



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 309**

51 Int. Cl.:

**A23K 1/16** (2006.01)

**A23K 1/00** (2006.01)

**A61K 31/045** (2006.01)

**A61K 31/047** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05793683 .3**

96 Fecha de presentación : **26.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1781115**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Complemento alimentario para animales de cría.**

30 Prioridad: **13.08.2004 FR 04 08893**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2009**

73 Titular/es: **Université de Rennes 1**  
**2, rue du Thabor, CS 46510**  
**35065 Rennes Cédex 7, FR**

72 Inventor/es: **Legrand, Alain y**  
**Mitre, Romain**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 317 309 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**

Complemento alimentario para animales de cría.

5 La invención se refiere al sector de la cría agrícola.

Con más precisión, la invención se refiere al sector de la concepción y fabricación de complementos alimentarios destinados a los mamíferos de cría.

10 Así, de modo muy particular, la invención encuentra aplicación, pero no exclusivamente, en el marco de la cría porcina.

El estado sanitario de los criaderos es una de las mayores preocupaciones de los criadores y es importante poner a disposición medios que permitan asegurar un excelente estado sanitario de los animales.

15 Paralelamente, a partir de 2012 la legislación europea va a intervenir en los criaderos los tratamientos preventivos por antibioterapia de las enfermedades infecciosas.

20 Un objetivo de la presente invención es proponer un complemento alimentario y un procedimiento no terapéutico de ejecución de éste que permita concurrir de forma preventiva en la obtención de un estado sanitario satisfactorio de los animales en los criaderos, prescindiendo con este fin de la utilización de moléculas antibióticas.

Además, se sabe que en el caso de los mamíferos, el calostro (secreciones mamarias del día del parto y de algunos días posteriores) juega un papel fundamental en la supervivencia de las crías, y que la leche juega igualmente un papel capital en el desarrollo de éstas.

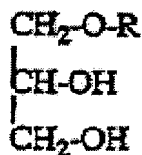
30 Por ejemplo, los lechones nacen sin defensas inmunitarias y el papel del calostro, muy rico en anticuerpos, estriba en aportarles las defensas inmunitarias denominadas “pasivas” transmitidas por su madre. La transmisión de anticuerpos a los lechones se prolonga después con la leche.

35 Por lo tanto, otro objetivo de la presente invención es proponer un complemento alimentario que permita enriquecer la composición del calostro y después de la leche de los mamíferos a los cuales se administra, con el fin de aumentar y/o estimular las defensas inmunitarias de sus crías.

Otro objetivo de la presente invención es describir un complemento alimentario de este tipo, que se pueda obtener fácilmente a partir de un producto natural.

40 Estos diferentes objetivos se alcanzan gracias a la invención, que se refiere a un complemento alimentario para mamíferos de cría en periodo de gestación y, después, llegado el caso, en periodo de lactancia, destinado a modificar la composición lipídica e inmunológica de su calostro y, después, llegado el caso, de su leche, caracterizado porque comprende un extracto asimilable de aceite de hígado de pescado o pescados, que contiene al menos un compuesto de *sn*-1-O-alkilglicerol.

45 Los compuestos de *sn*-1-O-alkilglicerol, designados a veces a continuación con la abreviatura 1-O-AKG, son éter-lípidos, más precisamente éteres de glicerol de fórmula general (I):



55 en la cual R representa un radical “alquilo” constituido por una cadena hidrocarbonada que contiene 14 a 18 átomos de carbono y que puede presentar una (o varias) insaturaciones.

60 Se advierte, que en el estado actual de la técnica, por el documento WO-A-97/44352 se conoce un complemento alimentario para animales, que comprende como vehículo aceite de tiburón en una composición que contiene secuencias de aminoácidos no naturales similares a los de una hormona animal natural.

Por el documento US-A-5,660,852 se conoce igualmente un complemento alimentario para rumiantes, destinado a tratar un desequilibrio nutricional y provocar una movilización de las grasas.

65 La actividad inmunoestimulante de estos compuestos en los roedores se ha demostrado *in vitro* (Yamamoto, N. & Ngwenya, B.Z. (1987) Activation of mouse peritoneal macrophages by lysophospholipids and ether derivatives of neutral lipids and phospholipids. Cancer Res 47: 2008-2013; Linman, J. W., Long, M. J., Korst, D. R. & Bethell, F. H. (1959) Studies of the stimulation of hemopoiesis by batyl alcohol. J. Lab Clin Med 54: 335-343; Homma,

## ES 2 317 309 T3

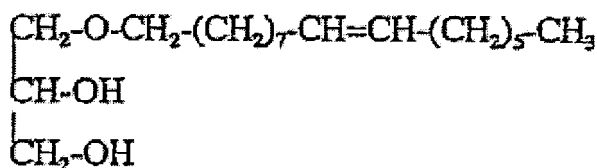
S & Yamamoto, N. (1990) Activation process of macrophages after *in vitro* treatment of mouse lymphocytes with dodecylglycerol. *Clin Exp Immunol* 79: 307-313) y *in vivo* (Oh, S. Y. & Jadhav, L. S. (1994) Effects of dietary alkilglycerols in lactating rats on immune responses in pups. *Pediatr Res* 36: 300-305; Chorostowska-Wynimko, J., Krotkiewski, M., Radomska-Lesniewska, D., Sokolnicka, I. & Skopinska-Rozewska, E. (2001) The synergistic effect of lactic acid bacteria and alkilglycerols on humoral immunity in mice. *Int J Tissue React* 23: 81-87).

Estos estudios llevados a cabo en roedores se refieren siempre a moléculas de síntesis administradas, lo mejor, al principio de la lactancia, que por lo tanto no influyen sobre la inmunidad pasiva aportada por el calostro.

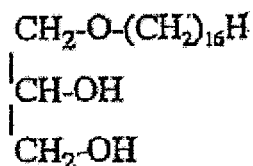
Además, se advierte que en el estado actual de la técnica ya han sido propuestos complementos alimentarios para cerdas que incluyen aceites de hígado de pez. (Rooke, J. A., Sinclair, A. G., & Ewen, M. (2001) Changes in piglet tissue composition at birth in response to increasing maternal intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids are non-linear. *Br j Nutr* 86: 461-470; Rooke, J. A., Sinclair, A. G., & Edwards, S. A. (2001) Feeding tuna oil to the sow at different times during pregnancy has different effects on piglet long-chain polyunsaturated fatty acid composition at birth and subsequent growth. *Br j Nutr* 86: 21-30).

Sin embargo, en estos estudios se emplean aceites de hígado de pez que no contienen *sn*-1-O-alkilglicerol. Por lo tanto, estos aceites son conocidos por sus efectos inhibidores de la inmunidad (Calder, P. C., Yaqoob, P., Thies, F., Wallace, F. A. & Miles, E. A. (2002) Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr* 87 suplemento 1: págs. 31-48; Calder, P. C. (1998) Dietary fatty acids and the immune system. *Nutr Rev* 56: págs. 70-83; Fritsche, K. L.; Huang, S. C. & Misfeldt, M. (1993) Fish oil and immune function. *Nutr Rev* 51: 24; Yaqoob, P. (1998) Lipids and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metb Care* 1: 153-161).

En el marco de la presente invención, el aceite de hígado de pez utilizado comprende como compuesto(s) de *sn*-1-O-alkilglicerol el 16:1n-7 *sn*-1-O-alkilglicerol de fórmula (II):

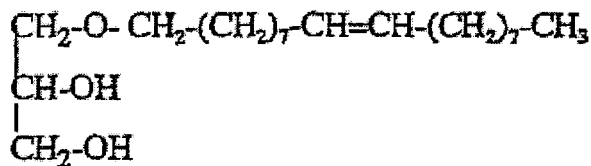


Ventajosamente, este aceite contiene una mezcla de 16:1n-7 *sn*-1-O-alkilglicerol (II), 16:0 *sn*-1-O-alkilglicerol (de fórmula (III)), 18:1n-9 *sn*-1-O-alkilglicerol (de fórmula (IV)) y 18:1n-7 *sn*-1-O-alkilglicerol (de fórmula (V)).



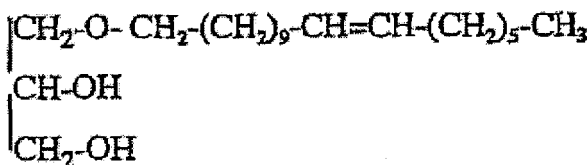
16:0 *sn*-1-O-alkilglicerol

(III)



18:1n-9 *sn*-1-O-alkilglicerol

(IV)



18:1n-7 *sn*-1-O-alkilglicerol

(V)

## ES 2 317 309 T3

5 Se pueden utilizar diferentes peces para suministrar el aceite de hígado de pez (peces) necesario para la ejecución de la presente invención, siempre que su hígado contenga compuestos de *sn-1-O*-alquilglicerol(es). Preferentemente se utilizará un aceite de hígado de tiburón(es) tal como *Squalus Acanthias*, *Somniosus microcephalus*, o también *Centrophorus squamosus*. Entre todos, se utilizará preferentemente como fuente el tiburón Siki (*Centrophorus squamosus*).

Igualmente de manera preferente, el aceite de hígado de pez (peces) utilizado en el marco de la presente invención contiene en al menos 20% de compuesto(s) de *sn-1-O*-alquilglicerol(es).

10 Tal como se indica anteriormente, la invención se podrá emplear para la cría de los mamíferos de referencia. Preferentemente, el complemento alimentario según la invención se destinará sin embargo a las cerdas.

15 La invención, así como las numerosas ventajas que ella presenta, se entenderán más fácilmente gracias a la descripción de un modo de realización de ésta, que sigue a continuación.

20 En el marco del presente modo de realización, se utiliza un extracto de aceite de hígado de tiburón Siki (*Centrophorus squamosus*) que contiene 25% en peso de compuestos de *sn-1-O*-alquilglicerol(es). El escualeno contenido en el aceite bruto ha sido extraído previamente de éste, de manera que se obtiene un aceite desescualenizado, el cual constituye un complemento alimentario según la presente invención.

Este extracto de aceite de hígado de tiburón Siki presentaba la composición ponderal de *sn-1-O*-alquilglicerol(es) que figura en la siguiente Tabla I, y la composición ponderal en ácidos grasos que figura en el segunda columna de la siguiente Tabla II:

25 TABLA I

Compuesto 1-O-AGK	Porcentaje ponderal del complemento
C 14:0	3%
C16:0	7,2%
C16:1 n-7	14,9%
C18:0	1,2%
C18:1 n-7	8,3%
C18:1 n-9	58,8%
Otras especies	menos del 1% por compuesto

45 Este complemento alimentario fue administrado a un lote de 12 cerdas de la línea genética Large White X Landrace ("Lote C") complementando los alimentos clásicos de gestación y, después, de lactancia, a razón de una dosis diaria de 32 g por día y por cerda.

50 Por otra parte, este mismo alimento clásico se ha distribuido en las mismas cantidades y en ausencia del complemento alimentario según la presente invención a un lote testigo ("Lote T") de otras 12 cerdas de la misma línea.

El complemento alimentario según la invención fue distribuido a las cerdas del Lote C repartiéndolo sobre el alimento con ayuda de una jeringuilla

55 Este complemento alimentario fue distribuido a las cerdas del Lote C durante 5 semanas antes del parto y hasta el destete o bien 28 días después del parto.

60 Durante el periodo de gestación, el alimento de gestación fue distribuido a razón de 2,7 kilos por día, en una sola comida.

Durante el periodo de lactancia, el alimento de lactancia fue distribuido el día J del parto a razón de 2,7 kilos por día, en una sola comida.

65 El primer día siguiente al parto (J1) el alimento de lactancia fue distribuido a razón de 3,5 kilos, en 2 comidas.

Desde el segundo al sexto día (J2 a J6) siguientes al parto el alimento de lactancia fue distribuido a razón de 4,5 kilos al día, en 2 comidas.

## ES 2 317 309 T3

Desde el séptimo día y hasta el destete (J7 a J28) el alimento de lactancia fue distribuido a razón de 5,5 kilos, en 2 comidas.

Las composiciones de ácidos grasos del alimento de gestación clásico y del alimento de lactancia clásico se indican en la tercera y cuarta columna de la siguiente Tabla II.

TABLA II

Ácidos grasos (%)	Aceite de hígado de tiburón	Alimento distribuido durante la gestación	Alimento distribuido durante la gestación
14:0	1,5	-	-
16:0	16,5	14,5	14,8
16:1 n-7	4,1	-	-
18:0	2,2	2,5	2,5
18:1 n-9	34,2	22,8	23,9
18:1 n-7	5,6	1,4	1,4
18:2 n-6	-	51,5	50,5
20:0	0,3	-	-
18:3 n-3	-	4,8	4,7
18:4 n-3	11,4	-	-
20:4 n-3	10,4	-	-
20:5 n-3	4,9	-	-
22:5 n-3	4,4	-	-
Otros	4,5	2,5	2,2
% del alimento (en peso seco)	-	3,9	3,9

En el caso de las cerdas y los lechones se efectuaron las siguientes tomas de muestras:

- extracciones de sangre a las cerdas antes de disponerlas en lotes, la víspera del parto y 14 días después del parto;
- extracciones de sangre a los lechones, a los 2 días de vida (J2), a los 21 días (J21) y a los 36 días de vida, es decir después del destete (J36).
- toma de muestra del calostro en el caso de las cerdas 12 horas después del parto;
- toma de muestra de la leche a las cerdas 14 días (J14) y 28 días (J28) después del parto, obteniéndose las muestras de leche de cerda a partir de todos los pezones de cada cerda y habiéndose separado previamente los lechones de su madre durante una hora.

Cada muestra de calostro y de leche se separó en dos partes.

Una de ellas fue congelada con objeto de un análisis del contenido en lípidos. El suero láctico de la otra se extrajo de manera convencional y después fue congelado.



## ES 2 317 309 T3

Por otra parte, la influencia del complemento alimentario sobre la composición del calostro y de la leche en cuanto a *sn*-1-O-alkilgliceroles (1-O-AKG) y ácidos grasos se recoge en la Tabla III siguiente:

TABLA III

5

10

15

20

25

30

35

40

	Calostro		Leche 14 días después del parto		Leche 14 días después del parto	
	Lote T	Lote C	Lote T	Lote C	Lote T	Lote C
	1-O-AKG en µg/ml					
14:0	19,17 ± 3,20	12,16 ± 1,78	22,63 ± 2,22	25,60 ± 2,26	16,18 ± 1,60	22,80 ± 3,77
16:0	53,72 ± 6,56	31,58 ± 5,49 *	103,99 ± 8,79	109,45 ± 9,94	62,33 ± 3,55	73,82 ± 7,91
16:1	ND	5,06 ± 0,81 ***	ND	4,13 ± 0,30 ***	ND	3,96 ± 0,21 ***
18:0	30,00 ± 2,73	17,88 ± 3,63 *	32,30 ± 3,39	29,60 ± 4,39	16,34 ± 0,49	19,27 ± 1,77
18:1	84,45 ± 7,41	68,40 ± 12,30	97,80 ± 8,45	106,90 ± 13,76	50,37 ± 2,21	65,36 ± 5,07 *
total	187,33 ± 17,94	135,09 ± 23,8	256,71 ± 20,16	275,69 ± 27,87	145,22 ± 5,75	185,20 ± 17,22 *
	Ácido graso en mg / ml					
14:0	0,67 ± 0,10	0,52 ± 0,09	1,56 ± 0,10	1,91 ± 0,11 *	1,25 ± 0,08	1,50 ± 0,13
16:0	10,72 ± 1,21	7,48 ± 1,44	17,60 ± 1,04	19,54 ± 1,75	12,82 ± 0,71	14,21 ± 0,87
16:1 n-9	0,53 ± 0,05	0,42 ± 0,08	0,38 ± 0,06	0,46 ± 0,08	0,18 ± 0,02	0,20 ± 0,03
16:1 n-7	1,21 ± 0,18	1,04 ± 0,27	4,24 ± 0,33	4,90 ± 0,25	3,14 ± 0,24	3,51 ± 0,22
18:0	3,04 ± 0,37	2,01 ± 0,44	4,19 ± 0,68	4,38 ± 0,82	2,15 ± 0,14	2,30 ± 0,18
18:1 n-9	15,22 ± 1,66	11,40 ± 2,77	25,69 ± 3,35	30,14 ± 5,04	14,24 ± 1,08	16,52 ± 1,24
18:1 n-7	1,27 ± 0,14	0,96 ± 0,19	1,79 ± 0,22	2,14 ± 0,35	0,99 ± 0,07	1,16 ± 0,06
18:2 n-6	12,89 ± 1,36	9,04 ± 1,37	11,99 ± 1,32	13,75 ± 2,28	7,54 ± 0,48	7,98 ± 0,48
18:3 n-3	1,18 ± 0,14	0,86 ± 0,13	1,06 ± 0,11	1,26 ± 0,21	0,67 ± 0,05	0,73 ± 0,05
20:1 n-9	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,04	0,30 ± 0,05	0,40 ± 0,07	0,17 ± 0,01	0,25 ± 0,01 ***
20:2 n-6	0,27 ± 0,03	0,17 ± 0,03 *	0,37 ± 0,06	0,42 ± 0,09	0,20 ± 0,02	0,21 ± 0,02
20:4 n-6	0,46 ± 0,05	0,32 ± 0,05	0,36 ± 0,04	0,43 ± 0,06	0,20 ± 0,02	0,21 ± 0,01
22:5 n-3	0,21 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,20 ± 0,04	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,01

45

Según los resultados que figuran en esta tabla se constata un paso de los *sn*-1-O-alkilgliceroles alimentarios al calostro y a la leche: este paso se explica por la presencia de la especie C16:1, únicamente presente en el aceite de hígado de tiburón, y el cual juega, aquí, el papel de marcador.

50

El estudio del reparto de los ácidos grasos en el seno de las diferentes categorías pone de manifiesto un incremento global del porcentaje de ácidos grasos n-3 (o ω-3) en el calostro y en la leche materna, tal como se puede ver en la Figura 4 que representa la evolución en el tiempo de la tasa ponderal de los ácidos grasos n-3 con relación al total de ácidos grasos en las secreciones mamarias de las cerdas del Lote T y del Lote C.

55

Las tomas de sangre realizadas en los lechones (5 representativos de cada camada) de 2 días (J2), 21 días (J21) y 36 días (J36) después del parto han permitido medir la concentración de glóbulos blancos totales y de anticuerpos en la sangre de estos lechones.

60

Los efectos del complemento alimentario de las cerdas sobre los glóbulos blancos totales de los lechones, así como sobre su distribución en las sub-clases principales se representan en la Figura 5 (panel A: glóbulos blancos totales (leucocitos), panel B: linfocitos; panel C: neutrófilos; panel D: monocitos).

65

Según esta Figura 5, se puede constatar un aumento del número de glóbulos blancos totales, de los neutrófilos, de los linfocitos y de los monocitos en los lechones procedentes de las cerdas del Lote C, cuya alimentación fue complementada según la invención, con relación a los lechones procedentes de las cerdas del Lote T.

El complemento alimentario según la presente invención tuvo igualmente una influencia sobre la cantidad de anticuerpos en la sangre de los lechones tal como lo indica la Figura 6. La concentración de IgG se incrementó significativamente y, particularmente, a continuación de la absorción del calostro (panel A).

## ES 2 317 309 T3

La utilización del complemento alimentario según la presente invención se traduce igualmente en un aumento de la concentración de anticuerpos anti-Aujeszky en la sangre de los lechones procedentes de las cerdas del Lote C con relación a los procedentes de las cerdas del Lote T, tal como lo indica la Figura 7.

5 Se advierte, que igualmente se observó una modificación de la velocidad de crecimiento de los lechones. En efecto, los lechones de las cerdas del Lote C complementado con aceite de hígado de tiburón manifestaron un crecimiento medio más importante que los procedentes del Lote T, tal como se indica en la Figura 8.

10 Estos resultados demuestran el interés, en el marco de la producción animal, del complemento alimentario según la invención con el aceite de hígado de pez rico en *sn-1-O*-alquilglicerole. Este régimen particular administrado a las hembras en periodo de gestación y, después, de lactancia ha permitido modificar la composición del calostro e influir positivamente sobre la inmunidad activa (glóbulos blancos) y pasiva (anticuerpos) de los lechones.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 317 309 T3

### REIVINDICACIONES

5 1. Complemento alimentario para mamíferos de cría en periodo de gestación y, después, llegado el caso, en periodo de lactancia, destinado a modificar la composición lipídica e inmunológica de su calostro y, después, llegado el caso, de su leche, **caracterizado** porque comprende un extracto asimilable de aceite de hígado de pez (peces) que contiene al menos un compuesto de *sn*-1-O-alkilglicerol.

10 2. Complemento alimentario según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho compuesto de *sn*-1-O-alkilglicerol es el 16:1n-7 *sn*-1-O-alkilglicerol.

3. Complemento alimentario según la reivindicación 2, **caracterizado** porque comprende una mezcla de 16:0 *sn*-1-O-alkilglicerol, 16:1n-7 *sn*-1-O-alkilglicerol, 18:1n-9 *sn*-1-O-alkilglicerol y 18:1n-7 *sn*-1-O-alkilglicerol.

15 4. Complemento alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque dicho aceite de hígado de pez es un aceite de hígado de tiburón(es).

20 5. Complemento alimentario según la reivindicación 4, **caracterizado** porque dicho tiburón es el *Centrophorus squamosus*.

6. Complemento alimentario según la reivindicación 5, **caracterizado** porque dicho aceite de hígado de pez (peces) contiene al menos 20% en peso del o de los compuesto(s) *sn*-1-O-alkilglicerol(es).

25 7. Complemento alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque está destinado a las cerdas.

30

35

40

45

50

55

60

65

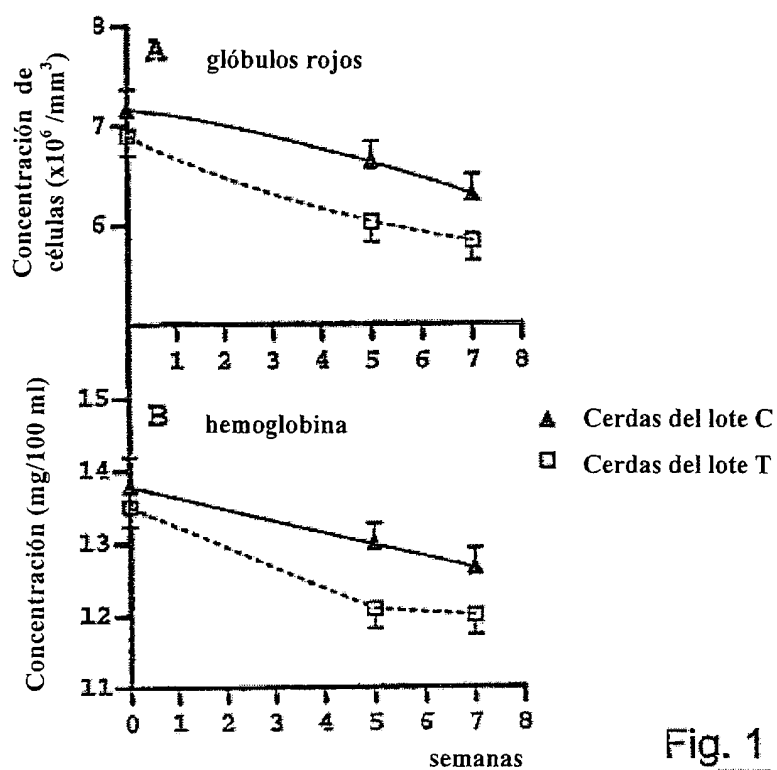


Fig. 1

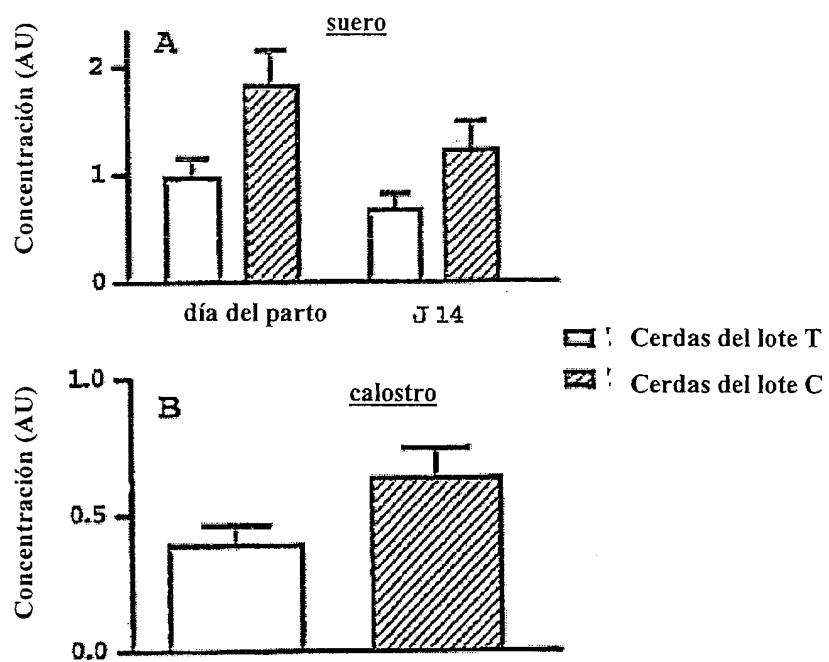


Fig. 2

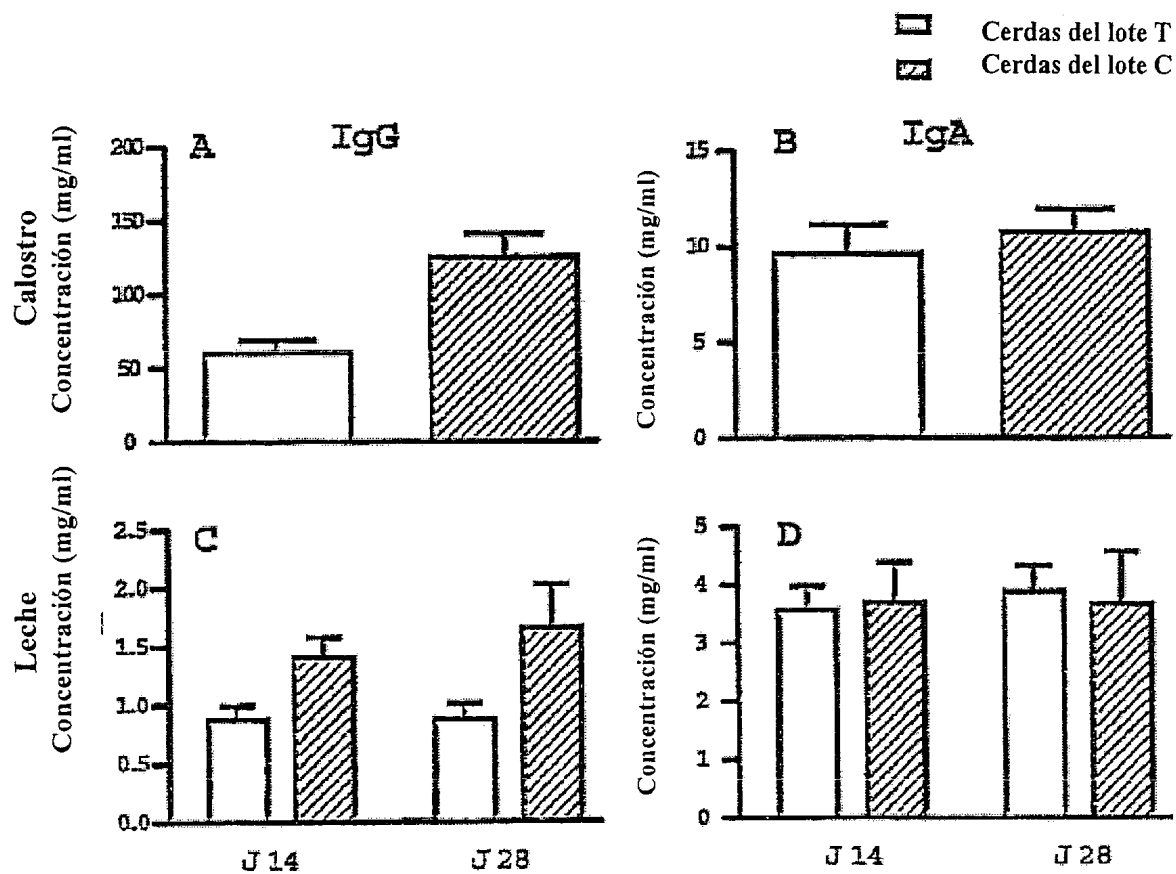


Fig. 3

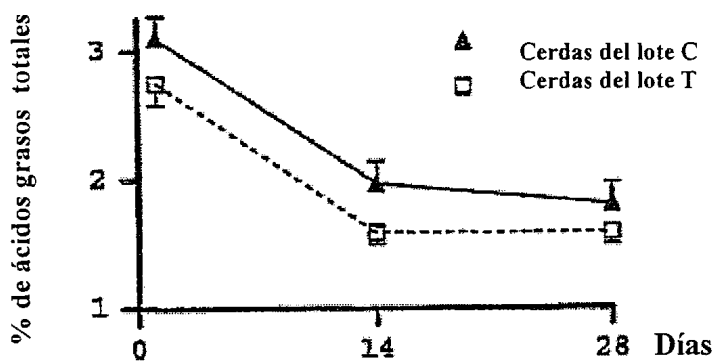


Fig. 4

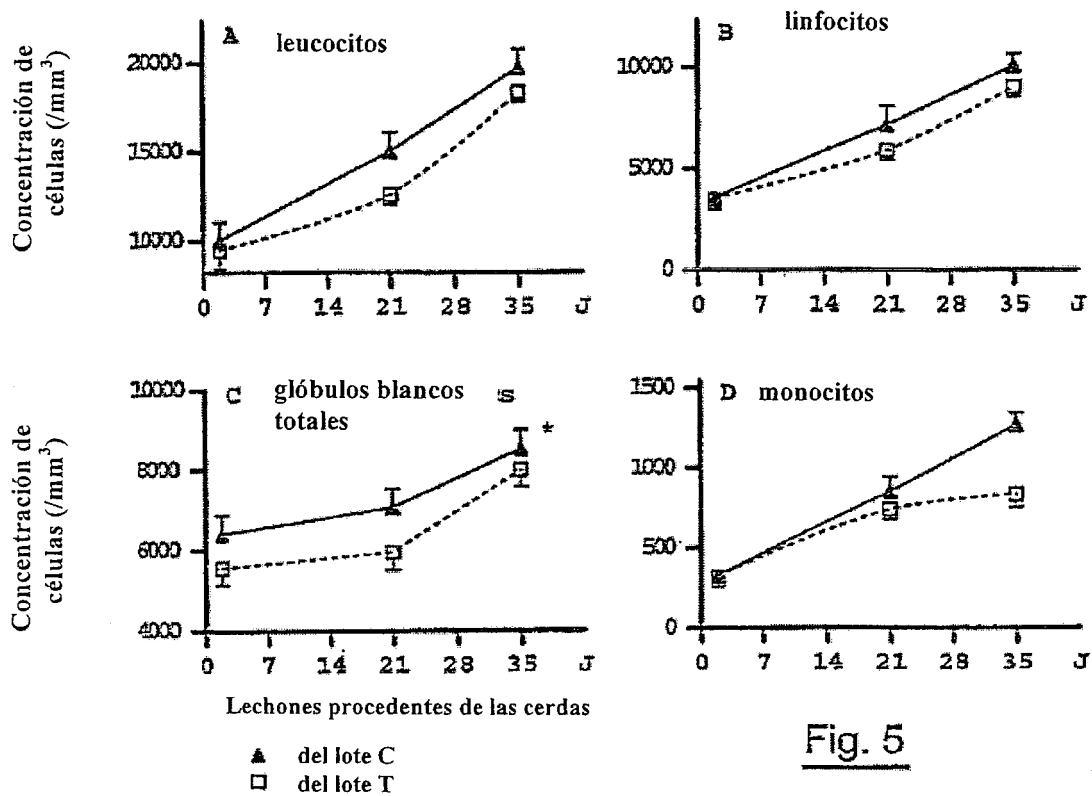


Fig. 5

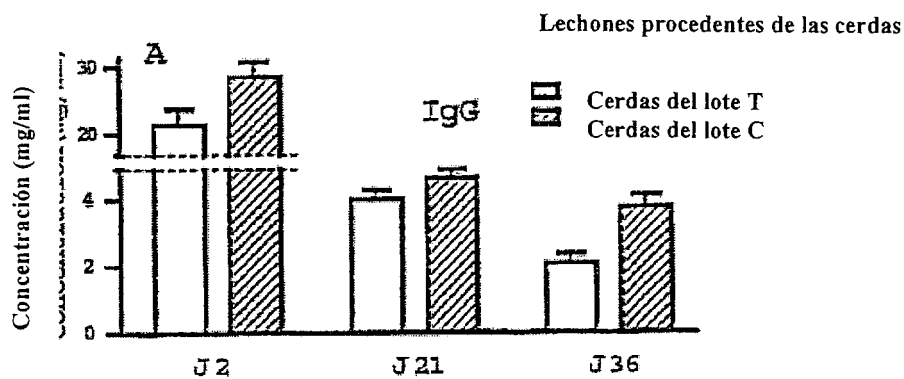


Fig. 6

