

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 282**

51 Int. Cl.:
A23L 1/054 (2006.01)
A23K 1/18 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04716471 .0**
96 Fecha de presentación: **02.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1605776**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

54 Título: **Método y composición para prevenir o reducir la diarrea**

30 Prioridad:
12.03.2003 US 387167

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2012

73 Titular/es:
**HILL'S PET NUTRITION
400 SOUTHWEST 8TH STREET
TOPEKA, KS 66603, US**

72 Inventor/es:
**CHEUK, Wai y
KHOO, Christina**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 282 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

Método y composición para prevenir o reducir la diarrea.

Antecedentes de la invención

5 Todos los mamíferos requieren una dieta saludable y una digestión apropiada de esa dieta para un crecimiento continuado y bienestar normal. Sin embargo, el dolor gastrointestinal interfiere en la digestión normal de la comida. Algunos de estos problemas pueden ser bastante graves y demandan una atención médica seria, tal como la enfermedad de Crohn, el síndrome del intestino irritable y otras afecciones crónicas y enfermedades semejantes. Otros son de una condición menos grave y pueden ser esencialmente auto-limitantes tales como los virus que se transmiten por vía alimentaria, la gastroenteritis vírica y semejantes. Casi todos ellos están acompañados por diarrea, una deposición acuosa suelta que puede ser extremadamente desagradable para el mamífero que alberga la afección o para el propietario de una mascota que tiene que limpiar después de que la mascota evacua, particularmente si es de base crónica.

15 Se ha encontrado que algunos alimentos para mascotas tienden a crear o exacerbar una afección de diarrea, véase por ejemplo el documento USP 6.280.779, expedido el 28 de agosto de 2001. La diarrea puede ser un problema significativo particularmente con mascotas que comen una dieta de "pedazos y salsa de carne". Se ha asociado con este tema a la presencia de cantidades significativas de goma en la dieta, principalmente almidones o gomas químicamente modificadas, pero incluso, en menor extensión, almidones y gomas naturales normales.

Ahora se ha encontrado que una goma específica no sólo no tiene la tendencia a crear o exacerbar una afección de diarrea en un mamífero, sino que tiene la capacidad de impedir o reducir tal diarrea en un mamífero.

20 Sumario de la invención

Según la invención, existe una composición que comprende goma gellan para usar en la prevención de la diarrea en un mamífero que tenga una tendencia a tener diarrea o reducir la diarrea en un mamífero que ya experimente diarrea.

25 Además, existe una forma farmacéutica de dosificación unitaria adecuada para la administración oral a un mamífero, que comprende una dosificación diaria o porción de una dosificación diaria de goma gellan suficiente para impedir o reducir la diarrea en un mamífero, en asociación con un vehículo farmacéutico.

Adicionalmente, hay una composición alimentaria húmeda adecuada para que la ingiera un perro o un gato y que al menos tiene un componente alimentario y una cantidad de goma gellan que impide o reduce la diarrea.

Descripción de la invención

30 La dieta de "pedazos y salsa de carne" que se mencionó anteriormente incluye dietas en las que los pedazos son trozos de carne o subproductos de carne. Este es el principal contenido del pedazo. Usualmente, también están presentes en el pedazo granos y materiales fibrosos así como vitaminas y nutrientes. Estos materiales están en general presentes en el pedazo como una porción minoritaria. La porción salsa de carne tiene usualmente una característica fluida y suministra aroma, sabor agradable y algunas propiedades nutricionales adicionales para el producto tales como vitaminas adicionales, minerales, y compuestos semejantes. En el mercado también están presentes otras formas discretas carnosas en una porción carnosa discreta en forma algo alargada, tan relativamente plana como en una carne de calidad refinada en forma de rebanadas. Cuando se utilizan a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, el término "pedazo" incluirá rebanadas así como cualquier otra composición discreta que contenga carne la cual está separada del componente salsa discreta de la dieta. En cada uno de estos casos, los "pedazos" están presentes en la salsa de carne como una unidad única, por ejemplo, vendida en un recipiente.

45 Ahora se ha encontrado que el uso de una goma específica, goma gellan, reduce sustancialmente la diarrea cuando un mamífero defeca. La goma gellan puede impedir la diarrea en un mamífero, específicamente en un mamífero que tenga una tendencia a tener diarrea de cuando en cuando. La goma gellan también tiene la capacidad de reducir la diarrea en un mamífero que ya experimenta diarrea. Esta es una reducción que puede ir de una simple observación visual de la reducción a una reducción significativamente estadística, a una eliminación virtual o a un retroceso de estado de diarrea. Esto puede ocurrir a través de casi todas las etiologías que están al menos parcialmente caracterizadas por un estado de diarrea. Sin embargo, se prefiere que la etiología sea desconocida o inducida por un régimen bacteriano, vírico (ambos preferiblemente de corto plazo) o dietario.

50 La goma gellan puede administrarse al mamífero, preferiblemente a uno que necesite de tal administración, en una de muchas formas, tales como oral, rectal, y formas semejantes, aunque la forma oral es la definitivamente preferida. La goma gellan puede administrarse en una dieta húmeda, incorporada en la misma o sobre la superficie de cualquier componente de la dieta, tal como mediante pulverización o precipitación sobre la misma. Puede estar presente en la dieta nutricional *per se* o en un tentempié o en una golosina. También puede estar presente en la porción líquida de la dieta, tal como agua u otro fluido. La goma gellan puede administrarse como un sólido en forma

de polvo o como un líquido tal como un gel. Si se desea, la goma gellan puede administrarse oralmente en una forma de dosificación farmacéutica tal como una cápsula, comprimido, pastilla, jeringa, y semejantes. Dentro de la forma de dosificación, la goma gellan puede estar presente como un polvo o un líquido tal como un gel. Junto con la goma gellan pueden emplearse cualquiera de los vehículos farmacéuticos usuales tales como agua, glucosa, sacarosa y semejantes.

Con respecto a administrar a un perro o a un gato, la dosificación diaria mínima es al menos aproximadamente 0,1% en peso de la comida o al menos aproximadamente 0,05 g/kg de peso corporal, preferiblemente al menos aproximadamente 0,2% en peso, mucho más preferiblemente al menos aproximadamente 0,5% en peso o al menos aproximadamente 0,3 g/kg de peso corporal. La cantidad máxima es inferior a la que puede ocasionar efectos secundarios indeseables. En general, puede emplearse no más que aproximadamente 1,5 ó 2% en peso de la comida y no más que aproximadamente 4% en peso de la comida ó 1 ó 2 g/kg de peso corporal. La dosificación mínima para administrar a un ser humano es aproximadamente 0,05 g/kg de peso corporal o preferiblemente al menos aproximadamente 0,1 g/kg de peso corporal. La cantidad máxima es inferior a la que puede ocasionar efectos secundarios indeseables. La cantidad máxima es inferior a la que puede ocasionar efectos secundarios indeseables. En general, puede emplearse no más que aproximadamente 1 ó 2 g/kg de peso corporal o aproximadamente 4% en peso de la comida.

Mucho más interesante, cuando la causa de la diarrea parece ser un componente de la comida, el componente no necesita ser eliminado completamente o en cualquier gran extensión de la dieta para que la goma gellan sea efectiva para combatir la diarrea.

Cuando se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión "goma gellan" se refiere a un polisacárido lineal fabricado por fermentación usando el microorganismo *Sphingomonas paucimobilis* (elodea) (ATCC 31461). La preparación industrial de la goma puede llevarse a cabo inoculando *Sphingomonas paucimobilis* en un caldo de cultivo de fermentación que contenga glucosa, ácido glucurónico y ramnosa, para formar una unidad repetitiva de tetrasacárido en una relación de 2:1:1. En su forma original está muy acilado con 1,5 grupos acilo, acetilo y glicerato, por unidad repetitiva. Pueden hacerse modificaciones de los grupos acilo tanto en número como en tipo en tanto en cuanto la actividad anti-diarrea básica de la goma gellan no disminuya significativamente. Estas formas diferentes pueden obtenerse en CP Kelco con diferentes nombres comerciales que incluyen Gelrite® K9A50 y otras gomas gellan Kelco que incluyen, pero no se limitan a, Kelcogel LT®, Kelcogel F y Kelcogel LT100®. Cuando se usa a lo largo de la memoria descriptiva "gellan" se refiere a la goma natural o a la goma modificada con grupos acilo en tanto y cuanto se mantenga la actividad anti-diarrea.

Más adelante se encuentran ejemplos de la invención que indican el amplio alcance y naturaleza de la invención, en la que los números 1-5 se usan para indicar la naturaleza física de la deposición. Estos números conforman los siguientes estados físicos observados de la materia fecal.

Grado 1. Más que dos tercios de las heces en la defecación son líquidas. Las heces han perdido toda forma y aparecen como un charco o chorro.

Grado 2. Las heces sólido-líquido están en un estado intermedio entre heces blandas y líquidas. En la defecación hay cantidades aproximadamente iguales de heces blandas y líquidas.

Grado 3. Más que dos tercios de las heces en una defecación son blandas. Las heces retienen bastante forma para apilarse pero han perdido su aspecto cilíndrico firme.

Grado 4. Las heces firmes-blandas están en un estado intermedio entre los grados de firmes y blandas. En una defecación hay cantidades aproximadamente iguales de heces blandas y firmes.

Grado 5. Más que dos tercios de las heces en una defecación son firmes. Tienen una forma cilíndrica con poco aplastamiento.

Los grados 1 y 2 son inaceptables mientras que los grados 4 y 5 son los preferidos.

Ejemplo 1: Felinos

Se colocaron doce gatos domésticos adultos de pelo corto, ocho machos, cuatro hembras, con diarrea crónica, bajo dieta envasada de ensayo y testigo, las cuales fueron de composición similar excepto por la sustitución de 0,2% de Kelgum por 1% de mezcla de goma gellan (goma gellan 33%, sacarosa 33%, lactato de calcio 18%) o 0,4% de goma gellan pura. Durante el estudio, los gatos que recibían normalmente prednisona fueron destetados de ésta 5 días antes de comenzar el estudio. La composición de la dieta se muestra en la tabla 1:

Tabla 1

	Testigo	Ensayo
Nutrientes	% de la dieta	% de la dieta
Proteínas	8,24	7,94
Grasas	9,58	9,85
Fibra bruta	0,3	0,2
Humedad	72,7	72,6
Cenizas	2,05	2,11
Calcio	0,5	0,5
Magnesio	0,024	0,024
Fósforo	0,28	0,26
Potasio	0,22	0,24
Sodio	0,073	0,094
Cloruro	0,22	0,23

5 En un diseño cruzado doble, 6 gatos fueron alimentados con la dieta testigo y 6 gatos con la dieta de ensayo durante 14 días. Éste fue seguido por un período de limpieza de 14 días cuando todos fueron sometidos a dietas de limpieza similares. A continuación, los gatos fueron cambiados a la dieta testigo o a la de ensayo, según correspondiera, durante otros 14 días. Durante el estudio, las deposiciones fueron clasificadas cada día. Se usó una escala de 1-5, siendo 1 diarrea líquida acuosa y 5 deposiciones con forma y duras. Los resultados mostraron que hubo una disminución significativa en la frecuencia de las puntuaciones 1 y 2 de las deposiciones con el consumo de la dieta de ensayo (4%) en comparación con la dieta testigo (23%). Hubo un gran aumento de la frecuencia de las puntuaciones 4 y 5 (49% vs 27%) de las deposiciones en el grupo de ensayo en comparación con el grupo testigo. 10 Antes del comienzo de la dieta de ensayo, la puntuación media de las deposiciones fue 2,7. Con la dieta de ensayo, la puntuación media de las deposiciones fue 3,9.

Ejemplo 2: Respuesta de los felinos a la dosis

15 En el estudio se usaron 12 gatos con diarrea crónica, 6 gatos fueron cada uno alimentados con dietas de ensayo o dietas testigo durante 14 días. Los ensayos se repitieron con diferentes dosis a 0, 0,2, 0,3 y 0,4% de goma gellan en la fórmula. La tabla 2 muestra el porcentaje de aparición de los diferentes tipos de deposición dentro de cada dieta.

Tabla 2

Dosis de gellan (% en la fórmula)	Clasificación de la deposición				
	1	2	3	4	5
0,4	1	2	25	39	33
0,3	0	18	34,5	26	18
0,2	1	17	51	18	12
0,1	0	13	48	19	20
Testigo	13	16	47	18	1

Los resultados mostraron que la goma gellan en una concentración de 0,4% de la dieta fue capaz de prevenir la incidencia de diarrea (deposiciones 1-2) mientras que en una concentración de 0,1 a 0,3% de la dieta, la goma gellan fue capaz de reducir la incidencia de diarrea en 2 veces en comparación con el testigo.

Ejemplo 3: Caninos

- 5 Se había demostrado que perros alimentados con una fórmula de pedazos y salsa de carne de una marca de comestibles tuvieron una incidencia significativa de diarrea. Este modelo se usó para ensayar la eficacia de la goma gellan para reducir la incidencia de la diarrea en perros. En el grupo testigo, los perros fueron alimentados con la fórmula de pedazos y salsa de carne de una marca de comestibles durante 7 días. En el grupo de ensayo, los perros fueron alimentados con la misma fórmula de pedazos y salsa de carne con 0,4% de goma gellan que se añadió a la comida en forma de un gel. La clasificación de las deposiciones se obtuvo durante 7 días. El resultado de la tabla 3
- 10 mostró que añadiendo goma gellan a la dieta se prevenía la incidencia de diarrea en este modelo.

Tabla 3

	Clasificación de la deposición				
	1	2	3	4	5
Testigo	24	30	24	18	5
Testigo con 0,4%	0	0	18	48	35

Ejemplo 4: Respuesta de los caninos a la dosis

- 15 Usando una fórmula diferente de pedazos y de salsa de carne para el modelo de diarrea canina se incorporó goma gellan a la fórmula con salsa de carne en diferentes concentraciones. La salsa de carne se formuló con goma guar al 1% para las dietas testigo y de ensayo. Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 4

	Clasificación de la deposición				
	1	2	3	4	5
Testigo	18	9	16	26	31
Goma gellan al 0,045%	11	9	16	28	36
Goma gellan al 0,1%	0	10	15	21	54
Goma gellan al 0,2%	2	11	13	23	51
Goma gellan al 0,4%	0	8	9	13	70

- 20 Los resultados mostraron que la goma gellan al 0,1% fue capaz de disminuir la incidencia de diarrea hasta una tasa de incidencia del 10% en comparación con 27% en el testigo. Hubo poca a ninguna incidencia de la clasificación 1 de las deposiciones (diarrea acuosa).

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende goma gellan para usar en la prevención de la diarrea en un mamífero que tiene tendencia a tener diarrea o en la reducción de la diarrea en un mamífero que ya experimenta diarrea.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el mamífero es un ser humano.
- 5 3. La composición según la reivindicación 2, en la que la goma gellan se administra oralmente.
4. La composición según la reivindicación 3, en la que la goma gellan se administra en forma de un líquido o de un sólido.
5. La composición según la reivindicación 4, en la que la goma gellan se administra como un sólido en forma de una cápsula, comprimido o pastilla.
- 10 6. La composición según la reivindicación 4, en la que la goma gellan se administra como un gel.
7. La composición según la reivindicación 3, en la que la goma gellan se administra en la dieta de un ser humano.
8. La composición según la reivindicación 7, en la que la goma gellan se incorpora dentro de la dieta o está presente sobre la superficie de un componente de la dieta.
- 15 9. La composición según la reivindicación 3, en la que la goma gellan se administra en una tasa de aproximadamente 0,05 g/kg de peso corporal a aproximadamente 2 g/kg de peso corporal.
10. La composición según la reivindicación 1, en la que el mamífero es un perro o un gato.
11. La composición según la reivindicación 10, en la que la goma gellan se administra oralmente.
12. La composición según la reivindicación 11, en la que la goma gellan se administra en forma de un líquido o de un sólido.
- 20 13. La composición según la reivindicación 12, en la que la goma gellan se administra como un sólido en forma de una cápsula, comprimido o pastilla.
14. La composición según la reivindicación 12, en la que la goma gellan se administra como un gel.
15. La composición según la reivindicación 11, en la que la goma gellan se administra en la dieta de un perro o de un gato.
- 25 16. La composición según la reivindicación 15, en la que la goma gellan se incorpora dentro de la dieta o está presente sobre la superficie de un componente de la dieta.
17. La composición según la reivindicación 11, en la que la goma gellan se administra en una tasa de aproximadamente 0,05 g/kg de peso corporal a aproximadamente 2 g/kg de peso corporal.
- 30 18. Una composición según cualquier reivindicación precedente, la cual es una forma farmacéutica de dosificación unitaria adecuada para la administración oral a un mamífero, que comprende una dosificación diaria o una porción de una dosificación diaria de goma gellan suficiente para prevenir la diarrea en un mamífero que tenga tendencia a tener diarrea, o para reducir la diarrea en un mamífero, en asociación con un vehículo farmacéutico.
- 35 19. Una composición según cualquier reivindicación precedente la cual es una composición alimentaria adecuada para ser ingerida por un perro o un gato y que al menos tiene un componente alimentario y una cantidad de goma gellan que previene o reduce la diarrea.
20. La composición según la reivindicación 19, en la que la comida se selecciona de una dieta diaria suficiente para reunir las necesidades nutricionales de un perro o de un gato, o de una golosina o un tentempié.
21. La composición según la reivindicación 20, en la que la goma gellan está sobre la superficie de un componente de la composición.
- 40 22. La composición según la reivindicación 19, en la que la goma gellan está en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4% en peso de la composición.
23. La composición según la reivindicación 2, mediante la cual la goma gellan se administra a un ser humano que necesita los efectos anti-diarrea de la goma gellan.
- 45 24. La composición según la reivindicación 10, mediante la cual la goma gellan se administra a un perro o a un gato que necesita los efectos anti-diarrea de la goma gellan.