

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 489**

21 Número de solicitud: 201730297

51 Int. Cl.:

A23K 20/121 (2006.01)

A23K 50/30 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

06.03.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

13.09.2018

71 Solicitantes:

VALL GARRAF, S.L. (100.0%)
C. Onze de Setembre, 38
08859 BEGUES (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

DOLZ LUNA, Santiago

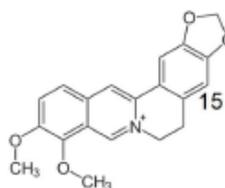
74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

54 Título: **ADITIVO DE ENGORDE EN COMPOSICIÓN NUTRICIONAL ANIMAL**

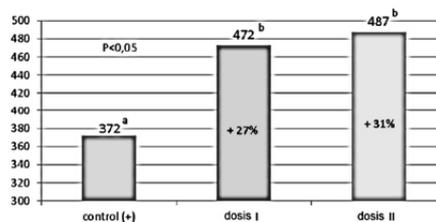
57 Resumen:

Aditivo de engorde en composición nutricional animal. La invención se refiere al uso de al menos 10 ppm y hasta 500 ppm basado 5 en la composición total de berberina obtenida de origen natural o sintético de fórmula (I), donde la berberina está en forma de una sal seleccionada entre clorhidrato de berberina o sulfato de berberina presente a una concentración de al menos 95% en peso con respecto al peso total de la composición de berberina, como aditivo de engorde en una composición nutricional animal.



(I)

FIG 1



ADITIVO DE ENGORDE EN COMPOSICION NUTRICIONAL ANIMAL

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere al uso de berberina como ingrediente o aditivo en nutrición animal. En particular, se refiere al uso de berberina en forma de una sal seleccionada entre clorhidrato de berberina o sulfato de berberina como ingrediente o aditivo en pienso animal o bebida destinada a ser ingerida por el animal.

10 **Antecedentes de la invención**

En la actualidad, la diarrea en las granjas de animales se ha convertido en una enfermedad prevalente, que puede incluso llegar a causar la muerte del animal, lo que resulta en una gran pérdida económica para los agricultores.

15

Así pues, en la producción animal es habitual el suministro de antibióticos para el control y prevención de enfermedades causadas por bacterias y/o protozoos. Los productos actuales para controlar bacterias y protozoos son en su mayoría antibióticos o sustancias que pueden terminar resultando dañinas para el medio ambiente como, por ejemplo, el óxido de zinc.

20

Además, debido a la administración indebida a largo plazo, una gran cantidad de bacterias se han vuelto resistentes a los medicamentos, por lo que los fármacos habitualmente utilizados son cada vez menos eficaces, incluso en algunos casos son resistentes al 100%, representando el control de estas enfermedades cada vez una dificultad mayor. Existe pues una presión creciente para conseguir una disminución del uso de antibióticos debido a las posibles resistencias cruzadas que pudieran aparecer en medicina humana, véase, Timothy F. Landers et al. en "*A Review of Antibiotic Use in Food animals: Perspective, Policy, and Potential*".

25

El uso de berberina en humanos se ha descrito como antidiarreico, antiparasitario, analgésico, anti-inflamatorio y anti-cancerígeno.

30

La berberina en humanos también se ha utilizado en formulaciones farmacéuticas tópicas en EP2448577 para el tratamiento de rosácea y otros trastornos de la piel relacionados con la cara roja en humanos.

35

Como alternativa a los antibióticos, en el sector animal, se han propuesto diversos grupos de productos que tratan de ayudar a trabajar con menor carga de antibióticos, por ejemplo, ácidos orgánicos, probióticos, prebióticos, enzimas, estimulantes del sistema inmunitario, aceites esenciales, extractos de diferentes plantas, o mezclas de estos componentes.

A pesar de que en la literatura se han divulgado ensayos sobre la efectividad de la berberina en animales como antidiarreico y antiprotozoario, la berberina se ha descrito de forma general en el campo farmacéutico.

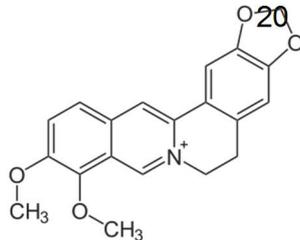
10

Descripción de la invención

Debido a la gran demanda de alimentos de origen animal, es deseable aumentar su producción, por lo que se han destinado muchos esfuerzos en encontrar mecanismos que aceleren el crecimiento animal, en especial, durante sus primeros periodos de vida donde éste es más vulnerable a los factores externos.

15

La presente invención está dirigida al uso de al menos 10 ppm y hasta 500 ppm basado en la composición total de berberina obtenida de origen vegetal o sintético de fórmula:



25 donde la berberina está en forma de una sal seleccionada entre clorhidrato de berberina o sulfato de berberina, presente a una concentración de al menos 95% en peso con respecto al peso total de la composición de berberina, como aditivo o ingrediente natural de cría, engorde o reproducción en una composición nutricional animal.

30 Es destacable el uso de berberina como aditivo natural para la cría, engorde y reproducción en una composición nutricional animal, donde la composición nutricional animal incluye pienso animal o bebida destinada a ser ingerida por el animal. La berberina puede obtenerse de origen vegetal o sintético.

La berberina es una sal de amonio cuaternario del grupo de alcaloides de las isoquinolinas. Se encuentra en las plantas de la familia Berberis, por ejemplo, *Berberis aquifolium*, *Berberis vulgaris*, entre otras. Su fórmula es $C_{20}H_{18}NO_4^+$ y su masa molar es de 336,3612g/mol.

- 5 En particular, el *Berberis vulgaris* es una especie de vegetal de porte arbustivo perteneciente a la familia de las berberidáceas. Se sabe que contiene alcaloides de isoquinolina como la berberina, la palmatina y la jatrorrhizina y alcaloides derivados de la bisbenciltetrahydroisoquinolina como la berbamina, la oxiacantina y la isotetrandina.
- 10 Por lo tanto, existen diferentes fuentes de donde obtener la berberina ya bien sea en forma de extracto o partes de la planta directamente sin extraer o incluso berberina obtenida de forma sintética.

La berberina que se utiliza en la presente invención se presenta en forma de clorhidrato de berberina o sulfato de berberina, y la concentración de berberina en la composición total de berberina es de al menos 95%, preferiblemente de al menos 97%, en peso con respecto al peso de la composición total de berberina.

15

De forma esquemática, el clorhidrato de berberina puede obtenerse de origen vegetal a partir de las etapas generales que siguen: preparar la planta *berberis vulgaris* o partes de la misma; aplastar; someter a una extracción acuosa o extracción alcohólica; cristalización; disolución; filtración; secado; tamizado y envasado para obtener la composición de berberina que comprende clorhidrato de berberina en estado sólido.

20

En una realización, el uso es de al menos 50 ppm y hasta 300 ppm basado en la composición total de berberina con respecto al peso de la composición nutricional animal.

25

En otra realización, el uso es de al menos 100 ppm y hasta 250 ppm basado en la composición total de berberina con respecto al peso de la composición nutricional animal.

30

En la presente invención por el término “composición nutricional animal” se entiende pienso animal o bebida destinada a ser ingerida por el animal.

En la presente invención por el término “animal” se entiende un animal destinado a la producción de carne, leche o huevos para el consumo humano o destinado a la reproducción

35

para producir animales con el fin anterior. En particular, cerdo, conejo, aves de corral que son destinados al consumo humano.

5 En una realización, la berberina en forma de una sal seleccionada entre clorhidrato de berberina o sulfato de berberina se utiliza como aditivo o ingrediente natural de cría, engorde o reproducción en pienso animal, donde el pienso animal es un preparado que comprende además una mezcla de cáscara de avellana o almendra triturada y bioflavonoides de origen cítrico.

10 En otra realización, la berberina en forma de una sal seleccionada entre clorhidrato de berberina o sulfato de berberina se utiliza como aditivo o ingrediente natural de cría, engorde o reproducción en bebida destinada a ser ingerida por el animal, donde dicha bebida es agua que comprende además un disolvente orgánico aceptable para el consumo animal.

15 El uso de la berberina como aditivo o ingrediente natural de cría, engorde o reproducción en una composición nutricional animal se lleva a cabo mediante administración oral.

En otra realización, la composición nutricional animal es una formulación nutracéutica.

20 **Breve descripción de las figuras**

Para mejor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan unos dibujos en los que, esquemáticamente y tan sólo a título de ejemplo no limitativo, se representa un caso práctico de realización.

25

La figura 1 muestra un diagrama de barras del incremento de peso diario (g) de lechones desde destete (28 días) hasta entrada en cebo (+23 días) tratados con óxido de zinc (OZn) o con dos dosis de la composición total de berberina en condiciones comerciales de producción, donde la dosis I comprende 100 ppm y la dosis II comprende 200 ppm.

30

La figura 2 muestra un diagrama de barras del consumo de pienso diario (g) de lechones desde destete (28 días) hasta entrada en cebo (+23 días) tratados con óxido de zinc (OZn) o con dos dosis de la composición total de berberina en condiciones comerciales de producción, donde la dosis I comprende 100 ppm y la dosis II comprende 200 ppm.

35

La figura 3 muestra un diagrama de barras del incremento de peso diario (g) de lechones desde destete (28 días) hasta 14 días post-destete alimentados con pienso conteniendo dos dosis de la composición total de berberina en condiciones experimentales de producción, donde la dosis I comprende 100 ppm y la dosis II comprende 200 ppm. En la barra que representa el grupo control de referencia únicamente contiene pienso animal.

La figura 4 muestra un diagrama de barras del incremento de peso diario (g) de lechones 14 días post-destete hasta entrada en cebo 36 días post-destete alimentados con dos dosis de la composición total de berberina en condiciones experimentales de producción, donde la dosis I comprende 50 ppm y la dosis II comprende 100 ppm. En la barra que representa el grupo control de referencia únicamente contiene pienso animal.

La figura 5 muestra un diagrama de barras del consumo diario (g) de pienso en lechones desde destete (28 días) hasta 14 días post-destete alimentados con pienso conteniendo dos dosis distintas de la composición total de berberina en condiciones experimentales de producción, donde la dosis I comprende 100 ppm y la dosis II comprende 200 ppm. En la barra que representa el grupo control de referencia, se alimenta al animal con pienso no tratado.

La figura 6 muestra un diagrama de barras del consumo diario (g) de pienso en lechones 14 días post-destete hasta entrada en cebo 36 días post-destete alimentados con pienso conteniendo dos dosis de la composición total de berberina en condiciones experimentales de producción, donde la dosis I comprende 50 ppm y la dosis II comprende 100 ppm. En la barra que representa el grupo control de referencia únicamente contiene pienso animal.

La figura 7 muestra un diagrama de barras del resultado medio del incremento de peso (g) de lechones del periodo global alimentados con pienso conteniendo dos dosis de la composición total de berberina respecto al control negativo en condiciones experimentales de producción, donde la dosis I comprende 100ppm en el primer periodo (figura 3) y 50 ppm en el segundo periodo (figura 4), y la dosis II comprende 200 ppm en el primer periodo (figura 3) y 100 ppm en el segundo periodo (figura 4).

Descripción de una realización preferida

Se han realizado dos pruebas con el fin de comprobar la eficacia del uso de berberina en alimentación animal, más concretamente en lechones.

1) Primera prueba: Condiciones comerciales (AgroTest)

Se utilizaron 300 lechones destetados con 28 días y 3 tratamientos: Control (con 3000 ppm
5 óxido de zinc), y dos grupos con dos dosis distintas de extractos de *berberis vulgaris*
(composición total de berberina >97% en peso de clorhidrato de berberina, dosis I: 100 ppm
y dosis II: 200 ppm) no conteniendo óxido de zinc. Se realizaron 5 repeticiones por tratamiento.
Se recogieron datos de aparición de diarreas, consumos, pesos desde el destete hasta la
entrada a cebo (del día 28 al 51 de vida).

10

Resultados

En ninguna repetición de ningún tratamiento hubo diarreas ni mortalidad, por lo que se puede
concluir que la inclusión de clorhidrato de berberina fue capaz de mantener a los lechones sin
problemas entéricos durante el periodo más crítico de producción y la protección que
15 proporcionaron frente a diarreas fue la misma que la proporcionada por el óxido de zinc.

Sorprendentemente, se observó que tanto la ingesta, como el crecimiento de los animales
que consumieron clorhidrato de berberina, fue muy superior a los pertenecientes al grupo con
óxido de zinc (control). Esta mayor diferencia de crecimiento, cercana al 30%, supuso que los
20 lechones salieran a cebo con 3,3 Kg más de peso vivo que sus hermanos del grupo control.

20

2) Segunda prueba: Condiciones experimentales (IRTA)

Se utilizaron 144 lechones destetados con 26 días, 3 tratamientos: control negativo (sin
ninguna medicación ni aditivo), dos fases (0-14 días y 14-36 días post-destete) con dos dosis
25 distintas de extractos de *berberis vulgaris* (composición total de berberina >97% en peso de
clorhidrato de berberina, dosis I: 100 ppm y dosis II: 200 ppm en la fase 0-14 días y dosis I:
50 ppm y dosis II 100 ppm en la fase 14-36 días). Se realizaron 9 repeticiones por tratamiento.
El experimento se realizó durante el periodo de transición hasta salida a cebadero, y se
utilizaron dos piensos: Prestarter hasta 14 días y estárter hasta salida a cebo.

30

Resultados

No hubo incidencias por diarreas ni mortalidad en ninguno de los 3 grupos. Los resultados de
crecimiento indican que durante la primera fase (pre-estárter) los animales que consumieron
clorhidrato de berberina tuvieron un crecimiento muy superior al control negativo, del orden
35 del 18% más, y durante la segunda fase (estárter), la mejora de crecimiento fue del 6%

respecto al control negativo. En la fase más crítica (Prestarter), los animales que habían sido tratados con clorhidrato de berberina, superaron con mayor facilidad este periodo, creciendo mucho más que los animales no tratados. Una vez superada esta fase más crítica, durante el estárter, a pesar de que se continuó observando diferencias éstas no fueron tan notables. En total, los animales que consumieron clorhidrato de berberina entraron en cebo con 1 Kg más de peso vivo.

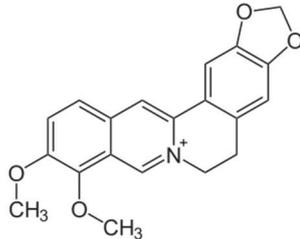
De ambos experimentos, habría que destacar el hecho de que los mejores resultados de la inclusión de clorhidrato de berberina se han observado en condiciones comerciales, primera prueba, en donde es muy probable que la presión de infección sea más alta que en un instituto de investigación, segunda prueba, y quizá este hecho pueda explicar las diferencias observadas en crecimiento diario cuando se compara la producción comercial con granja experimental.

A pesar de que se ha hecho referencia a una realización concreta de la invención, es evidente para un experto en la materia que el uso de berberina como aditivo o ingrediente natural de cría, engorde o reproducción animal en una composición nutricional animal descrito es susceptible de variaciones y modificaciones, y que todos los detalles mencionados pueden ser substituidos por otros técnicamente equivalentes, sin apartarse del ámbito de protección definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos 10 ppm y hasta 500 ppm basado en la composición total de berberina obtenida de origen natural o sintético de fórmula:

5



10

donde la berberina está en forma de una sal seleccionada entre clorhidrato de berberina o sulfato de berberina presente a una concentración de al menos 95% en peso con respecto al peso total de la composición de berberina, como aditivo o ingrediente de cría, engorde o reproducción en una composición nutricional animal.

15

2. Uso según la reivindicación 1, donde la berberina en forma de clorhidrato de berberina o sulfato de berberina está presente a una concentración de al menos 97% en peso con respecto al peso total de la composición de berberina.

20

3. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde es de al menos 50 ppm y hasta 300 ppm basado en la composición total de berberina con respecto al peso de la composición nutricional animal.

25

4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde es de al menos 100 ppm y hasta 250 ppm basado en la composición total de berberina con respecto al peso de la composición nutricional animal.

5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición nutricional animal incluye pienso animal o bebida destinada a ser ingerida por el animal.

30

6. Uso según la reivindicación 5, donde el pienso animal es un preparado que comprende además una mezcla de cáscara de avellana o almendra triturada y bioflavonoides de origen cítrico.

7. Uso según la reivindicación 5, donde la bebida destinada a ser ingerida por el animal es agua que comprende además un disolvente orgánico aceptable para el consumo animal.

FIG 1

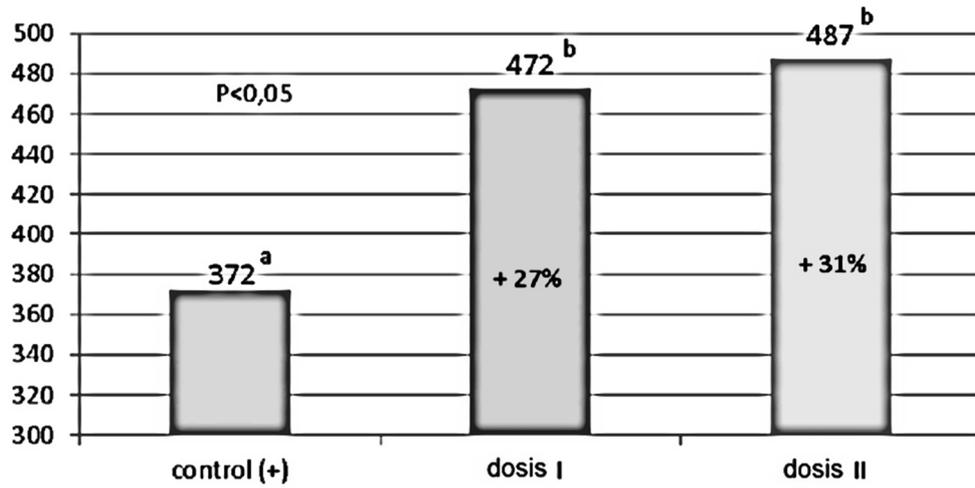


FIG 2

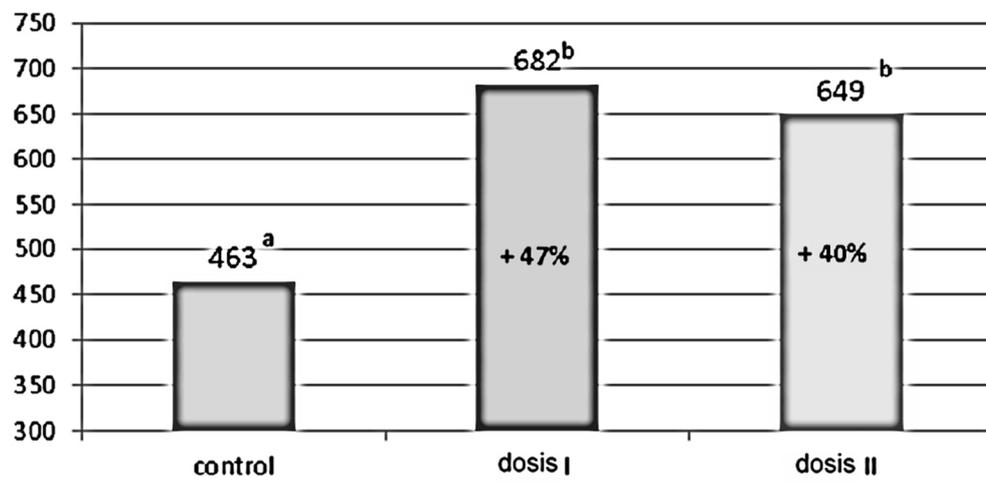


FIG 3

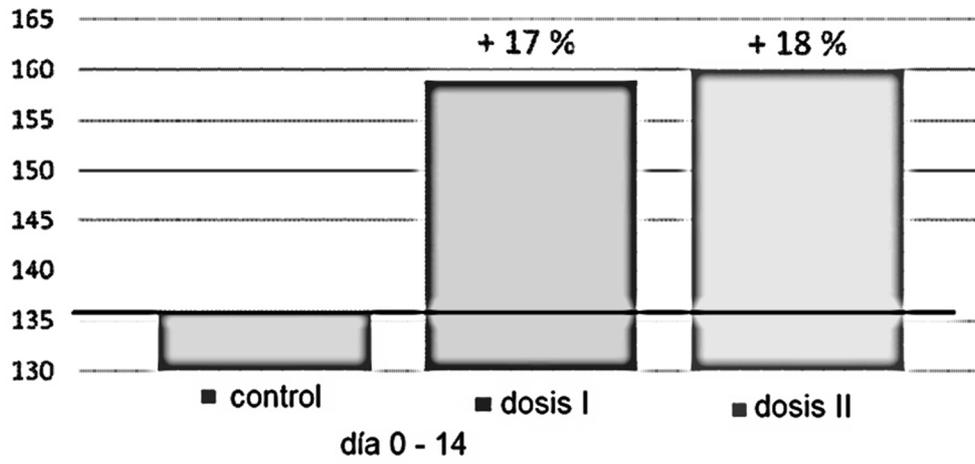


FIG 4

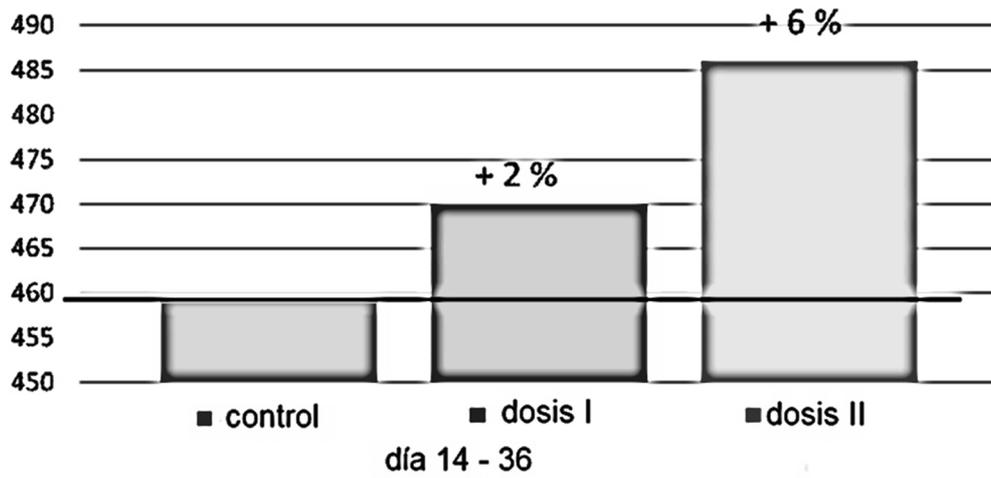


FIG 5

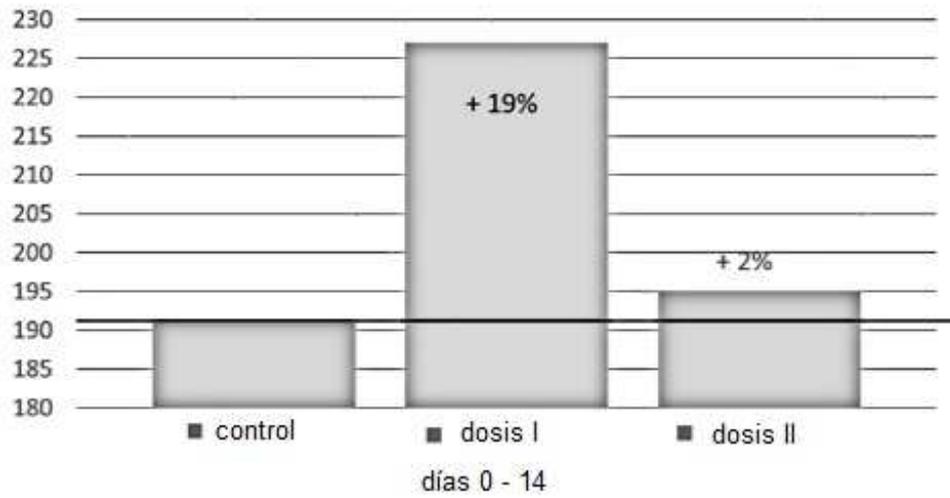


FIG 6

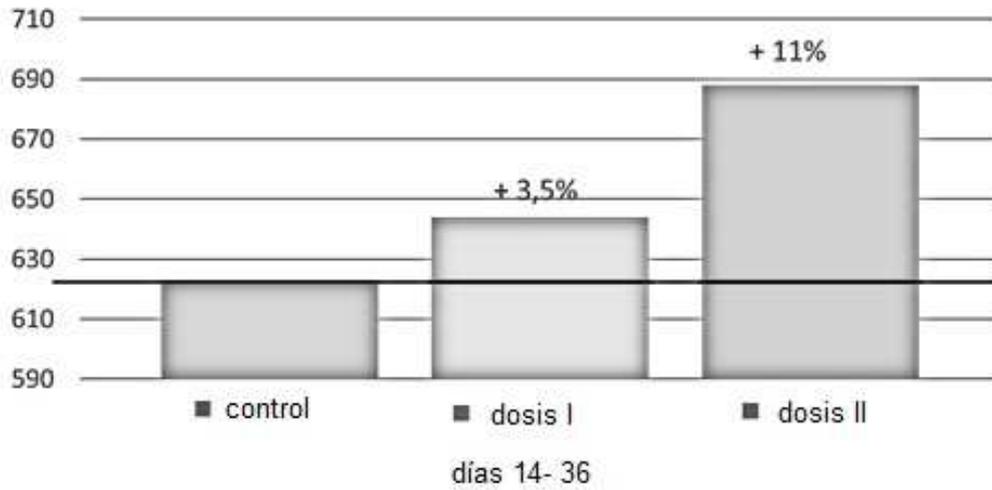
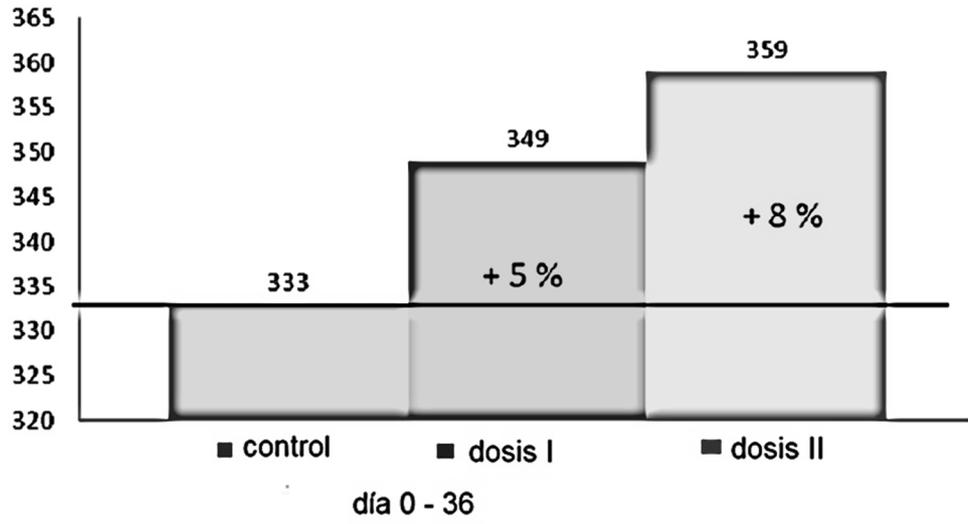


FIG 7





- ②① N.º solicitud: 201730297
②② Fecha de presentación de la solicitud: 06.03.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A23K20/121** (2016.01)
A23K50/30 (2016.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FAN, G. et al. Effects of probiotics, oligosaccharides, and berberine combinations on growth performance of pigs. Turkish Journal of Veterinary and Animal Science, 31/12/2015, vol. 39, DOI: 10.3906/vet-1306-30, páginas 637-642. Materiales y métodos.	1-7
X	CN 103549222 A (UNIV ANHUI SCIENCE & TECH) 05/02/2014, Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE [en línea] [recuperado el 22/05/2017]	1-7
A	CN 103356833 A (ZHENJIANG TIANHE BIOLOG TECHNOLOGY CO LTD) 23/10/2013, Resúmenes de las bases de datos EPODOC y WPI. Recuperados de EPOQUE. [en línea] [recuperados el 22/05/2017]	1-7
A	COLEMIX. Resumen de las características del producto. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 21/03/2012. Recuperado de Internet [en línea] [recuperado el 22/05/2017] http://www.agropalsc.com/extras/Prospectos/310072_COLIMIX_100.pdf	6
A	Alimentación porcina antibióticos promotores del crecimiento. 14/05/2007. Recuperado de Internet [en línea] [recuperado el 22.05.2017] http://www.aacporcinos.com.ar/nutricion_porcina/alimentacion_porcina_antibioticos_promotores_del_crecimiento.html	6
A	CN 103446312 A (XI AN LUCKYROAD BIOLOG TECHNOLOGY CO LTD) 18/12/2013 Resúmenes de las bases de datos EPODOC y WPI. Recuperados de EPOQUE. [en línea] [recuperados el 22/05/2017]	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.05.2017

Examinador
A. I. Polo Diez

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A23K, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, HCAPLUS, BIOSIS, BD-TXTE, MEDLINE, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.05.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-7	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	FAN et al. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences	31.12.2015
D02	CN 103549222 A (UNIV ANHUI SCIENCE & TECH)	05.02.2014
D03	CN 103356833 A (ZHENJIANG TIANHE BIOLOG TECHNOLOGY CO LTD)	23.10.2013
D04	COLEMIX. Resumen de las características del producto	21.03.2012
D05	Alimentación porcina antibióticos promotores del crecimiento	14.05.2007
D06	CN 103446312 A (XI AN LUCKYROAD BIOLOG TECHNOLOGY CO LTD)	18.12.2013

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**Novedad y actividad inventiva (art. 6.1 y 8.1 de la L.P.)**

El documento D01 es el documento del estado de la técnica más cercano a la solicitud, ya que es un estudio sobre el efecto de diferentes aditivos para piensos en el crecimiento de los cerdos con el objeto de reemplazar el uso de antibióticos durante la cría.

Este documento describe el uso de berberina, junto con otros ingredientes, como aditivo alimentario para ganado porcino (ver material y métodos, grupo 9). Tanto la pureza de la berberina (98%) como la proporción utilizada en el pienso (0,02%) se encuentran dentro de los márgenes incluidos en las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud.

La diferencia entre el documento D01 y la primera reivindicación de la solicitud es que, mientras que en la primera reivindicación se hace referencia a dos posibles sales de berberina (sulfato y clorhidrato) para su uso como aditivo, en el documento D01 no se menciona la sal de berberina utilizada.

Por lo tanto, la reivindicación independiente 1 y las reivindicaciones dependientes 2 a 7 se pueden considerar nuevas respecto al documento D01.

Sin embargo, la utilización de dichas sales no se puede considerar inventiva, ya que tanto el clorhidrato como el sulfato son las sales que se suelen utilizar en composiciones alimentarias o en preparaciones orales (ver documentos D02, D03, D06) y, por lo tanto, serían esas sales las que elegiría un experto en la materia que fuera a preparar un pienso con berberina según las enseñanzas del documento D01.

En consecuencia, ninguna de las reivindicaciones 1 a 5 cumple el requisito de actividad inventiva a la vista del documento D01.

En cuanto a las reivindicaciones 6 y 7, que tiene por objeto posibles ingredientes que se pueden añadir junto con la berberina en el pienso, tales como cáscaras trituradas de avellanas o almendras, bioflavonoides procedentes de cítricos o disolventes orgánicos, etc., tampoco aportan actividad inventiva a las reivindicaciones de las que dependen. Se trata de ingredientes ya utilizados en alimentación animal o en composiciones veterinarias y por tanto disponibles para el experto en la materia para la elaboración de piensos o aditivos alimentarios (ver documentos D04 y D05). La selección arbitraria de dichos ingredientes y su combinación con la berberina, en ausencia de un efecto técnico o ventaja técnica asociada a dicha selección y combinación, se considera que no implica actividad inventiva.

En resumen, ninguna de las reivindicaciones 1 a 7 satisfacen los requisitos de patentabilidad (art. 4.1 de la L.P de 11/1986)