

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 992**

51 Int. Cl.:

A23K 10/40 (2006.01)

A23K 10/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2016 PCT/US2016/055123**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017 WO17062301**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2016 E 16785599 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3358967**

54 Título: **Formulaciones para reducir las emisiones bovinas**

30 Prioridad:

05.10.2015 WO PCT/US2015/054040

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

06.11.2020

73 Titular/es:

**ELANCO US INC. (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**HERR, CORY T.;
KUBE, JOHN CHARLES y
TEETER, JEROLD SCOTT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 791 992 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

Formulaciones para reducir las emisiones bovinas

El amoníaco es el gas alcalino más abundante en la atmósfera. Además, es un componente principal del nitrógeno reactivo total. Estudios recientes han indicado que las emisiones de amoníaco han aumentado en las últimas décadas a escala mundial. Esto es preocupante porque el amoníaco desempeña un papel importante en la formación de partículas atmosféricas, degradación de la visibilidad y deposición atmosférica de nitrógeno en ecosistemas sensibles. Además, el dióxido de carbono es un gas de efecto invernadero vinculado al calentamiento global. Por lo tanto, el aumento de las emisiones de amoníaco y dióxido de carbono influye negativamente en la salud ambiental y pública. Los bovinos, y particularmente el ganado vacuno, son los principales emisores de amoníaco y contribuyen significativamente a las emisiones de dióxido de carbono. Los bovinos generan y emiten amoníaco durante su proceso digestivo, así como también lo emiten los desechos de los bovinos a medida que se descomponen.

Se han utilizado diferentes enfoques para controlar las emisiones de amoníaco y dióxido de carbono de los bovinos. Un conjunto de métodos para reducir las emisiones de amoníaco y de dióxido de carbono son las estrategias de manipulación de la dieta. Uno de estos enfoques aplicado para reducir las emisiones de amoníaco y dióxido de carbono es reducir la cantidad de proteína alimentada al bovino. Sin embargo, un enfoque de proteína tan baja puede conducir a cantidades menores o una acumulación más lenta del músculo bovino deseado. Además de las estrategias de manipulación de la dieta, se han utilizado muchas otras prácticas para reducir las emisiones de amoníaco, como la filtración de emisiones y partículas, la construcción de barreras impermeables para evitar el movimiento de las emisiones de amoníaco y las estrategias de control de heces y orina en las operaciones de cría de bovinos. Muchas de estas prácticas son costosas, inconvenientes y de beneficio limitado. Por lo tanto, existe la necesidad de alternativas para reducir las emisiones bovinas de amoníaco y dióxido de carbono. Preferiblemente, tales alternativas disminuyen las molestias, inconvenientes y/o coste de uno o más de los enfoques actuales.

La Patente de EE.UU. No. 6,730,792 ('792) describe el lubabegron y sus sales para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo II y la obesidad y para la unión y activación del receptor β_3 . Además, el documento '792 establece que en animales no humanos, que no son animales de compañía, los compuestos de fórmula I descritos en la presente memoria son útiles para aumentar la ganancia de peso y/o mejorar la eficiencia de utilización de los alimentos y/o aumentar la masa corporal magra y/o disminuir la tasa de mortalidad al nacer y aumentar la tasa de supervivencia post/natal. Sin embargo, no se daba a conocer que el lubabegron o sus sales redujeran las emisiones de amoníaco y/o dióxido de carbono de los bovinos. Los documentos NL2002197, NL1006953 y NL9300228 discuten métodos para reducir las emisiones de amoníaco y/o dióxido de carbono de los bovinos.

La presente invención proporciona un método para reducir una o más emisiones de gases seleccionadas del grupo que consiste en amoníaco y dióxido de carbono de un bovino que lo necesita, que comprende administrar oralmente a lubabegron dicho bovino, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En una realización, la emisión de gas es amoníaco. En una realización, la sal fisiológicamente aceptable puede ser la sal de hemifumarato.

Esta publicación describe lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en la reducción de las emisiones de amoníaco y/o dióxido de carbono de un bovino.

Esta publicación también describe lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en la reducción de las emisiones de amoníaco y/o dióxido de carbono de un bovino, donde dicho lubabegron debe administrarse por vía oral.

Esta publicación también describe un aditivo para alimentación bovina que comprende lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un vehículo adecuado para el mismo, donde dicho aditivo es para la reducción de las emisiones de amoníaco y/o dióxido de carbono.

Esta publicación también describe un pienso para reducir las emisiones de amoníaco y/o dióxido de carbono de un bovino que comprende un alimento para bovinos y lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

El lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, tal como el fumarato de lubabegron, puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica. La sal de hemifumarato de lubabegron se conoce como fumarato de lubabegron (Número de registro CAS 391926-19-5) Por ejemplo, los procesos descritos en la patente de EE.UU. No. 6,730,792 son procesos ilustrativos que pueden usarse para hacer lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

Como se usa en este documento, el término "bovino" se refiere a un animal que es miembro de la subfamilia biológica *Bovinae* que incluye, pero no se limita a vacas/ganado vacuno, bisontes, búfalos africanos y búfalos de agua. En realizaciones preferidas, el animal es una vaca. Como se usa en la presente memoria, el término "vaca" es un bovino de cualquier sexo o edad, y es miembro del género biológico *Bos* incluyendo la especie *Bos Taurus* y *Bos indicus*. Las vacas en un grupo se conocen comúnmente como ganado vacuno. Como tal, el término vaca incluye ganado vacuno de leche, ganado vacuno de carne, toros, terneras, bueyes y novillos.

Según se usa en la presente memoria, "reducir las emisiones de amoníaco" de un bovino tratado con lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, se refiere a reducir el gas de amoníaco emitido en relación con un bovino no tratado con lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la reducción es de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en las emisiones de amoníaco en comparación con un animal no tratado. En algunas realizaciones, la reducción es de aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en las emisiones de amoníaco. En algunas realizaciones, la reducción de las emisiones de amoníaco de un bovino no afecta significativamente negativamente al bovino, como, por ejemplo, reducir el peso corporal o disminuir la calidad de la carne y la alimentación. En algunas realizaciones, la reducción es por libra de peso vivo del bovino. El peso vivo significa el peso del bovino mientras está vivo. En algunas realizaciones, la reducción es por libra de peso en canal caliente del bovino. El peso del canal en caliente es el peso del canal bovino antes de enfriar, habiendo eliminado su piel, cabeza, tracto gastrointestinal y órganos internos. En algunas realizaciones, la reducción de amoníaco se acompaña de un aumento en el peso de la carcasa caliente o vivo. En algunas realizaciones, el bovino está en confinamiento para sacrificio cuando se administra lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

Según se usa en la presente memoria, "reducir las emisiones de dióxido de carbono" de un bovino tratado con lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, se refiere a reducir el gas de dióxido de carbono emitido en relación con un bovino no tratado con lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la reducción es de aproximadamente el 9% en las emisiones de dióxido de carbono en comparación con un animal no tratado cuando las emisiones de dióxido de carbono están estandarizadas al peso vivo del animal. En algunas realizaciones, la reducción es de aproximadamente un 10% en las emisiones de dióxido de carbono en comparación con un animal no tratado cuando las emisiones de gas dióxido de carbono están estandarizadas por el peso del canal en caliente del animal. En algunas realizaciones, la reducción de las emisiones de dióxido de carbono de un bovino no afecta significativamente al bovino, como, por ejemplo, reducir el peso corporal o disminuir la calidad de la carne y la alimentación. En algunas realizaciones, la reducción es por libra de peso vivo del bovino. El peso vivo significa el peso del bovino mientras está vivo. En algunas realizaciones, la reducción es por libra de peso en canal caliente del bovino. El peso del canal en caliente es el peso de un canal bovino antes de enfriar, habiendo eliminado su piel, cabeza, tracto gastrointestinal y órganos internos. En algunas realizaciones, la reducción de dióxido de carbono va acompañada de un aumento en el peso del canal en caliente o vivo. En algunas realizaciones, el bovino está en confinamiento para sacrificio cuando se administra lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. el lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, se puede formular para administración oral, y tales formulaciones incluyen piensos y aditivos alimenticios. En algunas realizaciones, la administración se lleva a cabo incluyendo lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en un pienso (bovino). El pienso puede ser un alimento seco o líquido, e incluye agua para beber los bovinos que contiene lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Tales piensos pueden incluir lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, combinada o mezclada con piensos adecuados comúnmente empleados en la alimentación de bovinos. Los piensos típicos comúnmente empleados incluyen harina de maíz, polvo muy fino de mazorca de maíz, harina de soja, harina de alfalfa, cáscaras de arroz, molienda de soja, harina de aceite de semilla de algodón, harina de hueso, maíz molido, harina de mazorca de maíz, harinillas de trigo, caliza, fosfato dicálcico, cloruro de sodio, urea, residuos desecados de destilería, mezclas de vitaminas y/o minerales, melaza de caña u otros vehículos líquidos. Tales piensos promueven una distribución y administración uniformes de lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los piensos que contienen lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, se proporcionan a un bovino *ad libitum* (*es decir*, "a voluntad").

Si bien una realización particular para administrar lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, por vía oral, es a través de raciones de alimentación diarias, el lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, puede incorporarse en piedras de sal y piedras minerales para lamer, así como también agregarse directamente a las formulaciones o agua de los depósitos para lamer, para un consumo oral conveniente. El lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, también se puede administrar por vía oral mediante un tratamiento de bolo o alimentación forzada.

En algunas realizaciones, se proporcionan aditivos alimenticios que incluyen lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos adecuados. El aditivo alimenticio puede ser un aditivo alimenticio seco o un aditivo alimenticio líquido. Los aditivos alimenticios se formulan de tal manera que, cuando se agregan con otros materiales, se forma un pienso que proporcionará una concentración deseada de lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en el pienso, y/o proporcionará la dosis deseada de lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para el bovino tras el consumo por parte del bovino del pienso. Las premezclas son términos reconocidos en la técnica para ciertos aditivos alimenticios. Pueden ser sólidos o líquidos. Una premezcla mineral es una composición destinada a la formación de un pienso y que comprende tipos y cantidades deseados de minerales, en particular minerales traza. Una premezcla vitamínica es una composición destinada a la formación de un pienso y que comprende los tipos y cantidades deseados de vitaminas. Algunas premezclas incluyen vitaminas y minerales. Como tal, los aditivos alimenticios incluyen premezclas como premezclas minerales, premezclas de vitaminas y premezclas que incluyen vitaminas y minerales.

En algunas realizaciones, se administra lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, al bovino hasta al menos 91 días antes del sacrificio del bovino. En algunas realizaciones, se administra lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, al bovino hasta al menos 14 a 56 días antes del sacrificio del bovino. En algunas

realizaciones, el período de administración termina tras el sacrificio del bovino. En otra realización, al bovino se le administra por vía oral lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en raciones de alimentación diarias hasta 91 días antes del sacrificio.

5 La expresión "cantidad efectiva", en el contexto de la administración, se refiere a la cantidad de lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, cuando se administra a un bovino, que es suficiente para reducir las emisiones de amoníaco y/o dióxido de carbono del bovino, en comparación con un bovino sin tratar con lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. El término "cantidad efectiva", en el contexto de un aditivo alimenticio, se refiere a la cantidad de lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, incluida en el pienso, suficiente para reducir las emisiones de amoníaco y/o dióxido de carbono de un bovino, en comparación con un bovino no tratado con lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, cuando el bovino consume el pienso.

10 En algunas realizaciones, se administra lubabegron, o el equivalente de la base libre de lubabegron de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. En algunas realizaciones, se administra lubabegron, o el equivalente de la base libre de lubabegron de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. 15 En algunas realizaciones, se administra lubabegron, o el equivalente de la base libre de lubabegron de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día.

20 En algunas realizaciones, el pienso contiene de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 gramos de lubabegron, o el equivalente de la base libre de lubabegron de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, por tonelada de pienso. En algunas realizaciones, el pienso contiene de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 gramos de lubabegron, o el equivalente de la base libre de lubabegron de sal fisiológicamente aceptable del mismo, por tonelada de pienso. En algunas realizaciones, el pienso contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 gramos de lubabegron, o el equivalente de la base libre de lubabegron de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, por tonelada de pienso. En algunas realizaciones, el pienso contiene de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 20 25 gramos de lubabegron, o el equivalente de la base libre de lubabegron de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, por tonelada de pienso.

En algunas realizaciones, la presente divulgación incluye el uso o inclusión de ingredientes activos adicionales. En algunas realizaciones, los ingredientes activos adicionales son uno o más seleccionados del grupo que consiste en monensina, tilosina y melengestrol, o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

30 Los términos y frases en el Ejemplo tienen su significado ordinario tal como lo entiende un experto en la técnica.

Ejemplo 1, Reducción de las emisiones de amoníaco:

35 Se prepara lubabegron (L) como 4,5 g/0,5 kg(lb) de artículo medicado tipo A. En una instalación que tenga al menos ocho corrales de ganado vacuno (CPE), se ensayan dos ciclos de ganado vacuno, representando cada ciclo todas las combinaciones de dosis (0, 1,25, 5 y 20 g/tonelada) y de género (novillos y terneras). Para el propósito de este ejemplo, un ciclo se refiere a un grupo de 112 animales encerrados simultáneamente. Dentro de cada ciclo, hay 2 cohortes de animales (56 animales por cohorte). Un cohorte se refiere a un grupo de animales del mismo género que representa cada una de las 4 dosis. Se utilizan hasta 4 ciclos para proporcionar un total de 4 cohortes por género.

40 Al recibir el ganado vacuno, se coloca el ganado en los CPE para que se aclimaten durante 7 días. Después de la fase de aclimatación, durante 91 días se trata por vía oral a través de la alimentación un cuarto del ganado vacuno colocado en los CPE, L 0 g/tonelada/día; un cuarto a 1,25 g/ton/día; 5 g/tonelada/día; y 20 g/tonelada/día (100% de materia seca). Se proporciona alimento y agua *ad libitum*. En el día 91, se recoge el peso corporal y se carga el ganado para transportarlo al matadero. En el día 92, se sacrifica el ganado vacuno y se evalúa el canal. Durante el estudio, se controla y se recopilan datos de emisiones de gases de amoníaco. Se miden las emisiones de amoníaco durante el período de tratamiento y se normaliza por peso corporal (BW) para el período (días 0-7, 0-14, 0-28, 0-56 y 0-91) y el peso del canal en caliente (HCW) (Días 0-91) (g de gas/animal; g de gas/0,454 kg (lb) de peso vivo; g de gas/0,454 45 kg (lb) de HCW). Usando el proceso descrito anteriormente, se logran los siguientes resultados.

Reducción, en comparación con el control	g de NH ₃ gas/0,454 kg (lb) de BW vivo (g de NH ₃ gas/animal)					g de NH ₃ gas/0,454 kg (lb) de HCW
	0-7	0-14	0-28	0-56	0-91	
1,25 g/ton	5% (5%)	14% (12%)	16% (15%)	13% (11%)	11% (9%)	13%

ES 2 791 992 T3

5 g/ton	8% (7%)	17% (16%)	21% (20%)	18% (16%)	14% (12%)	16%
20 g/ton	22% (21%)	27% (27%)	26% (25%)	19% (19%)	15% (13%)	17%

Ejemplo 2, Reducción de las emisiones de dióxido de carbono:

5 Se prepara lubabegron (L) como 10 g/kg (4,5 g/lb) de artículo medicado tipo A. En una instalación apropiada que tenga cámaras de ganado o habitaciones para animales individuales (cámaras), se ensayan diez ciclos de doce animales cada uno, representando cada ciclo todas las dosis (0, 1,25, 5 y 20 g/tonelada) con una mezcla de géneros (novillo y ternera).

10 Al recibir el ganado vacuno, se coloca el ganado en las cámaras para que se aclimaten durante 7 días. Después de la fase de aclimatación, durante 14 días se trata por vía oral a través de la alimentación un cuarto del ganado vacuno colocado en las cámaras L, 0 g/tonelada/día; un cuarto 1,25 g/ton/día; 5 g/tonelada/día; y 20 g/tonelada/día (100% de materia seca). Se proporciona alimento y agua *ad libitum*. El día 14, se recoge el peso corporal y se carga el ganado para transportarlo al matadero. El día 15, se sacrifica el ganado vacuno y se evalúa el canal. Durante el estudio, se controla y se recopilan los datos de las emisiones de dióxido de carbono. Se miden las emisiones de dióxido de carbono durante el período de tratamiento y se normaliza por peso corporal (BW) para los períodos (días 0-7, 0-14 y 7-14) y el peso de la canal caliente (HCW) (días 0-14) (g de gas/animal; g de gas/0,454 kg (lb) de peso vivo; g de gas/0,454 kg (lb) de HCW). Usando el proceso descrito anteriormente, se logran los siguientes resultados.

Reducción, en comparación con el control	g de CO ₂ gas/0,454 kg (lb) de peso vivo (g de CO ₂ gas/animal)			g de CO ₂ gas/0,454 kg (lb) de HCW	
	0-7	0-14	7-14	0-14	7-14
1,25 g/ton	0% (0.2%)	2% (3%)	5% (5%)	4%	6%
5 g/ton	3% (4%)	6% (7%)	9% (10%)	7%	10%
20 g/ton	4% (4%)	6% (7%)	9% (9%)	7%	10%

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir una o más emisiones de gases seleccionadas del grupo que consiste en amoníaco y dióxido de carbono de un bovino que lo necesita, que comprende administrar oralmente a dicho bovino, lubabegron o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 5 2. El método de la reivindicación 1, donde la emisión de gas es amoniaco.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, donde el lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, es la sal del hemifumarato del mismo.
4. El método de la reivindicación 1, 2 o 3, donde dicho lubabegron, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, se administra en un pienso.
- 10 5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde se administran uno o más de otros ingredientes activos a dicho bovino, donde dichos otros ingredientes activos son uno o más seleccionados del grupo que consiste en monensina, tilosina y melengestrol, o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho bovino es una vaca.
- 15 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicha reducción es por libra (1 libra = 0,454 kg) de peso vivo de dicho bovino.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha reducción es por libra (1 libra = 0,454 kg) de peso en canal caliente de dicho bovino.