

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 990**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2019 PCT/EP2019/062700**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2019 WO19219855**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2019 E 19723453 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024 EP 3793516**

54 Título: **Composiciones veterinarias y usos de las mismas para controlar deficiencias de hierro en mamíferos no humanos**

30 Prioridad:

16.05.2018 EP 18305607

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2024

73 Titular/es:

**CEVA SANTÉ ANIMALE (100.0%)
10 Avenue de La Ballastière
33500 Libourne, FR**

72 Inventor/es:

**GUIMBERTEAU, FLORENCE y
KAREMBE, HAMADI**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

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

ES 2 985 990 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

Composiciones veterinarias y usos de las mismas para controlar deficiencias de hierro en mamíferos no humanos

5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo veterinario y se refiere a formulaciones que comprenden hierro. La invención se refiere además al uso de dichas formulaciones para controlar las deficiencias de hierro y/o los estados anémicos en un mamífero no humano.

10 Antecedentes de la invención

Los animales recién nacidos son susceptibles de sufrir anemia causada por deficiencias de hierro dentro de un corto período de tiempo después de su nacimiento. Nacen con reservas de hierro muy bajas y reciben muy poco hierro de la leche materna como para asegurar un buen crecimiento. Por ejemplo, en la industria porcina, el lechón nace con reservas limitadas de hierro y, si hubiera nacido en el medio silvestre, dependería de una dieta suplementada con suelos ricos en hierro. En interiores, el lechón no tiene acceso a ninguna fuente de hierro que no sea la leche de la cerda (que es deficiente en hierro) hasta que comienza a comer alimentos suplementarios. El lechón nace con un nivel normal de hemoglobina en la sangre de 12-13 g/100 ml, y este desciende rápidamente a 6-7 g/100 ml entre los 10 y 14 días de edad. Una escasez de hierro da como resultado niveles reducidos de hemoglobina en los glóbulos rojos (anemia), una disminución de la capacidad de transportar oxígeno alrededor en el cuerpo, una mayor susceptibilidad de sufrir enfermedades y una baja o escasa ganancia de peso. La anemia grave con deficiencia de hierro también puede conducir a la muerte de cerdos jóvenes.

Por lo tanto, es necesario proporcionar hierro adicional al lechón recién nacido para superar las deficiencias de hierro. En este contexto, una serie de formulaciones de hierro bastante diferentes, que difieren tanto en el tipo de compuesto de hierro como en el modo de aplicación, están disponibles comercialmente para prevenir la anemia por deficiencia de hierro.

Por ejemplo, Pharmacosmos y Ark Animal Care Ltd. proporcionan una solución inyectable que contiene hierro (III) dextrano, que se comercializa con la marca registrada Uniferon® y Anaemex®. Los laboratorios Ceva Santé Animale, SerumWerk y Labiana proporcionan una solución inyectable que comprende una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano (Gleptoferron comercializado con las marcas comerciales Gleptosil®, Ursoferran® y Gleptoferron 200 Labiana).

Sin embargo, con el aumento del tamaño de las camadas (cerdas hiperprolíficas) y los lechones en rápido crecimiento, las formulaciones disponibles comercialmente antes administradas a los lechones no siempre satisfacen las expectativas del granjero y no pueden garantizar una total eficacia en la prevención de la anemia en lechones. Por lo tanto, algunos proveedores de hierro recomiendan un aumento en la tasa de dosis y/o una segunda inyección antes o en el momento del destete. El aumento de la tasa de dosis se ve limitado por la potencial toxicidad del hierro en animales jóvenes. La segunda inyección requiere mucho trabajo y es menos efectiva. Esto se debe al hecho de que la actividad del hierro como hematínico, por vía oral o inyectado, disminuye con la edad. Por lo tanto, generalmente se recomienda tratar a los animales dentro de los primeros 3 días de vida.

Por lo tanto, sigue existiendo hoy en día la necesidad de desarrollar nuevas formulaciones de hierro que tengan una mayor eficacia en el control de deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano.

45 Resumen de la invención

En este contexto, los inventores proponen una composición veterinaria que comprende un complejo de hierro combinado con un polímero soluble en agua.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición veterinaria que comprende una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo y polivinilpirrolidona.

En una realización preferida, la polivinilpirrolidona está a una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, más preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, incluso más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml.

En otra realización particular, la composición veterinaria comprende además un disolvente orgánico, preferiblemente a una concentración de 1 a 20 mg/ml, más preferiblemente de 5 a 10 mg/ml, incluso más preferiblemente de 5 a 8 mg/ml.

En otra realización particular, la composición veterinaria comprende además una sal farmacéuticamente aceptable y/o un tensioactivo con un HLB superior a 8.

En una realización preferida, dicha sal farmacéuticamente aceptable está a una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml.

En otra realización preferida, dicho tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 está a una concentración de 0,01 a 10 mg/ml, preferiblemente de 0,5 a 8 mg/ml, más preferiblemente de 1 a 5 mg/ml.

En otra realización preferida, la concentración de hierro suministrada como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano está a una concentración de 50 a 300 mg/ml de elemento hierro, preferiblemente de 100 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 120 a 150 mg/ml.

Un objeto adicional de la invención es una composición veterinaria como se describe en la presente memoria para usar en el control de deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano.

En una realización preferida, dicho mamífero no humano es un porcino, un ovino, un bovino, un canino o un felino, y es preferiblemente un lechón.

En otra realización preferida, dicha composición para usar se administra mediante inyección, preferiblemente mediante inyección intramuscular.

Descripción detallada de la invención

Los inventores proporcionan una composición veterinaria que comprende una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo y polivinilpirrolidona. La presencia de una cantidad eficaz de polivinilpirrolidona en la composición puede aumentar la eficacia del complejo de hierro como hematínico y mejorar la distribución tisular del hierro en el mamífero no humano. Por lo tanto, las composiciones de la invención pueden mostrar una mejor eficacia en el control de las deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano en comparación con las formulaciones de hierro usadas actualmente. Las composiciones de la invención también pueden tolerarse bien y pueden mejorar la ganancia de peso en el mamífero no humano.

Composición

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición veterinaria que comprende una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo y polivinilpirrolidona.

Según la invención, la solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano es el único ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones de la invención no comprenden ningún otro ingrediente activo, tal como agentes antiinfecciosos, como triazinas, antibióticos, antihelmínticos, endectocidas, agentes antiinflamatorios y vitaminas.

Como se usa en la presente memoria, "un complejo de hierro" incluye cualquier forma de complejos de hierro(2+) o (3+). El complejo de hierro es un complejo de polisacárido de hierro(3+) polinuclear.

Los complejos de hierro(2+) o (3+) y ácido carboxílico y los complejos de hierro(2+) o (3+) y quelato con aminoácidos se forman de un modo similar al quelato. Forman complejos de hierro relativamente estables que el ácido gástrico sólo descompone parcialmente en iones. Ejemplos de complejos de hierro(2+) y ácido carboxílico que pueden mencionarse sin limitación son, por ejemplo, lactato de hierro(II), gluconato de hierro(II) o fumarato de hierro(II), o hidratos de los mismos. Los ejemplos de complejos de hierro(3+) y ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, citrato de hierro(III), citrato de hierro(III) de amonio, o hidratos de los mismos. Como ejemplo de complejos de hierro(2+) y quelato con aminoácidos, se pueden citar bisglicinato de hierro(II), metionato de hierro(II) e hidratos de los mismos.

Por complejos de polisacárido de hierro(3+) polinuclear se entiende complejos del ion hierro(3+) con iones hidróxido (OH⁻), grupos acuosos (H₂O) y oxígeno (O) que están presentes en forma oligomérica o polimérica y que se asocian en su esfera de coordinación como complejos con uno o más de uno de los compuestos de carbohidrato oligomérico y polimérico anteriores. Los complejos de polisacárido de hierro(3+) polinuclear también incluyen complejos de polisacárido de hidróxido de hierro(3+) polinuclear y complejos de oxihidroxipolisacárido de hierro(3+) polinuclear. Los ejemplos de complejos de polisacárido de hierro(3+) polinuclear incluyen, sin limitación, compuestos de complejo de polisacárido de hierro(III) polinuclear en los que un complejo nuclear de β -FeO(OH) polinuclear contiene compuestos de carbohidrato polimérico asociados a los sitios de coordinación libres, tales como dextrano de hierro(III), ácido glucoheptónico de dextrano de hierro(III), isomaltósido de hierro(III), carboximaltosa de hierro(III), hidroxipolimaltosa de hierro(III), sacarosa de hierro(III) u oligosacárido de hierro(III).

El complejo de polisacárido de hierro(3+) polinuclear es una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano (Gleptoferron comercializado con la marca comercial Gleptosil® o Ursoferran®).

En una realización particular, la concentración de hierro suministrada en la solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como se describe en la presente memoria es una concentración de 50 a 300 mg/ml de elemento de hierro, preferiblemente de 100 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 120 a 150 mg/ml. En una realización más preferida, la concentración de hierro suministrada como la solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano es una cantidad de aproximadamente 50, 100, 133, 133,3, 133,4, 133,5, 150, 200, 250, 300 mg de elemento hierro por ml de composición. En otra realización más preferida, la concentración de hierro

suministrada como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano es aproximadamente de 133,4 mg de elemento de hierro por ml de la composición o aproximadamente de 200 mg de elemento hierro por 1,5 ml de la composición.

5 Según la invención, la concentración de hierro suministrada como o en forma de una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano en la composición corresponde a la concentración del elemento hierro. Un experto podrá adaptar fácilmente la concentración de la solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano, conociendo la concentración del elemento hierro que se añadirá en la composición.

10 Los polímeros solubles en agua son sustancias naturales o sintéticas que se disuelven, dispersan o hinchan en agua y, por lo tanto, modifican las propiedades físicas de los sistemas acuosos en forma de gelificación, espesamiento o emulsificación/estabilización. Tienen unidades de repetición o bloques de unidades que forman una cadena de polímero que contiene grupos hidrófilos que sustituyen la cadena de polímero o se incorporan en la cadena principal de la cadena de polímero.

15 El polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona (Povidona).

En una realización particular, la polivinilpirrolidona como se describe en la presente memoria está a una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, más preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, incluso más preferiblemente de 10 a 20 mg/ml. En una realización más preferida, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de aproximadamente 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 o 55 mg por ml de composición. En otra realización más preferida, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10 o 50 mg por ml de composición o aproximadamente 15 o 75 mg por 1,5 ml de composición.

25 Una composición preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

- una concentración de 50 a 300 mg/ml, preferiblemente de 100 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 120 a 150 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria; y

30 - una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml de polivinilpirrolidona, como se describe en la presente memoria.

Una composición más preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

35 - una concentración de aproximadamente 133,4 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria; y

40 - una concentración de aproximadamente 10 o 50 mg/ml de polivinilpirrolidona.

El término “aproximadamente” lo entenderán los expertos en la técnica, y la cantidad que especifica el término puede variar en cierta medida según el contexto en el que se usa. Si algunos usos de este término no resultan claros para los expertos en la técnica, dependiendo del contexto, “aproximadamente” significa más o menos el 20 %, preferiblemente más o menos el 10 % de la cantidad que especifica el término.

Como se describe en la presente memoria, los intervalos “de X a Y” o “entre X e Y” incluyen los términos “X” e “Y”.

50 En otra realización particular, la composición veterinaria comprende una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como se describe en la presente memoria como único ingrediente activo y polivinilpirrolidona como se describe en la presente memoria, en la que la relación en peso del elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano a la polivinilpirrolidona está comprendida entre 0,5 y 300, preferiblemente entre 1,5 y 40, 2 y 20, 2,4 y 15, más preferiblemente entre 2,7 y 13,3, incluso más preferiblemente aproximadamente 2,7 o aproximadamente 13,3.

55 En otra realización particular, la composición veterinaria como se describe en la presente memoria comprende además un solvente orgánico. Preferiblemente, el solvente orgánico se selecciona entre metanol, etanol, butanol, etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, fenol, alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, oleato de etilo, éter monoetilico de dietilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, acetona, metiletilcetona, glicerol formal, 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, N-metil-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, glucofurol, dimetil isosorbitol, lauroglicol, carbonato de propileno, octilododecanol, dimetilformamida y una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente orgánico es fenol.

65 En una realización preferida, el disolvente orgánico está a una concentración de 1 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 10 mg/ml, más preferiblemente de 5 a 8 mg/ml. En una realización más preferida, el disolvente orgánico está en una cantidad de aproximadamente 6,4 mg por ml de composición o aproximadamente 9,6 mg por 1,5 ml de composición.

Una composición preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

- una concentración de 50 a 300 mg/ml, preferiblemente de 100 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 120 a 150 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria;
- una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml de polivinilpirrolidona como se describe en la presente memoria; y
- una concentración de 1 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 10 mg/ml, más preferiblemente de 5 a 8 mg/ml de un disolvente orgánico como se describe en la presente memoria.

Una composición más preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

- una concentración de aproximadamente 133,4 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria;
- una concentración de aproximadamente 10 o 50 mg/ml de polivinilpirrolidona; y
- una concentración de aproximadamente 6,4 mg/ml de fenol.

Excipientes adicionales

La composición veterinaria de la invención puede comprender además al menos un excipiente tal como una sal farmacéuticamente aceptable y/o un tensioactivo, particularmente un tensioactivo que tenga un HLB superior a 8.

Un objeto de la invención es, por lo tanto, una composición veterinaria como se describe en la presente memoria, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable y/o un tensioactivo que tiene un HLB superior a 8.

En una realización preferida, la composición veterinaria de la invención comprende además una sal farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente memoria, "una sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales orgánicas como sales inorgánicas. Los ejemplos representativos de sales orgánicas comprenden, por ejemplo, formiatos, acetatos, tricloroacetatos, propionatos, benzoatos, gluconatos, carbonatos, citratos, cinamatos, fumaratos, maleatos y metanosulfonatos. Los ejemplos representativos de sales inorgánicas comprenden, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, yodatos, amonio, sulfonatos y fosfatos. En una realización particular de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable incluye cualquier agente soluble en agua que proporcione una fuerza iónica.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre gluconato de calcio, fosfato de calcio, cloruro de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, gluconato de magnesio, fosfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, gluconato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, carbonato de potasio, gluconato de sodio, cloruro de sodio, carbonato de sodio, lactato de sodio, propionato de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio, sulfato de sodio, cloruro de amonio, carbonato de amonio y una mezcla de los mismos. En una realización más preferida, la sal farmacéuticamente aceptable es cloruro de sodio.

En una realización particular, la sal farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente memoria está a una concentración de 1 a 100 mg/ml. En una realización particular, la sal farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente memoria está a una concentración de 5 a 70 mg/ml, preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml. En una realización más preferida, la sal farmacéuticamente aceptable está en una cantidad de aproximadamente 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 o 55 mg por ml de composición. En otra realización más preferida, la sal farmacéuticamente aceptable está en una cantidad de aproximadamente 10 o 50 mg por ml de composición o aproximadamente 15 o 75 mg por 1,5 ml de composición.

Una composición preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

- una concentración de 50 a 300 mg/ml, preferiblemente de 100 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 120 a 150 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria;
- una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml de polivinilpirrolidona como se describe en la presente memoria;

- una concentración de 1 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 10 mg/ml, más preferiblemente de 5 a 8 mg/ml de un disolvente orgánico como se describe en la presente memoria; y

5 - una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml de una sal farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente memoria.

Una composición más preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

10 - una concentración de aproximadamente 133,4 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria;

- una concentración de aproximadamente 10 o 50 mg/ml de polivinilpirrolidona;

15 - una concentración de aproximadamente 6,4 mg/ml de fenol; y

- una concentración de aproximadamente 10 o 50 mg/ml de cloruro de sodio.

20 Como se entiende bien, las concentraciones o cantidades anteriores de la sal farmacéuticamente aceptable corresponden a las concentraciones o cantidades que se añaden para preparar las composiciones de la invención. En otros términos, tales concentraciones o cantidades no incluyen las posibles impurezas obtenidas durante los procesos de preparación del complejo de hierro, y que pueden recuperarse en la materia prima original.

25 En otra realización preferida, la composición veterinaria de la invención comprende además un tensioactivo que tiene un HLB superior a 8.

30 El término "tensioactivo" designa un agente que modifica la tensión superficial líquida, en particular la del agua. Una molécula de tensioactivo puede describirse como una cadena hidrófoba (afinidad para disolventes no polares) unida a una cadena hidrófila (afinidad para disolventes polares). Por lo tanto, los tensioactivos presentan propiedades antagonistas y, una vez formulados en agua, las partes hidrófobas rechazan la molécula en la superficie y la parte hidrófila tiende a hundirse dentro del líquido.

35 El HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) se usa para determinar el carácter dominante hidrófilo o hidrófobo de un tensioactivo. Los valores de HLB se han propuesto en 1949 en el artículo de Griffin (Griffin WC, Surface-Active Classification of Agents by HLB, Newspaper of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949):31). Este método permite la determinación de puntos de referencia que cuantifican el equilibrio existente entre la parte hidrófila y la parte lipófila de la molécula de tensioactivo, y que están relacionados con su solubilidad en agua. La escala varía de 0 a 40: cuanto mayor sea el valor del HLB, mayor será la solubilidad en agua. En 1957, Davies sugirió un método basado en el cálculo de un valor basado en los grupos químicos de la molécula. La ventaja de este método es que tiene en cuenta el efecto de grupos hidrófilos más fuertes y más débiles. Según el método de Davies:

$$HLB = \sum HLB_{\text{grupos hidrófilos}} - \sum HLB_{\text{grupos hidrófobos}} + 7.$$

45 Los tensioactivos preferidos de la invención son tensioactivos que tienen un HLB superior a 8, más preferiblemente de 8 a 40, más preferiblemente de 8 a 30. En una realización preferida, el tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 se selecciona entre polietileno aceite de ricino, alquil éter de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, estearato de polioxietileno, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, cetrimida, fosfolípidos, cloruro de cetilpiridinio y una mezcla de los mismos. En una realización más preferida, el tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 es el docusato de sodio.

50 En una realización particular, el tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 como se describe en la presente memoria está a una concentración de 0,01 a 10 mg/ml, preferiblemente de 0,5 a 8 mg/ml, más preferiblemente de 1 a 5 mg/ml. En una realización más preferida, el tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 está en una cantidad de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 o 5,5 mg por ml de composición. En otra realización más preferida, el tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 está en una cantidad de aproximadamente 1 o 5 mg por ml de composición o aproximadamente 1,5 o 7,5 mg por 1,5 ml de composición.

Una composición preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

60 - una concentración de 50 a 300 mg/ml, preferiblemente de 100 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 120 a 150 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria;

65 - una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml de polivinilpirrolidona como se describe en la presente memoria;

- una concentración de 1 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 10 mg/ml, más preferiblemente de 5 a 8 mg/ml de un disolvente orgánico como se describe en la presente memoria; y

5 - una concentración de 0,01 a 10 mg/ml, preferiblemente de 0,5 a 8 mg/ml, más preferiblemente de 1 a 5 mg/ml de un tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 como se describe en la presente memoria.

Una composición más preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

10 - una concentración de aproximadamente 133,4 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria;

- una concentración de aproximadamente 10 o 50 mg/ml de polivinilpirrolidona;

15 - una concentración de aproximadamente 6,4 mg/ml de fenol; y

- una concentración de aproximadamente 1 o 5 mg/ml de docusato de sodio.

Una composición aún más preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

20 - una concentración de 50 a 300 mg/ml, preferiblemente de 100 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 120 a 150 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria;

25 - una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml de polivinilpirrolidona como se describe en la presente memoria;

30 - una concentración de 1 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 10 mg/ml, más preferiblemente de 5 a 8 mg/ml de un disolvente orgánico como se describe en la presente memoria;

- una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml de una sal farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente memoria; y

35 - una concentración de 0,01 a 10 mg/ml, preferiblemente de 0,5 a 8 mg/ml, más preferiblemente de 1 a 5 mg/ml de un tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 como se describe en la presente memoria.

Una composición aún más preferida según la invención es una composición veterinaria que comprende:

40 - una concentración de aproximadamente 133,4 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo como se describe en la presente memoria

- una concentración de aproximadamente 10 o 50 mg/ml de polivinilpirrolidona.

45 - una concentración de aproximadamente 6,4 mg/ml de fenol;

- una concentración de aproximadamente 10 o 50 mg/ml de cloruro de sodio; y

50 - una concentración de aproximadamente 1 o 5 mg/ml de docusato de sodio.

La composición veterinaria de la invención tal como se define en la presente memoria también puede comprender al menos un excipiente adicional tal como un agente antiespumante. Como un ejemplo no limitativo de agentes antiespumantes, se pueden mencionar las lecitinas de soja, los ésteres de sorbitán, los ésteres de poliol, la emulsión de silicona, la emulsión de simeticona, el monolaurato de propilenglicol, el monocaprilato de propilenglicol, el monooleato de glicerilo, los fosfolípidos, los polioxilglicéridos de lauroilo, los polioxilglicéridos de linoleilo, los polioxilglicéridos de oleilo o el polioxietilen alquil éter. Los agentes antiespumantes preferidos son el monooleato de sorbitán, el monolaurato de propilenglicol y la emulsión de simeticona. En una realización más preferida, el agente antiespumante es una emulsión de simeticona, que típicamente comprende aproximadamente 25 a 35 % de simeticona USP en peso. En un ejemplo específico, la emulsión de simeticona contiene los siguientes constituyentes: polidimetilsiloxano, octametilciclotetrasiloxano, metilcelulosa, decametilciclopentasiloxano, sílice metilada y ácido sórbico.

Las composiciones de la presente invención como se describen en la presente memoria pueden prepararse mediante cualquier método conocido por un experto. Por ejemplo, las composiciones se preparan disponiendo de una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano, polivinilpirrolidona, disolvente orgánico, sal farmacéuticamente aceptable opcional, tensioactivo opcional con un HLB superior a 8 y agua q.s., y mezclando dichos

ingredientes en un recipiente apropiado. Las composiciones de la invención pueden prepararse de antemano y almacenarse en cualquier recipiente apropiado (matraz, botella, etc.). Alternativamente, las composiciones se pueden preparar improvisadamente, p. ej., mezclando los ingredientes poco antes de la administración.

5 Aplicación

Las composiciones de la invención tal como se describen en la presente memoria pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de cualquier mamífero no humano, particularmente que padezca deficiencias de hierro y anemia.

10 Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, una composición como se describe en la presente memoria para usar en el control de deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano.

Un objeto adicional de la invención es un método para controlar las deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano, que comprende administrar a dicho mamífero no humano una cantidad eficaz de una composición como se describe en la presente memoria.

15 Un objeto adicional de la invención es el uso de una composición veterinaria como se describe en la presente memoria para la fabricación de un fármaco para controlar las deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano.

20 Como se usa en la presente memoria, las expresiones “controlar las deficiencias de hierro y/o estados anémicos” y “control de deficiencias de hierro y/o estados anémicos” incluyen la prevención y/o el tratamiento de deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano. En una realización, las deficiencias de hierro y/o estados anémicos se controlan gracias a la ingesta de hierro por parte del mamífero no humano que lo necesita. En otra realización, la ingesta de hierro corrige las deficiencias naturales de hierro en el mamífero no humano.

25 Como se usa en la presente memoria, los términos “tratamiento” y “control” incluyen, particularmente, el tratamiento preventivo de mamíferos no humanos contra las deficiencias de hierro y/o estados anémicos. Por tratamiento preventivo de un mamífero no humano contra una enfermedad se entiende un tratamiento que se realiza antes de que el mamífero no humano se vuelva anémico y/o antes de la aparición de los síntomas o en una etapa temprana del desarrollo de la enfermedad, particularmente anemia o una enfermedad relacionada con deficiencias de hierro.

30 El término “tratamiento” también incluye el alivio de los síntomas, así como un retraso, reducción o cura de la anemia o una enfermedad relacionada con deficiencias de hierro. El término “tratamiento” también incluye un aumento en el bienestar del mamífero no humano tratado, permitiendo así un crecimiento satisfactorio. También incluye un aumento de la producción de carne.

35 Como se usa en la presente memoria, las “enfermedades relacionadas con deficiencias de hierro” son conocidas por un experto. Por ejemplo, las “enfermedades relacionadas con deficiencias de hierro” incluyen, sin limitación, anemia, enfermedades infecciosas, tales como coccidiosis, y enfermedades inflamatorias, etc.

40 Como se usa en la presente memoria, “una cantidad eficaz” se refiere preferiblemente a una dosis de la composición de la invención que produce un beneficio clínico en el mamífero no humano tratado. En particular, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para controlar las deficiencias de hierro, reducir y/o tratar la anemia.

45 Las composiciones de la invención pueden formularse como una solución o suspensión, o cualquier forma adecuada para una administración oral o parenteral. Las composiciones de la invención se administran preferiblemente por vía oral o parenteral, preferiblemente por vía parenteral.

50 Más particularmente, las composiciones de la invención pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección (p. ej., intramuscular, subcutánea, intravenosa o similar), infusión o implantación en formas y formulaciones de dosificación, o mediante dispositivos o implantes de administración adecuados.

La vía de administración preferida de las composiciones de la invención es mediante inyección. La vía de administración intramuscular es la más preferida.

55 Las composiciones de la invención pueden administrarse mediante inyección o inyecciones usando técnicas y/o dispositivos de por sí conocidos en la técnica. En este sentido, la inyección, tal como la inyección intramuscular, se puede realizar con una jeringa, un dispositivo de pistola, un dispositivo de inyección con microaguja, un dispositivo de inyección sin aguja, un dispositivo de pulsos, etc. En una realización preferida, la inyección se realiza con un inyector de aguja o una jeringa. En otra realización particular, la inyección se realiza con un dispositivo de inyección sin aguja tal como un sistema sin aguja por pulsos, más particularmente un dispositivo accionado por resorte, por batería o por gas comprimido. Se describen ejemplos específicos de tecnologías sin aguja, por ejemplo, en los documentos WO 2006/058426, WO 2007/140610 o WO 2009/111794. Un dispositivo de inyección sin aguja preferido para usar en la presente invención es AcuShot™, una tecnología sin aguja descrita en las patentes internacionales WO2006/058426 y WO 2007/140610. La inyección intramuscular puede realizarse en cualquier músculo.

Las composiciones de la invención se administran más preferiblemente mediante una sola inyección.

5 Por lo tanto, un objeto particular de la invención reside en una composición veterinaria para usar como se describe en la presente memoria, en la que dicha composición se administra mediante inyección, preferiblemente mediante inyección intramuscular, más preferiblemente mediante una sola inyección.

10 Un objeto particular adicional de la invención reside en un método para controlar las deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano, que comprende administrar mediante una inyección intramuscular a dicho mamífero no humano una cantidad eficaz de una composición veterinaria como se describe en la presente memoria.

15 La presente invención puede usarse en cualquier mamífero no humano, incluidos porcino, ovino, bovino, canino o felino, preferiblemente ganado, animales de cría, animales de compañía y animales de laboratorio. El ganado y los animales de cría incluyen mamíferos tales como, por ejemplo, vacas/toros, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, burros, conejos, gamos, renos, animales de peletería tales como, por ejemplo, visones, chinchillas o mapaches. Entre los animales de compañía se incluyen, por ejemplo, caballos, perros y gatos. Entre los animales de laboratorio y animales de experimentación se incluyen, por ejemplo, ratones, ratas, cobayas o hámsteres dorados. Se puede hacer especial hincapié en cerdos, vacas, ovejas y perros de todas las especies, subespecies y razas. Se puede usar en animales adultos o jóvenes, tales como mamíferos no humanos desde recién nacidos a 10 días de edad.

20 Un objeto preferido de la invención es una composición veterinaria para usar como se describe en la presente memoria, en la que dicho mamífero no humano es un porcino, un ovino, un bovino, un canino o un felino, preferiblemente un lechón.

25 La invención es particularmente adecuada para tratar lechones jóvenes, entre recién nacido y 3 días después del nacimiento, que normalmente tienen un peso de entre 0,40 y 5 kg. Más particularmente, para tratar dicha población, no hay necesidad de diluir las composiciones, ni de pesar al animal para el ajuste.

REIVINDICACIONES

1. Una composición veterinaria que comprende una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo y polivinilpirrolidona.
2. La composición veterinaria según la reivindicación 1, en donde dicha polivinilpirrolidona está a una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, más preferiblemente de 7 a 60 mg/ml, incluso más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml.
3. La composición veterinaria según la reivindicación 1 o 2, que comprende además un solvente orgánico, preferentemente seleccionado de entre metanol, etanol, butanol, etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, fenol, alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, oleato de etilo, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, acetona, metiletilcetona, glicerol formal, 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, N-metil-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, glucofurool, dimetil-isosorbida, lauroglicol, carbonato de propileno, octildodecanol, dimetilformamida y una mezcla de los mismos, más preferiblemente fenol.
4. La composición veterinaria según la reivindicación 3, en donde dicho disolvente orgánico está a una concentración de 1 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 10 mg/ml, más preferiblemente de 5 a 8 mg/ml.
5. La composición veterinaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable y/o un tensioactivo que tiene un HLB superior a 8.
6. La composición veterinaria según la reivindicación 5, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre gluconato de calcio, fosfato de calcio, cloruro de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, gluconato de magnesio, fosfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, gluconato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, carbonato de potasio, gluconato de sodio, cloruro de sodio, carbonato de sodio, lactato de sodio, propionato de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio, sulfato de sodio, cloruro de amonio y carbonato de amonio, y una mezcla de los mismos, y es preferiblemente cloruro de sodio.
7. La composición veterinaria según la reivindicación 5 o 6, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable está a una concentración de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 70 mg/ml, más preferiblemente de 10 a 50 mg/ml.
8. La composición veterinaria según la reivindicación 5, en donde dicho tensioactivo que tiene un HLB superior a 8 se selecciona de entre polietileno de aceite de ricino, alquiléter de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, estearato de polioxietileno, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, cetrimida, fosfolípidos, cloruro de cetilpiridinio y una mezcla de los mismos, y es preferiblemente docusato de sodio.
9. La composición veterinaria según la reivindicación 5 u 8, en donde dicho tensioactivo tiene un HLB superior a 8 está a una concentración de 0,01 a 10 mg/ml, preferiblemente de 0,5 a 8 mg/ml, más preferiblemente de 1 a 5 mg/ml.
10. La composición veterinaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la concentración de hierro suministrada como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano está a una concentración de 50 a 300 mg/ml de elemento hierro, preferiblemente de 100 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 120 a 150 mg/ml.
11. La composición veterinaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende:
 - una concentración de aproximadamente 133,4 mg/ml de elemento hierro suministrado como una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico de dextrano como único ingrediente activo;
 - una concentración de aproximadamente 10 mg/ml de polivinilpirrolidona; y
 - una concentración de aproximadamente 6,4 mg/ml de fenol.
12. Una composición veterinaria como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar para el control de deficiencias de hierro y/o estados anémicos en un mamífero no humano.
13. La composición veterinaria para usar según la reivindicación 12, en donde dicho mamífero no humano es un porcino, un ovino, un bovino, un canino o un felino, preferiblemente un lechón.
14. La composición veterinaria para usar según la reivindicación 12 o 13, en donde dicha composición se administra mediante inyección, preferiblemente mediante inyección intramuscular.