



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 351 643**

② Número de solicitud: 200901651

⑤ Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A23K 1/17 (2006.01)

A23K 1/18 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **27.07.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2011**

Fecha de la concesión: **02.09.2011**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **15.09.2011**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
15.09.2011

⑰ Titular/es: **LABORATORIO JAER, S.A.**
c/ Barcelona 411
08620 Sant Vicenç dels Horts, Barcelona, ES

⑱ Inventor/es: **Cozar García, Sergio de;**
Martí Sanroma, Gabriel y
Milán Mesa, Manuel

⑳ Agente: **Fortea Laguna, Juan José**

② TÍTULO: **Utilización de xilitol o sus derivados para el enmascaramiento gustativo de quimioterápicos del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico administrados en alimentos destinados a ganado porcino.**

③ Resumen:

Utilización de xilitol o sus derivados para el enmascaramiento gustativo de quimioterápicos del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico administrados en alimentos destinados a ganado porcino.

Utilización de xilitol para el enmascaramiento gustativo de quimioterápicos del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico, especialmente enrofloxacino, administrados en alimentos destinados a ganado porcino, incluida el agua. El xilitol puede estar solo, o junto con otros sinérgicos, especialmente arginina. El xilitol está en una proporción, en peso, comprendida de entre 1 a 100 partes de xilitol por 1 parte de quinolona, y más especialmente entre 20 a 70 partes de xilitol por 1 parte de quimioterápico. La arginina, en el caso de estar presente, está en una proporción en peso, comprendida entre 0.5 a 2 partes de arginina por 1 parte de quimioterápico. La utilización del xilitol comprende también la combinación de otros sinérgicos del xilitol o sus derivados, diferentes de la arginina, para el aumento del efecto enmascarador del xilitol.

ES 2 351 643 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

ES 2 351 643 B1

DESCRIPCIÓN

Utilización de xilitol o sus derivados para el enmascaramiento gustativo de quimioterápicos del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico administrados en alimentos destinados a ganado porcino.

Objeto de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de xilitol o un derivado del mismo solo o junto con arginina para la normalización de la ingesta voluntaria, por parte del ganado porcino, de alimentos que contengan dosis terapéuticas de quimioterápicos del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico, especialmente enrofloxacino, dado que estos quimioterápicos son detectados por los animales como muy amargos, entendiéndose como alimentos cualquier sustancia con valor nutricional, incluida el agua.

Antecedentes de la invención

La sensación de los sabores dulce o amargo de las sustancias es muy dispar entre los mamíferos (*Sato T y Beidler LM. 1997 Broad tuning of rat taste cells to four basic taste stimuli. Chem Senses; 22: 287-293*) (*Glaser, D., Tinti, J.M., Nofre, C., 1998 Taste preference in nonhuman primates to compounds sweet in man. Ann. N. Y. Acad. Sci., Nov. 30; 855:169*) (*Jakinovich, W. Jr y Sugarman, D. 1988 Sugar taste reception in mammals. Chem. Senses, 13, 13-31*) (*Hellekant, G. 1976b On the gustatory effects of monellin and thaumatin in dog, hamster, pig and rabbit. Chem. Sens. Flavor, 2, 97-105*).

Debido a estas diferencias, los remedios para ocultar en humanos un gusto amargo, por ejemplo mediante bloqueo de receptores, no son obviamente extrapolables al resto de mamíferos, y de hecho tales remedios resultan normalmente ineficaces en las demás especies.

En lo que se refiere a la especie porcina se han efectuado diversos estudios, tanto biomédicos (*Chamorro, de Paz, Fernández, y Anel, 1993, Fungiform papillae of the pig and the wild boar analysed by scanning electron microscopy. Scan. Microsc., 7, 313-322*) (*Miller y Reedy, 1990. Variations in Human Taste Bud Density and Taste Intensity Perception. Physiology & Behavior, 47: 1213-1219*) (*Danilova, V., Roberts, T., Hellekant, G. 1999 Responses of single tast fibers and whole chorda tympani and glossopharyngeal nerve in the domestic pig, Sus scrofa*) como basados en baterías de pruebas organolépticas orientadas a determinar preferencias gustativas (*Glaser, D., Wanner, M., Tinti, J.M., Nofre, C. 2000 Gustatory responses of pigs to various natural and artificial compounds known to be sweet in man. Food Chem, 68, 2000, 375-385*), de los que resulta que el ganado porcino dispone de un número de papilas gustativas entre 3 y 4 veces superior al número con el que está dotada la especie humana y que la respuesta gustativa en porcino y humanos a edulcorantes, amargos, o mezclas de ambos no muestra relación obvia o previsible ya sea en razón de la densidad de papilas gustativas en cada especie, ya sea en razón de proximidad filogenética de las especies, ya sea en razón de la estructura química del producto (*Glaser, D. 2002 specialization and phyletic trends of sweetness reception in animals. Pure App. Chem., 74, 2002, 1153-1158*).

Estas consideraciones se han de tener en cuenta junto con el hecho del abundante uso veterinario de sustancias amargas, como por ejemplo los quimioterápicos pertenecientes al grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico, conocidos comúnmente, y aquí citados, como quinolonas. Las quinolonas son quimioterápicos económicos de origen sintético y muy amargos, de acción bactericida rápida y de gran efectividad, las más conocidas de las cuales son el ácido nalixídico, enrofloxacino, danofloxacino, marbofloxacino, sarafloxacino, ciprofloxacino, oxifloxacino, moxifloxacino y levofloxacino.

En la terapéutica veterinaria ha crecido significativamente la preferencia por el enrofloxacino, danofloxacino y sarafloxacino, debido a su mayor eficacia cuando son comparadas con otros quimioterápicos de uso veterinario, como son las asociaciones sulfadiazina-trimetoprima, cefalosporinas, betalactámicos, macrólidos, tetraciclinas o fenicoles (*Salmon, S.A., Watts, J.L., Case, C.A., Hoffman, L.J., Wegener, H.C., y Yancey, R.J. Jr. 1995 Comparision of MICs of ceftiofur and other antimicrobials agents against bacterial pathogens of swine from the United States, Canada and Demank. J. Clin. Microbiol, 33(9), 2435-2444*).

El enrofloxacino destaca además por ser especialmente eficaz en porcino frente a las enfermedades causadas por agentes tan frecuentes como *Escherichia coli*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Salmonellae*, *Pasteurella multocida* y *Micoplasma pleuropneumoniae*.

Pero el problema de las quinolonas, por ejemplo enrofloxacino, es que tales quimioterápicos en concentraciones terapéuticas son tan intensamente amargos, que todos los intentos de su administración por vía oral en mezcla con alimento siempre han provocado rechazo total y absoluto en ganado porcino, cuya reacción al sabor amargo resulta ser significativamente más intensa que en humanos.

Este inconveniente obliga a que la aplicación de las quinolonas en ganado porcino se haya de efectuar actualmente por vía parenteral, con lo que su administración es muy incómoda y costosa en tiempo y esfuerzo. Ninguna técnica actual resuelve esta restricción de modo satisfactorio.

ES 2 351 643 B1

El documento WO2006013416 describe el bloqueo de los receptores gustativos frente a la sustancia amarga mediante la mezcla de ésta con un producto que compita por los mismos receptores, e incluso que presente mayor afinidad por ellos.

5 Otros documentos reivindican diferentes soluciones basadas en la reducción de la solubilidad de tales quimioterápicos, con objeto de evitar la ionización de los mismos al entrar en contacto con la saliva, y por tanto imposibilitar su acoplamiento a los receptores gustativos.

Así, el documento EP1411894 describe la utilización de resinas de intercambio iónico con las que se reduce la solubilidad de dichos quimioterápicos. Los documentos EP1355629 y EP0855183 describen formulaciones que eliminan la sensación amarga que provocan los derivados del ácido nalidíxico mediante la realización de dispersiones sólidas, usando matrices insolubles. El documento WO03077842 describe la formación de una suspensión con los derivados quinolónicos, que reducen su solubilidad hasta que éstos se encuentran en el sistema digestivo. El documento EP1641439 describe una formulación para comprimidos, con diversos aromatizantes a base de extracto de carne, con los que se obtiene una palatabilidad admisible por los animales.

Todas las soluciones citadas permiten la administración de los quimioterápicos amargos por vía oral, pero sólo en el caso de formas sólidas o dispersiones. Ninguna de ellas permite su administración disueltas en el agua de bebida, puesto que en tal caso el quimioterápico debe ser soluble en medio acuoso y los remedios propuestos no pueden así ocultar el intensísimo sabor amargo de las quinolonas.

Cabe señalar en este punto que la administración de las quinolonas disueltas en agua de bebida es mucho más económica que el tratamiento individual de cada animal. Para la administración oral en agua de bebida, el documento ES2213829T ofrece, como solución al problema, la mezcla de derivados del ácido nalidíxico con ácido embónico o sus sales solubles en agua. Pero de la mezcla de quinolonas con las sales solubles en agua de ácido embónico resulta una cantidad importante del embonato de quinolona correspondiente, que como tal es esencialmente insoluble y por tanto insípido pero también ineficaz para la administración en agua de bebida, en la que la quinolona tiene que estar imperativamente disuelta. Además, aunque el documento señala que la administración de tal mezcla inhibe la sensación amarga de la quinolona, debido precisamente a que insolubiliza la mayor parte de dicha quinolona, aún queda suficiente quinolona libre como para que el rechazo a beber del animal en la granja continúe siendo altamente significativo.

Las quinolonas también son usadas en terapéutica humana, en donde los intentos para favorecer la palatabilidad de las formulaciones orales son fuente de varios procedimientos patentados. Sin embargo, en estos casos, las circunstancias son radicalmente distintas a las encontradas en terapéutica veterinaria. La administración en humanos se hace a altas concentraciones, por lo que se dispone de un volumen reducido, que razonablemente va desde una cucharada de postre (5 ml) a un vaso de agua (200 ml), y el volumen fijado se traga de una sola vez en un tiempo inferior al minuto. En este caso se trata de “amabilizar” una ingestión consciente, lo que posibilita múltiples estrategias y variedad de formulaciones, todas en la línea de los documentos anteriormente citados.

Pero estas estrategias en humanos quedan descartadas en la solución del problema veterinario, si es que se desea administrar la quinolona de forma cómoda y barata disuelta en el agua de bebida. Ocurre que, típicamente, un cerdo consume diariamente un 8% de su peso en agua. La no ingestión de esta cantidad de agua provoca la aparición de problemas graves para la cría, como por ejemplo el cese en el incremento de peso e incluso la muerte del animal. Todos los intentos actualmente conocidos para incluir dosis terapéuticas de alguna quinolona en el agua de bebida han resultado en la negativa, generalmente total, de los animales a beber de esa agua. Ni siquiera la sed más prolongada les hace beber. La consecuencia resulta inevitable y se manifiesta con los problemas graves antes citados.

Descripción de la invención

Este problema de palatabilidad del agua de bebida en ganado porcino se solventa mediante la presente invención, por la que se revela que el xilitol, (2R,3R,4S)-pentano-1,2,3,4,5-ol, o sus derivados, producen en animales de la especie porcina un inesperado y no obvio fuerte efecto de enmascaramiento del sabor amargo en los alimentos, estando el agua de bebida incluida en este concepto.

El efecto no obvio descubierto por estos autores, y aplicado en el presente objeto de invención, es que el xilitol en porcino tiene un altísimo poder enmascarador de sabores amargos, no proporcional a su poder edulcorante: cantidades muy moderadas de xilitol disueltas en el agua de bebida del ganado porcino serán suficientes para ocultarle completa y satisfactoriamente la presencia de cantidades terapéuticas de quinolonas disueltas en la misma agua. En presencia del xilitol, el ganado porcino ingiere diariamente las cantidades necesarias de agua a pesar de estar ésta tratada con cantidades médicamente necesarias de quinolonas.

La presencia de cantidades moderadas de xilitol en el pienso permite igualmente que las quinolonas puedan ser médicamente administradas con el pienso.

En efecto, sí bien es conocida la preferencia en el cerdo hacia alimentos como el agua que contengan edulcorantes naturales o artificiales respecto del alimento solo (*Glaser, D., Wanner, M., Tinti, J.M., Nofre, loc. cit.*), no resulta obvio que el xilitol en concreto, o sus derivados, hayan de producir en dosis reducidas un fuerte efecto de enmascaramiento

ES 2 351 643 B1

de sabores amargos intensos, como los de la familia de las quinolonas, como por ejemplo el enrofloxacino, hasta el punto de que el pienso o el agua de bebida conteniendo dichas sustancias muy amargas a dosis terapéuticas sea ingerida por animales de cría y por adultos sin que tales animales manifiesten reacción que la distinga del agua sin tratar.

El xilitol pertenece al grupo de los azúcares alcohol, sustancias cuya fórmula general es $C_nO_nH_{(2n+2)}$, ejemplos de los cuales son: eritritol (n=4), arabítol (n=5), manitol (n=6), o sorbitol (n=6), o los polisacáridos de éstos, la isomaltosa (disacárido compuesto por glucosa y manitol) o el maltitol (disacárido formado por glucosa y sorbitol). Ninguno de estos otros azúcares alcohol muestra en ganado porcino el efecto de enmascaramiento de sustancias amargas intensas con la inesperada eficacia que lo muestra el xilitol.

El efecto enmascarador del sabor amargo, por ejemplo el de las quinolonas, especialmente enrofloxacino, que proporciona el xilitol o sus derivados en ganado porcino, se manifiesta tanto si se encuentran formando parte conjuntamente de la misma formulación medicamentosa, como sí se administran por separado en formulaciones distintas.

Las proporciones preferentes en peso se corresponden a una dosificación de entre 1 a 100 partes de xilitol por 1 parte de quinolona, y especialmente de entre 20 y 70 partes de xilitol por 1 parte de quinolona, como por ejemplo el enrofloxacino.

El uso del xilitol puede ir acompañado de cualquier otro compuesto de efecto sinérgico con él, potenciando la palatabilidad del pienso o de la disolución acuosa o disminuyendo la proporción de xilitol a añadir. Algunos ejemplos de producto sinergizante son: sacáridos y sus combinaciones, azúcares alcohol distintos del xilitol, acesulfame, alitame, aspartame, superaspartame, dulcina, monelina, neohesperidina dihidrochalcona, 5-nitro-2-propoxianilina, sacarina, sucralosa, taumatina, aminoácidos tales como la arginina, glicina y el triptófano, u otros azúcares diferentes al xilitol o glucósidos como los procedentes de la *Glycyrrhiza glabra* o de la *Stevia rebaudiana*, así como las sales o compuestos de cualquiera de ellos.

Uno de los compuestos que se ha demostrado especialmente útil como sinergizante al uso de xilitol para optimizar la palatabilidad en disoluciones orales, es el aminoácido arginina. El uso de arginina, junto con enrofloxacino u otra quinolona, en una proporción en peso desde la mitad, hasta el doble del peso de enrofloxacino u otra quinolona, permite disminuir aún más la cantidad de xilitol necesaria para conseguir el mismo efecto enmascarador.

El efecto en humanos de la arginina sobre la reducción del sabor amargo es conocido, como muestra la patente JP20066045117. Además, la utilización conjunta de arginina y fluoroquinolonas en preparaciones farmacéuticas, no es nueva. Así la patente US 6,872,723 describe la fabricación de una disolución inyectable estable de difloxacino con L-arginina, con la intención de disminuir la irritación tisular en el punto de aplicación. La patente JP 2009018993 describe el efecto enmascarador del mal sabor de una disolución antibiótica basada en quinolonas, en forma líquida y por vía oral. En este caso el efecto se consigue asociando la quinolona a un ácido (acético y/o láctico) y a un aminoácido seleccionado de entre glicina, L-arginina y L-glutamato monosódico.

La presente invención revela el efecto específico de la arginina en la reducción de la cantidad de xilitol necesaria para la formulación de una disolución oral de quinolonas, especialmente enrofloxacino, para su aplicación en el agua de bebida de ganado porcino, y que ésta sea de consumo aceptable para dicha especie porcina. A diferencia de la patente US 6,872,723, la administración es oral y no inyectable, y respecto de la patente JP 2009018993, en la que se trata únicamente de quinolonas y medicación humanas, la presente invención es de aplicación al ganado porcino, cuyas características gustativas son claramente distintas de las humanas; además, el enrofloxacino no se usa en humanos sino que es de empleo exclusivamente veterinario. Asimismo, el objetivo descrito en la patente japonesa JP 2009018993 es el de amabilizar la rapidez de una disolución oral que se toma directamente en la boca, y para ello se formula la sal ácida de la quinolona, con ácido láctico y/o acético, cuando en la presente invención se se emplea la sal básica, sódica o potásica, se aplica al agua de bebida, no directamente en la boca, y está dirigida a la especie porcina.

Es importante comentar que el uso de únicamente arginina, incluso en concentraciones muy altas, no sirve para enmascarar en el ganado porcino el sabor amargo de las quinolonas, tal como se documenta más adelante en el apartado de "Pruebas en agua de bebida". La intervención de la arginina, sin embargo, resulta en el inesperado efecto de mejorar significativamente la eficacia enmascaradora del xilitol en el ganado porcino.

En los términos de la presente invención el xilitol podrá estar acompañado, además de la arginina, y según sea la forma final del producto, de cualquier excipiente auxiliar como por ejemplo disolventes y sustancias que faciliten la solubilidad, conservantes, antioxidantes, protectores de la luz, colorantes, productos favorecedores de la resorción, agentes favorecedores de la desintegración, aglutinantes, lubricantes y estabilizantes.

Por lo tanto la presente invención comprende tanto formulaciones y preparaciones que podrán contener exclusivamente xilitol como xilitol y una o más sustancias pertenecientes al grupo de las quinolonas, pudiendo estas formulaciones estar acompañadas a su vez de arginina.

Tales formulaciones podrán ser tanto disoluciones como preparados sólidos, destinadas a su mezcla con alimentos como agua de bebida o pienso e irán preparadas con excipientes idóneos.

ES 2 351 643 B1

Realización preferente de la invención

La invención se realizará preferentemente con la administración en el alimento de entre 1 y 100, y especialmente 20 y 70 veces la cantidad en peso de xilitol respecto del peso de quinolona, y una cantidad de arginina que oscilará desde la mitad hasta el doble de la cantidad en peso de quinolona. El xilitol, la quinolona y la arginina podrán encontrarse en la formulación de una misma preparación farmacéutica, o bien en preparaciones distintas, pero para su utilización final conjunta.

Los productos derivados de la presente invención podrán tener forma tanto sólida como líquida y estar destinados para la aplicación directa al agua de bebida o para la aplicación directa a piensos, tanto completos como complementarios.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, y no deben considerarse limitativos de las aplicaciones de la misma.

1.- Opción de fórmula conjunta de enrofloxacin, arginina y xilitol, a diluir en el agua de bebida:

Xilitol	640 g
Arginina	5 g
Enrofloxacin	10 g
NaOH csp	pH 11.00
Agua csp	1000 ml

En 500 ml de agua a temperatura ambiente se añaden 5 g de arginina y se agita hasta la completa disolución. Seguidamente se añaden bajo agitación 10 g de enrofloxacin, seguidos de hidróxido sódico en disolución acuosa al 50% en cantidad suficiente para que el enrofloxacin quede completamente disuelto. La disolución se calienta a 55°C, manteniendo esta temperatura y la agitación se añaden 640 g de xilitol y el agua restante para completar 1000 ml. La agitación prosigue hasta obtenerse una disolución límpida, momento en que se suspende la agitación y la disolución se deja enfriar a temperatura ambiente.

La dosificación de 5 ml de esta preparación por litro de agua produce el efecto quimioterápico deseado a la vez que permite mantener en niveles normales la ingesta de agua por parte del ganado porcino.

2.- Opción de fórmula con dos componentes líquidos:

A) Fórmula de xilitol:

Xilitol	640 g
Agua	csp 1000 ml

Se calienta el agua a 55°C, solubilizando el xilitol. Se mantiene en agitación hasta conseguir una disolución límpida y transparente.

B) Fórmula de enrofloxacin y arginina:

Arginina	5 g
Enrofloxacin	10 g
Hidróxido sódico csp	pH 11.00
Agua csp	1000 ml

A 500 ml de agua se le añaden 5 g de arginina agitando hasta la disolución del producto. Seguidamente se añaden bajo agitación 10 g de enrofloxacin, seguidos de hidróxido sódico en disolución acuosa al 50% en cantidad suficiente para que el enrofloxacin quede completamente disuelto. Se añade la cantidad necesaria de agua para completar 1000 ml.

ES 2 351 643 B1

La dosificación de 5 ml de la fórmula de xilitol por litro de agua de bebida, permite mantener a niveles normales la ingesta cuando el agua está medicada con 0.5 ml de la fórmula de enrofloxacin y arginina (50 mg de enrofloxacin y 25 mg de arginina) por litro de agua de bebida, lo que corresponde a la dosis terapéutica de 4 mg por kg de peso vivo.

5

3.- Opción de una fórmula sólida de xilitol para administrar a un agua de bebida medicada con enrofloxacin, o bien a un pienso medicado con enrofloxacin.

Formula de Xilitol:

10

Xilitol	640 gr
Lactosa csp	1000 gr

15

La dosificación de 5 gr de esta mezcla por litro de agua de bebida permite mantener a niveles normales la ingesta cuando el agua está medicada con 50 mg de enrofloxacin, y 25 mg de arginina, tal y cómo se describe en el ejemplo 2, por litro de agua de bebida, lo que corresponde a la dosis terapéutica de 4 mg por kg de peso vivo.

20

La dosificación de 4 g de esta mezcla por kilo de pienso permite la ingestión completa de las raciones cuando dicho pienso está medicado con 0.1 g de enrofloxacin por kilo de pienso, que corresponde a la dosis terapéutica de 4 mg por kg de peso vivo.

25

4.- Opción de premezcla sólida para mezclar en pienso.

Enrofloxacin	25 gr
Xilitol	780 gr
Lactosa csp	1000 gr

30

35

La dosificación de 4 g de esta mezcla por kilo de pienso asegura la ingestión completa de la ración de pienso a la vez que una dosis terapéutica de 4 mg de enrofloxacin por kg de peso vivo.

Pruebas en agua de bebida

40

A) *Animales de 10 kg*

45

Durante 9 días consecutivos se realizó una prueba de consumo de agua en 140 animales de 10 kg de peso cada uno. En el primer día se estableció el consumo normal de los animales, siendo éste de un total de 600 litros. El segundo y tercer día se administró al agua de bebida una disolución de enrofloxacin y arginina de manera que se alcanzaron unas concentraciones de 0.05 g y 0.025 g, respectivamente, por litro de agua de bebida, junto con otra disolución de xilitol de manera que se alcanzó una concentración de 3.5 g de xilitol por litro de agua de bebida. Se observa el consumo en estos dos días apreciándose prácticamente el mismo consumo que habría habido si el agua no estuviera medicada.

50

El cuarto día se efectúa un nuevo blanco, de resultados similares a los de los tres días anteriores.

55

El quinto y sexto día se administra al agua de bebida, por una parte una disolución de enrofloxacin alcanzando una concentración de 0.05 g por litro de agua de bebida, y por otra una disolución de xilitol, esta vez en ausencia de arginina, alcanzando una concentración de 3.2 g por litro de agua de bebida. Es este caso con la cantidad del xilitol usada en los días 2 y 3, pero sin arginina, el consumo de agua disminuye a un 70% de las cantidades consumidas cuando la arginina está presente (que fueron los días 2 y 3). El séptimo día se efectúa un nuevo blanco con resultados similares a los de los primeros cuatro días.

60

El día 8 se administra al agua de bebida solamente una disolución de enrofloxacin y arginina, alcanzando unas concentraciones de 0.05 g y 0.025 g respectivamente, por litro de agua de bebida. Se observa un extremo descenso del consumo de agua, que hace decidir, atendiendo al bienestar de los animales, la suspensión de la prueba a partir del día 9.

65

ES 2 351 643 B1

DÍA	PRUEBA	Animales de 10 kg	Gramos de enrofloxacino por litro de agua	Gramos de L-arginina, por litro de agua	Gramos de xilitol por litro de agua	Consumo de agua durante 24 h
1	Blanco	140	0	0	0	600 litros
2	Enrofloxacino	140	0,05	0.025	3.2	588 litros
3	Enrofloxacino	140	0,05	0.025	3.2	593 litros
4	Blanco	140	0	0	0	597 litros
5	Enrofloxacino	140	0.05	0	3.2	415 litros
6	Enrofloxacino	140	0.05	0	3.2	409 litros
7	Blanco	140	0	0	0	607 litros
8	Enrofloxacino	140	0.05	0.025	0	64 litros
9	Enrofloxacino	140	0.05	0.025	0	Se suspende la prueba

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 351 643 B1

B) Animales de 15 y 35 kg

Se efectúa una prueba análoga a la descrita para los animales de 10 kg, con 140 animales y con resultados equivalentes.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DÍA	Prueba	Animales de 15 kg	Animales de 35 kg	Gramos de enrofloxacinó por litro de agua	Gramos de L-arginina, por litro de agua	Gramos de xilitol por litro de agua	Consumo de agua durante 12 h
1	Blanco	140	70	0	0	0	450 litros
2	Enrofloxacinó	140	70	0,05	0.025	3.2	457 litros
3	Enrofloxacinó	140	70	0,05	0.025	3.2	450 litros
4	Enrofloxacinó	140	70	0,05	0.025	3.2	464 litros
5	Blanco	140	70	0	0	0	461 litros
6	Enrofloxacinó	140	70	0.05	0	3.2	368 litros
7	Enrofloxacinó	140	70	0.05	0	3.2	372 litros
8	Blanco	140	70	0	0	0	457 litros
9	Enrofloxacinó	140	70	0.05	0.025	0	38 litros
10	Enrofloxacinó	140	70	0.05	0.025	0	Se suspende la prueba

ES 2 351 643 B1

C) Animales de 40 kg

Se efectúa una prueba análoga a la descrita para los animales de 10 kg, con 350 animales y con resultados equivalentes.

5

10

15

20

25

30

35

DÍA	Prueba	Animales de 40 kg	Gramos de enrofloxacin por litro de agua	Gramos de L-arginina por litro de agua	Gramos de xilitol por litro de agua	Consumo de agua durante 24 h
1	Blanco	350	0	0	0	1151 litros
2	Enrofloxacin	350	0,05	0.025	3.2	1140 litros
3	Enrofloxacin	350	0,05	0.025	3.2	1153 litros
4	Enrofloxacin	350	0,05	0.025	3.2	1166 litros
5	Blanco	350	0	0	0	1159 litros
6	Enrofloxacin	350	0.05	0	3.2	792litros
7	Enrofloxacin	350	0.05	0	3.2	799 litros
8	Blanco	350	0	0	0	1169 litros
9	Enrofloxacin	350	0.05	0.025	0	94 litros
10	Enrofloxacin	350	0.05	0.025	0	Se suspende la prueba

40

Pruebas en pienso

45

Animales de 15 kg.

Control positivo

50

55

60

DÍA	PRUEBA	Animales de 15 kg	Gramos de enrofloxacin por kilo de pienso	Gramos de xilitol por kilo de pienso	CONSUMO de pienso en 24 h
1	Blanco	25	0	0	12
2	Blanco	25	0	0	12

65

ES 2 351 643 B1

Control negativo

DÍA	PRUEBA	Animales de 15 kg	Gramos de enrofloxacinó por kilo de pienso	Gramos de xilitol por kilo de pienso	CONSUMO de pienso en 8 h*
1	Enrofloxacinó	25	0.1	0	nulo
2	Enrofloxacinó	25	0.1	0	nulo

(*) a las 8 horas se suspende la prueba, visto el rechazo total

Prueba 1

DÍA	PRUEBA	Animales de 15 kg	g Enrofloxacinó base / kg pienso	Xilitol añadido g	CONSUMO kg / 24 h
1	Blanco	20	0	0	12
2	Enrofloxacinó	20	0.1	3.2	12
3	Enrofloxacinó	20	0.1	3.2	12

Prueba 2

DÍA	PRUEBA	Animales de 15 kg	g Enrofloxacinó base / kg pienso	Xilitol añadido g	CONSUMO kg / 24 h
1	Blanco	20	0	0	12
2	Enrofloxacinó	20	0.1	3.2	12
3	Enrofloxacinó	20	0.1	3.2	12

Una vez descrita suficientemente la naturaleza de la invención, así como unos ejemplos de realización preferente, se hace constar a los efectos oportunos que los materiales, forma, tamaño y disposición de los elementos descritos podrán ser modificados, siempre y cuando ello no suponga una alteración de las características esenciales de la invención que se reivindican a continuación.

ES 2 351 643 B1

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de xilitol o sus derivados para el enmascaramiento gustativo de quimioterápicos del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico administrados en alimentos destinados a ganado porcino, solo o en presencia de arginina, y acompañado de otros agentes sinergizantes y excipientes.

2. Utilización de xilitol o sus derivados según la reivindicación 1 **caracterizada** porque el quimioterápico del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico es especialmente el enrofloxacino.

10 3. Utilización de xilitol o sus derivados y arginina, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el quimioterápico del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico, el xilitol y la arginina se usan con proporción en peso mutua, comprendida de entre 1 parte del quimioterápico del grupo del ácido quinolon-o-naftiridoncarboxílico, de 1 a 100 partes de xilitol, y de 0.5 a 2 partes de arginina.

15 4. Utilización de xilitol o sus derivados según la reivindicación **caracterizada** porque el agente sinergizante está escogido entre el grupo de los sacáridos y sus combinaciones, azúcares alcohol distintos del xilitol, acesulfame alitame, aspartame, superaspartame, dulcina, monelina, neohesperidina dihidrochalcona, 5-nitro-2-propoxianilina, peniatina, sacarina, sucralosa, taumatina, glucósidos procedentes de la *Glycyrrhiza glabra* o de la *Stevia rebaudiana*, y aminoácidos tales como la glicina y el triptófano u otros azúcares, así como las sales o compuestos de cualquiera de ellos.

20 5. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque los excipientes comprenden al menos uno de los siguientes componentes: disolventes y sustancias que faciliten la solubilidad, conservantes, antioxidantes, protectores contra la luz, colorantes, productos favorecedores de la resorción, agentes favorecedores de la desintegración, aglutinantes, lubricantes o estabilizantes.

25 6. Utilización, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende el uso de xilitol, arginina y sinergizantes en disolución acuosa.

30 7. Utilización, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende el uso de xilitol, arginina y sinergizantes en estado sólido.

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud:200901651

②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.07.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2008025560 A1 (PARIPHARMA GMBH) 06.03.2008, ejemplo 15; reivindicaciones 31,33.	1,5
X	WO 2007061803 A1 (THE COCA-COLA COMPANY) 31.05.2007, página 82, último párrafo - página 83, primer párrafo.	1,5
A	WO 03077842 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 25.09.2003, todo el documento.	1-7
A	WO 02072102 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 19.09.2002, todo el documento.	1-7
A	JP 2006045117 A (PFIZER SEIYAKU KK) 16.02.2006, (resumen) BASE DE DATOS WPI [en línea], Thomson Corp., Philadelphia, USA, [recuperado el 24.11.2009]. Recuperado de WPI en EPOQUENET, (EPO), DW 200617, N° DE ACCESO 2006-160046.	1-7

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
11.01.2011

Examinador
A. Maquedano Herrero

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K47/26 (01.01.2006)

A61K31/4709 (01.01.2006)

A23K1/17 (01.01.2006)

A23K1/18 (01.01.2006)

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

A61K, A23K

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, BIOSIS, FSTA, CA

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.01.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2-4, 6 y 7	SI
	Reivindicaciones 1 y 5	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	WO 2008025560 A1 (PARIPHARMA GMBH) 06.03.2008, ejemplo 15; reivindicaciones 31,33.	
D02	WO 2007061803 A1 (THE COCA-COLA COMPANY) 31.05.2007, página 82, último párrafo - página 83, primer párrafo.	
D03	WO 03077842 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 25.09.2003, todo el documento.	
D04	WO 02072102 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 19.09.2002, todo el documento.	
D05	JP 2006045117 A (PFIZER SEIYAKU KK) 16.02.2006, (resumen) BASE DE DATOS WPI [en línea], Thomson Corp., Philadelphia, USA, [recuperado el 24.11.2009]. Recuperado de WPI en EPOQUENET, (EPO), DW 200617, Nº DE ACCESO 2006-160046.	

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

La solicitud reivindica la utilización de xilitol, o un derivado del mismo, solo o junto con arginina para el enmascaramiento gustativo de quimioterápicos del grupo del ácido quinolón-o-naftiridoncarboxílico (quinolonas) administrados en alimentos destinados a ganado porcino. Estas sustancias quimioterápicas son de gusto muy amargo y los animales se niegan a ingerir alimento alguno en el que vayan incorporadas, incluido el agua.

D01 describe la utilización de composiciones enmascaradoras del sabor en la formulación de un aerosol para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Emplean distintos principios activos para el uso terapéutico del aerosol. Entre ellos quinolonas como el levofloxacino. Dentro de la composición enmascaradora del sabor utilizan xilitol y arginina.

D02 reivindica composiciones edulcorantes que incorporan sustancias reductoras de la proteína C reactiva. Entre estas últimas figuran quinolonas como el ciprofloxacino, el levo floxacino y otros. En estas composiciones se utilizan como edulcorantes propiamente dichos xilitol y arginina.

La solicitud plantea en la primera reivindicación el problema de enmascarar el sabor amargo de los derivados quinolónicos para que puedan ser ingeridos con los alimentos. Para ello utilizan la capacidad edulcorante del xilitol solo o en combinación con arginina.

D01 es el estado de la técnica más cercano a la solicitud y plantea el mismo problema que la solicitud, el enmascaramiento del sabor amargo de un derivado quinolónico. Si bien no se trata de alimentos propiamente dichos y sí de un aerosol destinado a la terapia de las vías respiratorias, no es menos cierto que los aerosoles inhalados sí que se saborean y es por ello que utilizan enmascaradores del sabor.

Dado que tanto la solicitud como D01 plantean el mismo problema y lo solucionan de la misma forma, añadiendo xilitol al derivado quinolónico, se considera que la reivindicación 1 no tiene actividad inventiva. Del mismo modo, se considera que las características técnicas aportadas en la reivindicación 5 son obvias para un experto en la materia, por lo que tampoco tiene actividad inventiva. Las reivindicaciones restantes (2-4, 6 y 7) sí que cumplen el requisito de actividad inventiva. Por otro lado, se considera que las reivindicaciones 1-7 sí que cumplen el requisito de novedad.