

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 883**

51 Int. Cl.:

A23K 20/20 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/315 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 33/32 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2016 PCT/DK2016/050069**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16141946**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2016 E 16761129 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3267804**

54 Título: **Uso de gluconato de cinc y de cobre en el tratamiento de Staphylococcus aureus resistente a metilicina**

30 Prioridad:

11.03.2015 DK 201500152

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2020

73 Titular/es:

**DISTRIBUTORS PROCESSING, INC. D.B.A. DPI
GLOBAL INC. (50.0%)
17656 Avenue 168
Porterville, CA 93257, US y
DANTRACE-DANFEED 2019 APS (50.0%)**

72 Inventor/es:

PEDERSEN, JENS JORGEN

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 784 883 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

Uso de gluconato de cinc y de cobre en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Campo

- 5 Se da a conocer el uso de gluconato de cinc y de cobre en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos.

Antecedentes

- 10 El cinc es un componente necesario para el funcionamiento de más de 300 enzimas diferentes y desempeña un papel vital en un gran número de procesos biológicos. El cinc es un cofactor para la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD) y se encuentra en varias reacciones enzimáticas implicadas en el metabolismo de hidratos de carbono y proteínas.

- 15 El cinc tiene una importancia muy reconocida como cofactor potenciador del sistema inmunitario necesario para la regulación de linfocitos T, células CD4, linfocitos citolíticos naturales e interleucina 2. Además, se ha reivindicado que el cinc presenta actividad antiviral. El cinc es necesario para la maduración de esperma y el desarrollo fetal normal. Está implicado en la percepción sensorial (sabor, olor y visión) y controla la liberación de la vitamina A almacenada a partir del hígado. En el sistema endocrino, se ha mostrado que el cinc regula la actividad de la insulina y fomenta la conversión de la tiroxina de hormona tiroidea para dar triyodotironina.

- 20 Se ha administrado cinc en forma de, por ejemplo, sulfato de cinc, gluconato de cinc o acetato de cinc por vía oral a seres humanos en forma de pastillas solubles en el sistema gástrico o en forma de pastillas para chupar solubles en la saliva de la boca. Se sabe que en animales domesticados, el gluconato de cinc, por ejemplo cocinado en galletas para perros, resulta beneficioso para curar, por ejemplo, la halitosis en perros (documento US 5.405.836) o añadido en forma de polvo a pienso para animales para mejorar la respuesta del sistema inmunitario de animales domesticados. La solicitud de patente danesa PA 199901119 describe el uso de gluconato de cinc en un suplemento alimenticio para cerdos que puede usarse en el tratamiento de enfermedad pulmonar en cerdos.

- 25 La administración oral de cinc a seres humanos en forma de comprimidos o pastillas está bien reconocida como suplemento alimenticio necesario y se comercializan habitualmente pastillas de vitaminas que comprenden cinc, por ejemplo en forma de gluconato de cinc, en muchos países del mundo. Se considera que una dosis diaria de 10 mg de cinc es adecuada como suplemento alimenticio.

- 30 En la industria de la ganadería, a lechones que se han separado de la cerda antes del final del periodo de lactancia natural se les alimenta de manera habitual con suplementos alimenticios que comprenden óxidos de cinc para prevenir la diarrea. Se sabe que esta práctica aumenta la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) en los rediles de cerdos de la industria de la ganadería.

- Un problema particular con la administración de cinc a mamíferos es la baja captación de cinc en el sistema digestivo. Por ejemplo, tan sólo el 20% del cinc añadido se capta por el sistema digestivo cuando se administra como pastillas de óxido de cinc. El cinc restante se excreta en las heces.

- 35 Por tanto, el presente inventor ha constatado la necesidad de una fuente mejorada de cinc y otros minerales para suplementos alimenticios de mamíferos que pueda dificultar, impedir o incluso tratar infestaciones con MRSA.

Sumario de la invención

- En un primer aspecto y realización de la invención se da a conocer el uso de gluconato de cinc y de cobre en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos.

- 40 En una segunda realización se da a conocer un uso según la primera realización en el que dicho mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae.

En una tercera realización se da a conocer un uso según la segunda realización en el que se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso, prefiriéndose 65 mg de cinc/kg de pienso.

- 45 En una cuarta realización se da a conocer un uso según la segunda realización en el que se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso, prefiriéndose 15 mg de cobre/kg de pienso.

En una quinta realización se da a conocer un uso según la segunda realización en el que se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de 65 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de 15 mg de cobre/kg de pienso.

- 50 En una sexta realización se da a conocer un uso según la primera realización en el que el mamífero es un ser humano.

En una séptima realización se da a conocer un uso según dicha sexta realización en el que se administra gluconato de cinc en una dosis diaria del 50% del consumo diario recomendado.

En una octava realización se da a conocer un uso según la sexta realización en el que se administra gluconato de cobre en una dosis diaria del 25% del consumo diario recomendado.

- 5 En una novena realización se da a conocer un uso según la sexta realización en el que se administra gluconato de cinc en una dosis diaria del 50% y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria del 25% del consumo diario recomendado.

En una décima realización se da a conocer un uso según cualquiera de las realizaciones sexta a novena en el que se administran gluconato de cinc y/o gluconato de cobre como polvo.

- 10 En una decimoprimerá realización se da a conocer un uso según la décima realización en el que el polvo está comprendido en una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido disponible por vía oral.

En una decimosegunda realización se da a conocer un uso según cualquiera de las realizaciones anteriores en el que se administran gluconato de cinc y/o gluconato de cobre a un mamífero que lo necesita durante al menos 4 semanas, preferiblemente 8 semanas.

- 15 En una decimotercera realización se da a conocer un suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y de cobre para su uso en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos según cualquiera de las realizaciones primera a quinta.

- 20 En una decimocuarta realización se da a conocer un suplemento de pienso para animales según la decimotercera realización que comprende gluconato de cinc en una dosis diaria de 65 mg de cinc/kg de pienso y gluconato de cobre en una dosis diaria de 15 mg de cobre/kg de pienso.

En una decimoquinta realización se da a conocer un polvo que comprende gluconato de cinc y de cobre para su uso en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos según cualquiera de las realizaciones sexta a decimosegunda.

- 25 En una decimosexta realización se da a conocer un polvo según la decimoquinta realización en el que el cinc está comprendido en el polvo hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc por gramo de polvo.

En una decimoséptima realización se da a conocer un polvo según la decimoquinta realización que comprende cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre por gramo de polvo.

- 30 En una decimooctava realización se da a conocer un polvo según cualquiera de las realizaciones decimoquinta a decimoséptima que comprende además manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso por gramo de polvo.

En una decimonovena realización se da a conocer un polvo según cualquiera de las realizaciones decimoquinta a decimooctava que comprende cinc hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc, cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre, manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso por gramo de polvo.

- 35 En una vigésima realización se da a conocer un polvo según la decimoquinta realización en el que el polvo comprende 10 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso por gramo de polvo.

En una vigesimoprimerá realización se da a conocer un polvo según la decimoquinta realización en el que el polvo comprende 75 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso por gramo de polvo.

- 40 En una vigesimosegunda realización se da a conocer un polvo según cualquiera de las realizaciones decimoquinta a vigesimoprimerá que comprende además una sustancia portadora soluble en agua, preferiblemente sacarosa o dextrosa, lo más preferiblemente dextrosa.

En una vigesimotercera realización se da a conocer un suplemento alimenticio que comprende un polvo según una cualquiera de las realizaciones decimoquinta a vigesimosegunda.

En una vigesimocuarta realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos que comprende una administración oral de gluconato de cinc y gluconato de cobre.

- 45 En una vigesimoquinta realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos que comprende una administración oral de gluconato de cinc y gluconato de cobre, en el que los mamíferos pertenecen al género *Sus* de la familia Suidae.

- 50 En una vigesimosexta realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos que comprende la administración oral de gluconato de cinc y gluconato de cobre, en el que se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso, prefiriéndose 65 mg

de cinc/kg de pienso.

- 5 En una vigesimoséptima realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos que comprende la administración oral de gluconato de cinc y gluconato de cobre, en el que se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso, prefiriéndose 15 mg de cobre/kg de pienso.
- 10 En una vigesimooctava realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos que comprende la administración oral de gluconato de cinc y gluconato de cobre, en el que, de manera individual, se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso, y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso, prefiriéndose la combinación 65 mg de cinc/kg de pienso y 15 mg de cobre/kg de pienso.
- En una vigesimonovena realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos que comprende la administración oral de gluconato de cinc y gluconato de cobre, en el que el mamífero es un ser humano.
- 15 En una trigésima realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que se administra gluconato de cinc en una dosis diaria del 50% del consumo diario recomendado.
- En una trigésimo-primerá realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que se administra gluconato de cobre en una dosis diaria del 25% del consumo diario recomendado.
- 20 En una trigésimo-segunda realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que se administra gluconato de cinc en una dosis diaria del 50% y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria del 25% del consumo diario recomendado.
- En una trigésimo-segunda realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que se administran gluconato de cinc y/o gluconato de cobre como polvo.
- 25 En una trigésimo-tercera realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que el polvo está comprendido en una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido disponible por vía oral.
- En una trigésimo-cuarta realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que se administran gluconato de cinc y/o gluconato de cobre a un mamífero que lo necesita durante al menos 4 semanas, preferiblemente 8 semanas.
- 30 En una trigésimo-quinta realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que se administran gluconato de cinc y gluconato de cobre como suplemento de pienso para animales.
- En una trigésimo-sexta realización se da a conocer un método de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que se administran gluconato de cinc y gluconato de cobre como suplemento alimenticio.
- 35 En una trigésimo-séptima realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina en mamíferos.
- 40 En una trigésimo-octava realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que un mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae.
- En una trigésimo-novena realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que el mamífero es un ser humano.
- 45 En una cuadragésima realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que el medicamento es un polvo.
- En una cuadragésimo-primerá realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, en el que el polvo está comprendido en una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido disponible por vía oral.
- 50 En una cuadragésimo-segunda realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metililina, comprendiendo el polvo cinc hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc por gramo de polvo.

En una cuadragésimo-tercera realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, comprendiendo el medicamento el polvo que comprende cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre por gramo de polvo.

5 En una cuadragésimo-cuarta realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, comprendiendo el polvo además manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso por gramo de polvo.

10 En una cuadragésimo-quinta realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, comprendiendo el polvo cinc hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc, cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre, manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso por gramo de polvo.

15 En una cuadragésimo-sexta realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, comprendiendo el polvo 10 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso por gramo de polvo.

En una cuadragésimo-séptima realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, comprendiendo el polvo 75 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso por gramo de polvo.

20 En una cuadragésimo-octava realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina 8, comprendiendo el polvo además una sustancia portadora soluble en agua, preferiblemente sacarosa o dextrosa, lo más preferiblemente dextrosa.

25 En una cuadragésimo-novena realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, en el que el polvo es un suplemento de pienso para animales.

En una quincuagésima realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, en el que el polvo es un suplemento de pienso para animales.

30 En una quincuagésimo-primer realización se da a conocer un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, en el que el polvo es un suplemento alimenticio.

Descripción detallada

35 La presente invención se refiere a la prevención y al tratamiento de infestaciones con *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) en mamíferos mediante el consumo de gluconato de cinc y de cobre, preferiblemente mediante el consumo en el alimento o como polvos. La invención se define por y en las reivindicaciones adjuntas.

En las pruebas realizadas por el inventor se ha descubierto que el método de la presente invención es muy adecuado como suplemento alimenticio para mamíferos y en particular adecuado como suplemento alimenticio para seres humanos así como para mamíferos del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en cerdos domesticados.

40 En un primer aspecto y realización de la invención se da a conocer el uso de gluconato de cinc y de cobre en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en mamíferos.

Cuando el mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae, cerdo común, puede administrarse gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso, preferiblemente entre 55 y 75 mg de cinc/kg de pienso, más preferiblemente entre 60 y 70 mg de cinc/kg de pienso, y lo más preferiblemente 65 mg de cinc/kg de pienso.

45 Cuando el mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae, cerdo común, puede administrarse gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso, preferiblemente entre 10 y 20 mg de cobre/kg de pienso, más preferiblemente entre 12,5 y 17,5 mg de cobre/kg de pienso, y lo más preferiblemente 15 mg de cobre/kg de pienso.

50 Cuando el mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae, cerdo común, puede administrarse gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso y administrarse gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso, variando las cantidades de cinc y de cobre independientemente una de otra. Una combinación particularmente preferida es 65 mg de cinc/kg de pienso y 15 mg de cobre/kg de pienso.

Cuando el mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae, cerdo común, se administran dicho gluconato de

cinc y/o dicho gluconato de cobre a un mamífero que lo necesita durante al menos 4 semanas, durante 5 semanas, durante 6 semanas, preferiblemente durante 7 semanas y lo más preferiblemente durante 8 semanas.

Además, se da a conocer un suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y de cobre para su uso en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en mamíferos. Cuando el mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae, cerdo común, el pienso para animales comprende gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso y gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso.

Además, la presente invención da a conocer un polvo para su uso en un suplemento alimenticio para un ser humano, comprendiendo el polvo gluconato de cinc.

Preferiblemente, además se prepara polvo que comprende cinc de tal manera que no comprende una cantidad de un compuesto o una sustancia, en el que la cantidad de compuesto o sustancia es adecuada para reducir o aumentar el pH de la boca de dicho ser humano por debajo de moderadamente ácido o por encima de neutro. En una realización preferida, el polvo comprende una sustancia tamponante que puede mantener un pH de moderadamente ácido a neutro en la boca de dicho ser humano, preferiblemente mantener el pH de la boca a un pH fisiológico de 7,2-7,4.

Una dosis unitaria de la presente invención tiene un peso de entre 0,2 g y 2 g, entre 0,5 g y 1,5 g, entre 0,8 g y 1,2 g. Preferiblemente una dosis unitaria de la presente invención tiene un peso de 1 g.

Preferiblemente, el cinc está comprendido en la dosis unitaria hasta un peso de entre 100 mg y 1 mg de cinc, 75 mg y 2 mg de cinc, 50 mg y 5 mg de cinc, 25 mg y 7 mg de cinc o 10 mg de cinc.

En una realización, el cinc está comprendido en la dosis unitaria hasta un peso de 10 mg de cinc; siendo esta realización particularmente útil como suplemento alimenticio a largo plazo en el que la cantidad alimenticia complementaria diaria recomendada de cinc se administra con la dosis unitaria.

En otra realización, el cinc está comprendido en la dosis unitaria hasta un peso de entre 100 mg y 50 mg de cinc, preferiblemente 75 mg de cinc.

Para evitar problemas con deficiencia de cobre y/o deficiencia de manganeso inducidas por cinc, se sugiere incluir en realizaciones adicionales de la presente invención minerales constituyentes adicionales del polvo en forma de compuestos de cobre soluble en agua y/o manganeso soluble en agua.

Por tanto, el polvo de la presente invención comprende gluconato de cobre.

Preferiblemente, el cobre está comprendido en la dosis unitaria hasta un peso de entre 1 mg y 0,1 mg de cobre, 0,8 mg y 0,2 mg de cobre, 0,6 mg y 0,3 mg de cobre, 0,5 mg y 0,4 mg de cobre, preferiblemente 0,5 mg de cobre.

Por tanto, el polvo de la presente invención comprende opcionalmente además un compuesto de manganeso soluble en agua, siendo dicho compuesto de manganeso preferiblemente gluconato de manganeso.

Preferiblemente, el manganeso está comprendido en la dosis unitaria hasta un peso de entre 2 mg y 0,1 mg de manganeso, 1,5 mg y 0,3 mg de manganeso, 1,2 mg y 0,5 mg de manganeso, 1 mg y 0,6 mg de manganeso, preferiblemente 0,8 mg de manganeso.

El polvo de la presente invención comprende opcionalmente una sustancia tamponante que puede mantener un pH estable en el intervalo de pH de desde pH 5 hasta pH 8,5, preferiblemente mantener un pH estable en condiciones fisiológicas de la boca a pH de 7,2 a 7,4. Por ejemplo, un tampón Hepes o un tampón de fosfato de sodio en forma de polvo pueden cumplir estos requisitos.

El polvo de la presente invención comprende además una sustancia portadora soluble en agua, pudiendo la sustancia portadora formar un polvo soluble en saliva; preferiblemente siendo la sustancia portadora fácilmente soluble en saliva. Preferiblemente, la sustancia portadora soluble en agua es un monosacárido o un disacárido, lo más preferiblemente la sustancia portadora es sacarosa o dextrosa, lo más preferiblemente dextrosa. Experimentos han mostrado que, cuando se usa dextrosa como sustancia portadora soluble en agua, se disuelve de manera rápida y por completo en la boca al tiempo que no dificulta la captación de los minerales comprendidos en dicho polvo.

Preferiblemente, la sustancia portadora soluble en agua está presente en la dosis unitaria hasta un peso de entre 0,2 g y 2 g, entre 0,5 g y 1,5 g, entre 0,8 g y 1,2 g, preferiblemente entre 0,9 g y 1,1 g.

Para preparar una dosis unitaria del polvo que tiene un peso predeterminado tal como, por ejemplo, 1 g, se mezclan un peso del compuesto de cinc soluble en agua y, opcionalmente, un peso del compuesto de cobre soluble en agua y/u, opcionalmente, un peso del compuesto de manganeso soluble en agua, y se añaden hasta un peso de la sustancia portadora soluble en agua para obtener la dosis unitaria que tiene el peso predeterminado. Cuando la sustancia tamponante opcional está presente, el peso de la sustancia portadora soluble en agua se ajusta en

consecuencia.

Un polvo de la presente invención comprende cinc hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc, y cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre, y opcionalmente manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso con respecto a 1 g de polvo.

- 5 Un polvo particular de la presente invención comprende cinc hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc, cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre, manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso con respecto a 1 g de polvo.

Se obtiene una mezcla particularmente útil de los compuestos mencionados anteriormente cuando el polvo comprende 10 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso con respecto a 1 g de polvo.

- 10 Se obtiene una mezcla particularmente útil adicional de los compuestos mencionados anteriormente cuando el polvo comprende 75 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso con respecto a 1 g de polvo.

En una realización particularmente preferida de la dosis unitaria, el cinc está presente en forma de gluconato de cinc, el cobre está presente en forma de gluconato de cobre y el manganeso está presente en forma de gluconato de manganeso, estando el resto compuesto por la sustancia portadora soluble en agua en forma de dextrosa.

- 15 Un polvo de esta realización preferida se elabora preparando una primera mezcla de compuestos mezclando gluconato de cinc, gluconato de cobre y gluconato de manganeso hasta una razón en peso deseada de estos compuestos y después mezclando la primera mezcla de compuestos con la sustancia portadora soluble en agua y la sustancia tamponante opcional para obtener un polvo que tiene las concentraciones deseadas de los minerales constituyentes. El experto sabrá realizar modificaciones adecuadas de este procedimiento para compensar variaciones en las concentraciones de los constituyentes dependiendo de las características de polvo deseadas.

Como ejemplo, se obtiene una mezcla particularmente útil de los compuestos mencionados anteriormente cuando el polvo comprende 10 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso con respecto a 1 g de polvo. En la misma, se mezclan gluconato de cinc, gluconato de cobre y gluconato de manganeso hasta una razón de 88:3,5:8,5 en peso y después se mezcla esta primera mezcla de compuestos con dextrosa hasta una razón de 8:92 en peso.

- 25 Los polvos de la presente invención se caracterizan por su tamaño de corte. Hay una ventaja en usar polvos que tienen tamaños de corte que, en el contexto de la presente solicitud, pueden considerarse como pequeños en vez de grandes ya que la disolución en la boca es más rápida cuando se usan partículas de polvo más pequeñas debido a la razón de superficie con respecto a volumen aumentada de tales partículas. Sin embargo, la eficacia de los polvos dados a conocer no se ve afectada por el tamaño de corte de estos polvos, sólo el tiempo para lograr la disolución del polvo.

En el contexto de la presente invención, se preparan polvos que tienen un tamaño de corte especificado de la siguiente manera. Se tamiza un polvo a través de un filtro que tiene un tamaño de filtro predeterminado, definiendo dicho tamaño de filtro predeterminado dicho tamaño de corte. Sólo las partículas de polvo que tienen un tamaño de partícula promedio menor que el tamaño de corte pasarán por el filtro que tiene dicho tamaño de filtro predeterminado. Todas las partículas de polvo que han pasado por dicho filtro confirmarán entonces los criterios de tener un tamaño de partícula de polvo promedio menor que dicho tamaño de corte. Un segundo filtro (o adicional) filtros que tienen un segundo (o adicional) y más pequeño tamaño de corte pueden aplicarse adicionalmente para caracterizar dicho polvo en cuanto a una distribución de tamaño de polvo aparente.

- 35 Entonces, usando este método, puede prepararse fácilmente un polvo que tiene un tamaño de corte predeterminado a partir de una producción en lotes inicial de material en polvo tamizando el polvo en lotes inicial y recuperando únicamente el material que ha pasado a través del filtro para su uso adicional. El polvo que no pasó por el filtro puede devolverse al lote para una reducción del tamaño de partícula adicional manteniendo así la eficiencia de producción.

- 40 En el contexto de la presente invención, las partículas de polvo que pueden pasar por un filtro que tiene un tamaño de corte de 250 µm se consideran pequeñas. Preferiblemente, el tamaño de corte es menor de 200 µm, menor de 175 µm, preferiblemente menor de 150 µm, más preferiblemente menor de 125 µm, lo más preferiblemente menor de 100 µm. En los experimentos notificados en la presente solicitud, todos los polvos usados pudieron pasar por un filtro que tenía un tamaño de corte de aproximadamente 150 µm correspondiente a un filtro Tyler 100.

- 45 Los polvos de la presente invención se administran por vía oral habitualmente como polvos, pero son posibles adaptaciones de este método.

En el uso diario, resulta útil envasar tales polvos en bolsas o recipientes que pueden sellarse, preferiblemente bolsas o recipientes que pueden volverse a sellar. Preferiblemente, tales bolsas se fabrican de papel recubierto con plástico y tales recipientes se fabrican de plásticos, preferiblemente plástico moldeado por soplado o moldeado por inyección.

5 Cuando los polvos de la presente invención se distribuyen a un receptor o a un paciente, es preferible que un envase que contiene los polvos de la invención comprenda además una unidad de dosificación, por ejemplo en forma de una cuchara de dosificación o una taza de dosificación, pudiendo la unidad de dosificación contener un volumen del polvo, correspondiendo el volumen a una dosis unitaria en peso. De ese modo, se mejora el uso diario de los polvos de la invención para el receptor o paciente.

10 Para algunos receptores o pacientes, puede que consumir los polvos de la presente invención directamente como polvos no se perciba como agradable. En tales casos, los polvos de la invención pueden administrarse en un comprimido dispersable oral, un bombón o una pastilla para chupar, preferiblemente un bombón o una pastilla para chupar con una cubierta dura que puede disolverse en la saliva de la boca, estando el polvo comprendido dentro del bombón o la pastilla para chupar. Se encuentra dentro de las capacidades del experto elaborar bombones o pastillas para chupar que comprenden una sustancia en polvo.

15 Se ha encontrado que los polvos de la presente invención son eficaces para la prevención de, o el tratamiento de, varias enfermedades y estadios fisiológicos provocados por deficiencia de cinc en mamíferos, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado; cuando se administran a dicho mamífero, en particular al ser humano o al mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular a un cerdo domesticado; según el método de administración mejorado dado a conocer en el presente documento.

20 Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere a usos de un polvo que comprende cinc según la divulgación anterior para su uso en el método de administración mejorado dado a conocer en el presente documento para prevenir, aliviar o tratar la deficiencia de cinc en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado.

25 Además, en una realización, la presente invención se refiere a usos de un polvo que comprende cinc según la divulgación anterior para su uso en el método de administración mejorado dado a conocer en el presente documento para prevenir, aliviar o tratar el resfriado común en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado.

Además, en una realización, la presente invención se refiere a usos de un polvo que comprende cinc según la divulgación anterior para su uso en el método de administración mejorado dado a conocer en el presente documento para prevenir, aliviar o tratar la neumonía en un ser humano.

30 Además, en una realización, la presente invención se refiere a usos de un polvo que comprende cinc según la divulgación anterior para su uso en el método de administración mejorado dado a conocer en el presente documento para prevenir, aliviar o tratar una infección con *Salmonella* en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado.

35 Además, en una realización, la presente invención se refiere a usos de un polvo que comprende cinc según la divulgación anterior para su uso en el método de administración mejorado dado a conocer en el presente documento para prevenir, aliviar o tratar trastornos de la piel en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado.

Preferiblemente, con trastornos de la piel quiere decirse cáncer de piel, psoriasis, lesiones de la piel, heridas, ampollas en la boca o acné, preferiblemente psoriasis, lesiones de la piel, heridas o ampollas en la boca, lo más preferiblemente heridas o ampollas en la boca.

40 Además, en una realización, la presente invención se refiere a usos de un polvo que comprende cinc según la divulgación anterior para su uso en el método de administración mejorado dado a conocer en el presente documento para prevenir, aliviar o tratar la halitosis en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado.

45 Además, en una realización, la presente invención se refiere a usos de un polvo que comprende cinc según la divulgación anterior para su uso en el método de administración mejorado dado a conocer en el presente documento para prevenir, aliviar o tratar la necrosis de uñas en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado.

Además, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en mamíferos que comprenden la administración oral de gluconato de cinc y gluconato de cobre.

50 Además, en el presente documento se proporciona un uso de gluconato de cinc y gluconato de cobre para la elaboración de medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en mamíferos.

55 El método de la invención es, en particular, beneficioso para prevenir, aliviar o tratar la neumonía en un ser humano; para prevenir, aliviar o tratar una infección con *Salmonella* en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado; para prevenir, aliviar o tratar

- trastornos de la piel en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado. Preferiblemente, con trastornos de la piel quiere decirse cáncer de piel, psoriasis, lesiones de la piel, heridas, ampollas en la boca o acné, preferiblemente psoriasis, lesiones de la piel, heridas o ampollas en la boca, lo más preferiblemente heridas o ampollas en la boca; para prevenir, aliviar o tratar la
- 5 halitosis en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado; para prevenir, aliviar o tratar la necrosis de uñas en un mamífero, en particular en un ser humano o en un mamífero del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en un cerdo domesticado.
- La administración oral incluye, pero no se limita a, comprimidos para tragar, masticar o disolver en agua o bajo la lengua; cápsulas y cápsulas masticables; cápsulas de liberación en el tiempo o de liberación sostenida, polvo o
- 10 gránulos, téis, gotas, disoluciones líquidas o jarabes. Los polvos y los medicamentos líquidos son los más preferidos para el uso en el método.
- En algunas realizaciones de métodos y usos, los mamíferos pertenecen al género *Sus* de la familia Suidae, es decir, cerdos domesticados.
- En algunas realizaciones de métodos y usos, las dosis se calculan por kg de pienso. La dosis diaria de pienso para
- 15 animales la conoce un experto en la técnica y, por tanto, no es limitativa para la invención.
- En algunas realizaciones de métodos y usos, se administra gluconato de cinc en una dosis de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso, preferiblemente con 55 mg de cinc/kg de pienso, preferiblemente con 60 mg de cinc/kg de pienso, preferiblemente con 70 mg de cinc/kg de pienso, preferiblemente con 75 mg de cinc/kg de pienso, lo más preferiblemente con 65 mg de cinc/kg de pienso.
- 20 En algunas realizaciones de métodos y usos, se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso, preferiblemente en una dosis de 10 mg de cobre/kg de pienso, preferiblemente en una dosis de 20 mg de cobre/kg de pienso, lo más preferiblemente en una dosis de 15 mg de cobre/kg de pienso.
- En algunas realizaciones de métodos y usos, se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg
- 25 de pienso, preferiblemente se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 60 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 10 mg de cobre/kg de pienso, preferiblemente se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 60 y 70 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 10 mg de cobre/kg de pienso, preferiblemente se
- 30 administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 70 y 80 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 10 mg de cobre/kg de pienso, preferiblemente se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 60 mg de cinc/kg de pienso y se administra dicho gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 10 y 15 mg de cobre/kg de pienso; preferiblemente se administra gluconato de cinc en una
- 35 dosis diaria de entre 60 y 70 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 10 y 15 mg de cobre/kg de pienso; preferiblemente se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 70 y 80 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 10 y 15 mg de cobre/kg de pienso; preferiblemente se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 70 y 80 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 10 y 15 mg de cobre/kg de pienso; preferiblemente se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 70 y 80 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 10 y 15 mg de cobre/kg de pienso; preferiblemente se administra gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 70 y 80 mg de cinc/kg de pienso y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 10 y 15 mg de cobre/kg de pienso; lo más preferiblemente en la combinación
- 40 de 65 mg de cinc/kg de pienso y 15 mg de cobre/kg de pienso.
- 45 En algunas realizaciones de métodos y usos, el mamífero es un ser humano.
- 50 En algunas realizaciones de métodos y usos, se administra gluconato de cinc en una dosis diaria del 50% del consumo diario recomendado.
- En algunas realizaciones de métodos y usos, se administra gluconato de cobre en una dosis diaria del 25% del consumo diario recomendado.
- 55 En algunas realizaciones de métodos y usos, se administra gluconato de cinc en una dosis diaria del 50% y se administra gluconato de cobre en una dosis diaria del 25% del consumo diario recomendado.
- En algunas realizaciones de métodos y usos, se administran gluconato de cinc y/o gluconato de cobre como polvo.

En algunas realizaciones de métodos y usos, el polvo está comprendido en una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido disponible por vía oral.

- 5 En algunas realizaciones de métodos y usos, se administran gluconato de cinc y/o gluconato de cobre a un mamífero que lo necesita durante al menos 4 semanas, preferiblemente 5 semanas, preferiblemente 6 semanas, preferiblemente 7 semanas, lo más preferiblemente 8 semanas.

En algunas realizaciones de métodos y usos, se administran gluconato de cinc y gluconato de cobre como suplemento de pienso para animales.

En algunas realizaciones de métodos y usos, se administran gluconato de cinc y gluconato de cobre como suplemento alimenticio.

- 10 En algunas realizaciones de métodos y usos, el medicamento comprende cinc hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc por gramo de polvo, preferiblemente entre 1 mg y 90 mg de cinc por gramo de polvo, preferiblemente entre 1 mg y 80 mg de cinc por gramo de polvo, preferiblemente entre 1 mg y 70 mg de cinc por gramo de polvo, preferiblemente entre 1 mg y 60 mg de cinc por gramo de polvo, preferiblemente entre 1 mg y 50 mg de cinc por gramo de polvo, preferiblemente entre 1 mg y 40 mg de cinc por gramo de polvo, preferiblemente entre 1 mg y 30 mg de cinc por gramo de polvo, preferiblemente entre 1 mg y 20 mg de cinc por gramo de polvo, lo más preferiblemente 10 mg de cinc por gramo de polvo.

- 20 En algunas realizaciones de métodos y usos, el medicamento para el tratamiento oral de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina comprende cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,2 mg y 0,9 mg de cobre por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,3 mg y 0,8 mg de cobre por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,4 mg y 0,7 mg de cobre por gramo de polvo, lo más preferiblemente 0,5 mg de cobre por gramo de polvo.

- 25 En algunas realizaciones de métodos y usos, el polvo comprende además manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,2 mg y 1,9 mg de manganeso por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,3 mg y 1,8 mg de manganeso por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,4 mg y 1,7 mg de manganeso por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,4 mg y 1,6 mg de manganeso por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,5 mg y 1,5 mg de manganeso por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,6 mg y 1,4 mg de manganeso por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,7 mg y 1,3 mg de manganeso por gramo de polvo, preferiblemente entre 0,8 mg y 1,2 mg de manganeso por gramo de polvo, lo más preferiblemente 0,8 mg de manganeso por gramo de polvo.

- 30 En algunas realizaciones de métodos y usos, el polvo comprende cinc hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc, cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre, manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso por gramo de polvo.

En algunas realizaciones de métodos y usos, el polvo comprende 10 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso por gramo de polvo.

- 35 En algunas realizaciones de métodos y usos, el polvo comprende 75 mg de cinc, 0,5 mg de cobre y 0,8 mg de manganeso por gramo de polvo.

En algunas realizaciones de métodos y usos, el polvo comprende además una sustancia portadora soluble en agua, preferiblemente sacarosa o dextrosa, lo más preferiblemente dextrosa.

En algunas realizaciones de métodos y usos, el polvo es un suplemento de pienso para animales.

- 40 En algunas realizaciones de métodos y usos, el polvo es un suplemento alimenticio.

Ejemplos

Técnica anterior

La seguridad y eficacia de gluconato de cinc como polvo y usado como suplemento alimenticio convencional está bien reconocida en la bibliografía.

- 45 Prueba de eficacia y seguridad

En un experimento de confirmación, se examinó la seguridad de usar gluconato de cinc en polvo como suplemento alimenticio convencional en el suministro mineral alimentario de cerdos domesticados en un estudio controlado. Se inspeccionó de manera regular la población de estudio por un veterinario para detectar signos de malnutrición o niveles de infección aumentados, pero no se observó ningún signo de estos estados.

- 50 Se alimentó de manera idéntica a 3 grupos de cerdos, que comprendían cada uno 11 individuos, salvo por la fuente de cinc según la tabla 1. Al grupo 1, que era el grupo de control, se le alimentó con 50 g de óxido de cinc al 75% por

tonelada de pienso seco según recomendaciones de alimentación normales. Al grupo 2 se le alimentó con gluconato de cinc como polvo. Al grupo 3 se le alimentó con gluconato de cinc y que incluía además 100 g de Micro Aid® por tonelada de pienso. La cantidad de cinc alimentada a los animales de los tres grupos de estudio era idéntica y correspondía a 23 g de cinc por tonelada de pienso seco. Micro Aid® es un suplemento alimenticio que se sabe que potencia el crecimiento y reduce las excreciones de amoníaco en cerdos domesticados. Es una marca comercial registrada de DPI Global, 17656 Avenue 168, Porterville, CA 93257. Micro Aid® tiene un efecto reconocido sobre el aumento de crecimiento de cerdos del orden del 4% por 100 g de Micro Aid® añadido por tonelada de pienso.

Se registró el aumento de peso diario para cada individuo durante el periodo de ensayo y se terminó el ensayo después de 83 días. Para comparación, se calculó el aumento de peso previsto de añadir Micro Aid® a una mezcla de pienso que comprende una de las dos fuentes de cinc.

Tabla 1:

Grupo	Fuente de Zn	Aumento de peso diario promedio
1	óxido de cinc	822 g/día
Comparación (previsto)	Micro Aid® añadido y óxido de cinc	857 g/día
2	gluconato de cinc	875 g/día
3	gluconato de cinc	910 g/día
Comparación (previsto)	Micro Aid® añadido y gluconato de cinc	912 g/día

El estudio de seguridad y eficacia mostró claramente que, en cuanto al aumento de peso diario promedio, el gluconato de cinc solo era una mejor fuente de cinc que el óxido de cinc y también funcionó mejor de lo que se habría previsto para un grupo de estudio que recibió pienso que comprendía tanto óxido de cinc como Micro Aid®. El estudio mostró además que los efectos de añadir gluconato de cinc y Micro Aid® al pienso seco eran aditivos.

Eficacia contra enfermedad pulmonar en cerdos

La solicitud de patente danesa PA 199901119 describe el uso de gluconato de cinc en un suplemento alimenticio para cerdos que puede usarse en la prevención y el tratamiento de enfermedad pulmonar en cerdos. El suplemento alimenticio correspondía al suplemento alimenticio administrado al grupo tres en el estudio de seguridad y eficacia y ha constituido la base de un producto comercializado en Dinamarca, fabricado por Scan Feed ApS.

En la solicitud de patente notificada, el inventor da a conocer que el uso de gluconato de cinc como suplemento alimenticio previno de manera muy eficaz el brote de enfermedad pulmonar en cerdos, reduciendo la tasa de incidencia desde 4318 cerdos con cicatrices pulmonares con respecto a 12288 suministrados a instalaciones de producción cárnica durante los años 1994, 1995 y 1996, hasta 441 cerdos con cicatrices pulmonares con respecto a 4001 suministrados a instalaciones de producción cárnica durante el primer año (1997) de alimentación de los cerdos en la instalación de producción con el suplemento alimenticio del grupo 3. Esto corresponde a una disminución de la tasa de incidencia desde el 35,1% hasta el 11,0%. El pienso original en la instalación de producción correspondía al pienso del grupo 1 con 100 g Micro Aid® por tonelada de pienso.

Resultados del presente estudio:

En los siguientes estudios, nuevos resultados sobre el efecto de administrar gluconato de cinc a mamíferos, en particular a seres humanos y a mamíferos del género *Sus* de la familia Suidae, en particular cerdos domesticados.

Estudio 1:

En un ensayo aleatorizado, se sometió a prueba el efecto de la adición del 0,05% de gluconato de cinc a un pienso en gránulos convencional para determinar la eficacia contra *Salmonella*, el estado de salud del sistema digestivo incluyendo el estómago y los intestinos, y la productividad en cerdos, y se comparó con una dieta sin gluconato de cinc por lo demás idéntica. El grupo de control recibió cinc en forma de óxido de cinc hasta la misma cantidad que el grupo de estudio.

Se repartieron de manera aleatoria 408 cerdos de una única granja en dos grupos de 204 cerdos cada uno y se les alimentó o bien con un pienso de control granulado o bien con un pienso granulado que comprendía el 0,05% de gluconato de cinc por lo demás idéntico. Con el fin de mantener la capacidad de comparación del grupo de control con el grupo de estudio y para disminuir la influencia de la enfermedad pulmonar sobre la mortalidad del grupo de control, se vacunó dos veces a ambos grupos con Porcilis contra enfermedad pulmonar grave. La tasa combinada de retirada por mortalidad y enfermedad era del 1,7% tanto para el grupo de control como para el grupo de estudio, mientras que aproximadamente el 15% de todos los cerdos en ambos grupos se trataron por diarrea durante el periodo de estudio. Hubo un nivel de sexos equilibrado tanto en el grupo de control como en el de estudio.

Se realizó un seguimiento de todos los cerdos durante 12 semanas comenzando con su inclusión en el ensayo y terminando con su transporte a una planta de procesamiento cárnica. Para todos los cerdos en el estudio, se recopilaban datos sobre la captación de pienso, el crecimiento, enfermedades eventuales padecidas durante el

periodo de estudio, así como incluyendo los registros de matanza completos de la planta de procesamiento cárnica en el estudio. Se incluyeron cerdos en el ensayo después de alcanzar un peso de entrada de 33 kg en promedio. Se pesaron los cerdos en la inclusión en el ensayo, después de 6 semanas y después de 12 semanas. Los cerdos pesaron 33 kg en promedio en la inclusión, 65 kg después de 6 semanas y 105 kg después de 12 semanas.

- 5 Se repartieron los cerdos en bloques de 10-11 individuos en cada chiquero, teniendo cada bloque tiempos de entrada comparables. Se dejó que los cerdos en el estudio comieran y bebieran libremente y no se restringió el acceso a agua y alimentos.

- 10 El estudio confirmó el aumento de la eficacia de alimentación del pienso para cerdos que comprendía gluconato de cinc en comparación con el grupo de control. En promedio, un cerdo en el grupo de control requirió 2,85 unidades de alimentación (Feeding Units, FU) para lograr 1 kg de crecimiento, en comparación con 2,78 FU/kg en el grupo de estudio. Para cerdos que tenían pesos de entre 33-65 kg, no hubo ninguna diferencia significativa entre los dos grupos, requiriendo los grupos 2,53 y 2,51 FU/kg, respectivamente, mientras que para cerdos que pesaban entre 65-105 kg, el grupo de control requirió 3,13 FU/kg mientras que el grupo de estudio sólo requirió 3,00 FU/kg.

- 15 Se sometió a prueba un subconjunto de los cerdos en ambos grupos de estudio para detectar *Salmonella* antes del envío fuera de la prueba y a la instalación de procesamiento cárnica sometiendo a prueba para detectar antígenos contra *Salmonella* en la sangre. Se deseaba una tasa de inclusión del 60% para ambos grupos, pero no se alcanzó para el grupo de estudio. Los resultados se notifican en la tabla 2.

Tabla 2:

Grupo	Control	Estudio
Pienso	Óxido de cinc	Gluconato de cinc
Muestras	126	108
Positivos	38	24
Porcentaje de positivos	30,2%	22,2%
Riesgo relativo	1	0,56

- 20 La prueba mostró una clara indicación de que la adición de gluconato de cinc a pienso para cerdos en vez de óxido de cinc puede ayudar a prevenir una infestación bacteriana en cerdos domesticados, en particular una infestación con *Salmonella*.

- 25 Tanto en el estudio de prevención de enfermedad pulmonar notificado en el documento DK-PA199901119 como en el estudio de prevención de infección por *Salmonella* notificado en este caso, se notifica un efecto de prevención de la infestación bacteriana. Por tanto, se considera creíble que una mejora de la captación de cinc en mamíferos conducirá a una mejora en la situación de salud general de tales mamíferos, en particular conducirá a una mejora en la situación de salud general de tales mamíferos reduciendo el riesgo de, o previniendo, la infestación bacteriana en un mamífero de este tipo, en particular infestación bacteriana por bacterias del género *Streptococcus* o del género *Salmonella*.

- 30 En particular, se considera que este efecto puede observarse de manera beneficiosa en mamíferos del género *Sus* de la familia Suidae, en particular en cerdos domesticados.

Estudio 2:

- 35 Se realizó un estudio de comparación controlado entre dos grupos de cerdos en dos granjas en la provincia de Nordjylland, Dinamarca, teniendo cada granja aproximadamente 600 cerdas en producción y alimentando cada granja a las cerdas en la producción con cinc según recomendaciones veterinarias de 75 ppm de cinc por FU. En la granja 1, las cerdas recibieron cinc en forma de óxido de cinc, mientras que en la granja 2, las cerdas recibieron cinc en forma de gluconato de cinc. Se observó una rápida disminución en el número de heridas abiertas dentro del plazo de un mes del cambio alimentario para las cerdas que recibieron cinc en forma de gluconato de cinc, en particular en el número de cerdas que padecían lesiones en sus almohadillas plantares que desaparecieron casi por completo en las cerdas de la granja 2.

- 40 Estudio 3:

En la población de estudio de cerdas de la granja 2 en el estudio anterior, se observó que estas cerdas parieron lechones que tenían un peso promedio superior en el nacimiento y que la producción de leche de las cerdas aumentó en comparación con las cerdas de la granja 1.

Estudio 4

- 45 En un estudio adicional, se examinó el efecto sobre infestaciones con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de gluconato de cinc y de cobre en un grupo de prueba de 50 cerdos.

Condiciones de la granja:

Granja en la provincia de Nordjylland, Dinamarca, con 2200 cerdos criados para la industria de procesamiento de alimentos, teniendo los cerdos un estado de salud SPF + Ap12. Raza: Yorkshire o Yorkshire - Landrace krydsning. Se sabía que la totalidad de cerdos estaban infestados con *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA). Se sometieron a prueba 10 hisopos de nariz de cerdos listos para matanza en septiembre de 2014, de los cuales 5 mostraron ser positivos para MRSA.

Materiales:

Hisopos de nariz: conjunto de prueba de Dianova, Dinamarca, hisopos de nariz estériles y receptáculo que comprende agua con sal estéril.

Pienso experimental:

10 Pienso industrial convencional para totalidades de cerdos criados para matanza con los siguientes cambios: 15 mg de cobre/kg de pienso en forma de sulfato de cobre sustituido por una cantidad igual de cobre en forma de gluconato de cobre. 65 mg de cinc/kg de pienso en forma de óxido de cinc sustituido por una cantidad igual de cinc en forma de gluconato de cinc. Se usó el pienso desde que llegaron los cerdos por primera vez a la unidad de producción hasta su retirada para la matanza.

15 Procedimiento experimental:

En la granja, se eligió una sección de 200 unidades de cerdos. Durante la duración del experimento, no se añadió ningún cerdo adicional a la sección y sólo se retiraron los cerdos muertos durante la producción. No se cambió ningún cerdo entre chiqueros individuales.

20 4-5 días después de la llegada, se eligieron aleatoriamente 50 cerdos (3-4 cerdos en cada chiquero), se pusieron marcas en las orejas de manera continua y se realizaron hisopos de nariz en un orificio nasal aleatorio y en la base de una oreja por el lado posterior. Se colocó el hisopo de nariz 1-3 cm en el orificio nasal y se hizo rotar durante aproximadamente 2 s antes de frotar 4-6 veces detrás de la oreja del cerdo. Se cortó el hisopo de nariz para caber en el receptáculo con agua con sal estéril teniendo especial cuidado de no contaminar el hisopo durante la transferencia, y se numeró el receptáculo con la marca de la oreja del cerdo. El peso de partida de los cerdos en la
25 llegada era de aproximadamente 40 kg.

8 semanas después de la primera muestra de hisopo de nariz, volvieron a someterse a prueba los mismos cerdos siguiendo el procedimiento anterior. No pudo tenerse en cuenta un cerdo, probablemente debido a que se perdió la etiqueta de la oreja.

Número total de exámenes completados 49 de 50.

30 Evaluación de muestras de hisopos de nariz:

Se examinaron las muestras para detectar MRSA en Afdelingen for fødevaremikrobiologi, Zoonoselaboratoriet, Fodevareinstituttet, The Danish Technological University, DTU.

Resultados:

35 En las primeras pruebas al inicio del estudio, 38 de los 50 animales examinados dieron resultados de prueba positivos para MRSA. En las pruebas de control después de 8 semanas, se encontró que cuatro (4) cerdos eran positivos, habiéndose encontrado los cuatro cerdos positivos en la primera prueba. Ningún cerdo que no se hubiera encontrado que era positivo en la primera prueba dio posteriormente un resultado de prueba positivo.

Esto corresponde a una reducción del 89% del nivel de infestación de MRSA en cerdos, simplemente cambiando la composición mineral del pienso.

40 Comentarios:

Los resultados se obtuvieron a lo largo de un periodo de 8 semanas simplemente cambiando la composición mineral del pienso. No se emplearon antibióticos. Sólo se emplearon cantidades de cinc y cobre tales como se añadirían normalmente al pienso.

VENTAJAS ADICIONALES

45 Es una constatación sorprendente del presente estudio, el hecho de que este efecto beneficioso sobre la piel y la cicatrización de heridas pueda potenciarse administrando cinc en forma de gluconato de cinc a mamíferos de una manera que aumenta el tiempo de residencia del gluconato de cinc en la cavidad bucal de tales mamíferos, mediante lo cual se mejora la captación de cinc y se alivia de manera rápida y sistemática una aparición de
50 deficiencia de cinc en tales mamíferos. En particular, los efectos en seres humanos del método de administración de cinc presentado son completamente inesperados y no se han descrito hasta ahora en la técnica anterior según el conocimiento del presente inventor.

Por consiguiente, la presente invención da a conocer en particular, por tanto, el uso de gluconato de cinc en un suplemento alimenticio que comprende cinc para el tratamiento de deficiencia de cinc en un mamífero, en particular un ser humano, que lo necesita y un método de administración de un suplemento alimenticio de este tipo a un mamífero, en particular a un ser humano, para el tratamiento de deficiencia de cinc en el mamífero, en particular en el ser humano; en los que el suplemento alimenticio es una composición que comprende gluconato de cinc tal como se describió anteriormente, en particular el suplemento alimenticio es un polvo, una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido dispersable oral, preferiblemente un polvo o un comprimido dispersable oral, lo más preferiblemente un polvo, y el método de administración del suplemento alimenticio al mamífero aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero, preferiblemente aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero de tal manera que el gluconato de cinc se disuelve por completo en la saliva del mamífero antes de tragarse.

Además, la presente invención, en una realización, da a conocer el uso de gluconato de cinc en un suplemento alimenticio para la prevención de lesiones de la piel provocadas por deficiencia de cinc y el tratamiento de lesiones de la piel, en particular curación de heridas; en el que el suplemento alimenticio es una composición que comprende gluconato de cinc tal como se describió anteriormente, en particular el suplemento alimenticio es un polvo, una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido dispersable oral, preferiblemente un polvo o un comprimido dispersable oral, lo más preferiblemente un polvo, y el método de administración del suplemento alimenticio al mamífero aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero, preferiblemente aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero de tal manera que el gluconato de cinc se disuelve por completo en la saliva del mamífero antes de tragarse.

La realización anterior, en la que se mejora y/o se acelera el curado de lesiones de la piel mediante el tratamiento de una deficiencia de cinc en un mamífero, en particular un ser humano, que lo necesita.

En una realización adicional de la presente invención, se da a conocer el uso de gluconato de cinc en un suplemento alimenticio para el tratamiento de lesiones de la piel, o para el tratamiento de necrosis de uñas provocadas por deficiencia de cinc; en el que el suplemento alimenticio es una composición que comprende gluconato de cinc tal como se describió anteriormente, en particular el suplemento alimenticio es un polvo, una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido dispersable oral, preferiblemente un polvo o comprimido dispersable oral, lo más preferiblemente un polvo, y el método de administración del suplemento alimenticio al mamífero aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal de dicho mamífero, preferiblemente aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero de tal manera que el gluconato de cinc se disuelve por completo en la saliva del mamífero antes de tragarse.

En una realización adicional de la presente invención, se da a conocer el uso de gluconato de cinc en un suplemento alimenticio para el tratamiento de lesiones de la piel, o para el tratamiento de necrosis de uñas provocadas por deficiencia de cinc; en el que el suplemento alimenticio es una composición que comprende gluconato de cinc tal como se describió anteriormente, en particular el suplemento alimenticio es un polvo, una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido dispersable oral, preferiblemente un polvo o comprimido dispersable oral, lo más preferiblemente un polvo, y el método de administración del suplemento alimenticio al mamífero aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero, preferiblemente aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero de tal manera que el gluconato de cinc se disuelve por completo en la saliva del mamífero antes de tragarse.

En una realización adicional de la presente invención, se da a conocer el uso de gluconato de cinc en un suplemento alimenticio para la prevención de, o el tratamiento de, resfriado común; en el que el suplemento alimenticio es una composición que comprende gluconato de cinc tal como se describió anteriormente, en particular dicho suplemento alimenticio es un polvo, una pastilla para chupar, un bombón o un comprimido dispersable oral, preferiblemente un polvo o comprimido dispersable oral, lo más preferiblemente un polvo, y el método de administración del suplemento alimenticio al mamífero aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero, preferiblemente aumenta el tiempo de residencia de gluconato de cinc en la cavidad bucal del mamífero de tal manera que el gluconato de cinc se disuelve por completo en la saliva de dicho mamífero antes de tragarse.

COMENTARIOS FINALES

El término “que comprende” tal como se usa en las reivindicaciones no excluye otros elementos o etapas. El término “un” o “una” tal como se usa en las reivindicaciones no excluye una pluralidad.

Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con fines de ilustración, se entiende que tal detalle es únicamente con ese fin, y los expertos en la técnica pueden realizar variaciones en la misma sin apartarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos, en los que dicho mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae.
- 5 2. Gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral según la reivindicación 1, en los que, de manera individual, dicho gluconato de cinc se administra en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso, y dicho gluconato de cobre se administra en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso.
- 10 3. Gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en los que dicho gluconato de cinc se administra en una dosis diaria de 65 mg de cinc/kg de pienso, y dicho gluconato de cobre se administra en una dosis diaria de 15 mg de cobre/kg de pienso.
- 15 4. Gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que dicho gluconato de cinc y dicho gluconato de cobre se administran a un mamífero que lo necesita durante al menos 4 semanas, preferiblemente 8 semanas, en los que dicho mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae.
5. Suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho mamífero pertenece al género *Sus* de la familia Suidae.
- 20 6. Suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos según la reivindicación 5, en el que el suplemento de pienso para animales es un polvo.
- 25 7. Suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos según la reivindicación 6, en el que el cinc está comprendido en dicho polvo hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc por gramo de polvo.
8. Suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos según la reivindicación 6, en el que el cobre está comprendido hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre por gramo de polvo.
- 30 9. Suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicho polvo comprende además manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso por gramo de polvo.
- 35 10. Suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos según las reivindicaciones 6 a 9, en el que dicho polvo comprende cinc hasta un peso de entre 1 mg y 100 mg de cinc, cobre hasta un peso de entre 0,1 mg y 1 mg de cobre, manganeso hasta un peso de entre 0,1 mg y 2 mg de manganeso por gramo de polvo.
- 40 11. Suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que dicho polvo comprende además una sustancia portadora soluble en agua, preferiblemente sacarosa o dextrosa, lo más preferiblemente dextrosa.
- 45 12. Suplemento de pienso para animales que comprende gluconato de cinc y gluconato de cobre para su uso oral en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en mamíferos según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que dicho pienso para animales comprende gluconato de cinc en una dosis diaria de entre 50 y 80 mg de cinc/kg de pienso y gluconato de cobre en una dosis diaria de entre 5 y 25 mg de cobre/kg de pienso.