27 g menor de lo que se apreció en comparación con el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención.

Además, en este ensayo, con el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención puede registrarse un consumo de pienso diario 80 g mayor con respecto al grupo control.

20 Valores similares podían conseguirse en el transcurso de series de ensayo, que tenían por objeto los controles de la ganancia de peso de lechones, véase para ello los valores de la Tabla 3 y 4.

Tabla 3

	Grupo control	Macleaya cordata	Macleaya cordata + Magnolia spp. 1:1
Tasa de adición del aditivo de pienso para animales	--	25 ppm	25 ppm
Número de lechones	49	49	49
Periodo de ensayo (edad)	40-60 días		
Fase de cría	12-32 días después de la deposición		
Ø Peso corporal al inicio del ensayo (kg)	13,5	13,2	13,2
Ø Peso corporal al final del ensayo (kg)	25,6	25,7	26,0
Ø Ganancia diaria (g)	607	624	640
Ø consumo de pienso diario (g)	895	902	907
Índice de conversión de pienso (kg consumo de pienso / kg de ganancia)	1,47	1,45	1,42
Tasa de adición del aditivo de pienso para animales	--	25ppm	25 ppm

Tabla 4

Número de lechones	49	49	49
Periodo de ensayo (edad)	40-60 días		
Fase de cría	12-32 días después de la deposición		
Ø Peso corporal al inicio del ensayo (kg)	13,1	13,3	13,2
Ø Peso corporal al final del ensayo (kg)	25,4	26,1	26,2

ES 2 536 249 T3

Ø Ganancia diaria (g)	615	640	650
Ø Consumo de pienso diario (g)	916	928	922
Índice de conversión de pienso (kg consumo de pienso / kg de ganancia)	1,49	1,45	1,42

Es decir, en todos los ensayos expuestos el consumo de pienso es elevado en comparación con el grupo control. Una comparación con cada grupo de ensayo, al que se suministraron otros aditivos para piensos, conocidos así mismo como promotores del apetito, resultó así mismo principalmente positiva. Para ello puede señalarse que en el campo de ensayos de alimentación es bastante normal que no puedan medirse todos los efectos de un aditivo en todos los ensayos llevados a cabo en igual medida, sino que pueden producirse más bien oscilaciones biológicas.

En el caso de la alimentación del aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención no sólo pudo registrarse una mejora de la ganancia de peso, que se encontraba por encima de los valores de promotores del rendimiento convencionalmente conocidos, sino también una mejora del estado de salud, que se refleja en una menor tasa de fracaso debida a la enfermedad.

Enteritis necrotizante, desencadenada por *Clostridium perfringens* representa en concreto en aves de corral, en particular en gallinas ponedoras, un gran problema económico. Los síntomas son una enteritis crónica, un consumo de pienso reducido, consumo de agua aumentado, excrementos demasiado húmedos, variaciones del plumaje, picaje y picoteo, ganancia de peso, producción de huevos reducida con una variancia aumentada del peso del huevo, menor duración de aprovechamiento, susceptibilidad de infección así como mortalidad aumentada debido a agotamiento o infecciones secundarias, tal como por ejemplo infecciones por *E. coli*.

La enfermedad resulta ser de larga duración y resistente a terapia. La administración de antibióticos es problemática, dado que los síntomas de enfermedad reaparecen después de dejar la terapia y una terapia con antibiótico debido al periodo de retirada válido provoca un alto daño económico. Los huevos no pueden usarse durante la terapia y durante el periodo de retirada, debido a la corta duración de engorde de pollos (pollos de engorde) no pueden tratarse. Otros planteamientos de terapia posibles, tal como la variación de la composición del pienso, adaptación del contenido en fibra bruta o proteína bruta en el pienso, administración de aminoácidos esenciales o ácidos grasos, adaptación del contenido en vitaminas o minerales en el pienso, adición de ácidos orgánicos etc., han resultado ser ineficaces.

En una explotación de gallinas ponedoras, en la que se observaron los síntomas descritos anteriormente ya a lo largo de más de dos años en distintos rebaños, se administró a un rebaño recién enfermado, aproximadamente 5 semanas después de la aparición de los primeros síntomas, la sustancia de acuerdo con la invención en una dosificación de 100 ppm (100 g por tonelada de pienso). Para ello se consiguió una mejora duradera, el rebaño estaba completamente libre de síntomas y la explotación pudo producir por lo tanto de nuevo bajo puntos de vista económicos.

Ensayos siguientes, expuestos en la Tabla 5, prueban estos resultados. A este respecto se sometió a ensayo el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención también en comparación con promotores del rendimiento antibióticos conocidos.

Tabla 5

	Promotor del rendimiento antibiótico	Macleaya cordata	Macleaya cordata + Magnolia spp. 1:1
Tasa de adición del aditivo de pienso para animales	15 ppm	50 ppm	30 ppm
Número de pollos	89.500	89.500	90.100
Periodo de ensayo (días)	36	36	36
Ø Ganancia diaria (g)	43,2	43,6	43,5
Índice de conversión de pienso	1,81	1,78	1,78
Fracasos (% de pollos)	7,4	4,2	3,9

Tabla 6

	Promotor del rendimiento antibiótico	Magnolia spp.	Macleaya cordata + Magnolia spp. 1:1
Tasa de adición del aditivo de pienso para animales	15 ppm	50 ppm	30 ppm
Número de pollos	43.200	41.500	42.000
Periodo de ensayo (días)	35	35	35
Ø Ganancia diaria (g)	44,1	43,8	44,3
Índice de conversión de pienso	1,79	1,83	1,81
Fracasos (% de pollos)	5,8	4,9	3,8

De este modo los valores mostrados en las Tablas permiten entender que promotores del rendimiento antibióticos en sí conocidos podían apuntarse por lo menos fracasos del 7,4 %.

5 Aunque en el caso de la alimentación de *Macleaya cordata* se consigue una reducción adicional de los fracasos, sin duda alguna puede atribuirse una reducción adicional de los fracasos tal como se indican en las Tablas 5 y 6, exclusivamente al efecto combinatorio de *Macleaya cordata* y *Magnolia* spp.

10 Resultados similares pudieron observarse también en animales útiles que ponen huevos con respecto al número de huevos puestos, el tipo de calidad de los huevos, el índice de conversión de pienso y los fracasos de los animales. Un efecto de este tipo se anotó también en peces con respecto a la intensidad de crecimiento, consumo de pienso y cantidad de fracaso.

Resultados positivos de forma similar se observaron en lechones y cerdos de engorde.

15 En el caso de los lechones y cerdos de engorde aparecen con frecuencia las enfermedades de diarrea disentería, desencadenadas por *Brachyspira hyodysenteriae*, así como AIP (adenomatosis intestinal porcina), desencadenada por *Lawsonia intracellularis*. Estas enfermedades se caracterizan por un episodio de diarrea con heces grises y acuosas. Los daños económicos de estas enfermedades existen en los gastos suplementarios para terapia, consumo de pienso reducido, mal crecimiento, propensión a enfermedades secundarias y mortalidad elevada. Como terapia es adecuada una medicación con antibióticos a través del pienso durante un periodo de tiempo de 3 a 4 semanas con programa de higiene que transcurre en paralelo. Desde el punto de vista médico veterinario e higiénico ha de considerarse con escepticismo una terapia con antibióticos regular de este tipo debido a la problemática de resistencia conocida. Para la explotación agrícola esto significa un coste considerable.

20 En varias explotaciones problema con aparición frecuente de disentería y AIP pudo conseguirse con el aditivo de pienso para animales de acuerdo con la invención con una dosificación de 60 ppm (60 g por tonelada de pienso preparado) una mejora duradera de los síntomas de enfermedad y una reducción significativa de los fracasos (mortalidad).

25 Por lo tanto pudo detectarse que con una combinación de material vegetal o extractos de las dos especies vegetales *Macleaya* así como *Magnolia* se desarrolló una combinación de sustancias de acción antimicrobiana novedosa con propiedades especialmente favorables en el campo de la producción animal.

REIVINDICACIONES

1. Aditivo de pienso para animales con efecto antimicrobiano, promotor del rendimiento y promotor del apetito, **caracterizado porque** contiene un extracto, que contiene alcaloide, o material de plantas del género *Macleaya* en combinación con un extracto o un material de plantas del género *Magnolia*.
- 5 2. Aditivo de pienso para animales de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el extracto o el material de plantas del género *Magnolia* contienen magnolol y / u honokiol.
3. Aditivo de pienso para animales de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el extracto o el material se obtienen de plantas del género *Magnolia*, en concreto de *Magnolia* spp. tal como *Magnolia acuminata*, *Magnolia biondii*, *Magnolia denudata*, *Magnolia grandiflora*, *Magnolia kobus*, *Magnolia obovata*, *Magnolia officinalis*,
10 *Magnolia sprengeri*, *Magnolia tripetala*, *Magnolia virginiana*, *Magnolia glauca*.
4. Aditivo de pienso para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** contiene en porcentajes iguales extractos o materiales de *Macleaya cordata* y *Magnolia* spp.
5. Aditivo de pienso para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** contiene en porcentajes de 1:100 a 100:1 de extractos o materiales de *Macleaya cordata* y de *Magnolia* spp.
- 15 6. Pienso animal que comprende un aditivo de pienso para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el aditivo de pienso para animales se encuentra en una cantidad de 0,001 g/t a 10 kg/t de pienso.
7. Uso de un aditivo de pienso para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un pienso animal para animales útiles, **caracterizado porque** el aditivo de pienso para animales se usa por día en una cantidad de 0,0001 mg a 350 mg por kg de peso en vivo.
20
8. Uso de un aditivo de pienso para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un pienso animal para el tratamiento o el tratamiento preventivo de animales contra microbios patógenos.
9. Uso de un aditivo de pienso para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un pienso animal para el tratamiento de enfermedades de diarrea, tal como en particular disentería y adenomatosis intestinal porcina (AIP).
25
10. Uso de un aditivo de pienso para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un pienso animal para el tratamiento de enteritis necrotizante.