

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 335**

51 Int. Cl.:

A23J 1/06 (2006.01)

A23K 1/04 (2006.01)

A23K 1/18 (2006.01)

A61K 35/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2011** **E 11195701 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2606741**

54 Título: **Composición enriquecida en glucoproteínas como aditivo alimenticio y de alimento para animales y/o como agente terapéutico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2014

73 Titular/es:
FOODIP SARL (100.0%)
6, Rue Jean-Pierre Brasseur
1258 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:
DE BUYSER, DIRK y
HEENS, BENOIT

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 470 335 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

Composición enriquecida en glucoproteínas como aditivo alimenticio y de alimento para animales y/o como agente terapéutico

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones enriquecidas en glucoproteínas y a su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, más en particular enfermedades gastrointestinales. La presente invención se refiere adicionalmente al uso de una composición enriquecida en glucoproteínas como aditivo alimenticio y de alimento para animales.

Antecedentes

- 10 Uno de los problemas para niños de corta edad y animales jóvenes tales como lechones, terneros, cachorros, gatitos, etc., es la aparición de diarrea, especialmente cuando ha finalizado el destete.

Por ejemplo, después del destete, las enfermedades entéricas del lechón son una de las causas más comunes de morbilidad. Las enfermedades entéricas en ganado y ganadería intensiva producen enormes pérdidas económicas a través de rendimientos de crecimiento reducido. La reducción de la diarrea después del destete es uno de los principales desafíos para la industria porcina. En la práctica comercial, se ha recomendado el uso de diferentes aditivos como una manera de ayudar al lechón durante esta fase. La integridad de la barrera intestinal es fundamental para el funcionamiento apropiado de las células epiteliales y para prevenir la entrada de bacterias patógenas. Varios estudios confirmaron que la permeabilidad intestinal aumenta con la diarrea.

La diarrea de animales jóvenes y niños de corta edad se produce principalmente por organismos patógenos. Para producir diarrea, los organismos patógenos (por ejemplo bacterias como *Escherichia Coli* enterotoxigénica (ETEC), virus (por ejemplo parvovirus) o parásitos (por ejemplo Giardia) deben adherirse a los receptores intestinales del intestino. En la bibliografía se ha descrito ampliamente el uso de plasma sanguíneo como aditivo de alimento para animales para la prevención de la diarrea producida por *E. coli* así como los efectos de inmunoglobulinas y plasma animal secados por pulverización en el rendimiento de cerdos y terneros destetados prematuramente. La acción del plasma en alimento para animales se explica normalmente por la presencia de inmunoglobulinas, que actúan como anticuerpo-antígeno sobre organismos patógenos. Las inmunoglobulinas comprenden normalmente subunidades de cadenas ligeras y pesadas unidas mediante puentes SS. Estas glucoproteínas tienen un alto peso molecular en SDS-PAGE en condiciones no reductoras pero se dividen en condiciones de reducción hasta restos de bajo peso molecular en una SDS-PAGE en condiciones reductoras. El análisis de SDS-PAGE en condiciones no reductoras y en condiciones reductoras puede obtener una distinción clara entre las inmunoglobulinas y las glucoproteínas que consisten en subunidades de glucoproteínas unidas mediante enlace SS no intermolecular.

La solicitud PCT WO 03/030918 se refiere a un producto farmacéutico o suplemento alimenticio que contiene una preparación a partir de plasma sanguíneo como componente activo en que la preparación contiene una cantidad mayor del sistema del complemento y/o anticuerpos (inmunoglobulinas) que la normalmente presente. El sistema del complemento (SC) es un grupo de glucoproteínas que puede interactuar en condiciones específicas, conduciendo a una respuesta inmunitaria potenciada. El SC comprende proteínas que están implicadas en la activación de células inmunitarias, por lo que actúa directamente sobre el sistema inmunitario. Las composiciones según el documento WO 03/030918 requieren la eliminación de fibrinógeno con el fin de evitar la interferencia cuando se preparan productos líquidos a partir de la composición, por lo que requieren etapas de preparación adicionales con el fin de eliminar el fibrinógeno. Las composiciones según el documento WO 03/030918 también son particularmente sensibles al calor, por lo que se excluye cualquier tipo de tratamiento térmico, algo no evidente cuando se proporcionan suplementos alimenticios o productos farmacéuticos en los que la esterilidad es una necesidad.

Los fármacos antimicrobianos se usan en piensos no sólo para uso terapéutico. Sin embargo, el uso indebido y el uso en exceso de antibióticos han favorecido el crecimiento de organismos resistentes, conduciendo a problemas de control de enfermedades. Por tanto, existe la necesidad de agentes que tengan efectos similares a los de los antibióticos pero que no impliquen el riesgo de resistencia.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en la observación de que pueden usarse ventajosamente composiciones enriquecidas en glucoproteínas para reducir la incidencia y la gravedad de enfermedades entéricas.

50 En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición enriquecida en glucoproteínas que comprende una concentración de glucoproteínas al menos el 10% superior en comparación con la fuente de glucoproteínas natural en la que la fracción de glucoproteína enriquecida consiste esencialmente en subunidades de glucoproteínas unidas mediante enlace SS no intermolecular tal como se mide mediante SDS-PAGE en condiciones reductoras y no reductoras. Más particularmente, dicha composición enriquecida en glucoproteínas se prepara a partir de plasma sanguíneo humano, plasma sanguíneo porcino, plasma sanguíneo bovino, plasma sanguíneo equino, plasma sanguíneo ovino o plasma sanguíneo aviar.

En una realización particular, la presente invención se refiere a una composición enriquecida en glucoproteínas según la presente invención en la que dicha composición enriquecida en glucoproteínas se prepara a partir de huevos, suero lácteo u otras fuentes naturales que contienen glucoproteínas. Más particularmente, dicha composición enriquecida en glucoproteínas se caracteriza además por comprender una concentración de albúmina al menos el 10% inferior en comparación con la fuente de glucoproteínas natural.

En una realización particular adicional, dicha composición enriquecida en glucoproteínas según la presente invención se prepara a partir de plasma sanguíneo no inmunizado.

Según otra realización, la presente invención se refiere a un suplemento alimenticio o de alimento para animales en forma sólida o líquida, caracterizado porque dicho suplemento alimenticio o de alimento para animales comprende una composición enriquecida en glucoproteínas según la presente invención. Más particularmente, dicho suplemento alimenticio o de alimento para animales comprende además un pienso seleccionado del grupo que consiste en uno o más de maíz, sorgo, carne, cebada, trigo, harina de soja, cacahuete, colza, suero lácteo, productos lácteos, harina de sangre, harina de huesos, harina de pescado, grasas y aceites, aminoácidos, vitaminas y minerales, para formar una ración.

Según aún otra realización, la presente invención se refiere a una composición enriquecida en glucoproteínas o un suplemento alimenticio o de alimento para animales según la presente invención para su uso como medicamento, más particularmente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de transmisión alimentaria de mamíferos jóvenes, más particularmente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad gastrointestinal, más particularmente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad entérica y más particularmente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diarrea y más preferiblemente de la diarrea después del destete.

Según aún otra realización, la presente invención se refiere al uso de una composición enriquecida en glucoproteínas o de un suplemento alimenticio o de alimento para animales según la presente invención como suplemento dietético.

Breve descripción de las figuras

La presente invención se ilustrará mediante las siguientes figuras que se proponen sólo para fines ilustrativos y la invención no debe considerarse en modo alguno limitada a las mismas.

La figura 1 representa una separación en gel de SDS-PAGE en circunstancias reductoras.

La figura 2 representa una separación en gel de SDS-PAGE en circunstancias no reductoras.

La figura 3 representa una separación en gel de SDS-PAGE en condiciones reductoras en la que se aumenta la fracción de glucoproteína distinta de inmunoglobulina.

La figura 4 representa una separación en gel de SDS-PAGE en condiciones reductoras en la que se aumenta la fracción de glucoproteína distinta de inmunoglobulina.

La figura 5 es un diagrama que ilustra la eficacia de las composiciones enriquecidas en glucoproteínas según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen tanto los referentes singulares como los plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

Los términos “que comprende”, “comprende” y “está compuesto por” tal como se usan en el presente documento son sinónimos de “que incluye”, “incluye” o “que contiene”, “contiene”, y son inclusivos o abiertos y no excluyen miembros, elementos ni etapas de método adicionales, no enumerados. No obstante, cuando el término que comprende se usa para referirse a la presencia de varios elementos o etapas, esto pretende incluir también realizaciones que se caracterizan porque consisten sólo en los elementos y etapas enumerados.

La enumeración de intervalos numéricos por extremos incluye todos los números y fracciones subsumidos dentro de los intervalos respectivos, así como los extremos enumerados.

El término “aproximadamente” tal como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similares, pretende abarcar variaciones de y desde el valor especificado, en particular variaciones de +/- el 10% o menos, preferiblemente +/- el 5% o menos, más preferiblemente +/- el 1% o menos y todavía más preferiblemente +/- el 0,1% o menos de y desde el valor especificado, en la medida en que resulte apropiado realizar tales variaciones en la invención dada a conocer. Debe entenderse que el valor al que se refiere el modificador “aproximadamente” también se da a conocer por sí mismo específica y preferiblemente.

Todos los documentos citados en la presente memoria descriptiva se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad.

A menos que se especifique otra cosa, todos los términos usados en dar a conocer la invención, que incluyen términos técnicos y científicos, tienen el significado tal como entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Mediante orientación adicional, pueden incluirse las definiciones de términos para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención.

La presente invención se basa en la observación de que pueden usarse ventajosamente composiciones enriquecidas en glucoproteínas para reducir la incidencia y la gravedad de enfermedades entéricas.

Aunque se ha descrito ampliamente en la bibliografía el uso del plasma sanguíneo como aditivo de alimento para animales para la prevención de la diarrea producida por *E. coli*, es difícil identificar el mecanismo exacto y los principios activos en el plasma sanguíneo. Aunque se ha creído generalmente que el principio activo en el plasma sanguíneo son las inmunoglobulinas, los inventores ahora han descubierto sorprendentemente que las composiciones enriquecidas en glucoproteínas en las que está enriquecida la fracción de glucoproteína distinta de inmunoglobulina proporciona resultados sorprendentemente buenos y efectos positivos significativos en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades entéricas. El tratamiento *in vivo* de animales con las composiciones enriquecidas en glucoproteínas según la presente invención mostró un efecto positivo en la puntuación fecal en la fase subaguda de la diarrea.

Mientras que las composiciones de plasma sanguíneo típicas según la técnica anterior se dirigían específicamente a proporcionar una influencia sobre el sistema inmunitario, las composiciones enriquecidas en glucoproteínas según la presente invención interaccionan directamente con los organismos patógenos y no con el sistema inmunitario. Más particularmente, se ha descubierto que la composición enriquecida en glucoproteínas según la presente invención es particularmente útil y activa contra la adherencia de organismos patógenos al intestino. Estos organismos patógenos incluyen pero no se limitan a bacterias tales como *E. coli*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Shigella*, etc., virus tales como norovirus, rotavirus, adenovirus, astrovirus, parvovirus, citomegalovirus, etc. y parásitos tales como *Giardia*, *Entamoeba*, *Cryptosporidium*, etc.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a composiciones enriquecidas en glucoproteínas que comprenden una concentración de glucoproteínas al menos el 10% superior en comparación con la fuente de glucoproteínas natural en la que la fracción de glucoproteína enriquecida consiste esencialmente en subunidades de glucoproteínas unidas mediante enlace SS no intermolecular tal como se mide mediante SDS-PAGE en condiciones reductoras y no reductoras. Más preferiblemente, dichas composiciones enriquecidas en glucoproteínas comprenden una concentración de glucoproteínas de al menos el 15%, al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90% o al menos el 100% superior en comparación con la fuente de glucoproteínas natural, en la que la fracción de glucoproteína enriquecida consiste esencialmente en subunidades de glucoproteínas unidas mediante enlace SS no intermolecular, por lo que se excluye la fracción de inmunoglobulina de las glucoproteínas. Por consiguiente, la composición enriquecida en glucoproteínas de la presente invención proporciona una fracción de glucoproteína distinta de inmunoglobulina enriquecida en comparación con la fracción de glucoproteína distinta de inmunoglobulina de la fuente de glucoproteínas natural.

Mientras que el término "composición enriquecida en glucoproteínas" generalmente se refiere a la composición como un todo, obteniéndose la composición a partir de por ejemplo un producto de plasma sanguíneo, el término "fracción de glucoproteína enriquecida" está relacionado específicamente con una fracción de la composición enriquecida en glucoproteínas que está enriquecida específicamente. En las composiciones según la presente invención, está enriquecida especialmente la fracción de glucoproteína que no contiene inmunoglobulinas.

La fracción de glucoproteína distinta de inmunoglobulina o fracción de glucoproteína que consiste esencialmente en subunidades de glucoproteínas unidas mediante enlace SS no intermolecular puede medirse usando técnicas bioquímicas comunes tal como por ejemplo realizando una separación de la fracción de proteína según su movilidad electroforética en SDS-PAGE. Una comparación de la separación en un gel de SDS-PAGE en circunstancias no reductoras y reductoras proporciona una medición de la fracción de glucoproteína que consiste en subunidades de glucoproteínas unidas mediante enlace SS no intermolecular como la separación en gel de SDS-PAGE en circunstancias reductoras (por ejemplo haciendo hervir brevemente la fracción de proteína o realizando la separación en presencia de un agente reductor, tal como ditiotreitól (DTT) o 2-mercaptoetanol (betamercaptoetanol/BME) en la que las proteínas se desnaturalizan mediante la reducción de enlaces disulfuro.

La figura 1 muestra un ejemplo de una separación en gel de SDS-PAGE de este tipo (marcador en la banda 4) en circunstancias reductoras en la que se compara plasma porcino (bandas 1A y 1B) con la composición enriquecida en glucoproteínas distintas de inmunoglobulinas (bandas 2A y 2B) y con la composición con glucoproteínas distintas de inmunoglobulinas disminuidas (bandas 3A y 3B). La figura 2 proporciona las mismas composiciones en una separación en gel de SDS-PAGE en circunstancias no reductoras que muestra la clara diferencia entre la fracción de glucoproteína total (en condiciones no reductoras) y la glucoproteína distinta de inmunoglobulina (en condiciones reductoras).

En una realización particular de la presente invención, la composición enriquecida en glucoproteínas se prepara a partir de plasma sanguíneo humano, plasma sanguíneo porcino, plasma sanguíneo bovino, plasma sanguíneo equino, plasma sanguíneo ovino, plasma sanguíneo aviar o cualquier otra fuente de plasma sanguíneo normalmente usada.

- 5 En realizaciones particulares, dicha composición enriquecida en glucoproteínas representa al menos el 30% del producto de plasma sanguíneo. Más particularmente, dicha composición enriquecida en glucoproteínas representa al menos el 35%, el 40%, el 45% o el 50% del producto de plasma sanguíneo.

En una realización particular adicional de la presente invención, dicha composición enriquecida en glucoproteínas se prepara a partir de huevos, suero lácteo u otras fuentes naturales que contienen glucoproteínas.

- 10 En una realización particular de la presente invención, dicha composición enriquecida en glucoproteínas se caracteriza además por comprender una concentración de albúmina al menos el 10% inferior en comparación con la fuente de glucoproteínas natural.

- 15 En una realización particular adicional de la presente invención, dicha composición enriquecida en glucoproteínas comprende además una fracción de inmunoglobulina, en la que dicha fracción de inmunoglobulina se inactiva preferiblemente al menos parcialmente o en su totalidad a través de técnicas de inactivación comúnmente usadas tales como inactivación térmica, inactivación enzimática o cualquier otro tipo de técnicas de inactivación comúnmente usadas tales como por ejemplo pero sin limitarse a irradiación u otros tratamientos químicos.

- 20 En una realización particular de la presente invención, dicha composición enriquecida en glucoproteínas se prepara a partir de plasma sanguíneo no inmunizado. Puesto que la fracción enriquecida de la composición enriquecida en glucoproteínas no contiene preferiblemente ninguna glucoproteína inmunoglobulina, no se requiere que los animales de los que se usa el plasma sanguíneo se inmunicen antes de la obtención del plasma sanguíneo, proporcionando de ese modo un método que es completamente natural y no incluye etapas de inmunización.

- 25 Cuando se usa en animales o seres humanos, la composición enriquecida en glucoproteínas de la invención puede administrarse fácilmente mezclándola directamente en el pienso o por separado del alimento para animales como suplemento en un portador comestible que va a mezclarse más tarde con el alimento para animales.

- 30 Por tanto, la presente invención se refiere además a suplementos alimenticios en forma sólida o líquida, caracterizados porque dicho suplemento alimenticio comprende una composición enriquecida en glucoproteínas según la presente invención. Los inventores han observado adicionalmente que, si se administra por separado del pienso o forraje, la composición enriquecida en glucoproteínas según la presente invención puede prepararse combinándola con portadores comestibles aceptables no tóxicos para producir formulaciones de o bien liberación inmediata o bien liberación lenta, tal como se conoce bien en la técnica. Tales portadores comestibles pueden ser o bien sólidos o bien líquidos tales como, por ejemplo, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, copos de soja, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo y propilenglicol (y pueden usarse como suplemento o aderezo en el alimento para animales). Las formas farmacéuticas también pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, potenciadores de disolución, etc. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

- 40 En una realización particular, el suplemento alimenticio según la presente invención comprende además un pienso seleccionado del grupo que consiste en uno o más de maíz, sorgo, carne, cebada, trigo, harina de soja, cacahuete, colza, suero lácteo, productos lácteos, harina de sangre, harina de huesos, harina de pescado, grasas y aceites, aminoácidos, vitaminas y minerales, para formar un ración.

La composición enriquecida en glucoproteínas y los suplementos alimenticios según la presente invención se administran preferiblemente por vía oral, preferiblemente a animales jóvenes (tales como, pero sin limitarse a lechones, terneros, cachorros, gatitos, etc.) y a niños.

- 45 La presente invención contempla además el uso de la composición enriquecida en glucoproteínas según la presente invención como aditivo de alimento para animales y alimenticio. Tal como se usa en el presente documento, el término "alimento" abarca alimento para consumo humano. Tal como se usa en el presente documento, el término "alimento para animales" abarca alimento para consumo animal. Tal como se usa en el presente documento, el término "aditivo alimenticio y de alimento para animales" se refiere a un ingrediente, aditivo, componente o suplemento adecuado para la incorporación en alimento destinado a seres humanos o pienso.

- 50 Por tanto, un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la composición enriquecida en glucoproteínas según la presente invención como aditivo alimenticio o de alimento para animales y aditivos de alimentos para animales o alimenticios que comprenden la composición enriquecida en glucoproteínas según la invención. En particular, la composición enriquecida en glucoproteínas se contempla como aditivo alimenticio o de alimento para animales para sujetos propensos a padecer una enfermedad gastrointestinal, tales como sujetos después del destete. Por ejemplo, la composición enriquecida en glucoproteínas puede ser útil como aditivo alimenticio o de alimento para animales en lechones destetados.

El contenido en agente activo de un sustento con el que se alimenta a los animales como complemento del forraje, puede ser 2-20 veces los valores contemplados para alimento para animales o forraje. El agente activo de una premezcla debe aumentarse según su razón de mezclado con el forraje o sustento; el contenido en agente activo de una premezcla puede ser por ejemplo 10-100 veces los valores contemplados para alimento para animales o forraje, más preferiblemente una premezcla puede ser 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ó 100 veces los valores contemplados para alimento para animales o forraje.

Los ejemplos de materiales de alimento para animales adecuados según la invención, incluyen pero no se limitan a salvados, tales como salvado de trigo, salvado de arroz, salvado de cebada y salvado de mijo; subproductos de la elaboración de alimentos, tales como residuo de la cuajada de soja, pulpa de almidón, harina de copra, torta de sake, torta de salsa de soja, granos de cerveza, residuo de destilación de boniato y pulpa de zumo de frutas y verduras; cereales, tales como maíz, arroz, trigo, cebada y avena; harinas de semillas oleaginosas, tales como harina de soja, harina de colza, harina de semilla de algodón, harina de linaza, harina de sésamo y harina de girasol; alimentos para animales de origen animal, tales como harina de pescado, caseína, leche desnatada seca, suero lácteo seco, harina de carne y huesos, harina de carne, harina de plumas y harina de sangre; harinas de hojas, tales como harina de alfalfa; y similares.

En el contexto de la presente invención, se proporcionan composiciones veterinarias que comprenden, como principio activo la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención.

El término "composición veterinaria" abarca el intervalo total de composiciones para administración interna y alimentos para animales y bebidas que pueden consumirse por animales. Las formas farmacéuticas veterinarias típicas para administración interna son formas farmacéuticas que pueden administrarse por vía oral, tales como pastas, disoluciones, comprimidos, etc. Sin embargo, también se contemplan composiciones inyectables. Las composiciones de la presente invención también pueden ser forrajes medicinales, alimentos para animales, nutrimentos, premezclas, aguas potables y aditivos para agua potable. Normalmente, para la mezcla en el alimento para animales, la composición se proporciona como un polvo y para la mezcla en agua potable la composición se proporciona como un fluido.

La presente invención se refiere además a la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención para su uso como medicamento, y más particularmente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de transmisión alimentaria de mamíferos jóvenes. La presente invención se refiere además al uso de la composición enriquecida en glucoproteínas o de los suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención en la fabricación de un medicamento.

En particular, la presente invención se refiere a la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad gastrointestinal y más particularmente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad entérica, preferiblemente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diarrea, y más preferiblemente de la diarrea después del destete. La presente invención se refiere además al uso de la composición enriquecida en glucoproteínas o de los suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad gastrointestinal y más particularmente el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad entérica, preferiblemente el tratamiento y/o la prevención de la diarrea, y más preferiblemente de la diarrea después del destete.

La presente invención por tanto también se refiere a métodos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades gastrointestinales o enfermedades de transmisión alimentaria de mamíferos jóvenes mediante la administración de la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención.

El término "enfermedad gastrointestinal", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad del tracto digestivo tal como enfermedades del esófago, estómago, primera, segunda y tercera parte del duodeno, yeyuno, íleon, complejo ileocecal, intestino grueso, colon sigmoide y recto. Las enfermedades gastrointestinales, en particular las enfermedades gastrointestinales caracterizadas por diarrea, pueden estar asociadas con varios agentes causantes. Los agentes causantes pueden ser, pero sin limitarse a bacterias, virus, factores de estrés, nutrición, etc. Las principales bacterias que producen enfermedades gastrointestinales son *Escherichia coli* (*E. coli*) y miembros de los géneros *Clostridium*, *Lawsonia* y *Brachyspira*. Los principales virus que producen enfermedades gastrointestinales son rotavirus, coronavirus y virus de la gastroenteritis transmisible. Además de infección por bacterias y virus, las enfermedades gastrointestinales pueden producirse por numerosos cambios, tales como estrés, que puede asociarse a la ingestión irregular de alimento para animales, a la estructura del alimento para animales, a la higiene del animal y a las condiciones del alojamiento y al espacio inadecuado para el dispositivo de alimentación en el recinto. La enfermedad gastrointestinal también puede producirse por destete (prematureo). En efecto, se ha observado que en el cuerpo destetado prematuramente tienen lugar varios cambios tales como alteraciones morfológicas y funcionales del intestino delgado, cambios en la colonización intestinal con predominio de *E. coli* y debilitamiento del sistema inmunitario. Factores de estrés no infecciosos que están implicados en el

desarrollo de la enfermedad gastrointestinal, por ejemplo en lechones, pueden ser pero sin limitarse a, la edad de los lechones cuando se destetan de su madre y el cambio súbito de alimentación con respecto a la leche de cerda que le proporciona a los lechones inmunoglobulinas.

Por tanto, en realizaciones particulares de la invención, la enfermedad gastrointestinal es una enfermedad entérica. El término "enfermedad entérica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad relacionada o asociada con el intestino. La enfermedad gastrointestinal o entérica puede caracterizarse por diarrea. El término "diarrea", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un estado que presenta tres o más defecaciones o deposiciones sueltas o líquidas al día.

El término "destete" tal como se usa en el presente documento se refiere a la introducción en un lactante de lo que será su dieta de adulto y la retirada del suministro de la leche de su madre o sustituto embotellado. Se considera que el lactante está "destetado" una vez que ya no recibe ninguna leche materna o sustituto embotellado. En realizaciones particulares, se contempla la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad gastrointestinal en animales destetados, más particularmente animales de granja destetados, tales como lechones destetados.

Los inventores descubrieron a través de experimentos que la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención mostraba un efecto positivo en el tratamiento de la enfermedad gastrointestinal. En particular, los inventores descubrieron que la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención mostraba un efecto positivo en el tratamiento de la diarrea.

Por consiguiente, se contempla que la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención es útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad gastrointestinal, más particularmente de una enfermedad entérica, y lo más particularmente de una enfermedad gastrointestinal y/o una enfermedad entérica caracterizada por diarrea, en un sujeto que lo necesita. Se contempla además la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diarrea.

Se contempla que la presente invención sea de interés para todos los mamíferos, incluyendo los seres humanos. El término "sujeto" tal como se usa en el presente documento indica por tanto normalmente animales, más particularmente mamíferos tales como seres humanos y otros primates, incluyendo primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado vacuno, ovejas, cerdos, cabras y caballos; mamíferos domésticos tales como perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores tales como ratones, ratas, cobayas y similares. En realizaciones particulares, el sujeto es un animal de granja tal como una vaca, oveja, cerdo, cabra o caballo. En realizaciones particulares adicionales, la invención es de interés particular para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad gastrointestinal en ganado vacuno, ovejas y cerdos. Lo más particularmente, se contempla que la invención sea útil en animales de granja no rumiantes. En realizaciones particulares, el sujeto es un cerdo.

La concentración de la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención en una composición veterinaria según la invención depende de diferentes factores, entre otros del fin que va a alcanzarse (prevención o terapia), de la gravedad de la enfermedad ya establecida y del tipo de la composición correspondiente.

En realizaciones particulares, la invención proporciona composiciones veterinarias que comprenden la composición enriquecida en glucoproteínas o suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención y un excipiente tal como un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse de excipientes conocidos tales como, pero sin limitarse a agua, carboximetilcelulosa, propilenglicol, polietilenglicol y aceite tal como por ejemplo aceite de maíz para disoluciones o carbonato de sodio, polvo de suero lácteo para formulaciones en polvo.

En realizaciones particulares, las composiciones de la presente invención comprenden la composición enriquecida en glucoproteínas o los suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención como el principal o único principio activo.

La presente invención también se refiere al uso de la composición enriquecida en glucoproteínas o de los suplementos alimenticios o de alimento para animales según la presente invención como suplemento dietético. La presente invención también se refiere a un método para la fabricación de una composición enriquecida en glucoproteínas o de un suplemento alimenticio según la presente invención, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar una composición de plasma sanguíneo o composición que contiene glucoproteínas naturales; y

(b) enriquecer dicho plasma sanguíneo o composición que contiene glucoproteínas naturales de modo que la concentración de glucoproteínas en la composición enriquecida en glucoproteínas es el 10% superior en comparación con el plasma sanguíneo o la composición que contiene glucoproteínas naturales.

El enriquecimiento de dicho plasma sanguíneo o composición que contiene glucoproteínas naturales puede realizarse usando diferentes métodos que incluyen métodos genéricos y no genéricos, tales como, pero sin limitarse a, diferentes tipos de métodos de precipitación, métodos de adsorción, métodos de cromatografía y/o métodos de separación por filtración.

- 5 La presente invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes, ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Producción de composiciones enriquecidas en glucoproteínas

- 10 Se prepararon composiciones enriquecidas en glucoproteínas según realizaciones particulares de la presente invención usando técnicas cromatográficas. La figura 3 muestra en la banda número 2 la composición enriquecida en la que se aumentó la fracción de glucoproteína distinta de inmunoglobulina con el 15% en comparación con la fracción de plasma no enriquecida en la banda 1. La figura 4 muestra en las bandas número 2A y 2B la composición enriquecida en la que se aumentó la fracción de glucoproteína distinta de inmunoglobulina con el 26% y el 30% respectivamente en comparación con la fracción de plasma no enriquecida en la banda 1.

Se realizaron los cálculos del grado de enriquecimiento usando cálculos comunes y el software de BioSciTec.

- 15 Ejemplo 2: Efectos de las composiciones enriquecidas en glucoproteínas

- 20 Se suministraron las composiciones enriquecidas en glucoproteínas según la presente invención a cerdos destetados prematuramente en un modelo *in vivo*, en el que se expuso a los lechones a *Escherichia Coli* enterotoxigénica. La figura 5 ilustra los resultados de estas pruebas. Los cerdos destetados prematuramente que se alimentaron con la composición enriquecida en glucoproteínas no mostraron mortalidad y mostraron una reducción significativa de la diarrea después del destete.

REIVINDICACIONES

1. Composición enriquecida en glucoproteínas que comprende una concentración de glucoproteínas al menos el 10% superior en comparación con la fuente de glucoproteínas natural en la que la fracción de glucoproteína enriquecida consiste esencialmente en subunidades de glucoproteínas unidas mediante enlace SS no intermolecular tal como se mide mediante SDS-PAGE en condiciones reductoras y no reductoras.
2. Composición enriquecida en glucoproteínas según la reivindicación 1, en la que dicha composición enriquecida en glucoproteínas se prepara a partir de plasma sanguíneo humano, plasma sanguíneo porcino, plasma sanguíneo bovino, plasma sanguíneo equino, plasma sanguíneo ovino o plasma sanguíneo aviar.
3. Composición enriquecida en glucoproteínas según la reivindicación 1, en la que dicha composición enriquecida en glucoproteínas se prepara a partir de huevos, suero lácteo u otras fuentes naturales que contienen glucoproteínas.
4. Composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición enriquecida en glucoproteínas se caracteriza además por comprender una concentración de albúmina al menos el 10% inferior en comparación con la fuente de glucoproteínas natural.
5. Composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición enriquecida en glucoproteínas se prepara a partir de plasma sanguíneo no inmunizado.
6. Suplemento alimenticio o de alimento para animales en forma sólida o líquida, caracterizado porque dicho suplemento alimenticio o alimento para animales comprende una composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Suplemento alimenticio o de alimento para animales según la reivindicación 6, que comprende además un pienso seleccionado del grupo que consiste en uno o más de maíz, sorgo, carne, cebada, trigo, harina de soja, cacahuete, colza, suero lácteo, productos lácteos, harina de sangre, harina de huesos, harina de pescado, grasas y aceites, aminoácidos, vitaminas y minerales, para formar una ración.
8. Composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o suplemento alimenticio o de alimento para animales según las reivindicaciones 6 ó 7, para su uso como medicamento.
9. Composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o suplemento alimenticio según las reivindicaciones 6 ó 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de transmisión alimentaria de mamíferos jóvenes.
10. Composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o suplemento alimenticio según las reivindicaciones 6 ó 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad gastrointestinal.
11. Composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o suplemento alimenticio según las reivindicaciones 6 ó 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad entérica.
12. Composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o suplemento alimenticio según las reivindicaciones 6 ó 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diarrea y más preferiblemente de la diarrea después del destete.
13. Uso de la composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o suplemento alimenticio según las reivindicaciones 6 ó 7 como suplemento dietético.
14. Método para la fabricación de una composición enriquecida en glucoproteínas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de un suplemento alimenticio según las reivindicaciones 6 ó 7, que comprende las etapas de:
 - (a) proporcionar una composición de plasma sanguíneo o composición que contiene glucoproteínas naturales; y
 - (b) enriquecer dicho plasma sanguíneo o composición que contiene glucoproteínas naturales de modo que la concentración de glucoproteínas en la composición enriquecida en glucoproteínas es un 10% superior en comparación con el plasma sanguíneo o la composición que contiene glucoproteínas naturales.

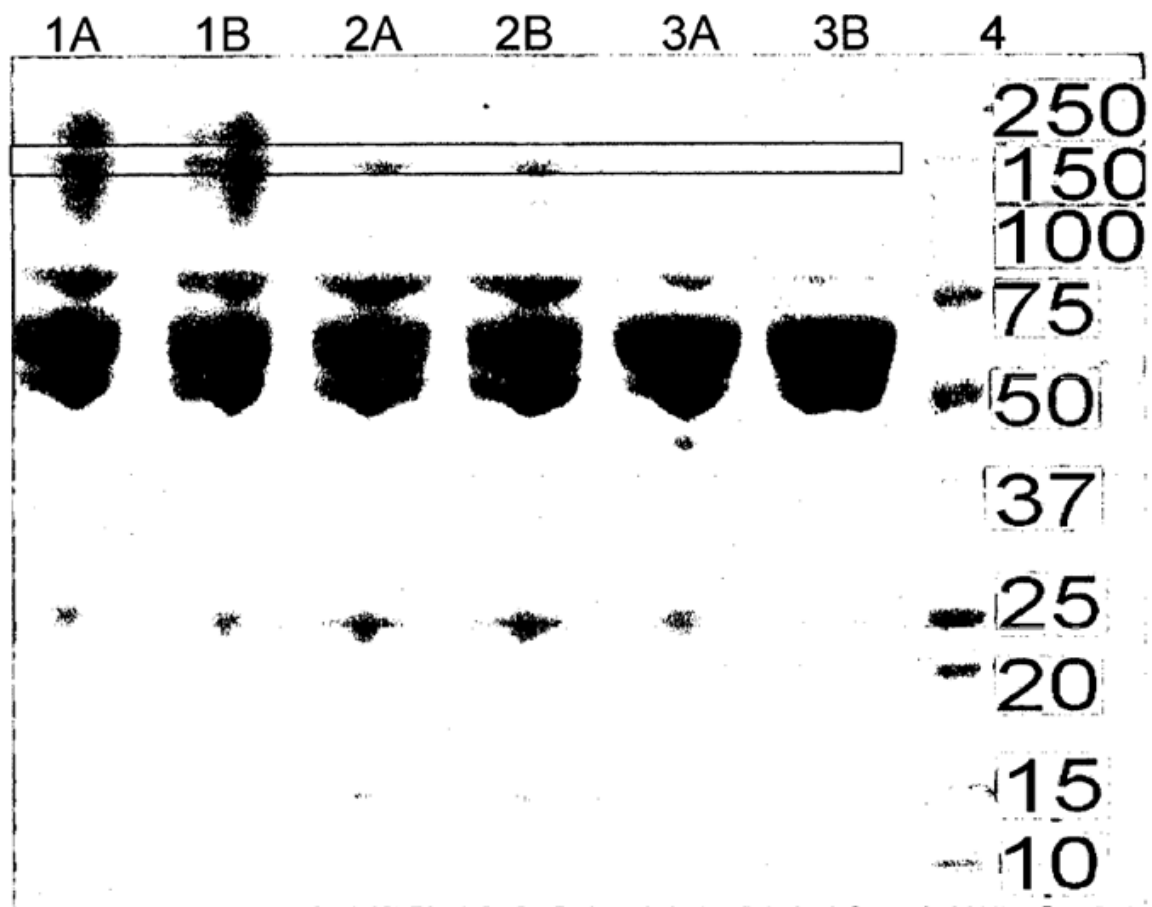


Figura 1

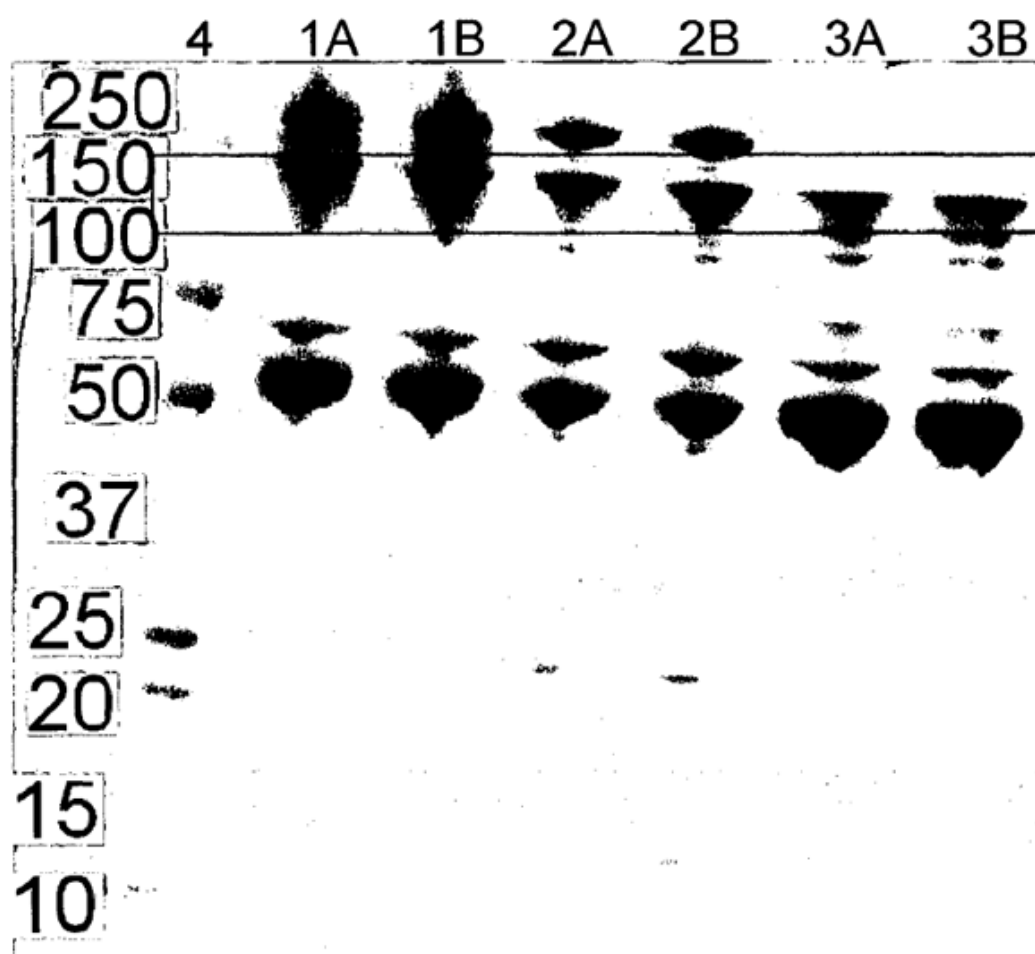


Figura 2

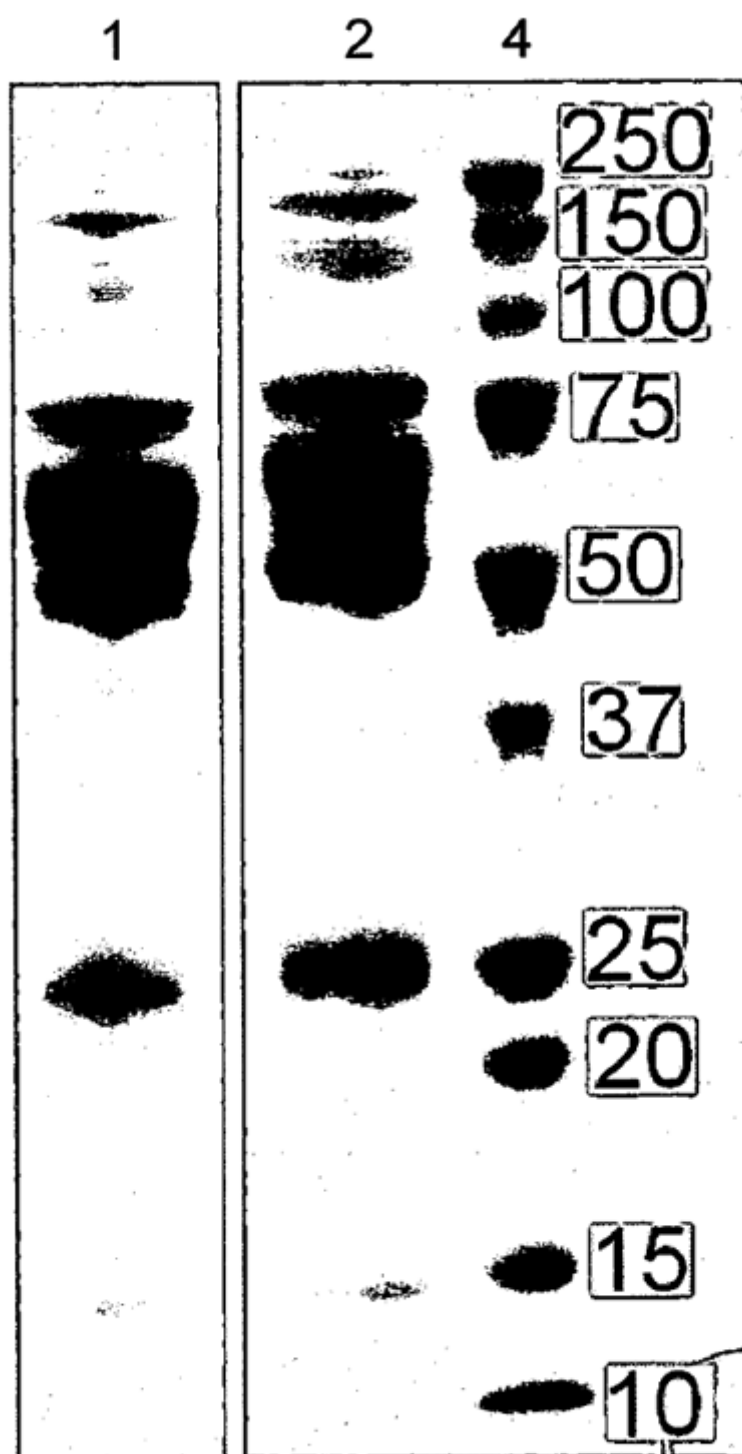


Figura 3

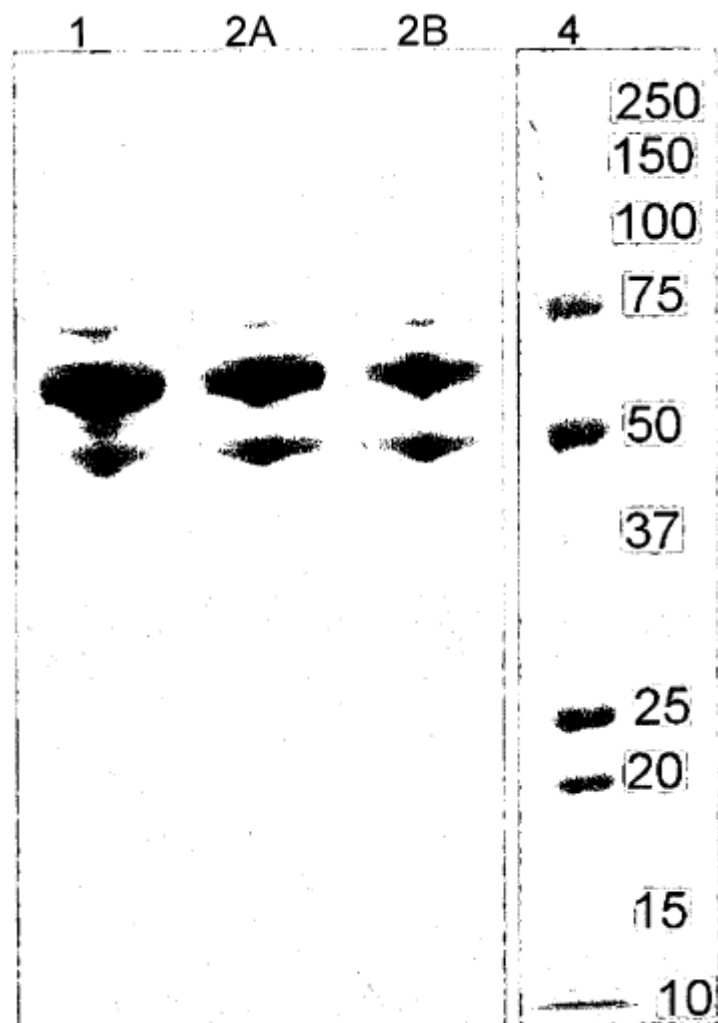


Figura 4

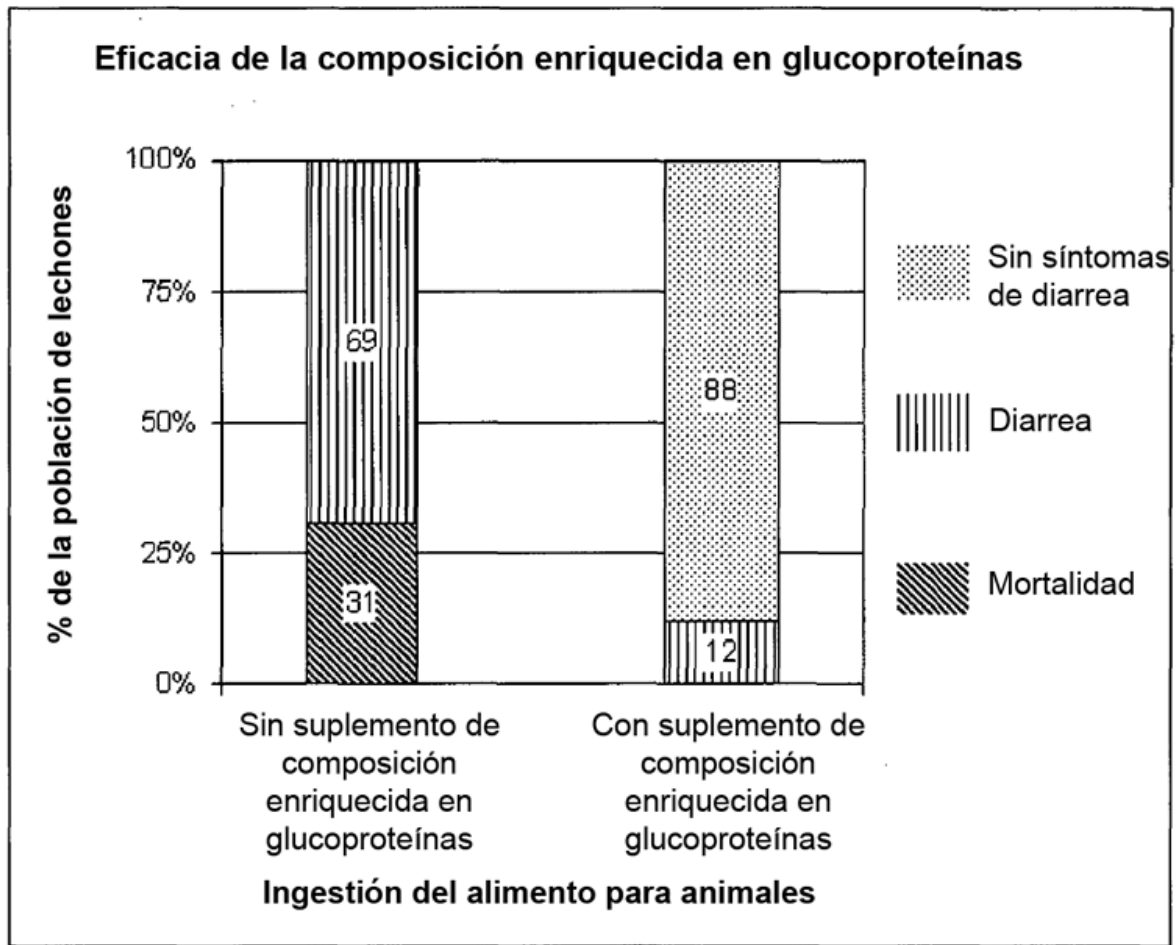


Figura 5