

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 870**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 39/35** (2006.01)  
**A23K 20/147** (2006.01)  
**A23K 20/10** (2006.01)  
**A23K 50/40** (2006.01)  
**C07K 16/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2008** E 13195640 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** EP 2705846

54 Título: **Métodos para reducir las alergias provocadas por alérgenos ambientales**

30 Prioridad:

**09.07.2007 US 958845 P**

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

**05.10.2017**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)  
Avenue Nestlé 55  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**WELLS, GEORGE y  
SATYARAJ, EBENEZER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 635 870 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**

Métodos para reducir las alergias provocadas por alérgenos ambientales

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La invención se refiere, en general, a composiciones y a métodos para la reducción o prevención de alergias o de sus síntomas y, de una forma específica, a composiciones y métodos para reducir o prevenir alergias o sus síntomas, provocados por alérgenos ambientales.

Descripción de la técnica relacionada

15 La alergia puede definirse como un estado del grado de respuesta inmunitaria en un animal a un antígeno exógeno (o alérgeno), el cual, de otro modo, no es nocivo para el animal.

20 Los alérgenos ambientales incluyen alérgenos que provienen de organismos tales como plantas, mohos, animales e insectos. Los ejemplos de alérgenos ambientales incluyen pólenes de plantas y esporas de mohos. Otros alérgenos ambientales son los que se encuentran en las excreciones de los animales de pelo y en los insectos, tales como los ácaros y las cucarachas.

25 Los alérgenos ambientales plantean una amenaza para la salud de las personas de todas las edades, muy particularmente de los niños. La presencia de tales alérgenos en el entorno puede tener como resultado síntomas o respuestas que varían desde una rinitis leve hasta problemas de la piel (por ejemplo, picor o urticaria), asma, dificultad respiratoria aguda e incluso reacciones anafilácticas con peligro para la vida.

30 Determinados alérgenos ambientales, por ejemplo los alérgenos alimentarios procedentes de los frutos secos procedentes de árboles y, en especial, de los cacahuets, han merecido una atención significativa del público, debido a la cobertura en los medios de comunicación populares. A pesar de la mayor conciencia pública, así como de una mejor comprensión de la patofisiología de las respuestas alérgicas en los individuos sensibilizados, y las terapias y las modalidades de tratamiento mejorados, en los años recientes los investigadores médicos han observado un aumento de las proporciones epidémicas, tanto de la morbilidad como de la mortalidad para muchos de los síntomas y las respuestas alérgicas indicadas anteriormente, tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados. Por ejemplo, el asma, según consta, ha aumentado en las últimas dos décadas en todos los grupos de edad, en particular en los niños de las zonas más deprimidas de las ciudades. Las razones detrás de los aumentos observados son probablemente multifactoriales, pero incluyen una exposición aumentada tanto a los alérgenos ambientales de los espacios interiores como de los exteriores, y los alérgenos ambientales del entorno medioambiental exterior, así como una mejor conciencia del público y la comunidad médica, con el resultante aumento del diagnóstico por parte de los médicos de familia.

45 A pesar de la presencia generalizada de muchos alérgenos ambientales, las estrategias principales, que se han desarrollado como métodos para controlar las reacciones a tales tipos de alérgenos, incluyen el establecimiento de la tolerancia y la simple evitación.

50 Los Institutos Nacionales de La Salud han promocionado las estrategias de evitación como significativas para el tratamiento o la prevención de los problemas de salud inducidos por alergias. Desafortunadamente, si bien el traslado de individuos a "instituciones u hospitales de montaña sin alérgenos" ha tenido como resultado una mejora prolongada de los síntomas inducidos por alérgenos ambientales, en muchos casos no es práctico que tales tipos de alérgenos puedan evitarse de una forma completa o que las personas alérgicas puedan afrontar el tiempo y los costes de tales instituciones. Sin embargo, es ligeramente alentador que los estudios clínicos muestren que la evitación de un alérgeno, incluso cuando otros no se eviten, puede tener como resultado la reducción de los síntomas, por ejemplo el asma. Por lo tanto, por ejemplo, la evitación del alérgeno de los ácaros del polvo ambiental mitigó los síntomas de una forma satisfactoria cuando se controlaron las poblaciones de ácaros y se redujeron al menos 100 veces las concentraciones de los alérgenos relacionados.

60 Las estrategias de tolerancia suponen el establecimiento o restablecimiento de una respuesta no nociva o más productiva frente a los alérgenos exógenos. Tal estado inmunitario es mucho más funcional que la respuesta excesiva contraproducente, potencialmente fatal, del sistema inmunitario alérgico. Las estrategias que inducen la tolerancia han incluido la inmunoterapia con alérgenos, en la que el animal sensibilizado se expone de forma intencionada al alérgeno de una forma controlada, por ejemplo a través una serie de inyecciones o a través de la absorción oral o nasal. La inmunoterapia se ha utilizado durante más de 100 años, y ha sido exitosa, si bien puede llevar años establecer un nivel aceptable de tolerancia. Una estrategia más reciente para el establecimiento de la tolerancia implica el uso de estrategias basadas en péptidos de alérgenos. En algunas aplicaciones esto ha implicado moléculas conjugadas o quiméricas que contienen secuencias inmunoestimuladoras unidas a los alérgenos. Recientemente, se ha venido trabajando en la creación de moléculas quiméricas que comprenden una

porción de la inmunoglobulina humana (Fc de IgG), unida covalentemente a Fel D1. Esta molécula puede paralizar, de una forma esencial, la reactividad de las células alérgicas durante el tratamiento, al mismo tiempo que se induce la tolerancia a Fel D1 en la persona tratada. La molécula quimérica tiene como resultado una compleja coagregación de mastocitos con basófilos, cuya naturaleza inhibe de forma activa la liberación de mediadores, minimizando así respuesta alérgica significativa, incluso con dosis de los alérgenos inductoras de inmunoterapia. Las estrategias de tolerancia han empleado también enfoques celulares, diseñados para convertir linfocitos T CD4<sup>+</sup> sin tratamiento previo en linfocitos T reguladores que mitiguen una respuesta tolerante a un alérgeno.

Las estrategias de tolerancia, aunque potencialmente eficaces en el individuo específico que recibe el tratamiento, son caras, invasivas, requieren mucho tiempo y requieren para la administración expertos tales como doctores, inmunólogos y similares. Los tratamientos para la tolerancia implican también un determinado nivel de riesgo asociado con las reacciones adversas y con unos resultados negativos. Adicionalmente, otros animales en el entorno que están expuestos a los alérgenos no reciben beneficios del tratamiento - es decir, son totalmente individualizados. Por lo tanto, las estrategias de evitación pueden ofrecer ventajas cuando puedan aplicarse.

Las estrategias de evitación pueden facilitarse de una forma más sencilla para los alérgenos que tienen fuentes puntuales identificables específicas. Además de los ácaros del polvo, las alergias de las mascotas son específicamente identificables con respecto a la fuente animal. En el caso de las alergias a los gatos, aunque pueden encontrarse presentes múltiples alérgenos se ha determinado que un alérgeno específico, Fel D1, es la fuente de una proporción significativa de la respuesta alérgica en los individuos sensibilizados (Ohman J. L., Lowell F. C. y Bloch K. J. (1974) Allergens of mammalian origin. III. Properties of major feline allergen. *J. Immunol.* 113: 1668-77). El alérgeno Fel D1 se desprende de las glándulas sebáceas de la piel del gato y a través de la saliva del gato, durante el acicalamiento. Esta es una causa principal de las alergias de los gatos.

Por lo tanto, aunque la tenencia de gatos se encuentra en expansión en los Estados Unidos de América, las alergias a los gatos se han convertido/siguen siendo la razón principal de la cesión de gatos en los refugios para animales (Scarlett et al., *J. Appl. Animal Welfare Sci.*, 2(1): 41-57, 1999). Un estudio referente a hogares con gatos ha indicado que Fel D1 está ampliamente presente. El alérgeno era casi ubicuo en las casas, habiéndoselo identificado en el 96,6 % de las camas, el 96,9% de los suelos de las habitaciones, el 96,1 % de los suelos de los salones y el 97,9 % de los sofás (Geany et al., *Pediatrics*, 116 (2): agosto de 2005). Se analizó fuera del hogar (en las escuelas) la ropa de escolares procedentes de hogares que tenían gatos y se encontró contenía antígenos de Fel D1. Por lo tanto, este antígeno ambiental plantea un riesgo substancial no solo para los individuos sensibilizados que viven en hogares con gatos, sino también para el conjunto la población humana alérgica (Gerge y Dreborg, *Ped. Allergy Immun.*, 9(1): 25-30, 1998).

Los alérgenos de Fel D1 pueden detectarse fácilmente, a través de pruebas de ensayo ELISA en casa.

Aproximadamente el 14 % de los niños de entre 6 y 19 años, o mayores, son alérgicos a los gatos (comunicados de prensa de las NHI). La evitación de Fel D1 podría ayudar con respecto a los reclamos de los propietarios, en la tenencia de mascotas y en la salud de los niños y de los propietarios de mascotas sensibilizados.

Sin embargo, la evitación como concepto general es difícil de materializar mediante medios prácticos. Una reducción en la cantidad de Fel D1, incluso una mínima reducción, podría tener un substancial impacto en la salud de los individuos sensibilizados y podría minimizar la renuncia como resultado de que una persona se haga sensible en casa. Hasta el día de hoy las estrategias para reducir Fel D1 han incluido el aislamiento físico o la eliminación, por ejemplo, manteniendo a la persona alérgica en un espacio limpio no ocupado por el gato, o a través de un baño regular del gato para minimizar la dispersión de Fel D1.

En otra estrategia para eliminar físicamente Fel D1 del entorno, están disponibles en el mercado gatos modificado genéticamente de forma que no produzcan Fel D1. Estos gatos, diseñados mediante ingeniería genética, carecen del gen para producir la forma alérgica de Fel D1 y en su lugar producen una proteína distinta, no alérgica.

Aunque esta estrategia puede resultar eficaz, esta sigue, relativamente, sin analizarse, y nada se sabe públicamente sobre la salud a largo plazo y el vigor de los gatos resultantes. Adicionalmente, los tipos disponibles y la selección de tales gatos genéticamente modificados son muy limitados. Además, los animales son muy caros, variando su coste desde aproximadamente 3.000 USD a 5.000 USD (2.575 € a 4.292 €).

Para ayudar en la consideración de las estrategias para abordar la cuestión de los alérgenos ambientales, es instructivo tener una comprensión de las reacciones alérgicas en el sistema inmunitario. La respuesta alérgica se inicia con la sensibilización, que da como resultado la producción de anticuerpos IgE específicos para el alérgeno.

Por ejemplo, cuando se inhala un alérgeno, las células presentadoras de antígeno presentes en la mucosa de las vías respiratorias internalizan y procesan el antígeno. Después, los alérgenos se expresan en su superficie celular y, entonces, se presentan a otras células inmunitarias, en particular a los linfocitos T. Como resultado, los linfocitos B se transforman en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. En una respuesta alérgica, la célula plasmática produce anticuerpos IgE que tienen una unión específica por un alérgeno específico. Una vez se encuentran en

circulación, las IgE se unen a receptores de alta afinidad de los mastocitos, basófilos, células de Langerhans y monocitos activados. Tal unión deja libre al sitio receptor de la IgE específico para el alérgeno para una interacción adicional con el mismo.

5 Después de la reexposición al alérgeno, la unión del alérgeno a la IgE inicia una rápida e intensa respuesta del sistema inmunitario. El entrecruzamiento de los anticuerpos IgE unidos a mastocitos/basófilos mediante el alérgeno inicia una cascada de señalización intracelular, lo cual provoca una desgranulación de las células inmunitarias y una liberación concomitante de mediadores de la inflamación. Los mastocitos regulan la expresión de su receptor de IgE para mantener constante el número de sitios de receptores de IgE no ocupados. Los anticuerpos IgE en circulación se unen a estos sitios receptores, esperando encontrar su alérgeno específico.

15 La respuesta del sistema inmunitario a la exposición al alérgeno puede dividirse en hipersensibilidad inmediata o reacción de fase temprana, que se produce al cabo de 15 minutos de exposición al alérgeno, y una segunda fase de reacción, o fase tardía de reacción, que se produce al cabo de las 4-6 horas después de la desaparición de los síntomas de la primera fase y que puede durar días o incluso semanas. La fase temprana se caracteriza por los mediadores que liberan los mastocitos, que incluyen la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y el tromboxano. Esto genera en el tejido local las respuestas características de una alergia para la IgE y los mastocitos.

20 Los estornudos, la inflamación y la congestión, la obstrucción nasal, la broncoconstricción, la tos y la respiración sibilante, son efectos bien conocidos. La fase tardía puede caracterizarse por una infiltración celular, el depósito de fibrina y la destrucción de tejidos en los pulmones, conduciendo a una reactividad bronquial aumentada, edema e inflamación. Por lo tanto, la interacción del alérgeno, la IgE y los mastocitos, es importante para la respuesta del sistema inmunitario y tiene como resultado el desencadenamiento de la liberación de mediadores de los mastocitos, conduciendo de forma directa tanto a la reacción de fase temprana como a la de fase tardía.

25 El documento WO07113633A2 divulga métodos para reducir la cantidad de Fel D que desprende un gato, administrando a un gato una composición inmunogénica que comprende al menos un polipéptido Fel D1, o su fragmento, o una molécula polinucleotídica que codifique al polipéptido Fel D1. El documento US2006000474180 divulga proteínas de fusión que comprenden una secuencia de un alérgeno, tal como las del Fel D1, unida a través de una región bisagra de IgG a otra secuencia polipeptídica capaz de unirse de forma específica a un receptor de IgG inhibidor nativo que contiene un motivo inhibidor de inmunorreceptores basados en tirosina (ITIM, siglas del inglés Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif). El documento WO06097530A2 divulga medicamentos para tratar la alergia a los gatos, que comprenden una partícula de un núcleo vírico o semejante a virus, con un primer sitio de unión, y un antígeno específico de una proteína felina con un segundo sitio de unión, unidos de una forma covalente a través de los sitios.

35 Los recientes avances en los métodos para la producción de anticuerpos pueden facilitar medios alternativos para evitar los antígenos ambientales que provocan alergia en los individuos sensibilizados. Por ejemplo, los sistemas de anticuerpos a base de leche y los sistemas de anticuerpos a base de huevo, por ejemplo, el documento US20030003133A1 divulga la utilización de la leche como soporte para alérgenos para inducir la tolerancia oral a la caspa de los gatos y otros alérgenos.

45 El documento GB 1 539 102 divulga composiciones farmacéuticas que incluyen un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y un polipéptido que consiste en de tres a diez aminoácidos, estando los tres a diez aminoácidos en una secuencia que es una porción de tres a diez aminoácidos de la secuencia de aminoácidos 265-537 de la región Fc de la inmunoglobulina E o es Asp-Thr-Glu-Ala-Arg; o una sal o un éster, derivados amida, N-acilo u O-acilo de la misma, que es farmacéuticamente aceptable. El documento GB 1 539 102 no divulga el uso de un anticuerpo policlonal que inhiba la capacidad del alérgeno Fel D1, Can F1, Der p1, Der p2, Bla g1, Bla g2, Asf 1, Ara h1, Ara h2 o Ara h3 de unirse a mastocitos, para reducir una respuesta alérgica en un ser humano, un felino o un canino, predispuesto a tener una respuesta alérgica frente a dicho alérgeno.

50 Parvaneh et al. (Allergy 1999, 54, 229-234) divulgan un estudio respecto a la exposición a una abundancia de alérgenos de gato (FelD1) y perro (Canf1) en las casas de granja suecas. Parvaneh et al. no divulgan el uso de un anticuerpo policlonal que inhiba la capacidad del alérgeno Fel D1, Can F1, Der p1, Der p2, Bla g1, Bla g2, Asf 1, Ara h1, Ara h2 o Ara h3 de unirse a mastocitos y de reducir una respuesta alérgica en un ser humano, un felino o un canino, predispuesto a tener una respuesta alérgica a dicho alérgeno.

60 Chapman et al. (The Journal of Immunology, Vol. 140, 812-818, N.º 3, 1 de febrero de 1988) divulgan la preparación de anticuerpos monoclonales para el alérgeno felino principal FelD1 y se centran en un única etapa de purificación por afinidad de FelD1, el análisis de la secuencia N terminal y el desarrollo de un inmunoensayo sensible de dos sitios, para evaluar la exposición a FelD1. Asimismo, Chapman et al. no dicen nada sobre el uso de un anticuerpo policlonal que inhiba la capacidad del alérgeno FelD1, Can F1, Der p1, Der p2, Bla g1, Bla g2, Asf 1, Ara h1, Ara h2 o Ara h3, de unirse a mastocitos y de reducir una respuesta alérgica en un ser humano, un felino o un canino, predispuesto a tener una respuesta alérgica al mismo. Hartwell (1996, www.messybeast.com/allergy) discute estrategias para evitar la exposición de un individuo predispuesto a tener una respuesta alérgica frente al antígeno Fel D1. Hartwell no dice nada respecto al uso de anticuerpos específicos para tratar el entorno.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de composiciones y de métodos útiles para reducir los alérgenos ambientales y, de este modo, reducir, minimizar e incluso prevenir una respuesta alérgica, o los síntomas de tal respuesta, en un animal predispuesto a tener tal respuesta cuando se expone a un alérgeno.

5 Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención reducir, minimizar o prevenir las alergias provocadas por alérgenos ambientales.

10 Este objetivo se resuelve mediante las reivindicaciones adjuntas, en particular mediante el uso de un anticuerpo policlonal que inhibe la capacidad del alérgeno Fel D1, Can F1, Der p1, Der p2, Bla g1, B1a g2, Asf 1, Ara h1, Ara h2 o Ara h3, de unirse a mastocitos, para reducir una respuesta alérgica en un ser humano, un felino o un canino predispuesto a tener una respuesta alérgica frente a dicho alérgeno, que comprende minimizar la exposición al alérgeno poniendo en contacto una fuente del alérgeno en el entorno con una composición que contenga dicho anticuerpo policlonal. Se describen realizaciones preferentes adicionales en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

15 Este objetivo se resuelve además mediante el uso de un kit que comprende una forma comestible de una composición, como se define en el presente documento, en un sobrecito o bolsa adjunto a una composición alimenticia, junto con instrucciones para la mezcla de la composición comestible en el alimento, la adición de la composición al alimento, o la disolución, mezcla o adición de la composición a un fluido que se debe administrar al animal que recibe el alimento, en el que la composición comestible es para la provisión a un ser humano, un felino o un canino, que es la fuente o una fuente del alérgeno ambiental.

20 Uno o más de estos y de otros objetivos se consiguen utilizando las composiciones descritas, que utilizan un molécula de anticuerpo policlonal como se define en el presente documento, que inhibe de forma específica la capacidad del alérgeno de unirse a los mastocitos en un animal predispuesto a tener una respuesta alérgica al alérgeno.

25 En el presente documento también se describen métodos para reducir en un entorno una respuesta alérgica frente a un alérgeno en un animal. El método comprende minimizar la exposición al alérgeno de un animal predispuesto a tener una respuesta alérgica al alérgeno, poniendo en contacto una fuente del alérgeno en el entorno con una composición que contiene una molécula que inhibe la capacidad del alérgeno de unirse a los mastocitos, en el animal predispuesto a tener una respuesta alérgica al alérgeno; reduciendo de este modo en el animal la respuesta alérgica al alérgeno en el entorno.

Otros y adicionales objetivos, características y ventajas de la presente invención serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

40 Descripción detallada de la invención

Definiciones

45 Como se usa en el presente documento, el término "alergia" es sinónimo de "respuesta alérgica" o de "reacción alérgica". Cada uno de los términos se refiere a un estado de la capacidad de respuesta inmunitaria en un animal específico frente a un antígeno exógeno (o "alérgeno") que de otro modo no sería nocivo para el animal. Un "síntoma" de una respuesta alérgica, se refiere a cualquier medida de la capacidad de respuesta inmunitaria anteriormente mencionada, por ejemplo, a nivel molecular (incluyendo la medición de una actividad o expresión de una proteína, o transcrito o gen), a nivel celular, a nivel de un órgano, a un nivel sistémico o a nivel de un organismo.

50 Tales síntomas pueden comprender uno o más de tales niveles. Los síntomas pueden incluir fenómenos generalizados, tales como inflamación, síntomas respiratorios, hinchazón o malestar, asociados normalmente con la alergia, la rinitis, el edema y los trastornos alérgicos de la piel, incluyendo, pero sin limitación, la dermatitis atópica (por ejemplo, eczema), la urticaria (por ejemplo, ronchas) y el angioedema, y la dermatitis alérgica por contacto. Los fenómenos más específicos que son "síntomas" de una respuesta alérgica incluyen cualquier cambio medible u observable, por ejemplo al nivel celular, incluyendo, pero sin limitación, los cambios locales o sistémicos en las poblaciones celulares, eosinofilia, la captación y/o la activación de células inmunitarias, incluyendo, por ejemplo, los mastocitos y/o basófilos, los cambios en la células presentadoras de antígeno (incluyendo, pero sin limitación, células dendríticas que portan el receptor FcεRI), los cambios intracelulares o moleculares, incluyendo a las mediciones u observaciones de una o más etapas en una cascada inmunológica, la liberación de compuestos intracelulares que median una respuesta alérgica (por ejemplo, mediadores) y los cambios en una o más citocinas (por ejemplo, la IL-3, la IL-5, la IL-9, la IL-4 o la IL-13) o compuestos relacionados o antagonistas de los mismos. El experto en la materia entenderá que determinados síntomas, como se definen en el presente documento, se miden de una forma más sencilla que otros y que algunos se miden a través de la evaluación o autoevaluación subjetiva de los síntomas. Para otros síntomas existen ensayos o mediciones convenientes o rápidos, para evaluar los cambios de forma objetiva.

El término “animal”, como se usa en el presente documento, incluye tanto animales humanos como no humanos, de cualquier especie o tipo incluyendo, por ejemplo, aves, animales bovinos, caninos, equinos, felinos, caprinos, murinos, ovinos, porcinos y los simios. Las referencias a “animales” en el presente documento significan, en un contexto, cualquier animal susceptible a o que padece una respuesta alérgica frente a un antígeno ambiental, o al menos un síntoma de tal respuesta alérgica, al exponerse al alérgeno. En otro contexto, un “animal” puede incluir a cualquier animal que sea la fuente o una fuente de un alérgeno ambiental. Quedará claro de cualquier uso dado del término qué contexto se pretende, el animal que tiene una alergia, o un animal que es una fuente de un alérgeno.

Los animales pueden ser fuentes de alérgenos ambientales de muchas maneras. Por ejemplo, los alérgenos pueden diseminarse en o con el pelo o la piel, o las células de la piel, tal como piel muerta, que esté muriendo, en descamación, células de la piel o restos de piel. Tales alérgenos pueden incluir la caspa procedente de diversos animales. Además, los productos de desecho de un animal, incluyendo a las heces y/o la orina, pueden incluir uno o más alérgenos para los individuos sensibles. Los animales también pueden producir y/o secretar determinados alérgenos en otros fluidos corporales, tales como la saliva. Los alérgenos contenidos en, producidos con, o que se transmiten o diseminan a través de la saliva, se denominan algunas veces en el presente documento como alérgenos “diseminados de forma oral”, si bien tales alérgenos pueden también diseminarse mediante otros medios no orales. Los animales pueden también albergar, portar o transportar determinadas plagas, tales como insectos, microorganismos (por ejemplo, bacterias, levaduras o mohos) o parásitos, pudiendo ser cualquiera de ellos una fuente directa de un alérgeno, o pudiendo provocar de forma directa o indirecta que el animal desprenda más piel, pelo u otros posibles alérgenos, o pudiendo provocar un cambio en el estatus de salud del animal, de tal forma que produzca un alérgeno o más de un alérgeno. Y aunque el pelo del animal, en muchos casos, puede no ser altamente alergénico de por sí, tal pelo puede ser una fuente de alérgenos, tales como de polen, polvo, mohos y similares, los que después se dispersan en el entorno. Los métodos divulgados en el presente documento son particularmente útiles para mitigar las respuestas alérgicas frente a la presencia de animales de compañía, tales como los animales caninos y felinos.

El término “entorno”, como se usa en el presente documento, se refiere a un entorno local de un animal, por ejemplo, en el caso de un ser humano, una casa, habitación, coche, oficina, hotel, jardín y similares, pudiendo ser cada uno “entornos”, como se usa en el presente documento. Adicionalmente, cualquier área expuesta a una fuente de alérgenos, tal como una mascota, insecto o planta, puede considerarse un entorno para los fines del presente documento. Si bien con frecuencia los entornos se tratan de espacios interiores, nada excluye en el presente documento que un área limitada parcialmente o completamente abierta, o un espacio exterior, sea un entorno, por ejemplo puede constituir un entorno para los fines del presente documento un patio, una terraza de madera, un rellano, un balcón, un cenador, un porche o similar. El entorno también puede comprender una parte o la totalidad de un animal, planta, insecto u otra fuente de un alérgeno. Por ejemplo, proporcionar una composición o tratamiento para la ingesta oral a un animal que es la fuente de un alérgeno constituye tratar el “entorno” de otro animal que es alérgico o que está predispuesto a tener una reacción alérgica frente al alérgeno.

Como se usa en el presente documento, un “tratamiento para la alergia”, en ocasiones también denominado en el presente documento como “medicación para la alérgica”, significa cualquier compuesto, composición, alimento o fármaco útil para reducir, minimizar, prevenir o tratar en un animal una respuesta alérgica frente a un antígeno, o para mitigar los síntomas, o al menos uno de los síntomas de tal alergia en un animal.

El término “individuo” significa un animal individual, de cualquier especie o tipo.

El término “anticuerpo”, como se usa en el presente documento, incluye anticuerpos policlonales y monoclonales, de cualquier tipo y de cualquier especie, así como fragmentos de inmunoglobulina, tales como Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> u otros fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, secuencias o subsecuencias que interactúen con especificidad molecular (por ejemplo, demuestran unión específica) con un antígeno.

El término “envase individual” significa que los componentes de un kit se encuentran físicamente asociados en o con uno o más recipientes y se consideran una unidad para la fabricación, la distribución, la venta o el uso. Los recipientes incluyen, pero sin limitación, las bolsas, cajas o cartones, frascos, envases de cualquier tipo, diseño o material, de envolturas superpuestas, envoltura al vacío en plástico, de componentes asegurados (por ejemplo, grapados, adheridos y similares), o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, un kit de envase individual puede proporcionar recipientes de composiciones individuales y/o composiciones alimenticias asociados físicamente, de forma que se consideren como una unidad para la fabricación, la distribución, la venta o el uso.

El término “envase virtual” significa que los componentes de un kit se encuentran asociados con indicaciones en uno o más componentes físicos o virtuales, que instruyen al usuario sobre cómo obtener los otros componentes, por ejemplo, en una bolsa o en otro recipiente que contiene un componente e indicaciones que instruyen al usuario para que vaya a una dirección de internet (sitio web), contacte con un mensaje registrado o un servicio de fax, visualice un mensaje visual o contacte con un cuidador o instructor para la obtención de, por ejemplo, instrucciones de cómo usar el kit, o información de seguridad o técnica sobre uno o más componentes de un kit. Los ejemplos de la información que puede proporcionarse como parte de kit virtual incluyen las instrucciones para su uso, información sobre la seguridad, tal como hojas de datos de seguridad, la información sobre el control toxicológico, la información

sobre posibles reacciones adversas, los resultados de estudios clínicos y similares, la información alimenticia, tal como la composición alimenticia o la composición calórica, la información general sobre el tratamiento de las alergias o la información general sobre el mantenimiento de un entorno sin alérgenos o relativamente exento de alérgenos ambientales específicos, o sobre la minimización de alérgenos específicos en un entorno.

Todos los porcentajes expresados en el presente documento son en peso de la composición, a base de la materia seca, a menos que se manifieste otra cosa. El experto apreciará que la expresión "a base de la materia seca", significa que la concentración del ingrediente en una composición se mide después de que se haya eliminado de la composición cualquier humedad libre.

Como se usa a lo largo de todo el presente documento, los intervalos se utilizan como una abreviatura, de tal forma que se evite tener que exponer de una forma detallada y describir, todos y cada uno de los valores dentro del intervalo. Puede seleccionarse cualquier valor apropiado dentro del intervalo cuando se apropiado, como el valor superior, el valor inferior o el extremo del intervalo.

Las dosificaciones expresadas en el presente documento están en miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día), a menos que se exprese otra cosa.

El término "microorganismo" significa bacterias, mohos y otros hongos, y levaduras.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, la forma singular de una palabra incluye el plural y viceversa, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, las referencias "un", "una" y "el/la/los/las", son en general inclusivas de los plurales de los términos respectivos. Por ejemplo, la referencia a "un cachorro", a "un método", a "un alimento", incluye una pluralidad de tales "cachorros", "métodos" o "alimentos". La referencia en el presente documento a, por ejemplo, "un anticuerpo", incluye una pluralidad de tales anticuerpos, mientras que la referencia a "trozos" incluye un trozo individual. De forma similar, las palabras "comprenden", "comprende" y "que comprende" deben interpretarse de forma inclusiva en lugar de exclusiva.

Los métodos y composiciones, y otros avances, divulgados en el presente documento no se limitan a una metodología, protocolos y reactivos particulares descritos en el presente documento, dado que, como apreciará el experto en la materia, éstos pueden variar. Adicionalmente, la terminología utilizada en el presente documento es solo con el fin de describir realizaciones particulares y no pretende limitar, ni limita, el ámbito de lo que se divulga o reivindica.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos, los términos de la técnica y los acrónimos utilizados en el presente documento, tienen los significados habitualmente entendidos por un experto en el campo (o campos) de la invención o en el campo (o campos) en donde se utiliza el término. Si bien en la práctica de la presente invención puede utilizarse cualquiera de las composiciones, métodos, artículos de fabricación u otros medios o materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, en el presente documento se describen las composiciones, los métodos, los artículos de fabricación u otros medios o materiales preferentes.

Las patentes, solicitudes de patente, publicaciones y otras referencias de discusión citadas o a las que se hace referencia en el presente documento, están destinadas simplemente a resumir las afirmaciones hechas en las mismas. No se admite que cualquiera de tales patentes, solicitudes de patente, publicaciones o referencias, o cualquier parte de las mismas, sea un material relevante o técnica anterior. El derecho a cuestionar la exactitud y la pertinencia de cualquier aserción de tales patentes, solicitudes de patente, publicaciones y otras referencias, como material relevante o técnica anterior, se encuentra específicamente reservado.

La invención

En general, en diversos aspectos, la presente invención proporciona composiciones y kits útiles para reducir o para prevenir las alergias o los síntomas de las reacciones alérgicas frente a los alérgenos que se encuentran presentes en el entorno de un animal sensibilizado. Las composiciones proporcionan anticuerpos policlonales que, en general, impidiendo la unión del alérgeno a los mastocitos en el animal sensibilizado. Por ejemplo, el anticuerpo policlonal se utiliza para tratar una superficie en donde el alérgeno se encuentra presente, o el aire en un entorno específico, o un animal que es una fuente del alérgeno. En una realización preferente el alérgeno se disemina de forma oral a partir de un animal y las composiciones se proporcionan como una composición alimenticia para el animal el cual es la fuente del alérgeno diseminado de forma oral. La molécula en la composición se une de forma específica al alérgeno presente en la boca del animal, antes de que se libere al entorno medioambiental, impidiendo o minimizando la liberación del alérgeno libre al entorno del animal sensible. La forma unida del alérgeno es incapaz de unirse a los mastocitos en el sistema inmunitario de un animal sensible y, así, no puede inducir los síntomas o la respuesta alérgica. Por ejemplo, muchos seres humanos son alérgicos a alérgenos secretados a partir de la boca de los felinos. Los felinos lamen su cuerpo, entran en contacto con objetos en su entorno y diseminan el alérgeno a tales objetos. Los seres humanos entran en contacto con tales objetos que tienen el alérgeno y desarrollan una reacción alérgica. La exposición de la boca del felino a una composición de la presente invención se une al alérgeno, antes de que este entre en contacto con el ser humano e impide que este provoque la reacción alérgica en el ser humano,

incluso si el ser humano se expone al alérgeno unido. Un alérgeno unido no puede interactuar con los mastocitos en el ser humano y provocar una reacción alérgica.

De forma más específica, en un primer aspecto la invención proporciona composiciones adecuadas para reducir al menos un síntoma de una respuesta alérgica a un alérgeno en un entorno. Las composiciones preferentemente comprenden un anticuerpo policlonal que inhibe la capacidad del alérgeno de unirse a los mastocitos, en un animal predispuesto a tener una respuesta alérgica frente al alérgeno. Como se usa en el presente documento, "reducir al menos un síntoma" incluye la reducción de tales síntomas antes de que aparezcan, de tal forma que no haya síntomas a una respuesta alérgica y, así, prevenir la respuesta alérgica.

En general, varios tipos de moléculas son útiles en conformidad con las composiciones proporcionadas en el presente documento. De acuerdo con la invención, la molécula es un anticuerpo policlonal que se une al alérgeno con un alto grado de especificidad. Otras moléculas no incluidas en el presente documento incluyen, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, aptámeros y agonistas/antagonistas de los alérgenos. Son también útiles en el presente documento porciones de tales moléculas, tales como fragmentos de unión al antígeno (Fab) de anticuerpos.

Cualquier molécula, o una porción, o fragmento de la misma, que conserve la especificidad de unión por el alérgeno, puede utilizarse como una molécula en las composiciones, o una porción de la molécula en donde tal molécula es una quimera de dos porciones enlazadas conjuntamente, por ejemplo, de una forma covalente.

En una realización, las composiciones comprenden adicionalmente uno o más componentes o ingredientes adicionales para proporcionar una funcionalidad adicional. Por lo tanto, en diversas realizaciones pueden estar presentes uno o más de un saborizante, un estabilizante, un tensioactivo, un aglutinante o un detergente. Como se describirá, las composiciones en general no están destinadas a la vacunación o a tratar de forma directa al animal que tiene la alergia, si bien no existe intención de excluir tales posibilidades en determinadas realizaciones. Más bien, las composiciones están destinadas en general a tratar el entorno o una o más fuentes específicas, tales como una fuente puntual de un alérgeno ambiental. En una realización particular, las composiciones se proporcionan por vía oral, por ejemplo con o como un alimento, a un animal o insecto que sea la fuente del alérgeno.

En una realización, las composiciones son útiles cuando el alérgeno procede de un ser humano, perro, gato, ácaro, cucaracha, planta o microorganismo. Pueden abordarse con las composiciones proporcionadas en el presente documento otros tipos y fuentes de alérgenos, por ejemplo, los alérgenos procedentes de otros animales no enumerados específicamente, otros insectos y otras fuentes en general.

El alérgeno, como se define en el presente documento, es Fel D1, Can f1, Der p1, Der p2, Bla g1, Bla g2, Asf 1, Ara h1, Ara h2 o Ara h3. Estos alérgenos son, cada uno de ellos, de importancia en términos de su prevalencia o de la exposición real o potencial del público a ellos, en el entorno en casas, oficinas, hoteles, restaurantes, centros comerciales y tiendas de venta al por menor, escuelas, y otros espacios públicos o privados.

Al menos una porción del anticuerpo policlonal es específica para el alérgeno. En una realización que comprende un anticuerpo, el anticuerpo u otra molécula de unión se produce a través de medios biotecnológicos, tales como fermentación a gran escala de un microorganismo, a través de la producción de un producto animal, de fácil obtención, tal la leche o huevos de un animal, o a través de la producción en una planta o cultivo (por ejemplo, los así llamados "planticuerpos"). Tales técnicas de producción a gran escala para la fabricación de anticuerpos ayudarán a asegurar que se encuentre disponible para su uso en las composiciones de la presente invención, un suministro económico y abundante de anticuerpos, o de otras moléculas. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas de producción para la fabricación de la molécula de unión, en unas cantidades suficientes, están disponibles y pueden implementarse utilizando el conocimiento conocido en la técnica, para permitir un uso económico en las composiciones descritas.

En una realización preferente se producen anticuerpos inmunizando un ave, tal como una gallina, con un antígeno, que provoque la producción de los anticuerpos en los huevos. Los anticuerpos pueden separarse del huevo y administrarse al animal, o los huevos o a una parte de los huevos, tal como la yema de huevo, pueden aplicarse directamente a un alimento o mezclarse con este, u otra composición adecuada para la administración a un animal. Los métodos para la preparación de anticuerpos que utilizan huevos de aves y para la administración de huevos de aves que contengan anticuerpos, en particular en composiciones alimenticias, son bien conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, los documentos US6413515, US5080895 y US4748018, y las referencias citadas en ellos.

En una realización particular se utilizan antígenos que provocan que los huevos produzcan los anticuerpos anti-Fel D1 para inmunizar a un ave, preferentemente una gallina; los huevos de ave que contienen los anticuerpos anti-Fel D1 se recogen y, de una forma opcional, se procesan para enriquecer la concentración de los anticuerpos; los huevos o los huevos procesados se mezclan con o se aplican a un alimento apropiado para un gato; el alimento que contiene los anticuerpos se administra al gato y el complejo de anticuerpos con los antígenos Fel D1 neutraliza así en la boca del animal la antigenicidad de Fel D1, reduciendo o previniendo las alergias o sus síntomas, cuando un animal alérgico entra en contacto con el gato o con el entorno del gato, en particular con los objetos que el gato ha

lamido o que hayan estado en contacto con el gato de otro modo de manera que dejase alérgenos de Fel D1 en los objetos.

5 En otra realización, la composición comprende una molécula que es, al menos en parte, un agente coatrópico, un detergente o una sal. En todavía otra realización, la molécula modifica el pH. En aún otras realizaciones, se proporcionan composiciones en las cuales la molécula destruye los epítomos proteínicos implicados en la unión del alérgeno a los mastocitos, comprendiendo la molécula una actividad proteolítica, un complejo de proteína modificado activado por la unión o un ligando que se une de forma irreversible al alérgeno.

10 En una realización la composición es comestible. La composición puede mezclarse fácilmente con alimentos de cualquier tipo para la provisión a un animal. Un cuidador humano puede administrar las composiciones con alimentos a un animal al cuidado de un ser humano. Las composiciones pueden también formularse de tal forma que estas contengan o proporcionen una parte de los requerimientos de macronutrientes o micronutrientes de un animal, y pueden proporcionarse como un reemplazo de, o como un complemento de, la alimentación regular del animal. La  
15 composición puede proporcionarse como, añadirse a o mezclarse con un tentempié, premio, producto masticable u otro suplemento de la ingesta normal de alimento, y puede formularse para proporcionarse una vez o múltiples veces al día, a la semana u otros períodos de tiempo. La composición puede también proporcionarse como una adición a la ingesta de líquidos del animal, por ejemplo, en o con el agua potable. Para fines de claridad, debe señalarse que tales composiciones comestibles no se proporcionan al animal que tenga la respuesta alérgica, por  
20 ejemplo como una vacuna oral o para inducir por vía oral un grado de tolerancia al alérgeno. En su lugar, las composiciones comestibles descritas en el presente documento se proporcionan a un animal que sea la fuente o una fuente del alérgeno ambiental preferentemente de forma directa.

25 En una realización preferente, el alérgeno es Fel D1 y la molécula comprende un anticuerpo específico para Fel D1. En el caso de una composición comestible de tal realización, la composición se proporciona a un gato para su consumo como un alimento, como un complemento o en agua potable. El antígeno Fel D1, se disemina, de una forma significativa, al menos de una forma oral, por ejemplo en o con la saliva del gato. La ingesta oral de las composiciones proporcionadas en el presente documento reduce, preferentemente reduce de forma substancialmente significativa, o incluso elimina completamente, la diseminación local de las formas inductoras de alérgeno de Fel D1. Preferentemente, las composiciones darán como resultado la unión o la inactivación del alérgeno, ya sea antes de que se disemine o poco después.

35 En el presente documento también se describe el uso de una molécula que comprende una proteína quimérica. Adicionalmente se describe que la molécula puede comprender al menos una porción de unión de un anticuerpo a un alérgeno, fusionada a al menos una porción de una molécula de IgG. Por ejemplo, al menos una porción de un anticuerpo anti-Fel D1 que se une de forma específica a Fel D1, fusionada a al menos una porción de una molécula de IgG. Tales moléculas son potencialmente y especialmente útiles debido a que, además de la unión al alérgeno ambiental para impedir la interacción con los mastocitos, en la medida en que estas se introducen en el animal sensibilizado desde el entorno, estas ayudarán a inducir alguna medida de tolerancia en el animal alérgico, en particular cuando la porción de IgG de la molécula se obtiene de la misma especie que la del animal alérgico. Por lo tanto, en el caso en que se trate la casa de una persona alérgica a un gato de mascota, la molécula quimérica inactivará el Fel D1 ambiental e inducirá de forma potencial algo de tolerancia al alérgeno, a través de la presencia de la porción de IgG y del antígeno Fel D1 unido, cuando la persona sensibilizada se expone a Fel D1 que forma el complejo o unido.  
45

50 En otro aspecto, en lugar de mezclarse con o de añadirse a un alimento, las composiciones se proporcionan como productos alimenticios que comprenden una composición de la presente invención. En una realización, el producto alimenticio se formula para un animal de compañía, el alérgeno es un alérgeno diseminado de forma oral a partir de la mascota y la molécula comprende al menos una porción de un anticuerpo, que se une de forma específica al alérgeno. En una realización preferente, el producto alimenticio para mascotas se formula para un felino. En un ejemplo de un producto alimenticio formulado para el felino, el alérgeno a unir mediante la composición es Fel D1.

55 En algunos ejemplos pueden tenerse como objetivo múltiples alérgenos procedentes de la misma fuente, en una composición alimenticia única. Como se discute anteriormente, la composición alimenticia puede proporcionarse como alimento bien una vez o múltiples veces al día, o una vez o múltiples veces a la semana o en cualquier tratamiento periódico regular o irregular. La composición alimenticia puede proporcionarse tanto como un reemplazo de, o como un complemento de la alimentación normal de un animal. En determinadas realizaciones, la composición alimenticia está en forma de un premio, un producto masticable, un tentempié o similar. La composición alimenticia puede proporcionarse en forma de un fluido o con un fluido para la ingesta. Por ejemplo, una composición alimenticia puede formularse para que esta se disuelva fácilmente en, forme una suspensión con o se mezcle con, el agua potable para el animal, u otro fluido o bebida para la ingesta. Para tales fines, podría ser útil formularla como un producto sólido, comprimido, polvo, líquido, concentrado líquido, gel o en otra forma adecuada para el uso directo, o para la dilución antes de la administración al animal. Para algunas aplicaciones, la composición alimenticia puede proporcionarse en forma de un premio o "producto para lamer", o un bloque, que se proporciona al animal y  
65 que lo estimule a lamer la composición de una forma frecuente o periódica, asegurando así que el animal se

reexponga frecuentemente a la molécula que impide que el alérgeno se una a los mastocitos en el individuo sensible.

5 En otro de sus varios aspectos, la presente invención proporciona usos de un anticuerpo policlonal para reducir, minimizar o prevenir al menos un síntoma de una respuesta alérgica a un alérgeno ambiental. Estos usos comprenden, en general, poner en contacto un alérgeno ambiental con uno o con más anticuerpos u otras moléculas que se unen al alérgeno e impiden que el alérgeno induzca una reacción alérgica en un animal susceptible a, o que padezca, las alergias provocadas por los alérgenos.

10 Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona usos de un anticuerpo policlonal para reducir una respuesta alérgica a un alérgeno en un entorno, en un animal predispuesto a tener una respuesta alérgica al alérgeno. Los usos comprenden poner en contacto una fuente del alérgeno con una composición que contiene el anticuerpo policlonal que inhibe la capacidad del alérgeno de unirse a los mastocitos en el animal. El anticuerpo policlonal se une al alérgeno y previene o reduce en el animal la respuesta alérgica al alérgeno ambiental. De una forma esencial, los usos comprenden minimizar la exposición a los alérgenos en un animal que está predispuesto a tener una respuesta alérgica al alérgeno.

20 En una realización, el animal predispuesto a tener una respuesta alérgica es un humano, un felino o un canino. Preferentemente, el animal es un ser humano.

En una realización, el entorno de interés es una casa, una oficina, un alojamiento nocturno, un patio, una tienda de venta al por menor o cualquier parte de los anteriores. En una realización, el entorno es cualquiera de los anteriores y la fuente del alérgeno es un animal distinto, tal como una mascota o una plaga en la casa de un ser humano.

25 El alérgeno es Fel D1, Can f1, Der p1, Der p2, Bla g1, Bla g2, Asf 1, Ara h1, Ara h2 o Ara h3.

30 La molécula es un anticuerpo policlonal. Como con las composiciones, el anticuerpo policlonal puede producirse a través de cualquiera de varios medios, que generarán cantidades útiles de anticuerpos para los usos descritos. En una realización preferente, el anticuerpo se produce inmunizando una gallina con el antígeno que provoca la producción del anticuerpo en huevos producidos por la gallina. Los huevos pueden aplicarse directamente en, o mezclarse con, un alimento u otra composición adecuada para la administración a un animal.

35 En una realización, la composición para los usos como se describe en el presente documento está en forma de un aerosol, un líquido, un gel, un semisólido, un sólido o un polvo. En determinadas realizaciones, la composición se aplica a una superficie en el entorno, por ejemplo, mediante pulverización, rociado, aplicación con un paño, agitación, polvos, depósito o cualquier otro método de aplicación sobre una superficie. En una realización, la superficie es la superficie de un animal que sea una fuente del alérgeno. Para tales aplicaciones, el tratamiento puede aplicarse, por ejemplo, como un tratamiento de la piel o del pelo, tal como una crema, loción, ungüento, crema hidratante, gel, jabón, champú, desodorante, polvo, enjuague bucal, colutorio, dentífrico u otro tratamiento oral o dental, incluyendo un pulido, por pasta, de lavado o similares.

40 En una realización, el alérgeno procede de un animal y la composición se consume por parte de dicho animal. En una realización, el animal es la única fuente del alérgeno, o la fuente principal, en el entorno. En una realización el animal es de una especie distinta de la del animal predispuesto a tener una respuesta alérgica al alérgeno.

45 En una realización preferente, el alérgeno es Fel D1 procedente de un felino, la molécula comprende un anticuerpo anti-Fel D1 y la composición se consume por parte del felino.

50 En una realización, la molécula es una molécula híbrida que comprende al menos una porción de unión de un anticuerpo al alérgeno y al menos una porción de una proteína inmunitaria, tal como una IgG. En tales realizaciones, la proteína inmunitaria puede no estar relacionada en absoluto con el alérgeno. Por ejemplo, en una realización, el alérgeno es un alérgeno felino, en particular, el alérgeno felino Fel D1, y el animal que tiene una respuesta alérgica es un ser humano. Para tales fines, en esta realización la molécula es un quimera de al menos una porción de unión de un anticuerpo a Fel D1 y al menos una porción de IgG de ser humano.

55 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona usos de kits adecuados para tratar un alérgeno ambiental con una composición. En una realización, los kits comprenden en recipientes separados, en un envase individual o en recipientes separados en un envase virtual, de la forma que sea apropiada para el componente del kit, al menos una composición que comprenda al menos una molécula que inhiba la capacidad del alérgeno de unirse a los mastocitos, en un animal predispuesto a tener una respuesta alérgica al alérgeno, y al menos uno de (1) uno o más ingredientes apropiados para el consumo por parte de un animal que sea al menos una fuente de un alérgeno del ambiental, (2) un saborizante, aromatizante, fragancia u otro aditivo para hacer a la composición o la composición mezclada con alimentos o bebidas, más sabrosa o atractiva, antes, durante o después de la preparación o consumo, para el consumidor, el comprador o el cuidador, (3) uno o más nutrientes o complementos para favorecer la salud o para minimizar la producción o el transporte, o la diseminación, de un alérgeno por parte de

un animal que es una fuente del alérgeno y (4) uno o más fármacos, u otros materiales, adecuados para prevenir o tratar alergias o síntomas alérgicos, y (5) instrucciones para el uso de las composiciones y de componentes opcionales de los kits, en particular para aliviar o prevenir la respuesta alérgica en un animal sensible, por ejemplo, en conformidad con los métodos proporcionados en el presente documento. Cuando el kit comprende un envase virtual, el kit se limita a las instrucciones en un entorno virtual, en combinación con uno o con más componentes físicos del kit.

De acuerdo con la invención, el kit comprende una forma comestible de una composición descrita en el presente documento, en un sobrecito o en una bolsa, adjunta a la composición alimenticia, tal como un envase de un producto alimenticio para mascotas, junto con instrucciones para mezclar la composición comestible en el alimento, añadir la composición al alimento o disolver, mezclar o añadir la composición a un fluido que deba administrarse al animal que reciba el alimento, tal como agua potable. En otra realización, el kit comprende al menos una composición alimenticia descrita en el presente documento, que comprende la molécula que se une al alérgeno, junto con las instrucciones para su uso. También se describe en el presente documento otro kit, en el que se proporciona una forma concentrada de la composición y también puede proporcionarse una herramienta o dispositivo para medir, de una forma conveniente, una cantidad adecuada del concentrado para mezclarla con, añadirla a o diluirla, o disolverla, en un alimento o fluido a proporcionar al animal que es la fuente del alérgeno que se está tratando. En una forma actualmente preferente de estos kits, el alérgeno es Fel D1 y la composición proporcionada comprende al menos una porción de unión de un anticuerpo anti-Fel D1 que se une al antígeno Fel D1 en la boca de un felino, cuando este se administra al felino. En una realización, la composición que comprende la molécula - por ejemplo, un anticuerpo anti-Fel D1 - y los otros componentes comestibles del kit, se mezclan, en conformidad con las instrucciones, antes de su consumo por parte de un animal, normalmente justo antes de tal consumo. En un kit, la composición en forma comestible se proporciona en una dosificación conveniente en una serie de envases idénticos de forma que un envase de la composición se añada a un envase (por ejemplo, una lata) del alimento para mascotas, sin necesidad de medición. Tales kits pueden proporcionarse de forma que, para cada envase del alimento mascotas en un envase de punto de venta, se proporcione un envase de la composición comestible que contiene el anticuerpo. Por ejemplo, se envasan conjuntamente en un único kit doce latas de alimento y doce envases de la composición.

También se describe en el presente documento que el kit puede comprender una composición, en forma concentrada o en otra forma, instrucciones para su uso, incluyendo, si es necesario, instrucciones para la preparación de una dilución adecuada y, de forma opcional, uno o más de un diluyente o expansores, una herramienta o dispositivo de medición para preparar una dilución adecuada, y un aplicador, tal como un pulverizador, paño de aplicación, toallita o similar. Tales kits pueden ser útiles para las composiciones formuladas para tratar superficies, para tratar el aire en un entorno o para tratar un animal con una composición para el uso externo.

Para la totalidad de tales kits, los kits pueden incluir dispositivos, aplicadores, dispositivos de dilución y similares, que sean automáticos o que automaticen la dosificación, la dilución, el mezclado, la adición o la aplicación de la composición, para un uso apropiado. Para cualquiera de los kits descritos en el presente documento, éstos pueden proporcionarse como sobrecitos o paquetitos con otros productos para maximizar la conveniencia, la conformidad y la eficacia de uso y la compra. Por lo tanto, si el alérgeno procede de una mascota, los kits pueden incluir, o empaquetarse con cualquiera o la totalidad de, alimentos para mascotas, camas para mascotas, champú o artículos cosméticos para la mascota, medicamentos para la mascota. Cuando el origen del alérgeno es un insecto o planta, los kits pueden incluir productos adicionales apropiados, tales como insecticidas u otros tratamientos, incluyendo, por ejemplo, los detergentes para el lavado de ropa y productos para minimizar las infestaciones de ácaros del polvo, o productos para minimizar, tratar o para mitigar el polen, o las alergias del tipo "fiebre del heno". Los kits pueden también incluir, o pueden adjuntarse como sobrecitos o similares, tratamientos o medicamentos para la alergia que se proporcionan para el animal con la respuesta alérgica al alérgeno.

Cualquiera de los kits anteriores, así como otros, también pueden proporcionarse como kits virtuales. Cuando el kit comprende un envase virtual, el kit proporciona instrucciones en un entorno virtual, en combinación con uno o con más componentes físicos del kit, tales como los que se han descrito anteriormente. El kit contiene al menos una composición descrita en el presente documento y otros componentes, incluyendo a componentes opcionales. Estos kits pueden contener los componentes del kit, en cualquiera de diversas combinaciones y/o mezclas. En una realización, el kit contiene un paquete que contiene una o más composiciones y un recipiente de un producto alimenticio para su consumo por parte de un animal. El kit puede contener artículos adicionales, tales como un dispositivo para mezclar las composiciones e ingredientes, o un dispositivo para la contener la mezcla, por ejemplo, un cuenco para alimentos. En otra realización, las composiciones se mezclan con complementos alimenticios adicionales, tales como vitaminas y minerales que fomenten una buena salud en un animal. En el entorno virtual que se proporciona al comprador, se proporcionan información e instrucciones adicionales – es decir, direcciones de sitios web, servidor de fax o un dispositivo incluido que se pueda leer por mediante un ordenador, tal como un CD-ROM.

También se describen en el presente documento medios de comunicación, o un medio para comunicar información acerca de, o instrucciones para uno o más de (1) la utilización de moléculas específicas para un alérgeno, para minimizar, reducir o prevenir las respuestas alérgicas frente a un alérgeno ambiental, por ejemplo, para minimizar,

reducir o prevenir la interacción del alérgeno con mastocitos; (2) la combinación de las composiciones, que comprenden tal molécula específica para el alérgeno (por ejemplo, los Ac) con los otros componentes, de forma que se minimice, reduzca o prevenga una respuesta alérgica en un animal dispuesto a tener tal respuesta alérgica; (3) la administración de las moléculas específicas para el alérgeno, sola o en una composición, a un animal que sea una fuente de un alérgeno, sola o en combinación con los otros elementos de la presente invención y (4) la utilización de los kits proporcionados en el presente documento para minimizar, reducir o prevenir una respuesta alérgica en un animal a tener una respuesta alérgica.

El medio de comunicación comprende uno más de una información como un texto, información de audio, imágenes fijas o móviles, incluyendo animaciones o vídeos. En diversas realizaciones, el medio de comunicación comprende uno o más de un documento impreso, un documento electrónico estático o dinámico, por ejemplo un documento de hipertexto, un soporte de almacenamiento digital o que pueda leerse en un ordenador incluyendo, pero sin limitación, medios electrónicos, ópticos o magnéticos de cualquier tipo, información por audio, una exposición o presentación de audio, audiovisual o visual, o a una información mediante vídeo, no obstante codificada, en donde el medio de comunicación presenta o contiene información o instrucciones que comprenden a cualquiera de los anteriormente mencionados. En determinadas realizaciones, el medio de comunicación comprende un sitio web, una página o archivo "FAQ" (siglas en inglés de: preguntas que se plantean de una forma frecuente, frequently asked questions), un archivo electrónico, o recolección de dos o más archivos electrónicos, del mismo tipo o de diferente tipos, un correo electrónico o archivo de correo electrónico, un expositor visual, un quiosco informático, un folleto, un anuncio, una etiqueta del envase o producto, un prospecto de envase o producto, un impreso, un anuncio público, un cinta de audio o un archivo de audio incorporados en cualquier medio que pueda leerse en una máquina o pueda leerse en un ordenador, una cinta de vídeo, un disco de vídeo, un archivo de vídeo electrónico incorporado en cualquier medio que pueda leerse en una máquina o pueda leerse en un ordenador, un DVD, un CD-ROM o similar, o cualquier combinación de los anteriormente citados, que contengan tal información o instrucciones. La información útil incluye uno o más de (1) métodos y técnicas para la combinación y administración de moléculas específicas para el alérgeno y/u otros componentes, (2) información de contacto para los animales alérgicos o sus guardianes, o cuidadores, para utilizarla si tienen una pregunta acerca del kit, la composición o su uso; (3) información nutricional acerca de las composiciones alimenticias y de otros componentes proporcionados en cualquier kit, (4) información acerca de la seguridad incluyendo, por ejemplo, información sobre emergencias, y contactos adicionales en caso de una reacción adversa; control sobre la toxicidad, hojas con material con datos sobre la seguridad, (5) información útil para volver a ordenar pedidos, por ejemplo a través de sistemas de despacho automático; (6) información general sobre alergias, alérgenos ambientales y métodos para minimizar o eliminar alérgenos específicos ambientales. Las instrucciones útiles pueden incluir las cantidades para mezclar y, las cantidades y frecuencia de la administración. El medio de comunicación es útil para instruir sobre los beneficios de la utilización de la presente invención y comunicar los métodos aprobados para la administración de la invención a un animal.

Además se describe un envase que comprende un material adecuado para contener una composición alimenticia adaptada para el consumo por parte de un animal que es una fuente de alérgeno, por ejemplo, una composición alimenticia un felino o canino, como se proporciona aquí en el presente documento. El envase tiene fijado a él una etiqueta que contiene una palabra o palabras, un dibujo, un símbolo, un diseño, un acrónimo, un eslogan, una frase u otro dispositivo o combinación de los mismos (el "dispositivo" a modo de etiqueta), que indique que los contenidos del envase contienen una composición alimenticia adaptada para el consumo por parte de un animal que sea una fuente de un alérgeno ambiental. Normalmente, tal dispositivo a modo de etiqueta comprende las palabras "formulado para animales que provocan alergia", "formulado para animales que portan un alérgeno" o una expresión equivalente impresa en el envase. Es útil en el presente documento cualquier envase o material de envasado adecuado para contener alimentos, composiciones alimenticias, ingredientes alimenticios o similar, por ejemplo, una bolsa, caja o caja de cartón, un frasco, una lata, una bolsa y similares, que esté fabricado de papel, plástico, papel de aluminio, metal y similares, o una combinación de cualquiera de los anteriormente mencionados. En una realización preferente, el envase contiene una composición alimenticia adaptada para reducir al menos una respuesta alérgica frente a un alérgeno ambiental en un animal predispuesto a tener tal respuesta, proporcionando una molécula que previene que el alérgeno se una a los mastocitos en el animal predispuesto a tener la reacción alérgica.

En general, en el presente documento se describe también un uso de una composición, que comprende al menos una molécula que inhibe la capacidad del alérgeno de unirse a los mastocitos, en un animal predispuesto a tener una respuesta alérgica al alérgeno, para preparar un medicamento. La composición puede ser una composición alimentaria, pero preferentemente es un anticuerpo. En este contexto también se describe el uso de tal composición para preparar un medicamento para reducir una respuesta alérgica en un animal frente a un alérgeno en un entorno. En general, los medicamentos se preparan mezclando componentes alimentarios, compuestos o composiciones con excipientes, tampones, aglutinantes, plastificantes, colorantes, diluyentes, agentes de compresión, lubricantes, saborizantes, agentes humectantes y otros ingredientes conocidos para los expertos en la materia como útiles para producir medicamentos y formular medicamentos, que sean adecuados para la administración a un animal.

## Ejemplos

Diversos aspectos de la presente invención pueden ilustrarse adicionalmente mediante los ejemplos a continuación. Se entenderá que estos ejemplos se proporcionan simplemente para fines de ilustración y que no limitan el ámbito de la invención divulgada en el presente documento, a menos que indique de forma concreta otra cosa.

### Ejemplo 1

Se incubó saliva de gato que contenía el alérgeno Fel D1, con distintas concentraciones de anticuerpos, a 37 °C, durante 60 minutos, o con PBS como control [marcado como 'ninguno']. Se utilizaron dos anticuerpos distintos, (1) un anticuerpo preparado frente a la proteína Fel D1 completa ("Ac interior) o (2) un anticuerpo preparado frente a péptidos específicos encontrados en la proteína Fel D1 ("Ac FGI"). Los anticuerpos se probaron para analizar su capacidad para bloquear la unión del alérgeno a la IgE de ser humano. Después de incubación se probó en un sistema de ELISA la capacidad de Fel D1 de unirse a la IgE de ser humano, utilizando plasma humano, incluyendo plasma con IgE específica frente a Fel D1. Se utilizaron en el ensayo tres tipos distintos de suero humano: (1) plasma de Fel D1: plasma obtenido de individuos alérgicos a los gatos que tenían IgE específica frente a Fel D1, (2) Otro plasma alérgico: plasma de individuos con alergias distintas a las alergias a los gatos (la IgE está presente en el suero, pero no la IgE específica frente a Fel D1) y (3) plasma no alérgico: obtenido de individuos no alérgicos con bajos niveles de IgE. Cuando Fel D1 se une a la IgE de ser humano en el sistema de ELISA utilizado, se obtiene una señal muy alta. La señal medida era la absorbancia a 450 nm.

Tabla 1

Fuente el anticuerpo (dilución)	Plasma de Fel D1	Otro plasma alérgico	Plasma no alérgico
Interior (1:20)	0,1125	0,0825	0,0805
Ac interior (1:200)	0,094	0,074	0,071
Ac interior (1:2000)	0,11	0,0765	0,0715
Ac FGI ( 1:20)	0,866	0,071	0,08
Ac FGI ( 1:200)	0,8585	0,0795	0,0745
Ac FGI ( 1:2000)	0,837	0,078	0,0785
Control (solo PBS)	0,8815	0,075	0,0785

Como se observa en la Tabla 1, la saliva de gato que contiene Fel D1 preincubado con PBS solo, como control, se une bien a la IgE de ser humano en el plasma de Fel D1, proporcionando una señal alta [0,88]. Incluso en ausencia del anticuerpo anti-Fel DA, la saliva de gato que contenía el antígeno Fel D1 no generaba una señal con el suero no específico obtenido de los individuos que no tenían respuestas alérgicas específicas a los gatos. Esto confirma que la alta señal observada con la IgE de ser humano específica para Fel D1 es unión específica del alérgeno. Se observó también que esta unión específica puede bloquearse incubando la saliva del gato que contenía el Fel D1, con anticuerpo policlonal preparado frente a la proteína Fel D1 entera. Como se observa en la Tabla 1, la señal obtenida en la reacción de Control ("Control", Tabla 1), de 0,88, caía a menos de 0,12 cuando se preincubó la saliva que contenía Fel D1 con una concentración distinta del 'Ac Interior'. Como puede observarse en la Tabla, el fenómeno de bloqueo era específico, puesto que la incubación de la saliva que contenía Fel D1 con el anticuerpo Ac FGI no interfiere con la unión a la IgE de ser humano, es decir, no había bloqueo.

Para explorar adicionalmente la naturaleza del bloqueo de la unión de Fel D1 a la IgE de ser humano, observada después de la incubación con el anticuerpo policlonal anti-Fel D1, Anticuerpo Interior, se repitió el experimento con diluciones mayores del Anticuerpo Interior de bloqueo, se procedió a repetir el experimento, con diluciones mayores, del Anticuerpo Interior de bloqueo. Como se muestra en la Tabla 2, el grado de bloqueo era una función de la dilución del anticuerpo. A diluciones de 1:2000, se observaba una reducción substancial de la señal, como sucedía en el experimento anterior, indicando que la preincubación con anticuerpo bloqueaba la capacidad del alérgeno Fel D1 de unirse a la IgE. Sin embargo, bloqueo disminuía con una dilución creciente del anticuerpo. En estas condiciones de ensayo, cuando Fel D1 se preincubó con el 'Ac interior' diluido a un valor mayor de 1:200.000, se restableció de una forma substancial la unión a la IgE de ser humano.

Tabla 2

Detalles experimentales	Señal media	Señal media	Señal media
	Plasma Fel D1 positivo	Otro plasma alérgico	Plasma no alérgico
Dilución 1:2.000	0,124	0,106	0,116
Dilución 1:20.000	0,183	0,096	0,104
Dilución 1:200.000	0,421	0,096	0,113
Dilución 1:2.000.000	0,518	0,124	0,104
Dilución 1:20.000.000	0,523	0,106	0,120
Dilución 1:200.000.000	0,493	0,104	0,122
Dilución 1:2.000.000.000	0,529	0,095	0,117
Ningún Ac de bloqueo	0,456	0,121	0,112

- 5 Haciendo referencia a las Tablas 1 y 2, los datos muestran claramente una unión de bloqueo específica de Fel D1 a la IgE de ser humano, utilizando una concentración muy baja del anticuerpo específico para Fel D1. La unión del alérgeno a la IgE presente en los mastocitos presensibilizados es el desencadenante principal de la reacción alérgica. El bloqueo de la capacidad del alérgeno para unirse a la IgE puede, así, evitar este desencadenante y
- 10 minimizar, reducir o incluso prevenir una respuesta alérgica en un individuo alérgico. También es útil reiterar que en estos experimentos la incubación de Fel D1 con el anticuerpo anti-Fel D1 se realizó no solo en su forma nativa, sino también en su matriz nativa de la saliva del gato.

15 En la memoria descriptiva se han divulgado realizaciones preferentes típicas de la invención y, aunque se emplean términos específicos, estos se utilizan solo en un sentido genérico y descriptivo, y no con el fin de limitar el ámbito de la invención que se expone en las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de un anticuerpo policlonal que inhibe la capacidad del alérgeno Fel D1, Can F1, Der p1, Der p2, Bla g1, Bla g2, Asf 1, Ara h1, Ara h2 o Ara h3 de unirse a mastocitos, para reducir una respuesta alérgica en un ser humano, un felino o un canino predispuesto a tener una respuesta alérgica frente a dicho alérgeno, que comprende minimizar la exposición al alérgeno poniendo en contacto una fuente del alérgeno en el entorno con una composición que contiene dicho anticuerpo policlonal.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición está en forma de un aerosol, un líquido, un gel, un semisólido, un sólido o un polvo, y/o en el que la composición se aplica a una superficie en el entorno.
- 15 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el alérgeno procede de un animal y el animal consume la composición.
- 20 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el alérgeno es Fel D1 procedente de un felino, la molécula comprende un anticuerpo anti-Fel D1 y la etapa de puesta en contacto se produce cuando un felino consume la composición.
- 25 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la molécula es una molécula híbrida que comprende al menos una porción de unión de un anticuerpo específico para el alérgeno y al menos una porción de una proteína humana; en la que la proteína humana es una IgG.
- 30 6. Uso de una composición para reducir al menos un síntoma de una respuesta alérgica en un ser humano, un felino o un canino frente a un alérgeno en un entorno, poniendo en contacto una fuente del alérgeno en el entorno con dicha composición, en el que el alérgeno es Fel D1, y en el que la composición comprende una molécula que comprende al menos una porción de un anticuerpo anti-Fel-D1 que se une de forma específica a Fel D1.
- 35 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el alérgeno es Fel D1 y en el que la molécula es un anticuerpo policlonal.
- 40 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición comprende adicionalmente uno o más de una sustancia alimenticia, un nutriente, saborizante, una fragancia, un estabilizante, un tensioactivo, un aglutinante o un detergente.
- 45 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición es comestible.
- 50 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el alérgeno es Fel D1 y la molécula comprende un anticuerpo específico para Fel D1; en el que la molécula comprende al menos una porción de un anticuerpo anti-Fel D1 que se une de forma específica a Fel D1, fusionada con al menos una porción de una molécula de IgG.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición se formula como un producto alimenticio.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el producto alimenticio se formula para una mascota, el alérgeno es un alérgeno diseminado de forma oral a partir de la mascota y la molécula comprende al menos una porción de un anticuerpo que se une de forma específica al alérgeno.
13. Uso de un kit para reducir al menos un síntoma de una respuesta alérgica en un ser humano, felino o canino frente a un alérgeno en el entorno, que comprende una forma comestible de una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en un sobrecito o bolsa adjunto a una composición alimenticia, junto con instrucciones para mezclar la composición comestible en el alimento, añadir la composición al alimento o disolver, mezclar o añadir la composición a un fluido que se va a administrar al animal que recibe el alimento, en el que la composición comestible es para el suministro a un ser humano, un felino o un canino que es la fuente o una fuente del alérgeno ambiental.