

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 903**

51 Int. Cl.:

**A23L 5/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2015 PCT/IB2015/058699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16079640**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2015 E 15801252 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3220750**

54 Título: **Composición de rehidratación oral y sus métodos**

30 Prioridad:

**19.11.2014 US 201462081588 P**

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

**22.12.2020**

73 Titular/es:

**KALMARN LIMITED (100.0%)  
263 Main Street  
Road Town, Tortola, VG**

72 Inventor/es:

**ROSENBERG, ALON;  
MILSTEIN, ABRAHAM;  
MACKLE, ANTHONY;  
FIRTH, AVA MARIE;  
SCHWARTZ MONIQUE, MICHELE;  
VAN DALSEM, SIMON y  
HALPERN, ARIE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 799 903 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición de rehidratación oral y sus métodos

### Antecedentes

5 [0001] Esta invención se refiere a productos de rehidratación oral para el tratamiento de mamíferos que sufren de trastornos gastrointestinales que pueden surgir de causas nutricionales, parasitarias, priónicas, bacterianas, virales o protozoarias y llevan a una depleción de fluidos, acidosis y desequilibrios o pérdida de electrolitos esenciales. Estas enfermedades son causas de signos clínicos que son más graves en animales jóvenes y niños, pero pueden ocurrir en adultos de cualquier especie. La deshidratación y los desequilibrios electrolíticos pueden causar la muerte.

### Digestión normal

10 [0002] El objetivo funcional de la digestión es descomponer los productos alimenticios complejos en pequeñas partes componentes (nutrientes) que se puedan absorber por el intestino hacia el cuerpo, donde dichos nutrientes se pueden reensamblar en moléculas complejas que son necesarias para el rendimiento del metabolismo normal del cuerpo. Las tres clases principales de productos alimenticios son proteínas, carbohidratos y grasas, que se descomponen en aminoácidos, azúcares y lípidos, respectivamente. El agua y los electrolitos (que son minerales tales como el sodio, el potasio, el cloruro y el magnesio) también son requeridos para el mantenimiento del metabolismo normal del cuerpo.  
15 La capacidad del tracto gastrointestinal (GI) para digerir alimentos depende de una interacción compleja de respuestas neuroendocrinas que causan la secreción de enzimas digestivas y controlan la motilidad de los órganos intestinales.

[0003] El primer paso en la digestión es la descomposición mecánica del alimento, que se consigue a través de la masticación en la boca y luego revolviendo en el estómago. El estómago sirve también como un almacenamiento donde las enzimas digestivas se mezclan con la ingesta, haciendo que el alimento se descomponga en una suspensión. La suspensión pasa luego del estómago al intestino delgado. La absorción de los nutrientes y los electrolitos se lleva a cabo casi totalmente a través del intestino delgado, mientras que el intestino grueso es responsable en gran medida de la resorción de agua. El residuo no digerible de la ingesta se excreta en forma de heces.  
20

[0004] En los mamíferos con solo un estómago, tales como perros, gatos, cerdos y seres humanos, los procesos digestivos ocurren como se ha descrito anteriormente. En los herbívoros (tales como conejos y caballos) y los rumiantes (tales como ganado bovino y ovejas), la digestión normal también depende fuertemente de la actividad de la microflora (bacterias, levaduras y protozoos) del rumen en los rumiantes o del intestino ciego en los caballos y los conejos. La microflora en estas especies puede digerir celulosa; fermentar carbohidratos a ácidos grasos volátiles; y convertir sustancias de nitrógeno a amoníaco, aminoácidos y proteínas. En ciertas circunstancias, la actividad de la microflora se puede suprimir hasta el punto en que la digestión se vuelve anormal o cesa. Una dieta incorrecta, la inanición o la inapetencia prolongadas y la hiperacidez (como ocurre en la congestión del grano) todas perjudican la digestión microbiana. La microflora también puede verse afectada negativamente por la administración oral de fármacos que son antimicrobianos o que alteran drásticamente el pH del contenido del rumen.  
25  
30

[0005] La gastroenteritis es un término amplio que se usa tanto en medicina humana como veterinaria para describir enfermedades del tracto GI que resultan por lo general en vómito y diarrea, con un grave impacto sobre la digestión y la absorción de nutrientes. Cuando se usa con precisión, el término 'gastritis' se refiere a la inflamación del estómago, 'enteritis' se refiere a la inflamación del intestino delgado y 'colitis' se refiere a la inflamación del intestino grueso. En la práctica real, los términos mencionados anteriormente se combinan a menudo para reflejar el amplio impacto de la enfermedad a lo largo del tracto GI, dando como resultado términos tales como gastroenteritis o enterocolitis. Este documento usará posteriormente el término 'gastroenteritis' en su sentido más amplio como un sustantivo colectivo en referencia a enfermedades y anomalías del tracto gastrointestinal.  
35  
40

[0006] Las causas de la gastroenteritis se dividen por lo general en infecciosas y no infecciosas.

[0007] Estas se resumen en la tabla siguiente.

ES 2 799 903 T3

<b>Causas comunes de gastroenteritis</b>					
	<b>Ganado bovino, ovejas y cabras</b>	<b>Cerdos</b>	<b>Caballos</b>	<b>Perros y gatos</b>	<b>Seres humanos</b>
<b>Virus</b>	Diarrea bovina viral, rotavirus, coronavirus,	Gastroenteritis transmisible, circovirus porcino tipo	Rotavirus, estomatitis vesicular,	Parvovirus canino, coronavirus canino, virus de la panleucopenia	Norovirus, rotavirus

ES 2 799 903 T3

	peste bovina, fiebre catarral maligna, lengua azul, fiebre aftosa	II. virus de la diarrea epidémica porcina, rotavirus, fiebre aftosa, estomatitis vesicular exantema vesicular	coronavirus	felina, coronavirus entérico felino, rotavirus canino y felino, astrovirus canino y felino	
Rickettsiae			<i>Neorickettsia risticii</i> (fiebre equina del Potomac [ehrlichiosis monocítica equina])	<i>Neorickettsia helminthoeca</i> (envenenamiento por salmón en perros)	<i>R. rickettsii</i> .
Bacterias	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica, <i>Salmonella</i> spp, <i>Mycobacterium paratuberculosis</i> , <i>Fusobacterium necrophorum</i> , <i>Clostridium perfringens</i> (tipos B, C, y D), <i>Actinobacillus lignieresii</i> ,	<i>E. coli</i> enterotoxigénica, <i>Salmonella</i> spp, <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> , <i>Clostridium perfringens</i> tipos B y C, <i>Lawsonia intracellularis</i> , <i>Clostridium difficile</i>	<i>E. coli</i> enterotoxigénica, <i>Salmonella</i> spp, <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Actinobacillus equuli</i> , <i>Clostridium perfringens</i> tipos B y C, <i>Clostridium difficile</i> , <i>Lawsonia intracellularis</i>	<i>Salmonella</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Bacillus piliformis</i> , <i>Clostridium</i> spp, <i>Mycobacterium</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>E. coli</i> adherente invasiva, <i>Brachyspira</i> spp	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Staphylococci</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , o <i>Shigella</i> spp; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Clostridium difficile</i>

ES 2 799 903 T3

	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>				
Protozoos	<i>Eimeria</i> spp, <i>Cryptosporidium</i> spp	<i>Eimeria</i> spp, <i>Isospora suis</i>	<i>Eimeria</i> spp, <i>Cryptosporidium</i> spp	<i>Isospora</i> spp, <i>Sarcocystis</i> spp, <i>Besnoitia</i> spp, <i>Hammondia</i> spp, <i>Toxoplasma</i> spp, <i>Giardia</i> spp, <i>Tritrichomonas</i> spp, <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Balantidium coli</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp, <i>Neospora</i> spp	<i>Giardia</i> sp, <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp
Levaduras y hongos	<i>Candida</i> spp (ganado bovino)	<i>Candida</i> spp	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus</i> spp, <i>Candida albicans</i> , ficomicetos	<i>Candida</i> spp
Algas	<i>Prototheca</i> spp	<i>Prototheca</i> spp	<i>Prototheca</i> spp	<i>Prototheca</i> spp	
Parásitos (helminths)	<i>Haemonchus</i> , <i>Ostertagia</i> , <i>Trichostrongylus</i> spp, <i>Cooperia</i> spp, <i>Bunostomum</i> spp, <i>Strongyloides</i> spp,	<i>Ascaris</i> spp, <i>Macracanthorhynchus</i> spp, <i>Oesophagostomum</i> spp, <i>Strongyloides</i> spp, <i>Trichuris</i> spp,	<i>Gasterophilus</i> spp, <i>Habronema</i> spp, <i>Oxyuris</i> spp, <i>Parascaris</i> spp, estrongilos grandes, estrongilos pequeños, <i>Strongyloides</i>	<i>Spirocera lupi</i> , <i>Physaloptera</i> spp <i>Ollulanus</i> spp <i>Strongyloides</i> spp Ascárides Anquilostomas Tricocéfalos Acantocéfalos Tenias Duelas	monogéneos, cestodos (ascárides), nematodos (anquilostomas) y trematodos (duelas)

Causas infecciosas de gastroenteritis

[0008] El tracto GI está sujeto a la infección por muchos patógenos, que son una importante causa de pérdida económica debido a una enfermedad, un rendimiento subóptimo y la muerte. Como se explica en el Merck Veterinary Manual, que

## ES 2 799 903 T3

se incorpora en la presente como referencia (<https://www.merckvetmanual.com/digestive-system/digestive-system-introduction/overview-of-digestive-system>), las gastroenteritis pueden estar causadas por muchos tipos diferentes de bacterias, virus y parásitos.

### Bacterianas

5 [0009] La salmonelosis, la enterotoxemia y la colibacilosis son ejemplos de enfermedades bacterianas del tracto GI. Muchos de los patógenos bacterianos son parte de la flora intestinal normal, y la enfermedad se desarrolla solo después de un evento estresante, por ejemplo, la salmonelosis en los caballos después del transporte o la diarrea por *Clostridium difficile* después de una cirugía en seres humanos.

10 [0010] Los clostridios son bacterias formadoras de esporas que ocurren naturalmente en el suelo y el tracto intestinal de los animales y los seres humanos. Un cambio de dieta o el estrés pueden causar que las bacterias clostridiales normalmente inactivas en los intestinos se vuelvan dominantes, aumentando así en número y produciendo toxinas. Diferentes especies clostridiales producen toxinas que tienen varios efectos. Por ejemplo, el botulismo y el tétanos son ambos causados por especies clostridiales. La *Clostridia perfringens* produce una enterotoxina que destruye las uniones estrechas entre las células endoteliales intestinales, dando como resultado una diarrea grave. *Clostridia difficile* es un miembro notorio de la familia Clostridia y es la causa principal de la diarrea adquirida en el hospital en los seres humanos (Voth, D. E. y Ballard, J. D. (2005). Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clinical Microbiology Reviews, 18(2), 247-63, que se incorpora en la presente como referencia).

### Virales

20 [0011] Los patógenos virales que causan una enfermedad del tracto GI son altamente contagiosos. Los virus gastrointestinales importantes en medicina veterinaria incluyen rotavirus, coronavirus, parvovirus canino, panleucopenia felina, diarrea viral bovina (BVD), gastroenteritis transmisible porcina (TGE) y el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDv). Los patógenos virales importantes en seres humanos incluyen noravirus y rotavirus.

### Protozoarias

25 [0012] Los protozoos son parásitos unicelulares que infectan las células intestinales. Las infecciones de pequeños números de protozoos son comunes y se ven a menudo durante los exámenes microscópicos fecales en pacientes sin evidencia de enfermedad. Los pacientes infectados con parásitos son considerados portadores y posibles fuentes de infección para otros animales o seres humanos susceptibles. La enfermedad está causada por exposición e infecciones en animales jóvenes que no han sido previamente expuestos. En medicina veterinaria, las enfermedades protozoarias intestinales comunes incluyen la coccidiosis en rumiantes jóvenes, perros, gatos y aves; la tricomoniasis y la giardiasis en perros; y la hexamitiasis en aves. Estas enfermedades causan enteritis o colitis y se caracterizan por diarrea, con o sin sangre y mucosidad. En seres humanos, las Giardia spp son los protozoos más comunes. La muerte por una infección protozoaria está relacionada con la deshidratación y la anemia. El diagnóstico se basa en la presencia de signos clínicos en el paciente y la detección de quistes de protozoos o etapas móviles en las heces.

### Parasitarias

35 [0013] Las enfermedades GI causadas por parásitos helmínticos (gusanos) no son siempre clínicamente aparentes, pero tanto la enfermedad clínica como la subclínica afecta a la salud del paciente. Los nematodos (ascárides) son gusanos que infectan por lo general el tracto GI de animales. Las especies comunes incluyen especies del género trichostrongylus que infectan el estómago y los intestinos de los rumiantes; estrongilos que infectan el intestino grueso de los caballos; anquilostomas que infectan el intestino delgado de perros y gatos; ascárides grandes que infectan el intestino delgado de cerdos, perros, gatos, caballos y aves; y tricocéfalos que infectan el intestino grueso de perros y cerdos. Las etapas larvianas parasitarias de los estros (*Gasterophilus intestinalis*) infestan y se desarrollan en el estómago de los caballos. En gran número, los estros pueden causar dolor de estómago y signos de cólico en caballos. Los caballos clínicamente afectados muestran signos obvios de enfermedad, como anemia, diarrea y emaciación.

45 [0014] El tiempo de vida de los gusanos es de 1 a 12 meses en función del tipo de gusano y el nivel de resistencia en el animal. La resistencia afecta a cuánto tiempo viven los gusanos adultos y cuántas larvas sobreviven a medida que entran en un animal.

## ES 2 799 903 T3

[0015] Un gran número de gusanos en el tracto GI puede afectar a la salud del paciente al causar un trastorno nutricional. Las larvas en desarrollo y migratorias y los gusanos adultos que se alimentan pueden causar daño suficiente al revestimiento del estómago y los intestinos. También interfieren con la digestión y causan pérdida de sangre. Una secreción de enzimas y una absorción de nutrientes reducidas resultan en una ineficiencia digestiva. Algunos gusanos chupan la sangre y causan anemia y hemorragia. Los signos de enfermedad son similares a los signos de desnutrición, incluidos emaciación, cambios en la piel y el cabello, diarrea y anemia. Las larvas migratorias de los ascárides pueden causar daños adicionales a las arterias, el hígado y los pulmones de las especies afectadas.

[0016] Los animales y la gente se infectan cuando tragan larvas (nematomorfos, estrongilos, anquilostomas) o huevos (ascárides grandes, tricocéfalos), cuando las larvas penetran en la piel (anquilostomas) o cuando las larvas entran en el útero o el colostro (anquilostomas, ascárides grandes).

### Priones

[0017] Los priones se han asociado clásicamente con enfermedades neurológicas, es decir, encefalopatía espongiforme transmisible en ovejas, ganado bovino y seres humanos. Sin embargo, se ha informado recientemente de un prion que causa diarrea crónica, así como anomalías del sistema nervioso autónomo y neuropatía periférica (Mead S, et al "A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy" N Engl J Med 2013; 369: 1904-1914, que se incorpora en la presente como referencia).

### Causas no infecciosas de gastroenteritis

[0018] Las causas principales de enfermedad no infecciosa del tracto GI en todas las especies incluyen la sobrecarga dietética o alimentos no digeribles, agentes químicos o físicos, la obstrucción del estómago y los intestinos causada por la ingestión de cuerpos extraños o por cualquier lesión o desplazamiento físicos del tracto GI que interfiera con el flujo de la ingesta, deficiencias enzimáticas, anomalías de la mucosa que interfieren con la función normal (por ejemplo, úlceras gástricas, enfermedad inflamatoria intestinal, atrofia vellosa, neoplasmas) y defectos congénitos. Las manifestaciones GI tales como los vómitos y la diarrea también pueden desarrollarse como consecuencia de enfermedades sistémicas o metabólicas tales como uremia, enfermedad hepática e hipoadrenocorticismo.

[0019] Se ve una diarrea osmótica cuando una absorción inadecuada resulta en una colección de solutos en el lumen intestinal, que causa que el agua sea retenida por su actividad osmótica. Se desarrolla en cualquier condición que resulte en la malabsorción de nutrientes o la maldigestión o cuando un animal ingiere una gran cantidad de sustancias osmóticamente activas que no son absorbidas, por ejemplo, un cachorro que come en exceso o una comida excesivamente grasa en seres humanos.

[0020] La malabsorción es un fallo de la digestión y la absorción debido a algún defecto en las células digestivas vellosas y absorbentes, que son células maduras que cubren las vellosidades. La malabsorción intestinal también puede ser causada por cualquier defecto que afecte la capacidad de absorción, tales como los trastornos inflamatorios difusos (por ejemplo, la enteritis linfocítica plasmocítica, la enteritis eosinofílica) o una neoplasia (por ejemplo, un linfosarcoma). Otros ejemplos de malabsorción incluyen defectos de la secreción pancreática que resultan en una maldigestión. Raramente, debido a la incapacidad de digerir lactosa (que, en grandes cantidades, tiene un efecto hiperosmótico), los animales de granja neonatales o los cachorros pueden tener diarrea mientras se alimentan de leche.

[0021] En las enfermedades no infecciosas del tracto GI, normalmente solo un animal se ve afectado cada vez. Las excepciones son las enfermedades asociadas al consumo excesivo de pienso o venenos, donde son comunes los brotes de rebaño.

### Enfermedades importantes que causan específicamente diarrea

[0022] Cerdos: la diarrea es la enfermedad gastrointestinal más común y probablemente la más importante en los cerdos, especialmente en los lechones jóvenes, tal y como se menciona en "The Pig Site", que se incorpora en la presente como referencia (<http://thepigsite.com/pighealth/article/276/diarrhoea-or-scour>). En algunos brotes, la diarrea es responsable de una alta morbilidad y mortalidad. En un rebaño bien dirigido debería haber en cualquier momento menos de un 3% de camadas que requieran tratamiento y la mortalidad de los lechones por diarrea debería ser menos de un 0,5%. En brotes graves, los niveles de mortalidad pueden aumentar hasta un 7% o más y, en camadas no tratadas

## ES 2 799 903 T3

individuales, hasta el 100% (en la TGE puede alcanzar el 100% en general). Las causas comunes de diarrea en lechones se muestran en la siguiente tabla:

LAS CAUSAS PRINCIPALES DE DIARREA EN LECHONES					
	Días de periodo temprano		Días de periodo tardío		Nivel de mortalidad
	0-3	3-7	7-14	15-21	
Agalactia	✓	✓	✓	✓	Moderada
Clostridia	✓	✓	✓		Alta
Coccidiosis			✓	✓	Baja
Colibacilosis ( <i>E. coli</i> )	✓	✓	✓		Moderada
PED	✓	✓	✓	✓	Baja
PRRS	✓	✓	✓	✓	Variable
Rotavirus			✓	✓	Baja
TGE	✓	✓	✓	✓	Alta

5 [0023] Cuatro de los agentes enumerados en la tabla son virus, concretamente la gastroenteritis transmisible (TGE), el rotavirus, la diarrea epidémica porcina (PED) y el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS). Las principales causas bacterianas son la *Escherichia coli* y las *Clostridia* spp. El parásito principal son los coccidios.

10 [0024] Terneros: la diarrea de los terneros es el término usado para describir la gastroenteritis en los terneros. Por lo general está provocada por infecciones por rotavirus o coronavirus, pero otros organismos tales como el *Cryptosporidium* (un protozoo) también puede ser causativo. Independientemente de la causa, la diarrea de los terneros se complica también por el crecimiento bacteriano excesivo de *Escherichia coli* en aproximadamente un 30% de los casos (Constable, P. D. (2004). Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. Journal of Veterinary Internal Medicine, 18(1), 8-17, que se incorpora en la presente como referencia). El tratamiento consiste en soluciones de electrolitos orales y, cuando sea apropiado, antimicrobianos.

15 [0025] Cachorros: el parvovirus canino es la causa más importante de la diarrea infecciosa en perros jóvenes. El parvovirus causa la destrucción de las células intestinales, dando como resultado una pérdida de fluidos grave y diarrea hemorrágica. Si no se trata, la tasa de mortalidad excede el 80%.

20 [0026] Niños: el cólera es una causa importante de diarrea aguda en los seres humanos y está causada por las bacterias *Vibrio cholerae*. Se estima que el cólera afecta entre 3 y 5 millones de personas al año y causa más de 100.000 muertes. Las bacterias de *Vibrio cholerae* producen una toxina que causa que las células mucosas intestinales segreguen grandes cantidades de cloruro en el lumen intestinal, con una posterior pérdida de sodio, agua y otros electrolitos (<http://www.textbookofbacteriology.net/cholera3.html>, que se incorpora en la presente como referencia). El tratamiento de elección es una solución de rehidratación oral (<http://www.cdc.gov/cholera/general/>, que se incorpora en la presente como referencia).

### Mecanismos patofisiológicos de la gastroenteritis

25 [0027] Tanto las causas infecciosas como las no infecciosas de la gastroenteritis resultan en un espectro de trastornos en la motilidad, la distensión intestinal, vómitos, diarrea, pérdida de fluidos, hipersecreción y malabsorción.

### Motilidad y distensión

30 [0028] La motilidad de los intestinos depende de la estimulación a través de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático (y, por tanto, de la actividad de las partes central y periférica de estos sistemas) y de la musculatura GI y sus plexos nerviosos intrínsecos. Una función motora anormal normalmente se manifiesta como una motilidad disminuida. Normalmente la resistencia segmentaria se reduce y la velocidad de tránsito aumenta. Una de las principales consecuencias de una motilidad por debajo de lo normal es la distensión con fluido y gas. La mayor parte del fluido acumulado es saliva y jugos gástricos e intestinales secretados durante una digestión normal. La distensión

## ES 2 799 903 T3

causa dolor y el espasmo reflejo de los segmentos de intestino adyacentes. También estimula la secreción adicional de fluido en el lumen del intestino, que exacerba la condición. Cuando la distensión excede un punto crítico, la capacidad de respuesta de la musculatura de la pared intestinal disminuye, el dolor inicial desaparece y se desarrolla íleo paralítico en el que se pierde todo el tono muscular GI. La deshidratación, el desequilibrio ácido-base y electrolítico y el fallo circulatorio son las principales consecuencias de la distensión GI.

[0029] El vómito es un acto de reflejo neural que resulta en la eyección de alimento y fluido del estómago a través de la cavidad bucal. Está asociado a eventos antecedentes tales como premonición, náusea, salivación o escalofríos y está acompañado por contracciones repetidas de los músculos abdominales.

[0030] La diarrea está causada por la interrupción de la transferencia normalmente continua de electrolitos y agua a través de la mucosa intestinal. Normalmente, la secreción (de flujo sanguíneo al lumen intestinal) y la absorción (del lumen intestinal al flujo sanguíneo) ocurren simultáneamente. Con una salud normal, el 99% del fluido resultante de una toma oral y las secreciones del tracto GI es reabsorbido por el intestino delgado y el colon. En seres humanos, esto es una carga de fluido total de aproximadamente 9 de 10 L diarios. Así, incluso un cambio de un 1% en este equilibrio entre la resorción y la secreción puede resultar en pérdidas de fluido significativas y diarrea.

[0031] Tres mecanismos patofisiológicos principales resultan en diarrea. Estos son una permeabilidad aumentada, la hipersecreción y la destrucción vellosa. La permeabilidad aumentada causada por una inflamación en los intestinos puede estar acompañada por un aumento en el "tamaño de los poros" en la mucosa intestinal, lo que permite un aumento de flujo a través de la membrana ("filtración") bajo el gradiente de presión de la sangre al lumen intestinal. Si la cantidad exudada excede la capacidad de absorción de los intestinos, se produce diarrea. El tamaño del material que se filtra a través de la mucosa varía, dependiendo de la magnitud del aumento en el tamaño de los poros. Los aumentos grandes en el tamaño de los poros permiten la exudación de proteína plasmática, dando como resultado enteropatías con pérdida de proteínas (por ejemplo, linfangiectasia en perros, paratuberculosis en ganado bovino, infecciones por nematodos). Los aumentos superiores en el tamaño de los poros resultan en la pérdida de glóbulos rojos, produciendo diarrea hemorrágica (por ejemplo, gastroenteritis hemorrágica, infección por parvovirus, infección grave por anquilostomas).

[0032] La hipersecreción es una pérdida intestinal neta de fluido y electrolitos. La hipersecreción se puede deber a enterotoxinas, carga osmótica, malabsorción o destrucción de las vellosidades intestinales. La colibacilosis enterotóxica es un ejemplo de enfermedad diarreica debida a enterotoxinas. Ciertas variantes de la *Escherichia coli* bacteriana producen una enterotoxina que estimula el epitelio de las criptas para segregar fluido más allá de la capacidad de absorción de los intestinos. El fluido secretado es isotónico, alcalino y libre de exudados. Las vellosidades, junto con sus capacidades digestivas y de absorción, permanecen intactas. El hecho de que las vellosidades permanezcan intactas es la base de la terapia de rehidratación oral en esta enfermedad particular, porque un fluido administrado por vía oral que contiene glucosa, aminoácidos y sodio es absorbido, incluso ante la hipersecreción.

[0033] Las enfermedades virales transmisibles a menudo causan la destrucción de las vellosidades. Algunos virus epiteliotrópicos infectan y destruyen directamente las células epiteliales absortivas vellosas, por ejemplo, el coronavirus, el virus de la gastroenteritis transmisible de los lechones y el rotavirus de terneros. El virus de la panleucopenia felina y el parvovirus canino destruyen las células de la cripta, lo que resulta en el fallo de la renovación de las células absortivas vellosas y el colapso de las vellosidades; así, la regeneración es un proceso más largo después de una infección parvoviral que después de infecciones virales del epitelio de la punta de las vellosidades (por ejemplo, coronavirus, rotavirus). La secreción reducida de las enzimas digestivas en la superficie de las células de la punta de las vellosidades es característica de las infecciones virales epiteliotrópicas reconocidas en los animales de granja.

### Hallazgos clínicos de la enfermedad GI

[0034] Los signos de la enfermedad GI incluyen salivación excesiva, diarrea, estreñimiento o heces escasas, vómito, regurgitación, hemorragia del tracto GI, dolor y distensión abdominal, tenesmo, choque y deshidratación, pérdida de peso y rendimiento subóptimo. El vómito es más común en animales de un solo estómago y seres humanos. Los caballos, los conejos y los ruminantes no vomitan. La diarrea fluida de gran volumen está asociada normalmente a la hipersecreción (por ejemplo, en la colibacilosis enterotoxigénica en terneros recién nacidos) o a efectos (osmóticos) de malabsorción. La sangre y los cilindros fibrinosos en las heces indican una enteritis hemorrágica fibrinonecrotica del intestino delgado o grueso, por ejemplo, diarrea viral bovina, coccidiosis, salmonelosis o disentería porcina. La distensión abdominal puede resultar de una acumulación de gas, fluido o ingesta. Se ven grados variables de

## ES 2 799 903 T3

deshidratación y desequilibrio ácido-base y electrolítico, que pueden conducir a un choque y la muerte, cuando se pierden grandes cantidades de fluido a través del vómito o la diarrea.

### Tratamiento y control de la gastroenteritis

5 [0035] Siempre que sea posible, la eliminación de la causa de la enfermedad o la fuente de la infección es el objetivo primario. La eliminación de la causa primaria puede implicar antimicrobianos, coccidiostáticos, agentes antifúngicos, antihelmínticos, antídotos para venenos o la corrección quirúrgica de desplazamientos. En situaciones epidémicas tales como la disentería porcina y el cólera humano, pueden requerirse la desinfección masiva y el desarrollo de fuentes de agua limpia.

10 [0036] Después de que la causa o la fuente se haya eliminado, el tratamiento es de soporte y sintomático, dirigido al alivio del dolor, la corrección de las anomalías de fluidos y electrolitos y la provisión del soporte nutricional que pueda tolerar el paciente.

15 [0037] La sustitución de fluidos y electrolitos es necesaria cuando la deshidratación y el desequilibrio ácido-base y electrolítico ocurren como en la diarrea, el vómito persistente, la obstrucción intestinal o la torsión del/de estómago(s), donde se secuestran grandes cantidades de fluido y electrolitos. Se puede dar una solución oral de glucosa-electrolito si la diarrea no es grave y las náuseas y el vómito son mínimos. La diarrea grave requiere la sustitución de fluidos y electrolitos para corregir la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la acidosis. A veces se dan simultáneamente fluidos orales y parenterales (intravenosos) cuando el agua y los electrolitos deben sustituirse en cantidades masivas. A menudo se administran fluidos intravenosos que contienen cloruro sódico, potasio, glucosa y moléculas precursoras de bicarbonato, tales como lactato y acetato, a pacientes individuales, pero su uso se excluye  
20 en las situaciones de rebaños de animales de granja y en algunas situaciones epidémicas en humanos.

25 [0038] La corrección de una motilidad excesiva o deprimida parece racional, pero a menudo la naturaleza y el grado de la motilidad anormal son inciertos; además, los fármacos disponibles pueden no dar resultados consistentes. Hay pocas evidencias clínicas para recomendar el uso rutinario de fármacos anticolinérgicos u opioides para ralentizar el tránsito intestinal. La ralentización del tránsito intestinal puede ser contraproducente para el mecanismo de defensa de la diarrea, que actúa para evacuar organismos nocivos y sus toxinas. En general, los fármacos anticolinérgicos están probablemente justificados solo para un alivio sintomático a corto plazo del dolor y el tenesmo asociados a las enfermedades inflamatorias del colon y el recto. En algunos trastornos de la motilidad gástrica o colónica, los fármacos procinéticos (por ejemplo, la metoclopramida, la eritromicina) pueden ser útiles.

30 [0039] Puede requerirse el alivio de la distensión médicamente por un tubo estomacal (como en el meteorismo en rumiantes) o quirúrgicamente (como en la obstrucción intestinal aguda o en la torsión del abomaso en los rumiantes o del estómago en los animales monogástricos). El tracto GI puede distenderse con gas, fluido o ingesta a cualquier nivel debido a la obstrucción física o funcional.

35 [0040] El alivio del dolor abdominal por la administración de analgésicos debería hacerse cuando el dolor está afectando de manera refleja a otros sistemas del cuerpo (por ejemplo, colapso cardiovascular) o cuando está haciendo que el animal se lesione a sí mismo al rodar, patear o lanzarse a sí mismo. Los animales tratados con analgésicos deben ser monitoreados regularmente para asegurar que el alivio del dolor no proporciona un falso sentido de seguridad; la lesión puede estar empeorando progresivamente mientras el animal está bajo la influencia del analgésico. La reconstitución de la flora ruminal debería hacerse en situaciones donde la flora ruminal puede agotarse seriamente (por ejemplo, en la anorexia prolongada o la indigestión aguda). La transfaunación (transferencia de fluido ruminal) implica la  
40 administración oral de contenido ruminal de un animal sano que contiene bacterias y protozoos ruminales y ácidos grasos volátiles.

### Estado de la técnica

45 [0041] Los principios de la terapia de rehidratación oral se basan en el suministro de nutrientes simples que pueden ser absorbidos directamente por las células que revisten el intestino delgado, conocidas como enterocitos. Los enterocitos son responsables de absorber los productos finales de la digestión que fue realizada por el estómago y las enzimas liberadas del páncreas y el intestino delgado. La digestión reduce las tres categorías principales de nutrientes --carbohidratos, proteínas y grasas-- en sus moléculas constituyentes, es decir, azúcares, aminoácidos y lípidos.

## ES 2 799 903 T3

[0042] El objetivo de la digestión es romper el alimento ingerido en pequeñas moléculas que puedan ser absorbidas fácilmente por los enterocitos. Sin embargo, los enterocitos no son capaces de absorber nada mayor que cadenas peptídicas de hasta cuatro aminoácidos, y preferiblemente aminoácidos únicos (Textbook of Medical Physiology, Boron y Boulpaep). Estos aminoácidos individuales son transportados al flujo sanguíneo y circulados al resto del cuerpo, donde se reensamblan en proteínas. De forma similar, solo moléculas de azúcar único (monosacáridos) tales como glucosa, fructosa y galactosa se pueden absorber en el enterocito y entrar en el flujo sanguíneo, para ser usadas para energía por las células del cuerpo. El transporte de aminoácidos y moléculas de azúcar en el enterocito depende de moléculas transportadoras especializadas que están incorporadas en la pared celular del enterocito. Estas moléculas transportadoras requieren una cierta concentración de sodio disponible para que cumplan su tarea. En reconocimiento de estas limitaciones fisiológicas, las soluciones de terapia de rehidratación oral contienen generalmente azúcares muy simples (normalmente glucosa), aminoácidos únicos o péptidos de solo dos o tres aminoácidos. La mayoría de las soluciones de terapia de rehidratación oral contienen poca o ninguna grasa, ya que las dietas con alto contenido en grasa se toleran mal en casos de vómito y diarrea. Las soluciones de terapia de rehidratación oral son también normalmente isotónicas, con una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm/L. Esto asegura que las soluciones de terapia de rehidratación oral se absorben fácilmente sin crear una pérdida de sodio o agua adicional. Ya que la depleción de electrolitos es también una característica de la diarrea aguda, la mayoría de las soluciones de rehidratación orales contienen también cantidades de sodio y potasio, así como niveles variables de otros electrolitos.

[0043] Siguiendo las tendencias de la medicina humana, la medicina veterinaria ha desarrollado productos de terapia de rehidratación oral para usar tanto en animales grandes como pequeños. Estos son provistos típicamente en forma de polvo y pueden contener agentes antiaglomerantes, tales como el citrato sódico o el ácido cítrico, que reducen la palatabilidad. Estas formulaciones necesitan ser reconstituidas por los propietarios o el personal veterinario y debe tenerse cuidado de mezclarlos correctamente. Idealmente, estas formulaciones deberían reconstituirse con agua hervida, pero a menudo se usa agua no hervida. Además, a menudo se usa agua del grifo, que puede contener cloro u otras impurezas. Estas prácticas pueden resultar en que el producto acuoso reconstituido posiblemente se contamine o tenga propiedades electrolíticas alteradas indeseables. Algunos productos de terapia de rehidratación oral veterinarios conocidos previamente contienen citrato sódico o ácido cítrico.

[0044] Las composiciones precedentes (de la técnica anterior) para el tratamiento de la gastroenteritis grave y la diarrea se han enfocado en la administración oral de electrolitos esenciales, azúcar y agua. El desarrollador original de este enfoque fue la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Mahalanabis, D., Choudhuri, A. B., Bagchi, N. G., Bhattacharya, A. K. y Simpson, T. W. (1973). Oral Fluid Therapy of Cholera among Bangladesh Refugees. The Johns Hopkins Medical Journal, 79(5), 473-479, que se incorpora en la presente como referencia), que introdujo una solución oral isotónica de electrolitos para el tratamiento del cólera en seres humanos. Esta fórmula también es considerada adecuada para el tratamiento de la gastroenteritis en muchas especies y se usa particularmente en perros y gatos. (Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary, que se incorpora en la presente como referencia).

[0045] La fórmula de la OMS para la terapia de rehidratación oral es ahora ampliamente aceptada (Monographs: Dosage forms: Specific monographs: Sales perorales ad rehydration - Oral rehydration salts - The International Pharmacopoeia, 4° suplemento, 2014 <http://apps.who.int/p/hiat/ei%40p/docf/>, que se incorpora en la presente como referencia) y comprende los siguientes ingredientes:

cloruro sódico	NaCl	2,6 g
citrato trisódico dihidrato	C6H5Na3O7,2H2O	2,9 g
cloruro de potasio	KCl	1,5 g
glucosa anhidra	C6H12O6	13,5 g

[0046] En esta formulación, la glucosa es el único carbohidrato y el único ingrediente que es una fuente de energía metabolizable.

[0047] La solicitud de patente WO1997042943A1 proporciona una composición de rehidratación oral que comprende una composición que se prepara en agua en el punto de uso como una formulación oral de rehidratación, composición que comprende glutamina, que es eficaz para mejorar la absorción nutricional, y una mezcla apropiada de una fuente de energía metabolizable, electrolitos, precursores de bicarbonato y metales alcalinos, especialmente sodio, donde la concentración de sodio es aproximadamente 120 milimoles por litro (mmol/l) de formulación final.



## ES 2 799 903 T3

La composición de rehidratación oral se confecciona para adaptarse a las preferencias de sabor de diferentes especies o individuos.

5 La composición de rehidratación oral es una composición lista para usar. Se puede fabricar como un concentrado en polvo que se diluye en agua. También puede ser un gel, un aerosol, un comprimido de disolución rápida y otras preparaciones. La característica importante es que será siempre una formulación oral lista para usar.

La composición de rehidratación oral puede ser una solución hipertónica, hipotónica o isotónica comparable a la isotonicidad de una solución de cloruro sódico al 0,9%.

### Descripción

10 [0056] Esta invención se refiere a productos de rehidratación oral para el tratamiento de mamíferos que sufren de trastornos intestinales que pueden surgir de causas nutricionales, bacterianas, priónicas, virales o protozoarias y llevan a una depleción de fluidos, acidosis y desequilibrios o pérdida de electrolitos esenciales. Estos problemas surgen típicamente en animales inmaduros tales como cerdos, terneros, corderos, potros y cachorros, pero pueden ocurrir de hecho en pacientes de cualquier edad y especie, incluidos los seres humanos. Aunque esta invención está principalmente destinada a aplicarse en el tratamiento de cerdos, terneros, corderos, potros o perros con diarrea, y la descripción de la invención en la presente estará relacionada con ello, se apreciará, sin embargo, que otros animales, incluidos los seres humanos, también pueden sufrir de condiciones anormales que llevan a una deshidratación, acidosis y pérdida de electrolitos similares para los que se pueden usar estos productos.

20 [0057] Una característica principal de esta invención es apoyar los procesos metabólicos y los requisitos de energía de los enterocitos y otras células intestinales. Los enterocitos sirven como el puente entre el lumen del intestino delgado y el flujo sanguíneo que suministra nutrientes al resto del cuerpo. Sin embargo, los enterocitos mismos requieren nutrientes con los cuales llevar a cabo sus propios procesos, y la investigación ha demostrado que los enterocitos pueden preferir ciertos aminoácidos como su fuente de combustible, antes que monosacáridos.

[0058] La presente invención busca proporcionar un producto de rehidratación oral mejorado.

25 [0059] La fórmula de nutrición microenteral de esta invención está específicamente diseñada para suministrar pequeñas cantidades de agua, electrolitos y nutrientes fácilmente absorbidos (glucosa, aminoácidos y pequeños péptidos) directamente al tracto gastrointestinal. Resulta fácil de digerir y rápida de absorber.

[0060] La fórmula está diseñada para hacer dos funciones importantes para los animales:

30 1. nutrir las células enterocíticas que revisten el intestino delgado durante los periodos de vómitos y diarrea, estas células crean tanto la mucosidad que proporciona la barrera protectora del intestino (previniendo que las bacterias malas entren en el flujo sanguíneo y afecten a otras partes del cuerpo) y los enterocitos son también las células absorbivas que recogen la nutrición que necesita el cuerpo. Sin una nutrición directa (lo que a menudo ocurre durante el vómito/la diarrea, cuando el animal no está comiendo) estas células se mueren/atrofian rápidamente. Otras fórmulas disponibles tienden a ofrecer solo la sustitución de electrolitos para combatir la deshidratación o son sustituyentes de la dieta/la leche completos que suministran aminoácidos, pero contienen demasiadas grasas y proteínas para que el intestino las tolere durante los periodos de gastroenteritis.

40 2. Proporcionar un soporte de rehidratación de actuación rápida, a través de una fórmula isotónica apetecible, que se absorberá rápidamente suministrando los electrolitos esenciales y los fluidos que necesita el cuerpo para la recuperación y también con un gusto apetecible dulce/ligeramente ácido que animará a los animales a beber más fluidos durante más tiempo. Se sabe que el agua normal apaga el mecanismo de la sed temprano, reduciendo la toma de fluidos, la adición de sabor (edulcorante u otro) mantiene el mecanismo de la sed y anima al animal a consumir más fluidos durante más tiempo.

45 [0061] Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación de rehidratación líquida para la administración oral que comprende ácido L-glutámico en un rango de 0,01% a 0,40% p/p, glutamato monosódico en un rango de 0,05% a 0,80% p/p, 1,50% p/p de monohidrato de glucosa, 0,20% p/p de cloruro sódico, 0,15% p/p de cloruro de potasio, 0,15% p/p de dihidrógenofosfato de sodio, 0,10% p/p de goma xantana, 0,35% p/p de glicina, 0,20% p/p de ácido cítrico monohidrato, 85% de extracto de glucósido de esteviol en un rango de 0,01% a 0,03% p/p, 0,30% p/p de citrato trisódico, 1,00% p/p de trigo hidrolizado, cereales como una fuente de proteína, cofactores enzimáticos, un monosacárido y suero de leche hidrolizado en un rango de 0,15% a 1,00% p/p.

## ES 2 799 903 T3

- [0062] En otro aspecto preferido, la formulación de rehidratación líquida oral se proporciona como una mezcla en polvo para ser disuelta en agua o añadida al alimento.
- [0063] En otro aspecto preferido, la formulación de rehidratación líquida oral se proporciona como una solución lista para usar --que se fabricaría preferiblemente en recipientes a granel, listos para administrarse en sistemas de bebida.
- 5 [0064] En otro aspecto preferido, la formulación de rehidratación líquida oral se proporciona como una mezcla concentrada líquida para ser diluida en agua.
- [0065] El término "intensificador del sabor" como se utiliza en la presente se entiende que incluye cualquier material apto para uso alimentario que tiene un sabor que es apetecible para los animales, tales como cerdos, terneros, corderos, potros, pollos, cachorros y seres humanos, a los que se pretende administrar en uso la formulación.
- 10 [0066] Se pueden usar diferentes potenciadores de sabor y/o fuentes de proteína no cárnicos, incluidos extracto de trigo o suero de leche, hidrolizados de trigo o suero de leche, proteína de suero de leche hidrolizada y trigo o suero de leche liofilizados.
- [0067] En una disposición más preferida, la fuente de proteína se trata previamente para reducir al menos una porción de la proteína presente a aminoácidos individuales y o péptidos de hasta aproximadamente 10 aminoácidos, preferiblemente cuatro aminoácidos o menos.
- 15 [0068] Para animales enfermos, resulta crítico animarlos a tomar líquido, y la formulación de rehidratación líquida oral de la invención está diseñada para mejorar la toma de fluidos suministrando una bebida isotónica líquida y equilibrada en electrolitos que es apetecible para el animal debido a la inclusión de un saborizante que le guste al animal. El intensificador del sabor es idealmente también una fuente de proteína y así proporciona al animal enfermo proteína en una forma aceptable y apetecible.
- 20 [0069] Como la fuente de proteína está destinada a suministrar aminoácidos y péptidos fácilmente digeribles y absorbibles a un animal enfermizo que recibe la formulación de rehidratación líquida oral de la invención, la fuente de proteína es idealmente carne o extracto de carne seleccionada para que sea sabrosa para un animal que la necesita para animar al animal a consumir la formulación. También es deseable seleccionar la fuente de proteína de modo que
- 25 complemente las necesidades dietéticas del animal que la recibe. Por ejemplo, se ha demostrado que el hígado de pollo es adecuado para cerdos, ya que es una fuente rica de aminoácidos esenciales y condicionalmente esenciales que los cerdos necesitan que se les suministre en su dieta.
- [0070] El azúcar es un monosacárido tal como glucosa, fructosa o galactosa.
- [0071] Ya que el citrato sódico y el ácido cítrico tienen un sabor que, en particular, no les gusta a los perros, resulta ideal omitirlo de la formulación de rehidratación líquida oral para el tipo específico de animales. Su función como conservante se vuelve innecesaria en la formulación líquida de la presente invención, ya que productos de rehidratación oral de la técnica anterior para uso veterinario se suministraron en forma de polvo y se requirió que fueran reconstituidos utilizando agua cuando fuera necesario. Tales productos, como se ha mencionado anteriormente, siempre incluían citrato sódico o ácido cítrico. Se acaba de descubrir que el citrato sódico y el ácido cítrico se pueden omitir sin
- 30 comprometer las propiedades beneficiosas de la formulación y que omitirlos en realidad tiene la ventaja de hacer que la formulación sea más apetecible para este tipo de animales. Así, el uso de citrato sódico, ácido cítrico y/o sus sales en la presente invención se puede omitir cuando sea relevante. Es también importante enfatizar que la mera exclusión del citrato sódico o el ácido cítrico no hace que el producto de rehidratación oral sea apetecible para los perros. Resulta importante encontrar la combinación adecuada de ingredientes para cada tipo de animal.
- 35 [0072] Aunque la formulación de rehidratación líquida oral de la presente invención contiene ingredientes de origen biológico, se puede fabricar según la metodología de análisis de peligros y puntos de control crítico (APPCC) usada en la fabricación de alimentos y cumple con las regulaciones de la Unión Europea aplicables. El tiempo de conservación es mejorado por la tecnología conocida, tal como la pasteurización o la esterilización. Puede haber algunas posibles preparaciones. Una es como un polvo concentrado que comprende un paso de dilución en agua, otra se prepara como un líquido listo para usar embotellado. Otras pueden ser en gel, aerosol, comprimido de rápida disolución y otras preparaciones. La característica importante es que será siempre una formulación oral lista para usar. La formulación de rehidratación líquida oral de la invención se puede embotellar en cualquier tamaño de volumen deseado y se ofrecen
- 40
- 45

## ES 2 799 903 T3

idealmente diferentes tamaños de volumen, ya que el volumen necesario para animales pequeños será claramente bastante diferente de la necesidad de los animales grandes.

- 5 [0073] La palatabilidad de la rehidratación líquida oral formulada según la invención también se ha demostrado que es alta, tanto en uso clínico como en ensayos de alimentación del fabricante. En un ensayo de dos días usando 30 perros, el 96% de los perros prefirieron la formulación de rehidratación líquida oral de la invención que contiene hidrolizado de hígado de pollo y sin citrato sódico o ácido cítrico como su primera elección en comparación con un producto en polvo reconstituido. En este ensayo, la formulación particular según la invención que se usó fue la formulación expuesta en el ejemplo 2 a continuación usando el intensificador del sabor particular especificado en el ejemplo 3. El producto de referencia fue un producto de la técnica anterior del siguiente compuesto que incluye ácido cítrico y citrato de potasio.
- 10 [0074] En una disposición particularmente preferida, la fuente de proteína puede proceder de una fuente vegetal, en vez de una fuente animal. Se pueden usar componentes vegetales como cereales (arroz, suero de leche o trigo, por ejemplo) como fuente de proteína cuando no se requiere el "sabor a carne".

### Formulaciones de la técnica anterior

- 15 [0075] El sitio The Pig Site (<http://thepigsite.com/pighealth/articie/102//rehydration-by-mouth>) proporciona la siguiente fórmula:

Ingrediente	en %
Glucosa	67,50
Cloruro sódico	14,30
Glicina	10,40
Dihidrógenofosfato de potasio	6,80
Ácido cítrico	0,80
Citrato de potasio	0,20

[0076] DeLaval Pty Ltd describe la siguiente terapia de rehidratación para la diarrea de los terneros:

Ingrediente	en %
Dextrosa	>80,00
Cloruro sódico	<10,00
Bicarbonato sódico	<10,00

[0077] La solicitud de patente WO1997042943A1 proporciona las siguientes formulaciones:

Ingrediente	en %
Citrato sódico dihidrato	4,68
Acetato sódico trihidrato	3,91
Propionato de sodio	2,29
Cloruro sódico	5,58
Cloruro de potasio	3,55
Dihidrógenofosfato de potasio	1,62
Dextrosa	75,23
Sunset Yellow	0,10
Dióxido de silicio	3,00

## ES 2 799 903 T3

Ingrediente	en %
Citrato sódico	5,89
Acetato sódico	3,27
Propionato de sodio	1,15
Cloruro sódico	2,82
Cloruro de potasio	1,76
Dihidrógenofosfato de potasio	1,62
Dextrosa	81,97
Sunset Yellow	0,06
Dióxido de silicio	3,01

### Terapia de rehidratación oral en la enfermedad gastrointestinal

5 [0078] Aunque puede parecer contraintuitivo administrar productos enterales a pacientes que tienen gastroenteritis, esto es exactamente lo que se demostró que funciona en la medicina humana. La gastroenteritis tiene muchas etiologías en los animales de granja. La mayoría son virales, aunque algunos pacientes desarrollan gastroenteritis por razones desconocidas. La indiscreción dietética es también razonablemente común. El parvovirus es una forma particularmente grave de gastroenteritis en los perros. Las células que revisten el tracto intestinal son atacadas directamente por el parvovirus, lo que causa inflamación, una absorción por debajo de lo normal de nutrientes y hemorragias. El parvovirus causa también una náusea particularmente grave y diarrea secretora. Mucho del personal veterinario es reacio a alimentar a pacientes que están vomitando, especialmente aquellos con parvovirus. Sin embargo, en un estudio bien diseñado de 30 cachorros de menos de 24 semanas de edad con parvovirus, Mohr et al mostraron un regreso más rápido del apetito, un aumento de peso más rápido y una mejor integridad de la pared intestinal en cachorros que recibieron nutrición enteral temprana por tubo nasoesofágico en comparación con los que fueron alimentados con un alimento en lata bajo en grasa (Mohr et al, Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. J Vet Intern Med. 2003 Nov-Dic; 17(6): 791-8).

20 [0079] En otro estudio bien diseñado en lechones, Kansagra et al. mostraron que la falta de nutrición enteral lleva a una atrofia intestinal, específicamente una atrofia mucosa. El estudio mostró reducciones notables en la masa yeyunal (34,8%), la altura de las vellosidades (44,4%) y el área de las vellosidades (56,1%) de lechones sin alimentación enteral en comparación con controles. Sin embargo, en el íleon, solo la masa de tejido (33,9%), la proteína y el contenido de ADN estaban reducidos por falta de nutrición enteral, mientras que la altura y el área de las vellosidades no se vieron afectadas. Estos hallazgos no son necesariamente novedosos y subrayan el hecho de que la mucosa proximal es más susceptible a carecer de nutrientes ENT que el intestino distal (Kansagra et al., Total parenteral nutrition adversely affects gut barrier function in neonatal piglets. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003 Dic; 285(6):GI 162-70).

25 [0080] Un tercer tipo de problema gastrointestinal que es común en pacientes animales pequeños es la recuperación postoperatoria después de una cirugía gastrointestinal. De nuevo, históricamente, las recomendaciones fueron no alimentar al paciente durante al menos 24 horas después de la cirugía y a veces más tiempo. Los pacientes que han sido sometidos recientemente a una cirugía intestinal están en particular riesgo de trastornos de la motilidad intestinal, particularmente de íleo. Sin embargo, la presencia de alimento en el intestino en realidad promueve la motilidad normal y estimula la perfusión mucosa, lo que acelera la curación (Chan DL, Gastrointestinal dysfunction in the critical patient. 30 2007. British small animal veterinary association, Birmingham, Inglaterra).

[0081] La formulación de rehidratación líquida oral de la presente invención es ideal para tratar las condiciones anteriores. Debido a la presencia de un saborizante que sea apetecible para los animales, es también más posible que el animal enfermo la tome voluntariamente, y debido a la presencia de aminoácidos específicos a base de glutamato.

35 [0082] Ya que la formulación de rehidratación líquida oral de la presente invención se produce como un polvo concentrado y también como premezclada, puede usarse fácilmente en el ámbito de las granjas para animales que están indispuestos, pero no lo suficientemente enfermos para requerir cuidados en una clínica. Es igualmente útil para los animales que se están recuperando tras el cuidado en una clínica o incluso para pacientes humanos que se están recuperando en sus hogares.

## ES 2 799 903 T3

[0083] El término 'aproximadamente' se refiere de ahora en adelante a un valor que es un 25% inferior o mayor que la medida definida.

### **Ejemplo 1**

Administración de terapia de rehidratación oral

5 [0084] El fluido de terapia de rehidratación oral de la presente invención se puede dar inicialmente a una velocidad de aproximadamente 0,5 ml/kg cada 2 horas, dado por vía oral, usando una jeringa si es necesario. Este es un volumen muy pequeño que raramente precipita el vómito. Si no se produce el vómito, este volumen se puede aumentar en un 10 50% cada 8-12 horas. Para gatos y para perros pequeños, se pueden usar cubiteras para congelar pequeños bloques de la formulación de rehidratación líquida oral y luego dispensarse según sea necesario. Una vez el paciente empieza a lamer el fluido, entonces se pueden aumentar rápidamente los volúmenes y se puede introducir un alimento más denso en calorías.

15 [0085] La terapia de rehidratación oral también tiene un lugar en el tratamiento ambulatorio de varias otras condiciones. La terapia de rehidratación oral, particularmente si es un producto altamente apetecible, como la formulación de rehidratación líquida oral de la presente invención, se puede usar como parte de un plan de gestión dietética para pacientes con una gastroenteritis leve. En muchos de estos pacientes, un corto periodo de ayunas combinado con pequeñas cantidades de toma de fluidos es suficiente para aliviar los síntomas.

[0086] Los propietarios y el personal lego pueden aprender fácilmente cómo administrar la formulación de rehidratación líquida oral de la presente invención, ya que no se requiere ninguna habilidad especial para usarla.

### **Ejemplo 2**

20 [0087] Un ejemplo de una formulación de rehidratación oral de fuente de proteína de trigo hidrolizada no correspondiente a la invención es como sigue:

Ingrediente	en %
Agua	96,27
Monohidrato de glucosa	1,50
Cloruro sódico	0,26
Cloruro de potasio	0,15
Glicina	0,40
Citrato trisódico	0,29
Goma xantana	0,05
Proteína de trigo hidrolizada	1,00
Ácido L-glutámico	0,04
Glutamato monosódico	0,04

Formulación concentrada del ejemplo 2

[0088] Se puede preparar un concentrado de la siguiente manera:

Ingrediente	en %
Agua	62,70
Monohidrato de glucosa	15,00
Cloruro sódico	2,60

## ES 2 799 903 T3

Cloruro de potasio	1,50
Glicina	4,00
Citrato trisódico	2,90
Goma xantana	0,50
Proteína de trigo hidrolizada	10,00
Ácido L-glutámico	0,40
Glutamato monosódico	0,40

[0089] El concentrado se mezcla y se mantiene a temperatura ambiente durante al menos 5 minutos. El pH típico es aproximadamente de 3,7 a 3,8 a 20°C después de una dilución 10x, para su uso. Para diluir para su uso, se añaden 10 ml de concentrado a 90 ml de agua y se mezclan.

### **Ejemplo 3**

#### 5 Formulación de rehidratación líquida oral para cerdos, terneros y corderos

[0090] Un ejemplo de una formulación de rehidratación oral de fuente de proteína de trigo hidrolizada no correspondiente a la invención es como sigue:

Ingrediente	en %
Agua	96,26
Monohidrato de glucosa	1,50
Cloruro sódico	0,26
Cloruro de potasio	0,15
Glicina	0,40
Dihidrógenofosfato de sodio	0,10
Goma xantana	0,05
Proteína de trigo hidrolizada	1,00
Ácido L-glutámico	0,04
Glutamato monosódico	0,04

Formulación concentrada del ejemplo 3

[0091] Un concentrado se puede preparar de la siguiente manera:

Ingrediente	en %
Agua	62,60
Monohidrato de glucosa	15,00
Cloruro sódico	2,60
Cloruro de potasio	1,50
Glicina	4,00
Dihidrógenofosfato de sodio	1,00
Goma xantana	0,50
Proteína de trigo hidrolizada	10,00
Ácido L-glutámico	0,40

## ES 2 799 903 T3

Glutamato monosódico	0,40

[0092] El concentrado se mezcla y se mantiene a temperatura ambiente durante al menos 5 minutos. El pH típico es aproximadamente de 3,7 a 3,8 a 20°C después de una dilución 10x, para su uso. Para diluir para su uso, se añaden 10 ml de concentrado a 90 ml de agua y se mezclan.

### **Ejemplo 4**

#### 5 Formulación de rehidratación líquida oral para cerdos, terneros y corderos

[0093] Un ejemplo de una formulación de rehidratación oral de fuente de proteína de trigo hidrolizada no correspondiente a la invención es como sigue:

Ingrediente	en %
Agua	97,00
Monohidrato de glucosa	1,45
Cloruro sódico	0,26
Cloruro de potasio	0,15
Glicina	0,30
Dihidrógenofosfato de sodio	0,10
Goma xantana	0,10
Ácido cítrico monohidrato	0,20
Proteína de suero de leche hidrolizada	0,15
Ácido L-glutámico	0,04
Glutamato monosódico	0,25
85% Extracto de glucósido de esteviol	0,001

#### Formulación de polvo del ejemplo 4

[0094] Un polvo se puede preparar como sigue:

Ingrediente	en %
Agua	97,00
Monohidrato de glucosa	48,33
Cloruro sódico	8,67
Cloruro de potasio	5,00
Glicina	10,00
Dihidrógenofosfato de sodio	3,33
Goma xantana	3,33
Ácido cítrico monohidrato	6,67
Proteína de suero de leche hidrolizada	5,00
Ácido L-glutámico	1,33
Glutamato monosódico	8,30

## ES 2 799 903 T3

85% Extracto de glucósido de esteviol	0,033
---------------------------------------	-------

[0095] El polvo se mezcla y se mantiene a temperatura ambiente durante al menos 5 minutos. El pH típico es aproximadamente de 3,8 a 4,0 a 20°C después de una dilución de 3,0 partes de polvo con 97,0 partes de agua. Para diluir para su uso, se añaden 468 g de polvo en 4 galones estadounidenses (15,14 litros) de agua y se mezclan.

### **Ejemplo 5**

#### 5 Formulación de rehidratación líquida oral para cerdos, terneros y corderos

[0096] Otro ejemplo de una formulación de rehidratación oral de fuente de proteína de suero de leche hidrolizada no correspondiente a la invención es como sigue:

Ingrediente	en %
Agua	97,00
Monohidrato de glucosa	1,44
Cloruro sódico	0,26
Cloruro de potasio	0,15
Glicina	0,30
Dihidrógenofosfato de sodio	0,10
Goma xantana	0,10
Ácido cítrico monohidrato	0,20
Proteína de suero de leche hidrolizada	0,15
Ácido L-glutámico	0,04
Glutamato monosódico	0,25
85% Extracto de glucósido de esteviol	0,01

#### Formulación en polvo del ejemplo 5

[0097] Un polvo se puede preparar de la siguiente manera:

Ingrediente	en %
Agua	97,00
Monohidrato de glucosa	48,03
Cloruro sódico	8,67
Cloruro de potasio	5,00
Glicina	10,00
Dihidrógenofosfato de sodio	3,33
Goma xantana	3,33
Ácido cítrico monohidrato	6,67
Proteína de suero de leche hidrolizada	5,00
Ácido L-glutámico	1,33
Glutamato monosódico	8,30
85% Extracto de glucósido de esteviol	0,33

## ES 2 799 903 T3

[0098] El polvo se mezcla y se mantiene a temperatura ambiente durante al menos 5 minutos. El pH típico es aproximadamente de 3,8 a 4,0 a 20°C después de una dilución de 3,0 partes de polvo con 97,0 partes de agua. Para diluir para su uso, se añaden 468 g de polvo en 4 galones estadounidenses (15,14 litros) de agua y se mezclan.

5 [0099] La terapia de rehidratación oral tiene un lugar importante en la gestión de pacientes veterinarios. La formulación de rehidratación líquida oral de la presente invención se puede usar como un tratamiento de soporte inicial en cualquier animal anoréxico o con vómitos y se puede usar junto con fluidos intravenosos. La terapia de rehidratación oral puede continuarse hasta que se pueda hacer una transición a alimentos más complejos. La terapia de rehidratación oral que usa la formulación de rehidratación líquida oral de la presente invención permite que el cuerpo gane nutrientes esenciales y electrolitos sin sobrecargar los procesos digestivos. Es probable que una formulación de rehidratación líquida oral según esta invención que es altamente apetecible y que es nutritiva para pacientes veterinarios sea mejor  
10 aceptada y tolerada.

[0100] Debe entenderse que la invención no está limitada al detalle específico anteriormente descrito, que solo se da a modo de ejemplo, y que varias modificaciones y alteraciones son posibles sin apartarse del ámbito de la invención tal y como se define por las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición de rehidratación oral, donde dicha composición comprende ácido L-glutámico en un rango de 0,01% a 0,40% p/p, glutamato monosódico en un rango de 0,05% a 0,80% p/p, 1,50% p/p de monohidrato de glucosa, 0,20% p/p de cloruro sódico, 0,15% p/p de cloruro de potasio, 0,15% p/p de dihidrógenofosfato de sodio, 0,10% p/p de goma xantana, 0,35% p/p de glicina, 0,20% p/p de ácido cítrico monohidrato, 85% de extracto de glucósido de esteviol en un rango de 0,01% a 0,03% p/p, 0,30% p/p de citrato trisódico, 1,00% p/p de trigo hidrolizado, cereales como una fuente de proteína, cofactores enzimáticos, un monosacárido y suero de leche hidrolizado en un rango de 0,15% a 1,00% p/p.
2. Composición de rehidratación oral según la reivindicación 1, donde dicha composición es una composición lista para usar.
3. Composición de rehidratación oral según la reivindicación 1, donde dicha composición es un concentrado en polvo.
4. Composición de rehidratación oral según la reivindicación 3, donde dicho concentrado se diluye en agua.
5. Composición de rehidratación oral según la reivindicación 1, donde dicha composición es una solución isotónica.
6. Composición de rehidratación oral según la reivindicación 5, donde dicha solución isotónica es comparable a la isotonicidad de una solución de cloruro sódico al 0,9%.
7. Composición de rehidratación oral según la reivindicación 1, donde dicha composición es una solución hipotónica.
8. Composición de rehidratación oral según la reivindicación 1, donde dicha composición es una solución hipertónica.
9. Composición de rehidratación oral según la reivindicación 1, donde dicha composición puede ser un gel, un aerosol o un comprimido de rápida disolución.