

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 138**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/78** (2006.01)  
**A61K 31/717** (2006.01)  
**A61K 31/718** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A23K 1/17** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04761188 .4**  
96 Fecha de presentación: **26.08.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1663225**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **COMPOSICIONES PARA APLICACIONES VETERINARIAS Y MÉDICAS.**

30 Prioridad:  
**28.08.2003 AU 2003904654**  
**04.09.2003 AU 2003904817**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.11.2011**

73 Titular/es:  
**AUSTRALIAN BIOMEDICAL COMPANY PTY LTD**  
**34 MUNRO AVENUE**  
**MT WAVERLEY, VICTORIA 3149, AU**

72 Inventor/es:  
**JIN, Betty y**  
**WU, Wen-Yang**

74 Agente: **Linage González, Rafael**

ES 2 369 138 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

Composiciones para aplicaciones veterinarias y médicas

5 **Antecedentes de la invención**

Los trastornos funcionales gastrointestinales (“GI”) están causados por la invasión de patógenos, después del tratamiento con antibióticos de amplio espectro, una dieta inapropiada, un estilo de vida con estrés y otros factores causantes. Hay muchas enfermedades comunes, presentándose patologías tales como el Síndrome del Intestino Irritable (SII) hasta en el 20% de la población adulta en los Estados Unidos. En Canadá, el SII es la segunda causa principal, solo después del resfriado común, del absentismo laboral y escolar. Hasta ahora, no hay un medicamento eficaz para el tratamiento del SII y de la Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII). De forma deseable, las composiciones con fines terapéuticos deberían cumplir los siguientes criterios:

- 15 • Que no sean tóxicas, de uso inocuo.
- Que no inhiban o afecten de forma adversa las bacterias probióticas del intestino.
- Preferentemente muy baja biodisponibilidad oral (sin efectos sistémicos).
- 20 • Que no causen resistencia bacteriana.
- Antiinflamatorias.
- 25 • Antidiarréicas, antisecretoras.
- Antimotilidad.
- Que refuercen la inmunidad.
- 30 • Que neutralicen toxinas.

Esta invención busca proporcionar composiciones y tratamientos para los trastornos funcionales GI que cumplan uno o más de los anteriores criterios.

35 En seres humanos, el tracto gastrointestinal (GI) con un área de 300-400 m<sup>2</sup> es la segunda superficie más grande que conecta el cuerpo con el mundo exterior. Con un consumo de 1 a 2 kg de alimento por día, el sistema inmunitario del GI hace frente a la amenaza de la ingesta de venenos y patógenos ingeridos junto con una enorme diversidad de antígenos perjudiciales. El tracto GI digiere el alimento y absorbe los nutrientes que son beneficiosos para el cuerpo, mientras que elimina componentes que poseen un riesgo potencial para la salud. Una gran parte del sistema inmunitario del cuerpo está localizada en la pared GI y los nódulos linfáticos mesentéricos, denominados sistema del Tejido Linfoide Asociado al Intestino (GALT), del inglés (Gut Associated Lymphoid Tissue). Las secreciones GI son ricas en factores antimicrobianos tales como lactoferrina y lisozima y otros factores importantes para el crecimiento y curación de la mucosa tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF). La mucosa del intestino está cubierta normalmente por una única capa protectora de mucus y está colonizada por microflora, que desempeña una función importante en la regulación del sistema GALT.

El mucus sirve en gran medida como matriz para la flora protectora indígena. El intestino contiene aproximadamente 1 kg de bacterias probióticas. Las funciones de estas bacterias son mantener la ecología del tracto GI saludable, sintetizar vitaminas, hormonas y otros factores importantes y ayudar a descomponer proteínas complejas y fibra en moléculas más pequeñas que puedan ser absorbidas por las células mucosas<sup>[1]</sup>.

Las bacterias patógenas en el tracto intestinal son un aspecto importante de los trastornos funcionales GI tanto como factor causante y como síntoma. Otros trastornos pueden causar realmente que el tracto GI pierda bacterias probióticas y permitir el crecimiento de bacterias patógenas, dando lugar finalmente a cambios en la ecología del intestino y a una posterior exacerbación de los trastornos funcionales GI.

Para el tratamiento de los trastornos funcionales GI es importante restablecer la ecología saludable. Esta invención se refiere al tratamiento de trastornos funcionales GI y patologías relacionadas incluyendo el SII y EII, incluyendo colitis, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca. Se espera que el tratamiento mejore la salud intestinal y reduzca síntomas que incluyen estreñimiento, flatulencia y diarrea. Éste actúa como limpiador GI, potenciando el sistema inmunitario, inhibiendo y eliminando bacterias patógenas y ayudando a restaurar la ecología saludable en el tracto intestinal. El sistema de digestión saludable resultante ayudará a obtener un estado saludable del cuerpo y al aumento de peso saludable en animales, incluyendo los seres humanos.

65

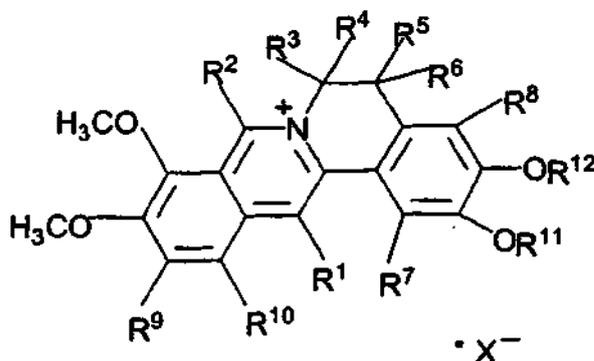
La berberina es un alcaloide cuaternario de isoquinolina derivado de una serie de especies de la planta Barberry que incluyen *Berberis aristata* y *Coptis chilensis* [2]. Se han aislado análogos estructurales de berberina de extractos de la planta medicinal china, *Acangelisia gusanlung* [3] que se ha usado durante más de 2000 años en la medicina tradicional oriental para tratar gastroenteritis y diarrea secretora [4] y también es eficaz en la prevención y tratamiento de modelos animales de diarrea [5-7]. La berberina posee propiedades antimicrobianas [4], antimotilidad [8] y antisecretoras [9-11]. Así, varios mecanismos pueden contribuir a la utilidad terapéutica de la berberina. La berberina se ha usado como fármaco contra la diarrea en un intervalo de dosis de 100 mg ~ 300 mg dos veces al día en adultos (6 mg ~ 18 mg/kg/día) en China [12]. Finalmente, el coeficiente de permeabilidad aparente (Papp) de berberina a través del tejido intestinal fue del orden de 10<sup>-7</sup> cm/s [13], típico de los valores de compuestos de baja absorción y refleja la baja biodisponibilidad *in vivo*. Esta baja biodisponibilidad oral que causa una bajas absorciones sistémicas ofrece el beneficio del uso inocuo de la administración oral de berberina.

Ciertos dialdehídos inferiores saturados también poseen actividad antibacteriana hacia bacterias que reducen el sulfato [14]. Además, se describieron composiciones esporádicas con alcohol que contienen dialdehídos inferiores saturados similares [15]. También se conoce que el dialdehído soluble en agua almidón se puede incorporar en composiciones de goma de mascar como agente cariostático [16], aplicándose un polisacárido dialdehídico insoluble en agua en el medio en una concentración de al menos aproximadamente 0,1 por ciento en peso para inhibir el crecimiento bacteriano [17]. Dialdehídos poliméricos sintéticos tales como poli(2-propenal, ácido 2-propenoico) se han usado en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales. Sin embargo, puesto que las actividades antimicrobianas de estos compuestos son muy débiles, se requieren dosis de tratamiento muy altas, tales como de 500 ~ 2500 mg/kg peso corporal/día [18].

Las composiciones que incluyen compuestos de fórmula (1) siguiente (en particular, el cloruro de berberina) y los compuestos de fórmula (2), siguiente (en particular celulosa oxidada) son útiles para el tratamiento de trastornos funcionales GI y patologías relacionadas, además se pueden usar para promover el aumento de peso en animales incluyendo seres humanos. Uno de los hallazgos más importantes de la invención es la existencia de un efecto sinérgico obtenido por el uso de la combinación de los compuestos de fórmula (1) y los compuestos de fórmula (2) (véase el Ejemplo 4 y el Ejemplo 8, más adelante). Este efecto sinérgico proporciona la posibilidad de usar menores dosis de los compuestos, consiguiendo de este modo mayor seguridad y economía.

### Divulgación de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición que incluye un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales (GI) y/o patologías relacionadas, incluyendo Síndrome del Intestino Irritable (SII); Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII), colitis, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca; y/o para promover el aumento de peso en animales, en la que la fórmula (1) comprende:



Fórmula (1)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden ser iguales o distintos y se seleccionan de H, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>PhNO<sub>2</sub>, F o Cl;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> pueden ser iguales o distintos y se seleccionan de H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>PhNO<sub>2</sub>, F o Cl, o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o distintos y se seleccionan de H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>PhNO<sub>2</sub>, F o Cl y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos son =O, o

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o distintos y se seleccionan de H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>PhNO<sub>2</sub>, F o Cl y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un doble enlace o son =O, o

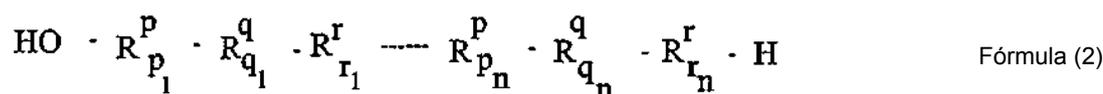
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, son iguales o distintos y se seleccionan de H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>PhNO<sub>2</sub>, F o Cl y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos son =O;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman juntos =CH<sub>2</sub>, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> pueden ser iguales o distintos y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

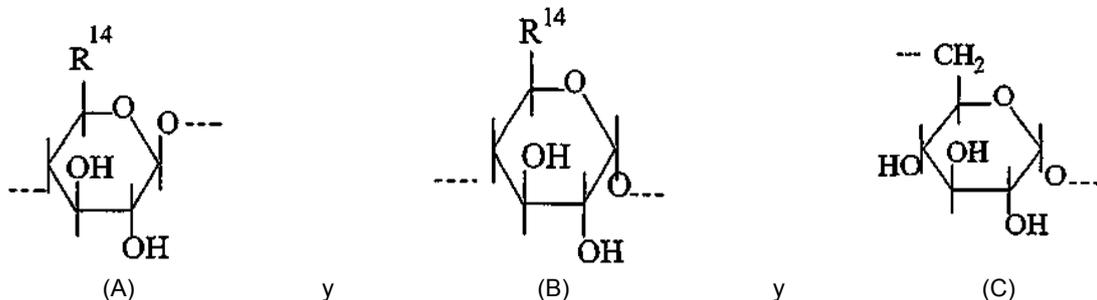
X<sup>-</sup> se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, SO<sub>4</sub>, I y R<sup>13</sup>COO, donde R<sup>13</sup> es CH<sub>3</sub> o poliácidos.

Preferentemente, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, son hidrógeno, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman juntos H<sub>2</sub>C= y X<sup>-</sup> es Cl por lo que la fórmula (1) es cloruro de berberina.

El dialdehído polimérico se puede elegir de una amplia gama de compuestos adecuados. Por ejemplo, se puede combinar poli(2-propenal, ácido 2-propenoico) con un compuesto de fórmula (1) para formar las composiciones de la invención. Preferentemente, el aldehído polimérico es un polisacárido dialdehídico. De forma particularmente preferente, los polisacáridos dialdehídicos tienen una fórmula de acuerdo con la fórmula (2):

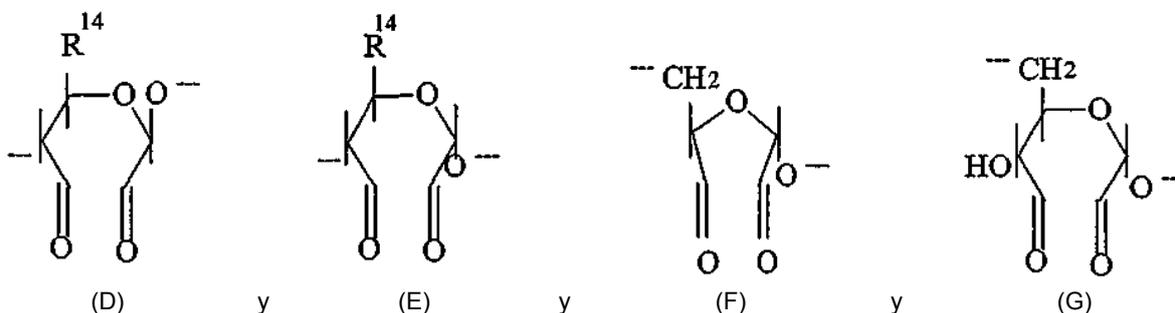


en la que cada uno de los monómeros R<sup>p</sup> y R<sup>r</sup>, se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en:



20

y cada monómero R<sup>q</sup> se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en:



25

en las que cada R<sup>14</sup> puede ser igual o distinto y se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en CH<sub>2</sub>OH, COOH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH y CH<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, donde R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH y CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>COOH donde y = 1 a 20;

30

en la que p<sub>1</sub> --- p<sub>n</sub> pueden ser iguales o distintos y cada uno se selecciona de forma independiente del intervalo de 0 a n; q<sub>1</sub> --- q<sub>n</sub> pueden ser iguales o distintos y cada uno se selecciona de forma independiente del intervalo de 1 a m, preferentemente del intervalo de 2 a m; r<sub>1</sub> --- r<sub>n</sub> pueden ser iguales o distintos y cada uno se selecciona de forma independiente del intervalo de 0 a n, n es un número entero mayor que 0 y m es un número entero mayor que 1; y en la que:

$$\frac{q_1 + \cdots + q_n}{p_1 + \cdots + p_n + q_1 + \cdots + q_n + r_1 + \cdots + r_n} \times 100\% \geq 30\%$$

35

En una realización preferente, cada R<sup>p</sup> y R<sup>r</sup> es (A) y R<sup>q</sup> es (D), de modo que el dialdehído polimérico es celulosa oxidada. En este caso, también se prefiere que R<sup>14</sup> sea CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH.

5 En otra realización preferente, cada R<sup>p</sup> y R<sup>r</sup> es (B) y R<sup>q</sup> es (E), de modo que el dialdehído polimérico es almidón o dextrina oxidados.

En otra realización preferente, cada R<sup>p</sup> y R<sup>r</sup> es (C) y cada R<sup>q</sup> es (F) o (G) de modo que el dialdehído polimérico es dextrano oxidado.

10 En cada caso, se prefiere que:

$$\frac{q_1 + \dots + q_n}{p_1 + \dots + p_n + q_1 + \dots + q_n + r_1 + \dots + r_n} \times 100\% \geq 40\%$$

15 y, se prefiere de forma particular que:

$$40\% \leq \frac{q_1 + \dots + q_n}{p_1 + \dots + p_n + q_1 + \dots + q_n + r_1 + \dots + r_n} \times 100\% \leq 60\%$$

es decir, la celulosa, almidón, dextrina o dextrano oxidados tienen un nivel de oxidación de 40 % a 60 %.

20 Los compuestos de fórmula (2) tienen preferentemente un peso molecular que varía de 1.000 a 1.000.000. Más preferentemente, éstos tienen un peso molecular que varía de 10.000 a 750.000. Cuando los compuestos de fórmula (2) son insolubles en agua, éstos tienen preferentemente un tamaño de partículas que varía de 5 µm a 100 µm, más preferentemente, de 5 µm a 30 µm. Por ejemplo, el diámetro de la celulosa oxidada microcristalina es de aproximadamente 20 µm.

25 En general, la relación de oxidación de la fórmula (2) varía de 30-100%, preferentemente, de 40-100%, más preferentemente, de 40-80%. Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (2) no fueron tóxicos por administración oral. En particular, las celulosas oxidadas son relativamente estables en el tracto GI. Sus altos pesos moleculares evitan que sean absorbidas por el intestino. Sus grupos funcionales polialdehído interactúan y neutralizan toxinas. Los compuestos de la fórmula (2) poseen efecto antiestreñimiento. Los compuestos también promueven la curación de úlceras. Los compuestos no afectan de forma adversa al crecimiento de las bacterias probióticas en el intestino.

35 Los animales a los que se puede administrar la composición incluyen primates incluyendo seres humanos, aves incluyendo pollos, ungulados incluyendo ganado bovino, ovino, caballar, cérvidos y ganado porcino, peces incluyendo crustáceos y moluscos, reptiles, roedores, cánidos y felinos.

40 En otra realización, la invención comprende el uso de compuesto de fórmula (1) y compuestos de fórmula (2) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos funcionales GI y patologías relacionadas incluyendo el Síndrome del Intestino Irritable (SII), Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII) incluyendo colitis, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca; y para promover el aumento de peso en animales incluyendo seres humanos.

45 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas como las definidas en las reivindicaciones 26 y 27.

50 De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico en la preparación de una composición para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales (GI) y patologías relacionadas, o para promover el aumento de peso en animales incluyendo seres humanos.

55 En otra realización, tratar trastornos gastrointestinales que incluyen Síndrome del Intestino Irritable (SII), Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII), colitis, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca incluye administrar a un animal, incluyendo un ser humano, que padece un trastorno gastrointestinal, cantidades eficaces de un compuesto de fórmula (1) y dialdehído polimérico. Preferentemente, el tratamiento comprende administrar cantidades eficaces de un compuesto de fórmula (1) y dialdehído polimérico en combinación. En diferentes realizaciones de la invención, el tratamiento puede comprender administrar el compuesto de fórmula (1) y el dialdehído polimérico de forma secuencial o simultánea. En una realización preferente, el compuesto de fórmula (1) se combina con el dialdehído polimérico para formar una composición que se administra seguidamente. De preferencia, el dialdehído polimérico es un compuesto de fórmula (2), más preferentemente, celulosa oxidada, en especial celulosa oxidada que tiene un

nivel de oxidación de 40% a 60%.

La dosis requerida de la composición que contiene el compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico es por lo general menor que 50% de la usada para los componentes individuales por separado. Por ejemplo, la dosis de berberina varía de 5 mg ~ 18 mg/kg/día para un adulto. El uso de celulosa oxidada al 40% es 250 mg ~ 750 mg/kg/día. Sin embargo, cuando se usa una combinación de berberina y celulosa oxidada al 40% la dosis requerida de berberina varía de 0,5 mg ~ 6 mg/kg/día más 5 mg ~ 200 mg/kg/día de celulosa oxidada al 40%. De preferencia, en seres humanos, se usa una dosis de berberina de 0,5 mg ~ 3 mg/kg/día más 5 mg ~ 80 mg/kg/día de celulosa oxidada al 40%.

Además, se pueden administrar en combinación cantidades eficaces de un compuesto de fórmula (1) y dialdehído polimérico con el fin de promover el aumento de peso en animales, incluyendo seres humanos. En este contexto, los compuestos se pueden administrar como aditivos en piensos. Por consiguiente, la invención incluye alimentos modificados que contienen de 0,1 a 50 ppm de un compuesto de fórmula (1) y de 1 a 400 ppm de un dialdehído polimérico. De preferencia, el alimento modificado contiene de 2 a 10 ppm de un compuesto de fórmula (1) y de 10 a 200 ppm de un compuesto de fórmula (2); más preferentemente, el compuesto de fórmula (1) es cloruro de berberina y el de fórmula (2) es celulosa oxidada.

Se ha previsto que el compuesto de fórmula (1) y el dialdehído polimérico se pueden disponer por separado, en lugar de cómo una composición. La presente invención también comprende un kit que incluye una cantidad de un compuesto de fórmula (1) y una cantidad de un dialdehído polimérico para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales (GI) y patologías relacionadas que incluyen Síndrome del Intestino Irritable (SII); Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII) incluyendo colitis, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca; y para promover el aumento de peso en animales incluyendo seres humanos. De preferencia, la relación en peso de la cantidad de compuesto de fórmula (1) a la cantidad de dialdehído polimérico varía de 1:1 a 1:100, más preferentemente, de 1:10 a 1:40.

Se ha encontrado que la berberina inhibe de forma selectiva bacterias patógenas tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* Grupo B, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Candida albicans*, pero no inhibe bacterias beneficiosas (probióticas) tales como *Lactobacillus plantarum* a <500 µg/ml (véase la Tabla 1).

**Tabla 1**

**Actividades antimicrobianas de berberina, celulosa oxidada y Eritromicina**

Microorganismo	Concentración inhibidora mínima (µg/ml)		
	Berberina	Celulosa oxidada	Eritromicina
Staph. Aureus ATCC 29213	125	>1.000	<0,625
Strep. Grupo B MCR1 27	62,5	>1.000	<0,625
E. coli HS	>500	>1.000	>10
V. cholerae 6239	125	>1.000	>10
C. albicans ATCC 14053	62,5	>1.000	>10
Cl. perfringens ATCC 1124	125	>1.000	1,25
L. plantarum	500	> 1.000	<0,625

Las bacterias patógenas como *Escherichia Coli* perdieron sus filamentos y fueron incapaces de unirse a la pared del intestino después de ser tratadas con berberina a 5 µg/ml, que es una concentración mucho menor que la CIM (Concentración Inhibidora Mínima). Sin embargo, en esta concentración, berberina no afecta a las bacterias probióticas tales como *Lactobacillus*. Esta propiedad específica de berberina ofrece un aspecto importante como limpiador del tracto GI, puesto que puede eliminar de forma selectiva bacterias patógenas del intestino sin afectar a las poblaciones de bacterias probióticas en el tracto GI, y sin ejercer una excesiva presión de fármaco sobre las bacterias, que pueda conducir a resistencia al fármaco.

Los antibióticos de amplio espectro disponibles en la actualidad inhiben de forma indiscriminada tanto la bacterias patógenas como las probióticas del intestino. El tratamiento con antibióticos a menudo causa trastornos funcionales GI. Animales y plantas han coexistido con microbios a lo largo de toda la evolución, algunas veces con beneficio mutuo, con frecuencia en una relación antagonista. Las berberinas son un componente antiguo y omnipresente de los mecanismos de defensa innatos; éstas han desarrollado controlar la flora natural y combatir patógenos. Estas no se dirigen a receptores moleculares específicos sobre la superficie microbiana. Esta característica puede evitar el problema de inducir resistencia bacteriana que se produce con la mayoría de antibióticos. También se encontró que

la berberina podía inducir la producción de interleucina-12 (IL-12) (proantiinfecciosa) e inhibir la producción de IL-8 (proinflamatoria). Esta propiedad antiinflamatoria que refuerza la inmunidad del hospedador también es muy útil para el tratamiento de SII y EII.

- 5 Además de usar los compuestos de fórmula (1), se ha encontrado que los compuestos de fórmula (2) no solo poseen actividad antibacteriana, sino que también son capaces de neutralizar toxinas y actúan como antioxidante.

10 Por consiguiente, la investigación también divulga tratar Síndrome del Intestino Irritable, Enfermedad Inflamatoria del Intestino, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) o de fórmula (2) a un animal incluyendo un ser humano, que lo necesite.

La invención también proporciona que, para promover el aumento de peso en animales incluyendo seres humanos, se administre una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) y de fórmula (2).

- 15 En lo sucesivo, puede hacerse referencia a las composiciones para limpiar el tracto GI que incluyen compuestos de fórmula (1) y compuestos de fórmula (2), y/o sus derivados farmacéuticamente aceptables como limpiadores GILAX. La cantidad de limpiador GILAX requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza del trastorno que se trate y la edad y estado del animal, incluyendo pacientes humanos, y finalmente estará a discreción del veterinario o médico encargado.

20 En general, un limpiador GILAX comprende los compuestos de fórmula (1) y los compuestos de fórmula (2) en una relación en peso de 1:1 ~ 100, preferentemente, en una relación en peso de 1:10 ~ 40. Por ejemplo, para seres humanos, la dosis de limpiadores GILAX (por ejemplo, cloruro de berberina y celulosa oxidada en una relación en peso de 1:10) puede ser de 275 ~ 1650 mg/día por vía oral. La dosis ingerida variará conforme al estado del trastorno funcional GI. Se recomienda para un adulto ingerir 550 mg una vez al día para SII o un trastorno funcional GI después de los antibióticos, 275 mg x 2 al día para SII, 550 mg x 4 al día para diarrea aguda u otras patologías graves.

30 En animales de granja, tales como en la avicultura, se pueden usar limpiadores GILAX como aditivos alimentarios para promover el crecimiento. La composición contiene preferentemente 1 ~ 20 ppm de berberina más 10 ~ 400 ppm de celulosa oxidada; más preferentemente, 5 ppm de berberina más 50 ppm de celulosa oxidada.

35 En la industria porcina, se pueden usar limpiadores GILAX para proteger a los cerditos de la diarrea. Se puede usar una composición que incluya 0,5 mg ~ 6 mg de fórmula (1) (berberina)/kg/día y 50 mg ~ 200 mg de fórmula (2) (celulosa oxidada)/kg/día.

40 Preferentemente, se forma una composición de limpiador GILAX combinando los compuestos de fórmula (1) y los compuestos de fórmula (2) con uno o más ingredientes adicionales, por ejemplo: vitaminas, antibióticos, agentes antisépticos, tensioactivos, agentes antidiarréicos, agentes antiestreñimiento, enzimas (en especial enzimas digestivas), bacterias probióticas, hierbas, vacunas, agentes para la curación de úlceras (por ejemplo, giberelinas, glucanos).

45 De acuerdo con la invención, una formulación farmacéutica que incluya los limpiadores GILAX o sus derivados farmacéuticamente aceptables también puede contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, de forma opcional, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Los vehículos deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con el resto de ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para su receptor.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración al tracto gastrointestinal, incluyendo las adecuadas para administración oral y rectal. Aunque es posible que para el uso en terapia, los limpiadores GILAX se puedan administrar como los compuestos químicos puros, es preferible que los ingredientes activos estén presentes como una formulación farmacéutica. La formulación puede, cuando se considere apropiado, presentarse de forma conveniente en unidades de dosificación discretas y se puede preparar por cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica. De preferencia, los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto o compuestos activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si fuera necesario, conformar el producto hasta las formulaciones deseadas.

60 Formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar presentes como unidades discretas tal como cápsulas, grageas o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente(s) activo(s); como un polvo o gránulos; una solución, una suspensión o como una emulsión. El ingrediente(s) activo(s) también puede estar presente como una masa de gran tamaño, electuario o pomada. Los comprimidos o cápsulas para administración oral también pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o humectantes. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar presentes como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden

contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

5 Para administración a una úlcera gastrointestinal tal como una úlcera péptica, los compuestos del limpiador GILAX o sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por cualquiera de los procedimientos y formulaciones empleados en la técnica de la administración al tracto gastrointestinal.

10 Cuando se desee, se pueden emplear formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Los compuestos de los limpiadores GILAX también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes contra la infección, tales como antibióticos, o agentes para la curación de úlceras, tales como giberelinas, glucanos, factores de crecimiento (EGF) y/o bacterias probióticas tales como *Lactobacillus plantarum*.

15 Las combinaciones citadas antes pueden estar presentes de forma conveniente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y así, comprenden un aspecto adicional de la invención formulaciones tales que incluyen una combinación de compuestos de fórmula (1) y de fórmula (2) como se ha definido antes, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Cuando se usan los compuestos de los limpiadores GILAX con un segundo agente terapéutico activo en el tratamiento de trastornos funcionales GI y patologías relacionadas, la dosis de cada compuesto puede ser la misma o diferir de la que se emplea cuando se usa solo cada compuesto. Dosis apropiadas serán fácilmente determinadas por los expertos en la técnica.

25 Los compuestos de limpiadores GILAX y sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga.

### Ejemplos

30 La invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos. Los ejemplos se dan meramente a modo de ilustración.

#### Ejemplo 1. Preparación de un compuesto de fórmula (1), cloruro de berberina.

35 Se llevó a reflujo la raíz y corteza de berberina común (1,5 kg, triturada) con etanol (10 l x 2). Los extractos etanólicos se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando un aceite pardusco. Este residuo se disolvió en solución caliente de HCl 0,1 M (10 l x 2), se filtró y el filtrado se evaporó a vacío hasta aproximadamente 1 l, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los precipitados amarillos se recogieron y se lavaron con agua fría, luego se volvieron a disolver en agua hirviendo (10 l x 2), se enfrió hasta temperatura ambiente proporcionando cloruro de berberina (44,5 g) como polvo cristalino amarillo después de filtración, lavado con agua y secado al aire. El análisis de los cristales usando RMN produjo los siguientes resultados:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) x (ppm)

45 3,16 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,88 (t, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,95 (d, AB, 1H), 8,15 (d, AB, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

#### Ejemplo 2. Preparación de un compuesto de fórmula (2), celulosa oxidada al 40%.

50 A una solución agitada de ácido peryódico (140,7 g, 0,6175 mol) en agua (1,08 l) a pH < 0,5 se añadió en porciones celulosa microcristalina (tamaño de partículas ~20 de diámetro) (250 g, 1,54 mol) a <30°C durante un período de 2 horas. Toda la mezcla se agitó a 30 ~ 32°C durante 4 horas, luego a temperatura ambiente durante 16 horas. A esta mezcla de reacción resultante se añadió una solución al 5% de hidróxido sódico (~ 480 ml) para ajustar el pH de la solución a 5 ~ 6. La suspensión se filtró; el sólido se lavó con agua (2 l x 4) hasta que el filtrado en el papel de ensayo KI-almidón mostró ausencia de oxidante. El sólido se lavó entonces con acetona (0,5 l) y se secó al aire proporcionando celulosa oxidada al 40% como un polvo blanco (215 g, 87%).

#### Ejemplo 3. Preparación de un compuesto de fórmula (2), celulosa soluble en agua oxidada al 40%.

60 A una solución agitada de carboximetil celulosa (PM 250.000, DS = 0,7) (1 g, 6,17 mmol) en agua (25 ml) en un baño de hielo, se añadió gota a gota durante un período de 2 horas una solución de peryodato sódico (532,5 mg, 2,48 mmol) en agua. La mezcla de reacción se agitó a 5 ~ 10°C durante 16 horas, luego se dializó frente a agua en un tubo de diálisis (el PM de corte ~10.000) durante 48 horas. La solución se liofilizó entonces proporcionando celulosa soluble en agua oxidada al 40% como un polvo blanco (813 mg, 81,4%).

65

Ejemplo 4. Experimento piloto en pollos.

Se alimentaron pollos macho de un día (Leghorn blanco □ New Hampshire) con pienso comercial para pollos Barastoc, que contenía bacitracina de cinc y D.O.T. (3,5-dinitro-ortotoluamida) y antioxidantes etoxiquina y B.H.T durante 13 días. El día 14, se dividieron al azar en seis grupos de cinco pollos cada uno, variando el peso medio de pollos de cada grupo de 121,4 g a 124,2 g (2,3% de variancia entre todos los grupos). Se alimentaron entonces los pollos con el mismo granulado de crecimiento básico, que no contenía ningún antibiótico pero que contenía D.O.T., con diferentes aditivos alimentarios mostrados como sigue:

10 Grupo A: el aditivo alimentario es 50 ppm de cloruro de berberina.

Grupo B: el aditivo alimentario es 10 ppm de cloruro de berberina.

15 Grupo C: el aditivo alimentario es 200 ppm de celulosa oxidada al 40%.

Grupo D: el aditivo alimentario es 100 ppm de celulosa oxidada al 40%.

Grupo E: el aditivo alimentario es 5 ppm de cloruro de berberina + 50 ppm de celulosa oxidada al 40%.

20 Control: sin aditivo alimentario.

Los pollos se alimentaron durante otros 23 días. La observación se llevó a cabo sobre la ingesta de alimento, aumentos de peso, color de la cresta (una cresta color rojo indica un estado saludable del ave) y la mortalidad. No hubo muertes en el experimento. No se produjeron diferencias significativas en la cantidad de alimento ingerido entre los grupos. El análisis estadístico se llevó a cabo a dos colas a un nivel de significación de  $p = 0,05$ . Los resultados se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2**

30 **Efecto sinérgico de la composición del compuesto de fórmula (1) (cloruro de berberina) y el compuesto de fórmula (2)) (celulosa oxidada al 40%) sobre el crecimiento de pollos**

Grupo experimental	Crestas rojas (Número de crestas rojas/número total de pollos)							Velocidad de crecimiento comparada con la del control el día 36
	Día 14	Día 17	Día 21	Día 24	Día 26	Día 32	Día 36	
A	0/5	1/5	1/5	3/5	3/5	4/5	4/5	106,36% ( $p=0,05$ )
B	0/5	0/5	2/5	2/5	3/5	4/5	5/5	101,79%
C	0/5	1/5	1/5	1/5	4/5	4/5	5/5	101,74%
D	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5	3/5	99,82%
E	0/5	1/5	1/5	1/5	2/5	5/5	5/5	108,11% ( $p=0,05$ )
Control	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	100,00%

No se encontró residuo ni de berberina ni de celulosa oxidada en la carne de los pollos.

35 El Ejemplo 4, demuestra el efecto sinérgico de la invención. A partir de los resultados, es evidente que la composición de 5 ppm de berberina más 50 ppm de celulosa oxidada dio la mejor promoción del crecimiento comparada con 20 ppm de berberina o 10 ppm de berberina o 200 ppm de celulosa oxidada, o 100 ppm de celulosa oxidada sola. Este efecto sinérgico proporciona la posibilidad de usar menores dosis de los compuestos, consiguiendo de este modo una mayor seguridad y economía.

Ejemplo 5. Preparación de limpiador GILAX.

45 a) Se empaquetaron 50 mg de cloruro de berberina mezclados con 500 mg de celulosa oxidada al 40% en una cápsula para administración oral para adultos para el tratamiento de SII o trastorno funcional GI después de tratamiento con antibióticos o de diarrea.

b) Se empaquetaron 25 mg de cloruro de berberina mezclados con 250 mg de celulosa oxidada al 40% en una cápsula para administración oral para el tratamiento de SII.

50

Ejemplo 6. Combinación de limpiador GILAX con bacterias probióticas para el tratamiento de SII y EII.

Se puede usar limpiador GILAX del Ejemplo 5 de forma secuencial o simultánea con la preparación de bacterias probióticas. La cápsula o comprimido de bacterias probióticas, protegidas del aire, contiene  $0,5 \sim 1 \times 10^{10}$  UFC/cápsula o comprimido. Su composición se muestra a continuación:

Bifidobacterium bifidum	30%
Bifidobacterium longum	20%
Lactobacillus plantarum	10%
Lactobacillus bulgaricus	10%
Lactobacillus salivarius	10%
Lactobacillus acidophilus	20%

Ejemplo 7. Compuesto de fórmula (2), celulosa oxidada al 40%, como aditivo alimentario para promover el crecimiento de pollos.

El experimento con pollos se ajustó de forma sustancial a lo que se describe en el Ejemplo 4, pero con 6 pollos en cada uno de los grupos experimentales y de control. Sin embargo, el aditivo para el pienso fue 1.000 ppm de celulosa oxidada al 40%. La velocidad de crecimiento del grupo experimental de seis pollos fue 3,86% ( $p = 0,05$ ) mayor que la de los seis pollos en el grupo control.

Ejemplo 8. Efecto sinérgico del compuesto de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (2) sobre el tratamiento de la EII en el modelo de ratón.

Se usó un modelo de ratón hFUT1 de colitis. Este permite comprender la patogénesis de la Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII). Estos ratones no desarrollan la enfermedad en un entorno libre de gérmenes. La disfunción inmunitaria que contribuye a la EII en humanos incluye una reactividad anómala de los linfocitos T y una pérdida de tolerancia a las bacterias intestinales. Las composiciones de fórmula (1) y de fórmula (2) se administraron por vía oral a ratones para observar la eficacia sobre la alteración de la flora intestinal y la disminución de la intensidad de la colitis. Los resultados positivos indicaron que las composiciones de fórmula (1) y fórmula (2) pueden tener una función terapéutica en la EII humana.

Se usaron un total de cinco grupos de diez ratones por grupo como sigue.

1) Control (sin tratamiento).

2) Tratados con compuesto de la fórmula (1) (cloruro de berberina), 13,5 mg /kg/día (vía oral).

3) Tratados con compuesto de la fórmula (2) (celulosa oxidada al 40%), 114 mg/kg/día (vía oral).

4) Tratados con composición de la fórmula (1) (cloruro de berberina) (6,7 mg/kg/día) y la fórmula (2) (celulosa oxidada al 40%) (57 mg/kg/día) (vía oral).

5) Tratados con composición de la fórmula (1) (cloruro de berberina) (13,5 mg/kg/día) y la fórmula (2) (114 mg/kg/día) (vía oral).

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3**

**Efecto sinérgico de la composición del compuesto de fórmula (1) (cloruro de berberina) y el compuesto de fórmula (2) (celulosa oxidada al 40%) sobre la EII en ratones**

Grupo nº	Tasa de supervivencia después de 56 días de tratamiento
1	3/10
2	5/10
3	5/10
4	9/10
5	9/10

Ejemplo 9. Ensayo de tolerancia a la dosis del compuesto de fórmula (1) (cloruro de berberina) y el compuesto de fórmula (2) (celulosa oxidada al 40%) sobre ratones Balb-C.

5 Se dividieron 30 ratones macho y 30 hembra Balb-C en grupos de 10. En cada uno de los tres grupos había 10 machos y 10 hembras como sigue;

1) Control (sin compuesto).

10 2) Administración oral (sonda gástrica) con cloruro de berberina, 250 mg/kg/día durante 14 días consecutivos.

3) Administración oral (sonda gástrica) con celulosa oxidada al 40%, 1330 mg/kg/día durante 14 días consecutivos.

15 Todos los ratones en el experimento sobrevivieron y estos estaban todos sanos y sin diferencias significativas entre los grupos.

La observación histológica sobre las placas de tejidos (hígado, riñón, pulmón, intestino) de los ratones analizados no mostró anomalías.

20 Ejemplo 10. Evaluación de GILAX como aditivo para piensos para la salud de cerdos después del destete.

La mayoría de las granjas de cerdos funcionan en un sistema de flujo continuo tradicional con cierta mezcla de lechones, separación por grupos de edad limitada y flujo de cerdos rutinario entre las áreas de estabulación. Estos factores pueden conducir a incidentes de diarrea después del destete. Se pretende observar si el limpiador GILAX podría proporcionar una protección saludable eficaz sobre los lechones.

Un diseño en bloques aleatorizado que emparejó seis pocilgas individuales por grupo de tratamiento en el destete. Cada pocilga tenía 15 cerditos (de 21 días) y se usaron tres pocilgas.

30 1) Control positivo. Los cerditos recibieron amoxicilina en el pienso a 50 mg/kg/día durante 21 días.

2) Control negativo. Los cerditos recibieron pienso no medicado y agua durante 21 días.

35 3) Tratamiento con limpiador GILAX. Los cerditos recibieron limpiador GILAX en el pienso (5 mg/kg/día de cloruro de berberina + 50 mg/kg/día de celulosa oxidada al 40%) durante 21 días.

A cualquier cerdito en el que se observó enfermedad durante el estudio se le dosificó amoxicilina inyectable (2 g/día x 2). En este estudio, los cerditos del grupo 1 (Amoxicilina) y el grupo 3 (GILAX) estuvieron todos sanos, no fue necesaria la amoxicilina inyectada. Dos cerditos del grupo 2 (control negativo) enfermaron y a estos se les inyectó antibiótico.

**Notas al pie**

45 [1] Tancrede C. Role of human microflora in health and disease. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 11:1012 (1992).

[2] Chopra, R.N., et al., Pharmacological action of berberine. Indian J. Med. Res. 19, 1193–1203 (1932).

50 [3] Zhang, M. F. et al., Two new 8-oxotetrahydroprotoberberine alkaloids, gusanlung A and B from *Acanthopanax gusanlung*. Planta Med. 57, 457–459 (1991).

[4] Tang, W. et al., In Chinese Drugs of Plant Origin. páginas 361–371 (1992), Springer-Verlag Press: London.

[5] Dutta, N.K. et al., Berberine in toxin induced experimental cholera. Br. J. Pharm.. 44, 153–159 (1972).

55 [6] Sabir, M. et al., Antagonism of cholera toxin by berberine in the gastrointestinal tract of adult rats. Indian J. Med. Res. 65, 305–313 (1977).

[7] Sack, R.B. et al., Berberine inhibits intestinal secretory response of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* enterotoxins. Infect. Immun. 35, 471–475 (1982).

60 [8] Yamamoto, K. et al., Pharmacological studies on anti-diarrhoeal effects of a preparation containing berberine and *geranium herba*. Nippon Yakurigaku Zasshi, 101, 169–175 (1993).

[9] Tai, Y.H. et al., Antisecretory effects of berberine in rat ileum. Am. J. Physiol. 241, G253–G258 (1981).

65 [10] Guandalini, S. et al., Effects of berberine on basal and secretagogue-modified ion transport in the rabbit ileum in

vitro. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 6, 953–960 (1987).

[11] Taylor, C.T. et al., Berberine inhibition of electrogenic ion transport in rat colon. *Br. J. Pharmacol.* 116, 2267–2672 (1995). Berberine inhibits ion transport in human colonic epithelia. *Eur. J. Pharmacol.* 368, 111–118 (1999).

5

[12] Chinese Pharmacopoeia Part II páginas 437–439 5ª Edición (1990).

[13] Baird A.W et al., Non–antibiotic anti–diarrhoeal drugs: factors affect oral bioavailability of berberine and loperamide in intestinal tissue. *Adv. Drug Deliv. Review* 23, 111–120 (1997).

10

[14] documento U.S. 2.801.216.

[15] documento U.S. 3.016.328.

15

[16] documento U.S. 3.679.792.

[17] documento U.S. 4.034.084.

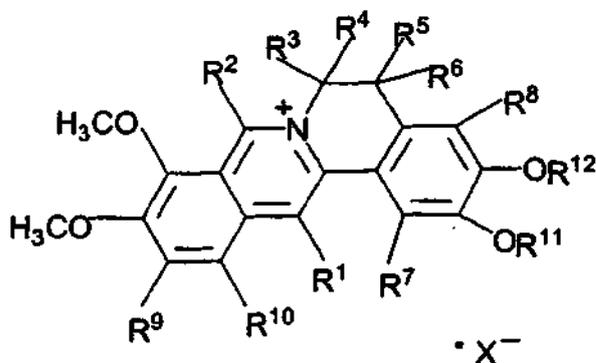
20

[18] a) documento U.S. 6.410.040.

b) documento PCT/AU96/00328.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que incluye un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico para el tratamiento de enfermedades funcionales gastrointestinales (GI) o patologías relacionadas y/o para promover el aumento de peso en animales, en la que la fórmula (1) comprende:



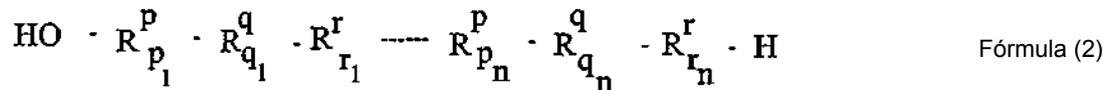
Fórmula (1)

- en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , y  $R^{10}$  pueden ser iguales o distintos y se seleccionan de H,  $CH_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2Ph$ ,  $OCH_2PhNO_2$ , F o Cl;
- 10  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  pueden ser iguales o distintos y se seleccionan de H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2Ph$ ,  $OCH_2PhNO_2$ , F o Cl, o
- 15  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o distintos y se seleccionan de H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2Ph$ ,  $OCH_2PhNO_2$ , F o Cl y  $R^3$  y  $R^4$  juntos son =O, o
- $R^4$  y  $R^6$  son iguales o distintos y se seleccionan de H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2Ph$ ,  $OCH_2PhNO_2$ , F o Cl y  $R^3$  y  $R^5$  forman juntos un doble enlace o son =O, o
- 20  $R^3$  y  $R^4$ , son iguales o distintos y se seleccionan de H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2Ph$ ,  $OCH_2PhNO_2$ , F o Cl y  $R^5$  y  $R^6$  juntos son =O;
- $R^{11}$  y  $R^{12}$  forman juntos = $CH_2$ , o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  pueden ser iguales o distintos y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  y  $CH_2CH_2CH_3$ ; y
- 25 X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br,  $SO_4$ , I y  $R^{13}COO$ , donde  $R^{13}$  es  $CH_3$  o poliácidos.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o distintos y se seleccionan de H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2Ph$ ,  $OCH_2PhNO_2$ , F o Cl y  $R^3$  y  $R^4$  juntos son =O.
- 30 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R^4$  y  $R^6$  son iguales o distintos y se seleccionan de H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2Ph$ ,  $OCH_2PhNO_2$ , F o Cl y  $R^3$  y  $R^5$  forman juntos un doble enlace o son =O.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R^3$  y  $R^4$ , son iguales o distintos y se seleccionan de H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2Ph$ ,  $OCH_2PhNO_2$ , F o Cl y  $R^5$  y  $R^6$  juntos son =O.
- 35 5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que los trastornos funcionales GI o patologías relacionadas incluyen Síndrome del Intestino Irritable (SII); Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII), colitis, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca.
- 40 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que los animales incluyen seres humanos y otros primates, aves incluyendo avicultura, ungulados incluyendo ganado bovino, ovino, cérvidos y porcino, peces incluyendo crustáceos y moluscos, reptiles, roedores, cánidos y felinos.
- 45 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son hidrógeno,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  forman juntos = $CH_2$  y  $X^-$  es Cl, por lo que la fórmula (1) es cloruro de berberina.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el dialdehído polimérico es poli(2-propenal, ácido 2-propenoico).
- 50 9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el dialdehído polimérico

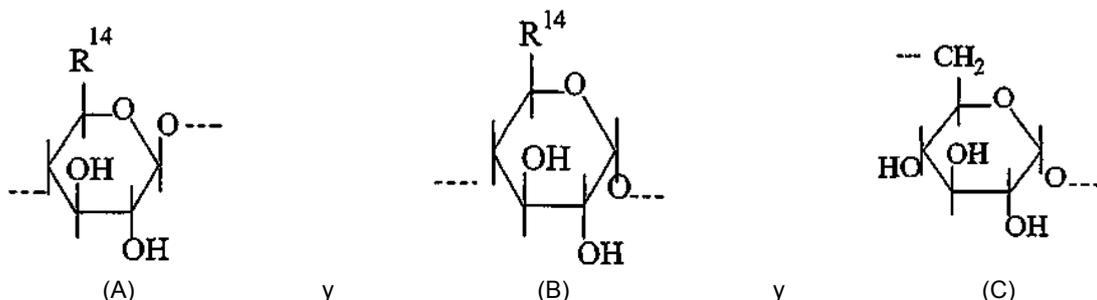
es un polisacárido dialdehídico.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el polisacárido dialdehídico comprende un compuesto de fórmula (2):

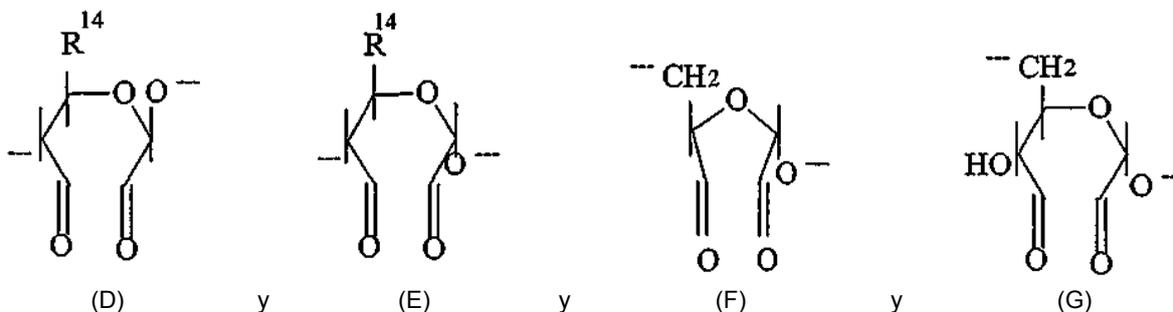
5



en la que cada uno de los monómeros  $\text{R}^p$  y  $\text{R}^r$ , se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



10 y cada monómero  $\text{R}^q$  se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en:



en la que cada  $\text{R}^{14}$  puede ser igual o distinto y se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$  y  $\text{CH}_2\text{OR}^{15}$ , donde  $\text{R}^{15}$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$  y  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_y\text{COOH}$  donde  $y = 1$  a  $20$ ;

15

en la que  $p_1 \text{---} p_n$  pueden ser iguales o distintos y cada uno se selecciona de forma independiente del intervalo de 0 a  $n$ ;  $q_1 \text{---} q_n$  pueden ser iguales o distintos y cada uno se selecciona de forma independiente del intervalo de 1 a  $m$ ;  $r_1 \text{---} r_n$  pueden ser iguales o distintos y cada uno se selecciona de forma independiente del intervalo de 0 a  $n$ ,  $n$  es un número entero mayor que 0 y  $m$  es un número entero mayor que 1; y en la que

20

$$\frac{q_1 + \text{---} + q_n}{p_1 + \text{---} + p_n + q_1 + \text{---} + q_n + r_1 + \text{---} + r_n} 100\% \geq 30\%$$

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que cada uno de  $\text{R}^p$  y  $\text{R}^r$  es (A) y  $\text{R}^q$  es (D), de modo que el dialdehído polimérico es celulosa oxidada.

25

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que  $\text{R}^{14}$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$  o  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$ .

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que cada uno de  $\text{R}^p$  y  $\text{R}^r$  es (B) y  $\text{R}^q$  es (E), de modo que el dialdehído polimérico es almidón o dextrina oxidados.

30

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que cada uno de  $\text{R}^p$  y  $\text{R}^r$  es (C) y  $\text{R}^q$  es (F) y/o (G) de modo que el dialdehído polimérico es dextrano oxidado.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, 13 o 14, en la que:

35

$$\frac{q_1 + \dots + q_n}{p_1 + \dots + p_n + q_1 + \dots + q_n + r_1 + \dots + r_n} \times 100\% \geq 40\%$$

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que:

$$40\% \leq \frac{q_1 + \dots + q_n}{p_1 + \dots + p_n + q_1 + \dots + q_n + r_1 + \dots + r_n} \times 100\% \leq 60\%$$

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula (2) tiene un peso molecular que varía de 1.000 a 1.000.000.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el compuesto de fórmula (2) tiene un peso molecular que varía de 10.000 a 750.000.

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula (2) es insoluble en agua y tiene un tamaño de partículas que varía de 5 µm a 100 µm.

20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el compuesto de fórmula (2) tiene un tamaño de partículas que varía de 5 µm a 30 µm.

21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la relación en peso de fórmula (1) a fórmula (2) varía de 1:1 a 1:100.

22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la relación en peso de fórmula (1) a fórmula (2) varía de 1:10 a 1:40.

23. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la fórmula (1) es cloruro de berberina y la celulosa oxidada comprende monómero oxidado a un nivel de 30 a 100%.

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la que la celulosa oxidada comprende monómero oxidado a un nivel de 40 a 60%.

25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para promover el aumento de peso en seres humanos y otros primates, aves, ungulados, peces, reptiles, roedores, cánidos y felinos.

26. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico, junto con uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de vitaminas, antibióticos, antisépticos, tensioactivos, agentes anti-diarréicos, agentes antiestresimiento, enzimas incluyendo enzimas digestivas, bacterias probióticas, hierbas, vacunas, agentes para la curación de úlceras, factores de crecimiento, giberelinas y glucanos.

27. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (1) y un compuesto de fórmula (2), junto con uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de otros polialdehídos, vitaminas, antibióticos, antisépticos, tensioactivos, agentes anti-diarréicos, agentes antiestresimiento, enzimas incluyendo enzimas digestivas, bacterias probióticas, hierbas, vacunas, agentes para la curación de úlceras, factores de crecimiento, giberelinas y glucanos.

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la que la composición también contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de aglutinantes, lubricantes, cargas, disgregantes, humectantes, agentes de suspensión, potenciadores de la viscosidad, tampones y agentes para ajustar la isotonicidad.

29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en la que la composición también contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de aglutinantes, lubricantes, cargas, disgregantes, humectantes, agentes de suspensión, potenciadores de la viscosidad, tampones y agentes para ajustar la isotonicidad.

30. Un kit que incluye una cantidad de un compuesto de fórmula (1) y una cantidad de dialdehído polimérico para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales (GI) o patologías relacionadas que incluyen Síndrome del Intestino Irritable (SII); Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII) incluyendo colitis, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca; y para la promoción del aumento de peso en animales incluyendo seres humanos.

31. Un kit de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la relación en peso de la cantidad de compuesto de fórmula

(1) a la cantidad de dialdehído polimérico varía de 1:1 a 1:100.

32. Un kit de acuerdo con la reivindicación 31, en el que la relación en peso de la cantidad de compuesto de fórmula (1) a la cantidad de dialdehído polimérico varía de 1:10 a 1:40.

5 33. Uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico en la preparación de una composición para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales (GI) o patologías relacionadas, o para promover el aumento de peso en animales, incluyendo seres humanos.

10 34. Uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico de acuerdo con la reivindicación 33, en el que los trastornos funcionales GI o patologías relacionadas incluyen Síndrome del Intestino Irritable (SII); Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII), colitis, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca.

15 35. Uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el compuesto de fórmula (1) es cloruro de berberina.

36. Uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el dialdehído polimérico es poli-(2-propenal, ácido 2-propenoico).

20 37. Uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el dialdehído polimérico es un polisacárido dialdehídico.

38. Uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico de acuerdo con la reivindicación 37, en el que el polisacárido dialdehídico comprende un compuesto de fórmula (2).

25 39. Uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico de acuerdo con la reivindicación 38, en el que el compuesto de fórmula (2) es celulosa oxidada.

40. Uso de un compuesto de fórmula (1) y un dialdehído polimérico de acuerdo con la reivindicación 39, en el que:

30

$$40\% \leq \frac{q_1 + \dots + q_n}{p_1 + \dots + p_n + q_1 + \dots + q_n + r_1 + \dots + r_n} \times 100\% \leq 60\%$$

41. Un alimento modificado que contiene 0,1 a 50 ppm de un compuesto de fórmula (1) y de 1 a 400 ppm de un dialdehído polimérico.

35

42. Un alimento modificado de acuerdo con la reivindicación 41, en el que el alimento contiene de 2 a 10 ppm de un compuesto de fórmula (1) y de 10 a 200 ppm de un compuesto de fórmula (2).

43. Un alimento modificado de acuerdo con la reivindicación 41, en el que la fórmula (1) es cloruro de berberina y en el que el dialdehído polimérico es celulosa oxidada.

40