

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 909**

51 Int. Cl.:

A01N 59/16 (2006.01)
A01N 37/36 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A23K 50/75 (2006.01)
A23K 20/20 (2006.01)
A23L 2/52 (2006.01)
A23L 33/165 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2015** **PCT/US2015/044603**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016** **WO16025448**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2015** **E 15753822 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023** **EP 3179870**

54 Título: **Compuestos y composiciones antimicrobianos, y usos de los mismos**

30 Prioridad:

13.08.2014 US 201462036790 P
24.03.2015 US 201562137630 P
26.03.2015 US 201562138499 P
04.06.2015 US 201562171081 P
02.07.2015 US 201562188183 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2024

73 Titular/es:

AKESO BIOMEDICAL INC. (100.0%)
2400 District Avenue
Burlington, MA 01803, US

72 Inventor/es:

ALA'ALDEEN, DLAVER;
MAHDAVI, JAFAR y
SOULTANAS, PANOS

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 966 909 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

Compuestos y composiciones antimicrobianos, y usos de los mismos

Campo de la invención

Los presentes inventores han identificado una clase de compuestos que tienen una amplia gama de actividades antimicrobianas y de otro tipo, en particular contra las bacterias, y han desarrollado numerosos usos y procedimientos para los compuestos. La invención se refiere a composiciones, procedimientos y usos para mejorar el crecimiento de los animales y su eficiencia de utilización de los alimentos, en particular mediante la administración oral de composiciones de alimentos y/o bebidas que comprenden uno más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo.

Antecedentes de la invención

Una biopelícula es una acumulación de microorganismos (bacterias, hongos y/o protozoos, con bacteriófagos y otros virus asociados) incrustados en una matriz de polisacáridos y adheridos a superficies sólidas biológicas o no biológicas. Las biopelículas son importantes desde el punto de vista médico, ya que son responsables de más del 80% de las infecciones microbianas adquiridas en los hospitales. Algunos ejemplos son las infecciones de: tejidos blandos orales, dientes e implantes dentales; oído medio; tracto gastrointestinal; tracto urogenital; vías respiratorias/tejido pulmonar; ojo; prótesis del tracto urinario; membrana peritoneal y catéteres de diálisis peritoneal, catéteres permanentes para hemodiálisis y para la administración crónica de agentes quimioterapéuticos (catéteres de Hickman); implantes cardíacos como marcapasos, válvulas cardíacas protésicas, dispositivos de asistencia ventricular e injertos vasculares sintéticos y stents; prótesis, dispositivos de fijación interna, suturas percutáneas; y tubos traqueales y de ventilación. Los microorganismos tienden a ser mucho más resistentes a los agentes antimicrobianos y a ser especialmente difíciles para que el sistema inmunitario del huésped dé una respuesta adecuada. Se ha demostrado que varios patógenos bacterianos se asocian y, en algunos casos, crecen en biopelículas, como *Legionella pneumophila*, *S. aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter spp.*, *E. coli* O157:H7, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas*, *Vibrio cholerae*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* y *Helicobacter pylori*.

Las biopelículas son muy difíciles de tratar con antimicrobianos. Los antimicrobianos pueden inactivarse fácilmente o no penetrar en la biopelícula. Además, las bacterias de las biopelículas son más resistentes (hasta 1.000 veces más) a los compuestos antimicrobianos, a pesar de que estas mismas bacterias son sensibles a estos agentes si crecen en condiciones planctónicas.

Además, las bacterias incrustadas dentro de biopelículas son resistentes a los mecanismos de defensa inmunológicos y no específicos del organismo. El contacto con una superficie sólida desencadena la expresión de un panel de enzimas bacterianas, que catalizan la formación de polisacáridos pegajosos que favorecen la colonización y la protección. La estructura de las biopelículas es tal que las respuestas inmunitarias sólo pueden dirigirse a los antígenos que se encuentran en la superficie externa de la biopelícula, y los anticuerpos y otras proteínas séricas o salivales no suelen penetrar en la biopelícula. Además, los fagocitos son incapaces de engullir eficazmente una bacteria que crece dentro de una compleja matriz de polisacáridos adherida a una superficie sólida. Esto hace que el fagocito libere grandes cantidades de enzimas proinflamatorias y citoquinas, lo que provoca inflamación y destrucción de los tejidos cercanos. La terapia convencional es característicamente ineficaz contra las biopelículas, ya que se ha demostrado que la concentración inhibitoria mínima (MIC-minimum inhibitory concentration) de los agentes antimicrobianos es de 10 a 1000 veces mayor que para los organismos planctónicos (Hoiby, et al., Int J Antimicrob Agents, 35(4):322-32 (2010).

El documento WO 03/040351 A1 fue publicado el 15 de mayo de 2003. Se titula "Una nueva estrategia no antibiótica contra las infecciones por OGIP basada en un producto de cereal activado o quelato férrico" y describe una estrategia terapéutica no antibiótica para inhibir infecciones y patógenos oro-gastro-intestinales, en particular la adherencia y colonización de *Helicobacter pylori* en el canal gastrointestinal y prevenir o aliviar la enfermedad oro-gastro-intestinal asociada.

El documento WO 2013/121214 A1 se publicó el 22 de agosto de 2013. Se titula "Complejos de hierro para la reducción de la colonización del tracto gastrointestinal por *Campylobacter*", y describe la administración de al menos un compuesto que se une a MOMP o FlaA de *Campylobacter* en una cantidad eficaz para reducir el número de *Campylobacter* presentes en el tracto gastrointestinal de los animales.

El documento US 2007/0269495 A1 se publicó el 22 de noviembre de 2007. Se titula "Composiciones y procedimientos para mejorar los niveles de minerales en animales con un impacto medioambiental reducido", y describe un procedimiento para mejorar un nivel de minerales en un animal con un impacto medioambiental reducido, mediante la administración oral de un quelato de aminoácidos metálicos a un animal, en el que la relación molar aminoácido/metal del quelato de aminoácidos metálicos es de 1:1 a 4:1 aproximadamente.

Bovell-Benjamin et al., Am J Clin Nutr., 2000; 71:1563-9 se titula "La absorción de hierro del bis glicinato ferroso y del trisglicinato férrico en el maíz entero está regulada por el estado del hierro", y concluye que, en la harina de maíz

entero, el hierro del bisglicinato ferroso se absorbe mejor que el hierro del sulfato ferroso, mientras que informa de que el triglicinato férrico no es un fortificante de hierro útil para el maíz en humanos.

Es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones para mejorar el rendimiento del crecimiento en mamíferos no humanos y aves.

5 Sumario de la invención

Los presentes inventores han identificado una clase de compuestos, como se describe más adelante en la Sección III.A de esta solicitud, que sorprendentemente han demostrado proporcionar una amplia gama de actividad, particularmente contra una diversa gama de bacterias, y proporcionar un crecimiento mejorado de los animales, incluyendo mamíferos no humanos y aves.

10 Más específicamente, la presente invención se define por la reivindicación adjunta.

En particular, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención como se define en la reivindicación 1, se proporciona un procedimiento no terapéutico para mejorar el crecimiento de un animal seleccionado entre un mamífero no humano o un ave, comprendiendo el procedimiento hacer que el animal ingiera o absorba una cantidad eficaz de uno o más compuestos, en el que los compuestos son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados entre ácido cítrico, o una sal y/o un hidrato del mismo, y en el que la mejora del crecimiento del animal incluye la mejora de una o más características seleccionadas del grupo que consiste en mejorar el peso corporal o (en el caso de un grupo de animales) el peso corporal promedio (ABW – *average body weight*), la ingesta de alimento o (en el caso de un grupo de animales) la ingesta promedio de alimento (AFD – *average feed intake*), la ganancia de peso o (en el caso de un grupo de animales) la ganancia promedio de peso (AWG – *average weight gain*), y/o el índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad (MFCR – *mortality adjusted feed conversion ratio*).

El primer aspecto de la presente invención, de acuerdo con la reivindicación 2, también proporciona un uso no terapéutico de uno o más compuestos, en el que el uno o más compuestos son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, para mejorar el crecimiento de un animal seleccionado a partir de un mamífero no humano o ave, haciendo que el animal ingiera o absorba una cantidad eficaz del uno o más compuestos, donde la mejora del crecimiento del animal incluye la mejora de una o más características seleccionadas del grupo que consiste en mejorar el peso corporal o (en el caso de un grupo de animales) el peso corporal promedio (ABW), la ingesta de alimento o (en el caso de un grupo de animales) la ingesta promedio de alimento (AFD), la ganancia de peso o (en el caso de un grupo de animales) la ganancia media de peso (AWG), y/o el índice de conversión ajustado a la mortalidad (MFCR).

En un segundo aspecto de la presente invención, tal como se define en la reivindicación 18, también se proporciona un alimento para animales adecuado para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, o para el uso de la reivindicación 2, en el que el alimento para animales comprende o se complementa con uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro, en los que uno o más complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro se seleccionan del grupo que consiste en ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, y en los que el alimento para animales comprende o se complementa con uno o más compuestos en una cantidad de 0,001 a 20 g del uno o más complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro.001 a 20 g del uno o más compuestos por kg de pienso.

El segundo aspecto de la presente invención, de acuerdo con la reivindicación 20, también proporciona un suministro de agua potable para animales adecuado para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, o el uso de la reivindicación 2, en el que el agua potable comprende, o se complementa con, uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro, en los que el uno o más complejos de Fe III comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados del grupo que consiste en ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, y en los que el agua potable comprende, o se complementa con el uno o más compuestos en una cantidad de 0,001 a 20 g del uno o más complejos de Fe III.001 a 20 g de uno o más compuestos por L de agua.

En consecuencia, la presente invención se relaciona con compuestos y composiciones que comprenden uno o más de los compuestos, y procedimientos y usos que emplean uno o más de los compuestos y/o composiciones, para mejorar el crecimiento de los animales y su eficiencia de utilización de los alimentos, en particular mediante la administración oral de composiciones de alimentos y bebidas, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, y procedimientos que utilizan dichas composiciones, para mejorar el rendimiento del crecimiento de mamíferos y/o aves tales como ganado (incluyendo aves de corral, ganado vacuno, ovejas, cerdos y cabras) y otros mamíferos y/o aves como se discute más adelante en la sección II.A, y como suplementos de piensos y fórmulas para dichos animales, en lugar de, o en combinación con, compuestos bacteriostáticos o bactericidas o potenciadores del crecimiento existentes. Las composiciones pueden administrarse a mamíferos y/o aves, como el ganado, para aumentar el rendimiento del crecimiento de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Las composiciones también pueden utilizarse para disminuir los índices de conversión alimenticia ajustados a la mortalidad (MFCR) de acuerdo con las reivindicaciones anexas. En una realización particularmente preferida, las composiciones

pueden administrarse a pollos y otras aves y/o mamíferos para promover el crecimiento de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Más adelante, en la sección II.A de esta solicitud, se ofrece más información al respecto.

Otras divulgaciones de la presente solicitud:

5 La presente solicitud también describe numerosos usos adicionales y procedimientos que implican la clase de compuestos, como se describe más adelante en la Sección III.A de la presente solicitud, en particular en la formación de composiciones.

10 La presente solicitud también describe composiciones, artículos y productos que comprenden uno o más de los compuestos, como se describe más adelante. La presente solicitud también describe productos obtenidos mediante la aplicación de los numerosos usos y procedimientos descritos en la presente solicitud, así como productos derivados obtenidos a partir de los mismos.

En una realización, la presente solicitud divulga compuestos como se describe más adelante en la Sección III.A de la presente solicitud y composiciones que comprenden uno o más de los compuestos, y procedimientos y usos que emplean uno o más de los compuestos y/o composiciones, para inhibir, reducir o prevenir la formación o acumulación de biopelícula en una superficie o para eliminar, dispersar, reducir o erradicar la biopelícula en una superficie.

15 Las composiciones son eficaces contra las biopelículas producidas por una amplia gama de especies microbianas que incluyen, sin limitación, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus*, *Campylobacter spp.*, *H. pylori* y *Pseudomonas*, solas o en combinación.

20 En otra realización divulgada en el presente documento, se describen compuestos como se describe más adelante en la Sección III.A de esta solicitud y composiciones que comprenden uno o más de los compuestos, y procedimientos y usos que emplean uno o más de los compuestos y/o composiciones, para el tratamiento de, la inhibición del crecimiento de, y la inhibición de la colonización por, bacterias, tanto en entornos biológicos como no biológicos.

25 En otra realización, la presente solicitud también divulga compuestos y composiciones que comprenden uno o más de los compuestos, y procedimientos y usos que emplean uno o más de los compuestos y/o composiciones, para desinfectar superficies, tanto en entornos biológicos como no biológicos, y productos que han sido recubiertos con, o tratados por, uno o más de los compuestos y/o composiciones de la presente divulgación.

En otra realización, la presente solicitud también divulga compuestos y composiciones que comprenden uno o más de los compuestos, y procedimientos y usos que emplean uno o más de los compuestos y/o composiciones, para potenciar los efectos de uno o más antibióticos, aumentar la sensibilidad de las bacterias (incluyendo bacterias resistentes a antibióticos) a uno o más antibióticos, y también para revertir la resistencia a antibióticos en bacterias.

30 También se describen en el presente documento procedimientos para tratar infecciones microbianas en un sujeto inhibiendo, reduciendo o eliminando la acumulación de biopelícula en el sujeto y procedimientos para tratar sujetos con infecciones microbianas resistentes a los antibióticos.

35 La presente solicitud también divulga que uno o más compuestos como se describe más adelante en la Sección III.A de la presente solicitud, puede usarse para curar, tratar o prevenir síntomas de o asociados con una variedad de afecciones como las descritas en el presente documento, tales como daño arterial, gastritis, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto biliar, pielonefritis, cistitis, infecciones sinusales, infecciones de oído, otitis media, otitis externa, lepra, tuberculosis, conjuntivitis, infecciones del torrente sanguíneo, hiperplasia prostática benigna, prostatitis crónica, infecciones pulmonares, incluidas las infecciones pulmonares crónicas de seres humanos con fibrosis quística, osteomielitis, infecciones de catéteres, infecciones del torrente sanguíneo, infecciones cutáneas, acné, rosácea, caries dental, periodontitis, gingivitis, infecciones nosocomiales, lesiones arteriales, endocarditis, infecciones articulares periprotésicas, infecciones de heridas abiertas o crónicas, úlceras por estasis venosa, úlceras diabéticas, úlceras arteriales de las piernas, úlceras por presión, endocarditis, neumonía, infecciones de prótesis ortopédicas e implantes ortopédicos, peritonitis por diálisis peritoneal, cirrosis y cualquier otra infección aguda o crónica que implique o esté asociada a una biopelícula.

45 En una realización preferida descrita aquí para tratar infecciones microbianas resistentes a antibióticos (u otros antimicrobianos), el procedimiento incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antibiótico u otro agente antimicrobiano (que puede ser el antibiótico/antimicrobiano al que la infección microbiana es resistente) y una cantidad eficaz de uno o más compuestos como se describe más adelante en la Sección III.A de esta solicitud. El agente antibiótico/antimicrobiano y/o uno o más compuestos de la presente solicitud también pueden incorporarse a un dispositivo médico para su administración.

La presente solicitud también describe procedimientos para inhibir la acumulación de biopelícula en una superficie o para reducir o eliminar la biopelícula de una superficie. El procedimiento incluye el contacto de la superficie con una cantidad efectiva de uno o más compuestos como se describe más adelante en la Sección III.A de esta solicitud.

55 Los procedimientos y usos divulgados son útiles para inhibir la acumulación de biopelícula (o reducir o eliminar la biopelícula) producida por especies microbianas que incluyen *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus*,

Campylobacter spp., *H. pylori* y *Pseudomonas*, solas, o en combinación, en/en un sujeto. Por lo tanto, los procedimientos también son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por estos y otros microorganismos que están asociados con la acumulación de biopelículas.

5 Con respecto a las superficies, los procedimientos y usos divulgados que emplean uno o más compuestos como se describe más adelante en la Sección III.A de esta solicitud e hidratos, sales o derivados de los mismos, son útiles para inhibir la formación de biopelículas, dispersarlas y desinfectar artículos. Otra realización de la divulgación de la presente solicitud proporciona artículos tratados de acuerdo con los procedimientos y usos anteriores.

10 En otras realizaciones descritas en la presente solicitud, uno o más compuestos descritos más adelante en la Sección III.A de la presente solicitud pueden utilizarse en procedimientos para fabricar revestimientos antiincrustantes, dispersantes líquidos, en aerosol y en toallitas, y soluciones de irrigación de heridas.

15 En otras realizaciones descritas en la presente solicitud, uno o más compuestos como se describe más adelante en la Sección III.A de la presente solicitud también se pueden utilizar en formulaciones cosméticas, incluyendo tratamientos para la piel, tratamientos para el acné, pasta de dientes y formulaciones de enjuague bucal. Los compuestos aquí divulgados también pueden aplicarse a las cerdas de cepillos de dientes, hilos dentales y similares, para el cuidado de la salud bucal.

Breve descripción de los dibujos

20 La Fig. 1 es un gráfico que muestra el peso corporal promedio (ABW) del pollo tras 42 días de crecimiento. El gráfico compara el ABW a los 42 días de los pollos desafiados con yacija sucia infectada con *Campylobacter* el día 20 y tratados de los días 0-42 con FeQ o FeTyr con (i) un objetivo comercial estándar (de 2,979 kg) etiquetado "Objetivo", (ii) un control negativo (de 3,437 kg) denominado "CNC", en el que los pollos no fueron sometidos a la yacija sucia infectada con *Campylobacter*, y (iii) un control positivo (de 3,186 kg) denominado "CC", en el que los pollos fueron sometidos a la yacija sucia infectada con *Campylobacter*. El gráfico muestra que las aves desafiadas con cama sucia infectada con *Campylobacter* tienen mayor PBA a los 42 días en comparación con el control positivo (etiquetado "CC") cuando se tratan con (iv) FeQ a 0,22 g/L en el agua de bebida y FeQ a 0,22 g/kg en el alimento, etiquetado "FeQ(W+F)" con un PBA de 3,342 kg, (v) FeQ a 0,22 g/L en el agua de bebida, etiquetada "FeQ(W)" con un peso vivo de 3,407 kg, (vi) FeQ a 0,22 g/kg en el pienso, etiquetada "FeQ(F)" con un peso vivo de 3,464 kg, (vii) FeQ a 0,022 g/L en agua potable, etiquetado "FeQ(W)" con un PBA de 3,304 kg, y (viii) FeTyr a 0,02 g/L en agua potable, etiquetado FeTyr(W) con un PBA de 3,341 kg.

30 La Fig. 2 es un gráfico que muestra el índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad (MFCR) del pollo tras 42 días de crecimiento. El gráfico compara el MFCR a los 42 días de los pollos desafiados con yacija sucia infectada con *Campylobacter* el día 20 y tratados de los días 0-42 con FeQ o FeTyr con (i) un objetivo comercial estándar (de 1,703) etiquetado "Objetivo", (ii) un control negativo (de 1,563) denominado "CNC", en el que los pollos no fueron desafiados con *Campylobacter*, y (iii) un control positivo (de 1,679) denominado "CC", en el que los pollos fueron desafiados con yacija sucia infectada con *Campylobacter*. El gráfico muestra que las aves desafiadas con cama sucia infectada con *Campylobacter* tienen menor MFCR a los 42 días en comparación con el control positivo (etiquetado "CC") cuando se tratan con (iv) FeQ a 0,22 g/L en el agua de bebida y FeQ a 0,22 g/kg en el alimento, etiquetado "FeQ(W+F)" con un MFCR de 1,595, (v) FeQ a 0,22 g/L en el agua potable, etiquetado "FeQ(W)" con un MFCR de 1,560, (vi) FeQ a 0,22 g/kg en el pienso, etiquetado "FeQ(F)" con un MFCR de 1,563, (vii) FeQ a 0,022 g/L en agua potable, etiquetado "FeQ(W)" con un MFCR de 1,612, y (viii) FeTyr a 0,02 g/L en agua potable, etiquetado FeTyr(W) con un MFCR de 1,577.

45 La Fig. 3 es un gráfico que muestra el número de unidades formadoras de colonias de *Campylobacter* por gramo (ufc/g) de excrementos de ave en el día 42. El gráfico compara las ufc/g en el día 42 de pollos que fueron desafiados con cama sucia infectada con *Campylobacter* en el día 20 y tratados de los días 0-42 con FeQ o FeTyr con (i) un control negativo etiquetado "CNC" (con una ufc/g de 28,000) donde los pollos no fueron desafiados con cama sucia infectada con *Campylobacter*, y (ii) un control positivo etiquetado "CC" (con una ufc/g de 1.280.000) donde los pollos fueron desafiados con cama sucia infectada con *Campylobacter* en el día 21. El gráfico muestra que las aves tratadas con FeQ o FeTyr tienen niveles más bajos de *Campylobacter* en sus excrementos en el día 42 cuando se tratan con (iii) FeQ a 0,22 g/L en el agua de bebida y FeQ a 0,22 g/kg en el pienso, etiquetado "FeQ(W+F)" con una ufc/g de 4.860, (iv) FeQ a 0,22 g/kg en el pienso, etiquetado "FeQ(F)" con una ufc/g de 12.800, (v) FeQ a 0,022 g/L en el agua potable, etiquetado "FeQ(W)" con una ufc/g de 900.000, y (vi) FeTyr a 0,02 g/L en el agua potable, etiquetado FeTyr(W) con una ufc/g de 16.600.

55 La Fig. 4 es un gráfico que muestra el número medio de unidades formadoras de colonias de *Campylobacter* por gramo (ufc/g) de las muestras de ciego en el día 42. El gráfico compara las ufc/g en el día 42 de pollos que fueron desafiados con cama sucia infectada con *Campylobacter* en el día 20 y tratados de los días 0-42 con FeQ o FeTyr con (i) un control negativo etiquetado "Tratamiento-1" en el que los pollos no fueron desafiados con cama sucia infectada con *Campylobacter*, y (ii) un control positivo etiquetado "Tratamiento-2" en el que los pollos fueron desafiados con cama sucia infectada con *Campylobacter* en el día 21. El gráfico muestra que las aves tratadas con FeQ o FeTyr tienen niveles más bajos de *Campylobacter* en sus ciegos en el día 42 cuando son tratadas con (iii) FeQ a 0,22 g/L en el agua de bebida y FeQ a 0,22 g/kg en el pienso, etiquetado "Tratamiento-3", (iv) FeQ a

0,22 g/L en el agua, etiquetado "Tratamiento-5", (v) FeQ a 0,22 g/kg en el pienso, etiquetado "Tratamiento-6". 22 g/L en agua, etiquetado "Tratamiento-5", (v) FeQ a 0,22 g/kg en pienso, etiquetado "Tratamiento-6", (vi) FeQ a 0,022 g/L en agua potable, etiquetado "Tratamiento-7", y (vii) FeTyr a 0,02 g/L en agua potable, etiquetado "Tratamiento-8".

5 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

"Aerosol", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier preparación de una fina niebla de partículas, que puede estar en solución o en suspensión, se produzca o no utilizando un propulsor.

10 El término "alquilo" se refiere al radical de los grupos alifáticos saturados (es decir, un alcano con un átomo de hidrógeno eliminado), incluidos los grupos alquilo de cadena recta, los grupos alquilo de cadena ramificada, los grupos cicloalquilo (alíciclicos), los grupos cicloalquilo sustituidos por alquilo y los grupos alquilo sustituidos por cicloalquilo.

15 En realizaciones preferidas, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su columna vertebral (por ejemplo, C1-C30 para cadenas rectas, y C3-C30 para cadenas ramificadas), preferiblemente 20 o menos, más preferiblemente 15 o menos, más preferiblemente 10 o menos. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo. El término "alquilo" (o "alquilo inferior"), tal como se utiliza en la especificación, los ejemplos y las reivindicaciones, pretende incluir tanto los "alquilos no sustituidos" como los "alquilos sustituidos", refiriéndose estos últimos a las moléculas de alquilo que tienen uno o más sustituyentes que sustituyen a un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburos. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, hidroxilo, carbonilo (como un carboxilo, alcoxicarbonilo, formilo o un acilo), tiocarbonilo (como un tioéster, un tioacetato o un tioformato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoil, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, aralquilo o una fracción aromática o heteroaromática.

25 A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono en su estructura vertebral. Del mismo modo, "alqueno inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares. A lo largo de la aplicación, los grupos alquilo preferidos son los alquilos inferiores. En realizaciones preferidas, un sustituyente designado en el presente documento como alquilo es un alquilo inferior.

30 Los expertos en la materia entenderán que los elementos sustituidos en la cadena de hidrocarburos pueden sustituirse a su vez, si procede. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir halógeno, hidroxilo, nitro, tioles, amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoil y sulfonato) y grupos sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CF₃, -CN y similares. Los cicloalquilos pueden sustituirse de la misma manera.

35 El término "heteroalquilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a radicales que contienen carbono de cadena recta o ramificada, o cíclicos, o combinaciones de los mismos, que contienen al menos un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen, entre otros, O, N, Si, P, Se, B y S, en los que los átomos de fósforo y azufre están opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Los heteroalquilos pueden estar sustituidos como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo.

40 Los términos "alqueno" y "alquinilo", se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

45 Los términos "alcoxilo" o "alcoxi", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" son dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. En consecuencia, el sustituyente de un alquilo que hace que ese alquilo sea un éter es o se asemeja a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de -O-alquilo, -O-alqueno y -O-alquinilo. Los términos "aroxi" y "ariloxi", utilizados indistintamente en el presente documento, pueden estar representados por -O-arilo u O-heteroarilo, en los que arilo y heteroarilo se definen a continuación. Los grupos alcoxi y aroxi pueden sustituirse como se ha descrito anteriormente para el alquilo.

50 "Arilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a sistemas de anillos aromáticos, heterocíclicos, aromáticos fusionados, heterocíclicos fusionados, biaromáticos o biheterocíclicos con miembros C₅-C₁₀. En sentido amplio, "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un solo anillo de 5, 6, 7, 8, 9 y 10 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden denominarse "heterociclos arilo" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes incluyendo, pero no limitado a,

halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino (o amino cuaternizado), nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, moléculas aromáticas o heteroaromáticas, -CF₃, -CN, y combinaciones de los mismos.

- 5 El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (es decir, "anillos fusionados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, el otro anillo o anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo y/o heterocíclico. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3 b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendiofenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxathinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidono, 4-piperidono, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo y xantenilo. Uno o más de los anillos pueden sustituirse como se ha definido anteriormente para "arilo".

El término "aralquilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

- 25 El término "aralquilo" puede estar representado por -O-aralquilo, en el que aralquilo es como se ha definido anteriormente.

"Biopelícula", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier grupo de microorganismos en el que las células se adhieren entre sí sobre una superficie.

Una "crema" es una emulsión viscosa líquida o semisólida del tipo "aceite en agua" o "agua en aceite".

- 30 Una "emulsión" es una composición que contiene una mezcla de componentes no miscibles mezclados homogéneamente.

"Gel", tal como se utiliza aquí, es un coloide en el que la fase dispersa se ha combinado con la fase continua para producir un material semisólido, como la gelatina.

- 35 El término "heteroátomo", tal como se utiliza en el presente documento, significa un átomo de cualquier elemento distinto del carbono o el hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio. Otros heteroátomos son el silicio y el arsénico.

"Inhibición" o "inhibición" de la formación de biopelículas, tal como se utiliza aquí, se refiere a una disminución de la formación y/o crecimiento de microorganismos asociados a biopelículas.

Una "loción" es una formulación líquida de viscosidad baja a media.

- 40 Como se usa aquí, el término "nitro" significa -NO₂; el término "halógeno" designa -F, -Cl, -Br, o -I; el término "sulfhidrilo" significa -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonilo" significa -SO₂.

"Aceite", tal como se utiliza aquí, se refiere a una composición que contiene al menos un 95% en peso de una sustancia lipofílica. Algunos ejemplos de sustancias lipofílicas son, entre otros, los aceites naturales y sintéticos, las grasas, los ácidos grasos, las lecitinas, los triglicéridos y sus combinaciones.

- 45 Una "pomada" es un preparado semisólido que contiene una base de pomada y, opcionalmente, uno o más agentes activos.

Por "administración parenteral", tal como se utiliza en el presente documento, se entiende la administración por cualquier procedimiento que no sea a través del tubo digestivo o por vías tóxicas o regionales no invasivas.

- 50 "Paciente" o "sujeto" a ser tratado y/o utilizado de acuerdo con cualquiera de los aspectos de la presente invención como se describe aquí se refiere a un animal humano o no humano como un primate, primate no humano, animal de laboratorio, animal de granja, ganado, o una mascota doméstica. Los animales ejemplares pueden incluir opcionalmente pollos, en particular un pollo de tipo cárnico como un pollo de engorde, o una gallina ponedora como una pollita o hembra de ave, o un pollo de cría. También se incluyen opcionalmente, sin limitación, otras aves de corral, como pavos, gansos, codornices o patos, o ganado, como vacas, ovejas, cabras o cerdos, alpacas, banteng, bisontes,

camellos, gatos, ciervos, perros, burros, gayal, cobayas, caballo, llama, mulo, conejo, reno, búfalo de agua, yak, aunque el experto apreciará que otros animales, incluidos los animales de zoológico, los animales cautivos, los animales de caza, los peces (incluidos los peces de agua dulce y salada, los peces de piscifactoría, y peces ornamentales), otros animales marinos y acuáticos, incluidos mariscos como ostras, mejillones, almejas, gambas, langostinos, bogavantes, cigalas, cangrejos, sepias, pulpos y calamares, animales domésticos como perros y gatos, roedores (como ratones, ratas, cobayas, hámsteres) y caballos, así como cualquier otro animal doméstico, salvaje y de granja, incluidos mamíferos, animales marinos, anfibios, aves, reptiles, insectos y otros invertebrados.

"Farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales (como uno o más de los "pacientes" o "sujetos" animales, tal y como se ha comentado anteriormente) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a los derivados de los compuestos definidos en el presente documento, en los que el compuesto de origen se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo.

"Terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz", tal como se utiliza aquí, significa que la cantidad de la composición utilizada es suficiente para mejorar una o más causas o síntomas de una afección, colonización bacteriana, enfermedad o trastorno. Dicha mejora sólo requiere una reducción o alteración, no necesariamente la eliminación. En el presente documento, los términos "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad terapéutica" y "cantidad farmacéuticamente eficaz" son sinónimos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad terapéutica adecuada.

El término "sustituido", tal como se utiliza aquí, se refiere a todos los sustituyentes permitidos de los compuestos. En el sentido más amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, halógenos, grupos hidroxilo o cualquier otra agrupación orgánica que contenga cualquier número de átomos de carbono, preferentemente de 1 a 14 átomos de carbono, y opcionalmente incluyan uno o más heteroátomos como oxígeno, azufre o nitrógeno agrupados en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos. Los sustituyentes representativos incluyen alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, fenoxi, fenoxi sustituido, aroxi, aroxi sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, ciano, isociano, isociano sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, ácido sulfónico, fosforilo, fosforilo sustituido, fosfonilo, fosfonilo sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, C3-C20 cíclico, C3-C20 cíclico sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, péptido y grupos polipeptídicos.

"Tratamiento", "tratar" o "aliviar" en relación con una enfermedad o infección se refiere a una intervención realizada con la intención de alterar o inhibir la patología de un trastorno.

II. Aspectos de la presente solicitud

Aunque a lo largo de la solicitud se describen aspectos de la divulgación de la presente solicitud, algunos de los aspectos principales, que en todos los casos hacen uso de los compuestos descritos con más detalle en la sección III.A de la presente solicitud, pueden resumirse como sigue:

(i) Mejora del crecimiento animal;

(ii) Potenciar el efecto de los antibióticos y otros agentes antimicrobianos, y hacer frente a la resistencia a los antibióticos;

(iii) Inhibición de la formación y tratamiento de biopelículas preformadas; tratamiento de infecciones microbianas; reducción de la colonización microbiana; y desinfección de superficies;

(iv) Compuestos de la presente invención como se describen en la sección III.A de esta solicitud, y composiciones que comprenden uno o más de dichos compuestos.

Se entenderá que, aunque en la presente solicitud se describen muchos de estos usos diferentes, la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, se centra particularmente en la mejora del crecimiento animal, de acuerdo con la realización (i) anterior, y los procedimientos, usos y productos asociados. Estos aspectos, y otros aspectos de la presente invención, y otras realizaciones de estos aspectos, se tratarán con más detalle a continuación.

A. Mejora del crecimiento animal

En una realización, la divulgación de la presente solicitud se basa en el sorprendente hallazgo de que los compuestos descritos en la sección III.A de esta solicitud pueden utilizarse para mejorar el crecimiento animal. En el Ejemplo 1 de la presente solicitud se ofrecen numerosos ejemplos de este efecto, como se expone más adelante. En particular, la presente invención reside en tales usos con más compuestos que son Fe III complejos que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionado de ácido cítrico, o una sal y / o hidrato de la misma.

Por consiguiente, el primer aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento no terapéutico para mejorar el crecimiento de un animal seleccionado de entre un animal no humano o un ave, como se define además en la reivindicación 1 anexa o cualquier reivindicación dependiente de la misma. El procedimiento comprende hacer que el animal ingiera y/o absorba una cantidad efectiva de uno o más complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados entre ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, cuyas formas de realización se describen más adelante en la sección III.A de la presente solicitud.

En otras palabras, el primer aspecto de la presente invención también prevé el uso no terapéutico de uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, otras realizaciones de las cuales se describen más adelante en la sección III.A de la presente solicitud, para mejorar el crecimiento de un animal no humano seleccionado a partir de un mamífero o ave no humano como se define más adelante en la reivindicación 2 anexa, haciendo que el animal ingiera una cantidad eficaz de uno o más compuestos.

Típicamente, en la práctica del primer aspecto de la presente invención, el uno o más compuestos se presentarán directamente al animal para su ingestión y/o absorción. Sin embargo, en una realización opcional alternativa del primer aspecto de la presente invención, se puede hacer que el animal ingiera o absorba uno o más compuestos proporcionándole simultánea, separada o secuencialmente componentes que hagan que el animal forme *in situ* una cantidad efectiva de uno o más compuestos. Por ejemplo, se podría proporcionar al animal una fuente de sulfato ferroso y simultánea, separada o secuencialmente una fuente de ácido cítrico.

Se puede hacer que el animal ingiera o absorba uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, cuyas formas de realización se describen con más detalle en la sección III.A de la presente solicitud a continuación, proporcionando uno o más compuestos (o partes componentes de los mismos para formar el compuesto o compuestos *in situ*) por medios dietéticos, como en un alimento para animales o mezclado con el mismo, como suplemento dietético y/o en el agua potable. En consecuencia, por ejemplo, en una realización preferida, el uno o más compuestos pueden ser presentados al animal a través de una o más vías seleccionadas del grupo que consiste en un alimento para animales, un suplemento alimenticio para animales, y en el agua potable o por exposición a otra agua. Cabe señalar que, dependiendo de la solubilidad de uno o más compuestos utilizados, puede ser beneficioso introducir un co-disolvente para solubilizar para ayudar a la disolución en agua a una concentración eficaz.

Por consiguiente, en un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un alimento para animales tal como se define en la reivindicación 18 de las reivindicaciones anexas, y un suministro de agua potable tal como se define en la reivindicación 20 de las reivindicaciones anexas, cada uno de los cuales comprende uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionado entre ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, respectivamente, cuyas realizaciones adicionales se describen más adelante en la sección III.A de la presente solicitud. Las concentraciones adecuadas de uno o más compuestos para incluir en la alimentación animal y en el suministro de agua potable incluyen las concentraciones que se describen más adelante.

También se describe en el presente documento un procedimiento para la producción de un producto de alimentación animal o un producto de suplemento de alimentación animal, por ejemplo un producto de alimentación animal de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención y/o un producto de alimentación animal o un producto de suplemento de alimentación animal adecuado para su uso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, comprendiendo el procedimiento las etapas de incorporación de uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, en el producto de alimentación animal o el producto de suplemento de alimentación animal durante la preparación del alimento o suplemento. El uno o más compuestos pueden incorporarse al producto en cualquier etapa del proceso de producción y pueden, por ejemplo, incluirse antes de una o más etapas de calentamiento, como una o más etapas de calentamiento que comprenden la exposición de una composición que comprende el uno o más compuestos a una temperatura superior a 50°C, superior a 60°C, superior a 70°C, superior a 80°C, superior a 90°C o superior a 100°C, y preferentemente en la que la temperatura de exposición se encuentra en un intervalo seleccionado entre 50-200°C, 60-150°C, 70-100°C. En algunas realizaciones, un intervalo de temperatura para una etapa de calentamiento puede estar en el intervalo de 70-90°C, tal como 75-88°C, 80-87°C, 81-86°C, o 82-85°C.

Opcionalmente, en una realización, un procedimiento adecuado para la producción de un alimento para animales, como un alimento para un pollo (incluyendo un pollo de engorde) puede incluir las etapas de:

(a) combinar componentes nutricionales y/u otros componentes dietéticos (tales como uno o más componentes seleccionados entre trigo, soja, aceite de soja, minerales y otros aditivos) para formar una molienda u otra mezcla;

(b) calentar la molienda u otra mezcla en una fase de calentamiento como la descrita anteriormente, por ejemplo, con vapor a 85°C durante un tiempo eficaz para matar cualquier agente patógeno, como *la Salmonella*. Un período de 5-10 minutos, por ejemplo, de 6-8 minutos, es un ejemplo de período efectivo a 85°C, aunque el tiempo puede ajustarse en función de la temperatura utilizada;

5 (c) enfriar la mezcla calentada. Preferiblemente, el enfriamiento se lleva a cabo a una velocidad y en unas condiciones eficaces para evitar la formación de condensación, ya que ésta puede dar lugar a la proliferación de agentes patógenos, incluida la *Salmonella*.

(d) opcionalmente, prensar la mezcla enfriada;

10 (e) formar gránulos de pienso a partir de la mezcla enfriada, por ejemplo, granulando mediante una extrusora que caliente el pienso a una temperatura adecuada, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo entre 82 y 85°C;

(f) adición de aditivos sensibles al calor, normalmente por pulverización.

Los aditivos sensibles al calor pueden incluir enzimas, que (por ejemplo) pueden seleccionarse del grupo formado por fitasa, xilasa, betalactamasa.

15 De acuerdo con el procedimiento anterior para la producción de un producto de alimentación animal, el procedimiento comprende la etapa de incorporar uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados entre ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, en el producto para alimentación animal en una o más etapas de la producción, incluyendo durante la etapa (a), entre las etapas (a) y (b), durante la etapa (b), entre las etapas (b) y (c), durante la etapa (c), entre las etapas (c) y (d), durante la etapa (d), entre las etapas (d) y (e), durante la etapa (e), entre las etapas (e) y (f), durante la etapa (f), o después de la etapa (f).

20 Otros aditivos que pueden incluirse en el momento de añadir los aditivos termosensibles, o en fases anteriores, incluyen uno o más aditivos seleccionados de la lista que consiste en creatina, aminoácidos (por ejemplo, treonina) y sal.

25 Un pienso o suplemento alimenticio para animales tal como se describe en el presente documento y útil en el contexto del primer o segundo aspecto de la presente invención, o cualquier otro aspecto de la presente invención, puede ser un producto vegetariano o no vegetariano. Un producto vegetariano no contiene ni carne ni pescado. Una dieta no vegetariana puede contener productos de pescado (como harina de pescado) o productos cárnicos (como derivados cárnicos, harina de huesos, etc.).

30 También se describe en el presente documento un procedimiento para la producción de agua potable para animales, que comprende la adición de uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, a un suministro de agua potable para animales. Las concentraciones adecuadas de uno o más compuestos en un suministro de agua potable son las que se exponen a continuación, y suelen estar en una concentración eficaz para producir el efecto de crecimiento mejorado de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. La determinación de una concentración adecuada puede tener en cuenta la cantidad de agua de bebida consumida por el animal. Por ejemplo, 35 un pollo de engorde en el Reino Unido (o a una temperatura equivalente a las utilizadas en el Reino Unido) suele consumir una cantidad diaria de agua potable dependiente de su edad que puede calcularse por referencia a la edad del pollo en días multiplicada de aproximadamente 4-10 mL, como 5-9 mL, 6-8 mL, por ejemplo, unos 7-14 mL. Así, por ejemplo, un pollo de engorde de 42 días de edad puede tener un consumo diario de agua de 168 mL a 420 mL por día, más típicamente alrededor de 300 mL por día $\pm$ 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, o 1%. Los pollos de 40 engorde criados a diferentes temperaturas pueden consumir más (por ejemplo, en el sur de EE.UU., donde las temperaturas en verano serán altas y el consumo de agua podría ser mayor, sobre todo en naves donde la temperatura no está controlada), o menos agua.

45 El animal puede ingerir o absorber una cantidad efectiva de uno o más compuestos de forma regular y repetida. Por ejemplo, el animal puede ingerir o absorber una cantidad efectiva de uno o más compuestos semanalmente, cada dos días, todos los días o más de una vez al día durante la realización del procedimiento o uso. En una opción, el uno o más compuestos se incluyen en un alimento para animales, un suplemento alimenticio para animales, y / o en el agua potable y el animal ingiere el uno o más compuestos cuando comen y / o beben, y opcionalmente cada vez que comen y / o beben. Esta ingestión o absorción de una cantidad eficaz de uno o más compuestos puede continuar durante un período de tiempo del crecimiento del animal que puede corresponder a un período de tiempo que es, es hasta, o es 50 al menos, 5%, 10%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o sustancialmente 100% de la vida del animal desde el nacimiento hasta la muerte. La ingestión o absorción de una cantidad eficaz de uno o más compuestos puede comenzar el día del nacimiento del animal, o a la edad de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 días, o más. Después de que el animal comience a ingerir o absorber el uno o los compuestos, el animal puede continuar haciéndolo 55 de forma regular y repetida durante un período de tiempo que puede ser, o ser hasta, o al menos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 días, o más.

- En el caso de pollos, especialmente pollos de engorde, puede preferirse que los pollos ingieran uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención de forma repetida y regular en una dieta de iniciación, en una dieta de crecimiento y/o en una dieta de acabado, como se describe más adelante. Los pollos criados para otros fines, como los pollos reproductores y/o las gallinas ponedoras, suelen recibir dietas diferentes a las de los pollos de engorde, como se explica más adelante en esta solicitud, y los expertos en la materia conocen bien las dietas estándar para pollos reproductores y gallinas ponedoras. De acuerdo con otras realizaciones del primer y/o segundo aspecto de la presente invención, el uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, es o son incorporados a un alimento animal para una gallina reproductora y/o gallina ponedora.
- En una realización del primer y/o segundo aspecto de la presente invención, el uno o más compuestos pueden incluirse en un alimento para animales, o en un suplemento alimenticio para animales, para la alimentación de aves comerciales como pollos, pavos, faisanes y patos. En una opción, el uno o más compuestos pueden incluirse en, o utilizarse para complementar, un pienso para aves de corral, que puede ser un pienso "completo". Un pienso completo está diseñado para contener todas las proteínas, energía, vitaminas, minerales y otros nutrientes necesarios para un crecimiento adecuado, la producción de huevos y la salud de las aves. La alimentación con cualquier otro ingrediente, mezclado con el pienso o suministrado por separado, más allá del uso de un pienso completo, puede alterar el equilibrio de nutrientes del pienso "completo". No se recomienda alimentar a las aves de corral con grano o suplementos adicionales al pienso completo.
- Los pollos utilizados en la producción comercial optimizada de pollos de engorde se alimentan normalmente con diferentes dietas dependiendo de su edad. Por ejemplo, los pollos de engorde pueden criarse con tres dietas. Estas dietas suelen denominarse "de arranque", "de crecimiento" y "de acabado". también son posibles las dietas "pre-arranque".
- El "iniciador", el "cultivador" y el "finalizador" se distinguen típicamente por el contenido de proteína bruta, que a menudo es proporcionada por ingredientes como la harina de soja (SBM). Por ejemplo, una dieta de arranque para un pollo de engorde puede contener opcionalmente un contenido de proteína bruta de alrededor del 22-25% en peso, como 22%, 23%, 24% o 25%, siendo preferible 23 o 25%. En otro ejemplo, una dieta de crecimiento para un pollo de engorde puede contener opcionalmente un contenido de proteína bruta de alrededor del 21-23% en peso, como el 21%, 22% o 23%, siendo preferible el 22%. En otro ejemplo, una dieta de acabado para un pollo de engorde puede contener opcionalmente un contenido de proteína bruta de alrededor del 19-23% en peso, como 19%, 20%, 21%, 22% o 23%, siendo preferible 19%, 20% o 21%.
- Adicional o alternatively, el "iniciador", el "cultivador" y el "finalizador" pueden distinguirse por el contenido de energía metabolizable (EM), que es típicamente el más bajo para la dieta de iniciación y el más alto para la dieta de finalización, con la dieta de crecimiento teniendo un nivel entre los dos. Por ejemplo, una dieta de arranque para un pollo de engorde puede tener una EM de unas 3000 o 3025 kcal/kg ($\pm$ 50, 40, 30, 20, 10, 5 o menos kcal/kg). En otro ejemplo, una dieta de crecimiento para un pollo de engorde puede tener una EM de unas 3100 o 3150 kcal/kg ($\pm$ 50, 40, 30, 20, 10, 5 o menos kcal/kg). En otro ejemplo, una dieta de crecimiento para un pollo de engorde puede tener una EM de unas 3200 kcal/kg ($\pm$ 50, 40, 30, 20, 10, 5 o menos kcal/kg).
- Los piensos para animales, incluidos los piensos para pollos y más particularmente los piensos para pollos de engorde, para su uso de acuerdo con la presente invención también pueden contener típicamente uno o más (preferiblemente todos) de los siguientes:
- Macrominerales, que incluyen los seleccionados del grupo formado por calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio y cloruro.
- Minerales traza, incluyendo zinc y/o selenio.
- Vitaminas añadidas, que incluyen las seleccionadas del grupo que consiste en vitamina A, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina (B6) y biotina en piensos a base de maíz y trigo. Además, las necesidades básicas de vitamina E de los pollos de engorde son de 10-15 mg/kg. La necesidad de suplementos adicionales de vitamina E dependerá del nivel y el tipo de grasa de la dieta, del nivel de selenio y de la presencia de pro- y antioxidantes. El tratamiento térmico de los piensos puede provocar la destrucción de hasta el 20% de la vitamina E. La colina también puede administrarse en un pienso completo.
- También pueden incluirse aditivos no nutritivos para piensos. Las enzimas se utilizan habitualmente en la alimentación de las aves de corral para mejorar la digestibilidad de los ingredientes de los piensos. En general, existen enzimas para piensos que actúan sobre los hidratos de carbono, los minerales ligados a las plantas y las proteínas. Las enzimas de polisacáridos no amiláceos (NSP) son económicamente beneficiosas en los piensos a base de trigo. Estas enzimas también permitirán una mayor flexibilidad en los niveles de cebada que se incluyan en la ración. Las enzimas fitasa pueden utilizarse para mejorar la utilización del fósforo del fitato. Pueden incluirse enzimas proteasas para actuar sobre los productos vegetales. Se pueden añadir enzimas carbohidrasas, que pueden aportar respuestas beneficiosas cuando se utilizan en dietas a base de maíz y soja. Cuando se añaden enzimas antes del tratamiento térmico de los

piensos para pollos de engorde, existe la posibilidad de que se produzca una pérdida de actividad enzimática. Esto puede evitarse pulverizando enzimas en el pienso al final de la transformación.

5 Pueden añadirse fármacos medicinales y profilácticos (distintos de los compuestos definidos en la sección III.A. a continuación). A través del pienso puede administrarse una amplia gama de medicamentos, por ejemplo, coccidiostáticos y antibióticos. Pueden incluirse antibióticos promotores del crecimiento/mejoradores de la digestión y pueden, por ejemplo, proporcionar un modo de acción que implique la modificación de la microflora intestinal, con los consiguientes beneficios en la utilización de nutrientes.

10 Se pueden añadir prebióticos, y se refieren a un grupo de sustancias que estimulan el crecimiento de microorganismos beneficiosos, a expensas de microorganismos perjudiciales. Los oligosacáridos forman el grupo más numeroso de estos productos en la actualidad.

Se pueden añadir probióticos para introducir microorganismos vivos en el tracto digestivo para ayudar al establecimiento de una microflora estable y beneficiosa. El objetivo es proporcionar al intestino microorganismos positivos, no patógenos, que luego impedirán la colonización con microorganismos patógenos por exclusión competitiva.

15 Pueden añadirse ácidos orgánicos. Los productos ácidos orgánicos pueden utilizarse para reducir la contaminación bacteriana del pienso (por ejemplo, tras el tratamiento térmico) y también pueden favorecer el desarrollo de microflora beneficiosa en el tracto digestivo del ave.

20 Los absorbentes se utilizan específicamente para absorber micotoxinas. También pueden tener un efecto beneficioso sobre la salud general de las aves y la absorción de nutrientes. Existe una gama de productos disponibles para su uso como absorbentes, incluidas diversas arcillas y carbón vegetal.

25 Los antioxidantes pueden proporcionar una protección importante contra la pérdida de nutrientes en los piensos para pollos de engorde. Algunos ingredientes de los piensos, como la harina de pescado y las grasas, pueden protegerse. Las premezclas vitamínicas deben protegerse con un antioxidante, a menos que se prevean tiempos y condiciones de conservación óptimos. Pueden añadirse antioxidantes adicionales al pienso final cuando sea inevitable un almacenamiento prolongado o unas condiciones de almacenamiento inadecuadas.

Pueden añadirse agentes antimoho. Por ejemplo, se pueden añadir inhibidores del moho a los ingredientes de los piensos, que se han contaminado, o a las raciones acabadas para reducir el crecimiento de hongos y la producción de micotoxinas.

30 Pueden añadirse agentes granulantes, que se utilizan para mejorar la dureza de los gránulos. Algunos ejemplos de aglutinantes de pellets son la hemicelulosa, la bentonita y la goma guar.

Otros productos de posible uso en la producción de pollos de engorde incluyen aceites esenciales, nucleótidos, glucanos y extractos vegetales especializados. En las zonas del mundo donde su uso está permitido, el formaldehído puede utilizarse para tratar/conservar los piensos.

35 Sin limitación, las dietas ejemplares de "iniciador", "cultivador" y "finalizador" incluyen las que se muestran en el Ejemplo 18 de esta solicitud, a continuación.

40 La dieta de arranque con pollitos de engorde puede ser suministrada durante aproximadamente los primeros 10-12 días (típicamente en el rango de los primeros 7-14 días de vida). Esta dieta de arranque puede ir seguida de la dieta de engorde, que se suministra a los pollos de engorde durante casi 2 semanas (normalmente a partir de la edad de unos 11-24 días, aunque, en cualquier caso, una vez finalizado el uso de la dieta de arranque). La dieta de acabado puede utilizarse durante el resto del periodo de producción (normalmente desde la edad de 24 o 25 días hasta la recolección). Algunas naves de pollos de engorde utilizan más o menos dietas (por ejemplo, 4 dietas) y varían el momento de los cambios de dieta. Los pollos de engorde suelen recolectarse entre los 35 y los 42 días, aunque este tiempo puede ser mayor o menor. El mercado británico suele recolectar a los 30-35 días. Otros países, incluidos algunos europeos, recolectan a partir de los 25 días, aunque lo más habitual es hacerlo a partir de los 30 días. Sin embargo, otros países, como Estados Unidos, suelen recolectar a los 42-47 días. Los pollos no destinados a la producción de carne, incluidos los pollos camperos, pueden recolectarse a edades más avanzadas. En el contexto de la práctica del primer aspecto de la presente invención, puede utilizarse cualquier edad de recolecta, aunque lo más típico (p. ej. en el contexto de los pollos de engorde) después del inicio de la dieta de acabado, y opcionalmente (y sin limitación) en cualquiera de los días 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 o más, como hasta o alrededor de 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas o más.

55 En algunas realizaciones del primer aspecto de la presente invención, los procedimientos para la producción de pollos de engorde u otros animales pueden realizarse en grupos de un solo sexo (es decir, grupos de animales exclusivamente hembras o exclusivamente machos), y/o pueden realizarse en grupos de animales de sexo mixto (es decir, animales mixtos machos y hembras). Por ejemplo, en el caso de la producción de pollos de engorde, puede ser

adecuado seleccionar y criar juntos un grupo de gallos de un solo sexo, y puede ser conveniente recolectar los gallos a una edad más temprana que los grupos de hembras o de sexos mixtos. Por ejemplo, un grupo de pollos de engorde de un solo sexo puede recolectarse a la edad de unos 30 días o, en otras opciones, a la edad de uno o más de 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o más días. Por ejemplo, a la edad de 30 días, un grupo de gallos no tratados puede tener un peso medio objetivo de aproximadamente 1,95 kg, mientras que en el caso del crecimiento mejorado resultante de la realización del procedimiento del primer aspecto de la presente invención, puede ser apropiado recolectar los gallos en una fase más temprana al peso objetivo definido, o recolectar a la misma edad y un peso medio más alto, o a la misma edad y peso objetivo con el uso de un consumo reducido de alimento animal debido a una mayor eficiencia de conversión del alimento. En otro ejemplo, un grupo de pollos de engorde de sexo mixto puede recolectarse a la edad de unos 35 días o, en otras opciones, a la edad de uno o más de 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 o más días. Por ejemplo, a la edad de 35 días, un grupo de sexos mixtos no tratado puede tener un peso medio objetivo de aproximadamente 2,1-2,2 kg, mientras que en el caso del crecimiento mejorado resultante de la ejecución del procedimiento del primer aspecto de la presente invención, puede ser apropiado recolectar el grupo de sexos mixtos en una fase más temprana al peso objetivo definido, o recolectar a la misma edad y un peso medio más alto, o a la misma edad y peso objetivo con el uso de un consumo reducido de alimento animal debido a una mayor eficiencia de conversión del alimento.

De acuerdo con la práctica del primer aspecto de la invención, con el fin de mejorar el crecimiento de los pollos de engorde, uno o más compuestos pueden incluirse en una, dos o tres de las dietas de iniciación, crecimiento y acabado. En una realización, uno o más compuestos pueden incluirse sólo en la dieta de inicio. En otra realización, uno o más compuestos pueden incluirse sólo en la dieta del cultivador. En otra realización, uno o más compuestos pueden incluirse sólo en la dieta de acabado. En otra realización, uno o más compuestos pueden incluirse sólo en las dietas de iniciación y crecimiento, pero no en la dieta de acabado. En otra realización, uno o más compuestos pueden incluirse sólo en las dietas de iniciación y finalización, pero no en la dieta de crecimiento. En otra realización, uno o más compuestos pueden incluirse sólo en las dietas de crecimiento y acabado, pero no en la dieta de arranque. En otra realización, uno o más compuestos pueden incluirse en todas las dietas de iniciación, crecimiento y acabado.

De acuerdo con otras realizaciones del primer aspecto de la presente invención, el animal a criar puede ser una gallina ponedora. Un proceso típico de cría de una gallina ponedora puede implicar el inicio de la producción de huevos en torno a las 23 semanas de edad, y el sacrificio en torno a las 60 semanas de edad. La gallina ponedora puede ser tratada de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención antes de comenzar la puesta de huevos, y/o durante la puesta de huevos, y/o hasta el momento del sacrificio. El tratamiento puede durar, por ejemplo, unas 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 semanas; el término "unas" en ese contexto puede incluir el significado de ± 4 , 3, 2 o 1 semanas del valor indicado. Mientras que, normalmente, las gallinas ponedoras comienzan a poner huevos a las 23 semanas de edad, aprovechando el crecimiento mejorado y/o la utilización mejorada del alimento del primer aspecto de la presente invención, puede ser apropiado comenzar la producción de huevos a una edad más temprana, como a las 18, 19, 20, 21 o 22 semanas de edad. Además, aprovechando el crecimiento mejorado y/o la utilización mejorada del alimento del primer aspecto de la presente invención, la presente invención puede utilizarse para lograr un efecto (en comparación con un grupo de control no tratado que se cría en condiciones idénticas excepto por la aplicación del procedimiento del primer aspecto de la presente invención) seleccionado entre:

(a) la producción con huevos de calidad mejorada. La mejora de la calidad puede, por ejemplo, seleccionarse entre el tamaño, la calidad de la cáscara, la cámara de aire, la clara y la yema. La calidad de la cáscara se determina a partir de uno o varios de los siguientes factores: tamaño, defectos visuales, peso específico, color, resistencia a la rotura, porcentaje de cáscara (peso de la cáscara x 100/peso del huevo), espesor de la cáscara y ultraestructura del huevo. La mejora de la calidad puede reflejarse en una mayor proporción de huevos clasificados como US grade A o AA (por ejemplo, la norma estadounidense de clasificación de huevos se analiza en <http://www.fao.org/docrep/005/y4628e/y4628e04.htm>);

(b) la producción de huevos de mayor tamaño (por ejemplo, con un peso de hasta, o al menos, el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% o más); y/o

(c) la producción de huevos en mayor cantidad (por ejemplo, en una cantidad media diaria, por grupo de al menos 100 animales y/o cuando se evalúe durante un período de al menos 10 días, es decir, una cantidad que sea hasta, o al menos, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% o más). El mismo planteamiento puede adoptarse con otros animales que ponen huevos. Los huevos producidos por gallinas ponedoras y otros animales se etiquetan con información que indica la fuente y la fecha o el origen.

Por consiguiente, el primer aspecto de la presente invención puede utilizarse en la producción de uno o más huevos, como una caja o cartón de huevos, producidos por los animales (especialmente gallinas ponedoras) que han sido tratados por un procedimiento según el primer aspecto de la presente invención. Como ya se ha indicado, estos huevos suelen llevar una etiqueta que indica su procedencia y/o fecha de origen. También se proporcionan productos derivados, especialmente productos alimenticios, producidos a partir de y/o que contienen huevos o partes de los mismos producidos por los animales (especialmente gallinas ponedoras) que han sido tratados por un procedimiento según el primer aspecto de la presente invención.

- Un pienso animal de, o para uso en, un primer aspecto de la presente invención puede comprender, o estar suplementado con, uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad de 0,001 a 20 g del uno o más compuestos por kg de pienso. Los alimentos para animales según el segundo aspecto de la presente invención comprenden, o se complementan con, uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad de 0,001 a 20 g del uno o más compuestos por kg de alimento. Así, un pienso animal de, o para uso en, un primer o segundo aspecto de la presente invención puede comprender, o estar suplementado con, uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad de 0,002 a 15 g/kg, o a un nivel de, hasta, o al menos, aproximadamente 0,002 g/kg, 0,005 g/kg, 0,01 g/kg, 0,02 g/kg, 0,03 g/kg, 0,04 g/kg, 0,05 g/kg, 0,1 g/kg, 0,2 g/kg, 0,3 g/kg, 0,4 g/kg, 0,5 g/kg, 1 g/kg, 2 g/kg, 3 g/kg, 4 g/kg, 5 g/kg, 10 g/kg, 15 g/kg o 20 g/kg. Un suministro de agua de bebida animal de, o para su uso en, el primer aspecto de la presente invención puede comprender, o complementarse con, uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad de 0,001 a 20 g del uno o más compuestos por L de agua. Un suministro de agua potable para animales según el segundo aspecto de la presente invención comprende, o se complementa con, uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad de 0,001 a 20 g. Así, un suministro de agua potable de, o para uso en, un primer o segundo aspecto de la presente invención puede comprender, o estar suplementado con, uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad de 0,002 a 15 g/L, o a un nivel de, hasta, o al menos, aproximadamente 0,002 g/L, 0,005 g/L, 0,01 g/L, 0,02 g/L, 0,03 g/L, 0,04 g/L, 0,05 g/L, 0,1 g/L, 0,2 g/L, 0,3 g/L, 0,4 g/L, 0,5 g/L, 1 g/L, 2 g/L, 3 g/L, 4 g/L, 5 g/L, 10 g/L, 15 g/L o 20 g/L. Las mismas concentraciones pueden aplicarse al agua en la que viven animales acuáticos o de otro tipo.
- Opcionalmente, los procedimientos y usos de la presente invención se llevan a cabo de tal manera que, durante el curso del tratamiento, el animal ingiere y/o absorbe un promedio total diario de uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de ácido cítrico o una sal y/o hidrato del mismo, como se define además en las reivindicaciones anexas, en una cantidad que sea equivalente al número de moles proporcionado por FeQ en una cantidad de, de hasta, o al menos, aproximadamente 100 µg, 500 µg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, o 5 g.
- En una opción adicional o alternativa, los procedimientos y usos de la presente invención se llevan a cabo de tal manera que, durante el curso del tratamiento, el animal ingiere y/o absorbe uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, como se define además en las reivindicaciones anexas, en una cantidad que sea equivalente al número de moles proporcionado por FeQ en una cantidad de, de hasta, o al menos, aproximadamente (a) 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1 g, 5 g, 10 g, 50 g o 100 g por animal individual y/o (b) 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1 g, 1.1 g, 1.2 g, 1.3 g, 1.4 g, 1.5 g, 1.6 g, 1.7 g, 1.8 g, 1.9 g, 2 g, 2.1 g, 2.2 g, 2.3 g, 2.4 g, 2.5 g, 2.6 g, 2.7 g, 2.8 g, 2.9 g, 3 g, 3.5 g, 4 g, 4.5 g, 5 g, 6 g, 7 g, 8 g, 9 g, 10 g, 20 g, 30 g, 40 g, 50 g, 60 g, 70 g, 80 g, 90 g o 100 g por kg de peso corporal promedio final, determinado el día de la administración final de uno o más compuestos.
- Por consiguiente, los piensos animales, los suplementos de piensos animales y los suministros de agua potable pueden utilizarse de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, comprendiendo uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionado de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, en una de las concentraciones indicadas anteriormente.
- Los piensos animales ejemplares del segundo aspecto de la presente invención incluyen piensos para pollos, incluyendo (i) dietas de iniciación, dietas de crecimiento y/o dietas de acabado, en particular para un pollo de tipo cárnico como el pollo de engorde, o (ii) para gallinas ponedoras como una pollita o hembra de ave, o (iii) para pollos reproductores. También se incluyen piensos para otras aves de corral, como pavos, gansos, codornices, faisanes o patos, o ganado, como vacas, ovejas, cabras o cerdos, alpacas, banteng, bisontes, camellos, gatos, ciervos, perros, burros, gayales, cobayas, caballos, llamas, mula, conejo, reno, búfalo de agua, yak, aunque el experto apreciará que otros alimentos para animales, incluidos los animales de zoológico, los animales cautivos, los animales de caza, los peces (incluidos los peces de agua dulce y salada, los peces de piscifactoría, y peces ornamentales), otros animales marinos y acuáticos, incluidos mariscos como ostras, mejillones, almejas, gambas, langostinos, bogavantes, cigalas, cangrejos, sepias, pulpos y calamares, animales domésticos como perros y gatos, roedores (como ratones, ratas, cobayas, hámsteres) y caballos, así como cualquier otro animal doméstico, salvaje y de granja, incluidos mamíferos, animales marinos, anfibios, aves, reptiles, insectos y otros invertebrados.
- En una realización, en el contexto del primer aspecto de la presente invención, el animal es un animal no humano o ave que se selecciona del grupo que consiste en aves de corral, tales como pollo, pavo, ganso, codorniz, faisán o pato, o ganado, tales como ganado vacuno, ovino, caprino o porcino, alpaca, banteng, bisonte, camello, gato, ciervo, perro, burro, gayal, cobaya, caballo, llama, mula, conejo, reno, búfalo de agua, yak, aunque el experto apreciará que otros animales, incluidos animales de zoológico, animales cautivos, animales de caza, otros animales marinos y acuáticos, animales domésticos como gatos y perros, roedores (como ratones, ratas, cobayas, hámsteres) y caballos, así como cualquier otro animal doméstico, salvaje y de granja. En una realización particularmente preferida, el animal es un pollo, por ejemplo, un pollo de tipo cárnico como el pollo de engorde, o una gallina ponedora como una pollita o hembra de ave, o un pollo de cría.
- El procedimiento para mejorar el crecimiento de un animal de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención puede ser practicado en múltiples animales, que opcionalmente pueden ser criados juntos y, además opcionalmente,

en el que todos los animales criados juntos pueden ser envejecidos dentro de un mes, una semana o menos, tales como dentro de 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días de diferencia.

Por ejemplo, el procedimiento puede practicarse en un grupo de hasta, aproximadamente, o al menos, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1×10^3 , 2×10^3 , 3×10^3 , 4×10^3 , 5×10^3 , 6×10^3 , 7×10^3 , 8×10^3 , 9×10^3 , 1×10^4 , 2×10^4 , 3×10^4 , 4×10^4 , 5×10^4 , 6×10^4 , 7×10^4 , 8×10^4 , 9×10^4 , 1×10^5 , 2×10^5 , 3×10^5 , 4×10^5 , 5×10^5 , 6×10^5 , 7×10^5 , 8×10^5 , 9×10^5 , 1×10^6 o más, y todos los animales del grupo pueden tener opcionalmente la misma edad, como se ha indicado anteriormente. El término "aproximadamente" en este contexto puede significar dentro de $\pm 50\%$, $\pm 40\%$, $\pm 30\%$, $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ o menos del valor indicado.

Los animales tratados de acuerdo con la presente invención pueden ser animales sanos, por ejemplo, animales que no están infectados o colonizados por bacterias u otros microorganismos. En otra realización, los animales tratados de acuerdo con la presente invención pueden ser animales no sanos, por ejemplo, animales infectados y/o colonizados por bacterias u otros microorganismos. Un ejemplo de colonización bacteriana desventajosa es la colonización por *Campylobacter* en el tracto gastrointestinal de los pollos; el *Campylobacter* no es patógeno y no causa enfermedad en el pollo (aunque, por supuesto, puede provocar intoxicación alimentaria si está presente en un producto cárnico elaborado a partir del pollo); sin embargo, la colonización por *Campylobacter* puede considerarse desventajosa para el pollo, ya que reduce su capacidad para crecer o para utilizar eficientemente el alimento. Como tal, en una realización, un animal que está colonizado desventajosamente por bacterias u otros microorganismos es un animal que muestra una tasa reducida de crecimiento, peso corporal reducido, ganancia de peso reducida, o índice de conversión alimenticia menos eficiente debido a la colonización, en comparación con un animal de control que difiere sólo en que no tiene la colonización.

En algunas realizaciones, los animales tratados de acuerdo con la presente invención pueden ser animales que han estado expuestos a la yacija (incluida la materia fecal) de uno o más animales de la misma especie o de especies diferentes. Opcionalmente, la yacija puede proceder de animales insanos que, por ejemplo, sean animales infectados y/o colonizados desventajosamente por bacterias u otros microorganismos. En una realización de interés para la presente invención, los animales tratados pueden ser pollos, como pollos de engorde, y pueden haber estado expuestos a la yacija de otros pollos, como la yacija sucia descrita en los presentes ejemplos y/o portadores de uno o más patógenos, como *Actinobacillus*, *Bordetella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Globicatella*, *Listeria*, *Mycobacterium*, *Salmonella*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Como tales, los animales a tratar de acuerdo con la presente invención pueden ser pollos (u otros animales) que estén infectados y/o colonizados por uno o más de los patógenos anteriores.

Los procedimientos y usos de la presente invención son no terapéuticos, en el sentido de que el animal a tratar está sano y/o el procedimiento y uso comprende el eventual sacrificio del animal.

Los procedimientos y usos para potenciar el crecimiento de un animal de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención incluyen potenciar una o más características seleccionadas del grupo que consiste en potenciar el peso corporal o (en el caso de un grupo de animales) el peso corporal promedio (ABW), la ingesta de alimento o (en el caso de un grupo de animales) la ingesta promedio de alimento (AFD), la ganancia de peso o (en el caso de un grupo de animales) la ganancia promedio de peso (AWG), el índice de conversión alimenticia (FCR -feed conversión ratio) y/o el índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad (MFCR).

En una realización (por ejemplo, en el contexto de un grupo de pollos criados en un corral) el MFCR durante un período dado puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{MFCR} = \frac{\text{Ingesta total de alimento de periodo por corral}}{((\text{peso total de vivos de corral} + \text{peso total de aves muertas en corral}) - \text{peso total de vivos de corral en periodo anterior})}$$

Por ejemplo, para el periodo de 0 a 20 días, el MFCR puede calcularse como:

$$\text{MFCR}_{0 \text{ a } 20 \text{ días}} = \frac{\text{Ingesta total de alimento } 0 \text{ a } 20 \text{ días}}{((\text{Peso corporal total día } 20 + \text{peso de mortalidad } 0-20 \text{ días}) - \text{peso corporal total día } 0)}$$

La mejora en el crecimiento del animal puede evaluarse en cualquier periodo conveniente durante el crecimiento del animal. Puede, por ejemplo, evaluarse desde el nacimiento hasta un punto de tiempo predeterminado, como hasta unos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 o más días. El término "aproximadamente" en este contexto puede significar ± 5 , ± 4 , ± 3 , ± 2 o ± 1 días. Puede, por ejemplo, evaluarse desde el nacimiento hasta un punto de tiempo predeterminado, como hasta aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de la vida útil del animal. Alternativamente, puede no medirse desde el nacimiento, sino a lo largo de un periodo de la vida del animal de unos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 o más días. De nuevo, el término "aproximadamente" en este contexto

puede significar ± 5 , ± 4 , ± 3 , ± 2 o ± 1 días. Alternativamente, puede no medirse desde el nacimiento, sino a lo largo de un periodo de la vida del animal representativo de aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de la vida del animal.

En el contexto del uso del primer aspecto de la presente invención para mejorar el crecimiento de pollos de engorde, que normalmente se sacrifican a la edad media de 35 días (en la UE) y 47 días (en EE.UU.), el crecimiento mejorado puede medirse desde el nacimiento hasta la edad de sacrificio, o puede medirse hasta una edad más temprana, como hasta los 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 o 47 días. Alternativamente, la mejora del crecimiento de los pollos de engorde puede no medirse desde el nacimiento, sino durante otro periodo de la vida del pollo de engorde que dure, por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 o 47 días.

La mejora del crecimiento puede, en algunas realizaciones, referirse a una mejora del crecimiento en un animal sujeto en comparación con un control que es de la misma raza que el sujeto, o una mejora en un grupo de animales sujeto en comparación con un grupo control de un número equivalente de animales de la misma raza que el grupo sujeto, donde el sujeto y el control tienen la misma edad o edad media (idealmente dentro de un margen de error de menos de un día), en el que el crecimiento se mide durante el mismo periodo de tiempo (idealmente dentro de un margen de error inferior a un día), y en el que el sujeto y el control se crían en las mismas condiciones, diferenciándose únicamente en que el sujeto recibe uno o más compuestos de la presente invención, en particular un complejo de Fe III que comprende ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, mientras que el control no lo recibe.

En el contexto del uso de la presente invención para mejorar el crecimiento de animales, y en particular aves de corral, tales como pollos y más preferentemente pollos de engorde, una mejora en la tasa de crecimiento puede constituir una reducción en el MFCR del sujeto en, hasta, o en al menos, aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19 o 0,20. El término "aproximadamente" en este contexto puede incluir el significado de $\pm 5 \times 10^{-3}$. La reducción de la MFCR puede, por ejemplo, medirse entre los días 0 y 20, o entre los días 20 y 42 de la vida del animal o animales. En las condiciones económicas actuales, puede calcularse que una reducción del MFCR de 0,1 supondrá un ahorro aproximado en el coste del pienso de unos 4 céntimos de dólar por ave durante un periodo de crecimiento de 42 días y/o unas 10 libras esterlinas por tonelada de pienso utilizado. Se apreciará que se trata de ahorros sustanciales en una industria en la que los costes suelen controlarse a un nivel de unos 0,01 céntimos de dólar por ave.

Además, en el contexto del uso del primer aspecto de la presente invención para mejorar el crecimiento de animales, y en particular de aves de corral, tales como pollos y más preferentemente pollos de engorde, una mejora en la tasa de crecimiento puede constituir un aumento en el ABW del sujeto por, hasta, o al menos, unos 10 g, 20 g, 30 g, 40 g, 50 g, 60 g, 70 g, 80 g, 90 g, 100 g, 110 g, 120 g, 130 g, 140 g, 150 g, 160 g, 170 g, 180 g, 190 g, 200 g, 210 g, 220 g, 230 g, 240 g, 250 g o más. El término "aproximadamente" en este contexto puede incluir el significado de ± 5 g, 4 g, 3 g, 2 g o 1 g. El aumento del ABW puede, por ejemplo, medirse entre los días 0 a 20, o los días 20 a 42 o la vida del animal o animales. En el contexto de los animales que normalmente (es decir, cuando no se tratan de acuerdo con la presente invención) tienen un ABW más alto que el ABW normal de los pollos de engorde (es decir, cuando no se tratan de acuerdo con la presente invención), entonces los valores anteriores pueden aumentarse proporcionalmente. Es decir, por ejemplo, en el caso de un animal que tiene un peso corporal normal 10 veces mayor que el peso corporal normal de un pollo de engorde, entonces la mejora en la tasa de crecimiento proporcionada por la presente invención puede constituir un aumento en el peso corporal del sujeto de, hasta, o por lo menos, unos 100 gramos, 200 g, 300 g, 400 g, 500 g, 600 g, 700 g, 800 g, 900 g, 1000 g, 1100 g, 1200 g, 1300 g, 1400 g, 1500 g, 1600 g, 1700 g, 1800 g, 1900 g, 2000 g, 2100 g, 2200 g, 2300 g, 2400 g, 2500 g o más, donde el término "aproximadamente" en este contexto puede incluir el significado de ± 50 g, 40 g, 30 g, 20 g o 10 g.

Además, en el contexto del uso del primer aspecto de la presente invención para mejorar el crecimiento de animales, y en particular de aves de corral, tales como pollos y más preferentemente pollos de engorde, una mejora en la tasa de crecimiento puede constituir un aumento en la ganancia media de peso (AWG) del sujeto por, hasta, o al menos, unos 10 g, 20 g, 30 g, 40 g, 50 g, 60 g, 70 g, 80 g, 90 g, 100 g, 110 g, 120 g, 130 g, 140 g, 150 g, 160 g, 170 g, 180 g, 190 g, 200 g, 210 g, 220 g, 230 g, 240 g, 250 g, 260 g, 270 g, 280 g, 290 g, 300 g o más durante un periodo de crecimiento, en comparación con un animal o grupo de animales de control. El término "aproximadamente" en este contexto puede incluir el significado de ± 5 g, 4 g, 3 g, 2 g o 1 g. El aumento del AWG puede medirse, por ejemplo, entre los días 0 y 20, o entre los días 20 y 42 de la vida del animal o animales, o durante un periodo de tiempo seleccionado entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 o 47 días. En el contexto de los animales que normalmente (es decir, cuando no se tratan de acuerdo con la presente invención) muestran un AWG más alto que el AWG normal de los pollos de engorde (es decir, cuando no se tratan de acuerdo con la presente invención), entonces los valores anteriores pueden aumentarse proporcionalmente. Es decir, por ejemplo, en el caso de un animal que tiene un AWG normal 10 veces mayor que el AWG normal de un pollo de engorde durante un periodo de tiempo equivalente, entonces la mejora en la tasa de crecimiento proporcionada por la presente invención puede constituir un aumento en el AWG del sujeto en, hasta, o en al menos, unos 100 g, 200 g, 300 g, 400 g, 500 g, 600 g, 700 g, 800 g, 900 g, 1000 g, 1100 g, 1200 g, 1300 g, 1400 g, 1500 g, 1600 g, 1700 g, 1800 g, 1900 g, 2000 g, 2100 g, 2200 g, 2300 g, 2400 g, 2500 g,

2600 g, 2700 g, 2800 g, 2900 g, 3000 g o más, donde el término "aproximadamente" en este contexto puede incluir el significado de ± 50 g, 40 g, 30 g, 20 g o 10 g.

Antes de la presente invención, en los EE.UU., la edad media de sacrificio de un pollo de engorde es de 47 días con un peso medio de 2,6 kg; a la edad de 42 días, el peso promedio puede ser de alrededor de 2,5 kg, y en la UE, la edad media de sacrificio de un pollo de engorde 35 días con un peso medio de 2,1-2,2 kg. Se apreciará que, como resultado del crecimiento mejorado proporcionado por los procedimientos y usos de la presente invención, será posible alcanzar el peso objetivo y recolectar el animal o los productos animales en una etapa más temprana de la vida del animal de lo que sería posible con un control. Por ejemplo, en el contexto de un pollo de engorde, puede ser posible sacrificar al animal después de haber alcanzado un peso corporal objetivo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más días antes que un control. En ese contexto, el peso corporal objetivo de un pollo de engorde puede ser, puede ser hasta, o puede ser al menos, de unos 1000 g, 1100 g, 1200 g, 1300 g, 1400 g, 1500 g, 1600 g, 1700 g, 1800 g, 1900 g, 2000 g, 2100 g, 2200 g, 2300 g, 2400 g, 2500 g, 2600 g, 2700 g, 2800 g, 2900 g, 3000 g, 3100 g, 3200 g, 3300 g, 3400 g, 3500 g o más. El término "aproximadamente" en este contexto puede incluir ± 50 g, ± 40 g, ± 30 g, ± 20 g o ± 10 g del valor indicado. Dicho de otro modo, el pollo de engorde puede sacrificarse a la edad de 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26 o 25 días, o antes, idealmente cuando ha alcanzado un peso corporal objetivo en el momento del sacrificio. Así, por ejemplo, en una realización de la presente invención, el pollo de engorde se cría hasta un peso objetivo de unos 2,6 kg, y el procedimiento o uso incluye la etapa de sacrificar al animal después de haber alcanzado un peso corporal objetivo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más días antes de la edad de 47 días. En otra realización ejemplar, el pollo de engorde se cría hasta un peso objetivo de unos 2,5 kg, y el procedimiento o uso incluye la etapa de sacrificar al animal después de haber alcanzado un peso corporal objetivo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más días antes de la edad de 42 días. En otra realización ejemplar, el pollo de engorde se cría hasta un peso objetivo de unos 2,2 kg, y el procedimiento o uso incluye la etapa de sacrificar al animal después de haber alcanzado un peso corporal objetivo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más días antes de la edad de 35 días.

En otra realización, el animal se cría durante la misma cantidad de tiempo que el estándar de la industria, pero presenta un peso corporal mayor (tal como aproximadamente, al menos, o hasta, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o más) que el estándar de la industria al final del proceso de cría. Así, en el contexto de los pollos de engorde, el animal puede sacrificarse con un peso aproximado de 1000 g, 1100 g, 1200 g, 1300 g, 1400 g, 1500 g, 1600 g, 1700 g, 1800 g, 1900 g, 2000 g, 2100 g, 2200 g, 2300 g, 2400 g, 2500 g, 2600 g, 2700 g, 2800 g, 2900 g, 3000 g, 3100 g, 3200 g, 3300 g, 3400 g, 3500 g o más, en el que en el momento del sacrificio el peso corporal es de aproximadamente, al menos, o hasta el 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o más que el control. El término "aproximadamente" aplicado al peso en ese contexto puede incluir ± 50 g, ± 40 g, ± 30 g, ± 20 g o ± 10 g del valor declarado.

En otra realización, como resultado del efecto del crecimiento mejorado proporcionado por los procedimientos y usos del primer aspecto de la presente invención, el animal es capaz de utilizar alimentos para animales con mayor eficiencia que un control. Por consiguiente, en otra realización, los procedimientos y usos de la presente invención incluyen la opción de criar un animal para que alcance un peso corporal objetivo utilizando menos alimento animal del que se requiere para que un control alcance el peso objetivo. Por ejemplo, puede ser posible utilizar la presente invención para criar un animal para que alcance el peso objetivo utilizando una cantidad de alimento para animales cuyo peso se reduzca en un 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o más, en comparación con la cantidad del mismo alimento para animales requerida por un control para alcanzar el mismo peso objetivo. En ese contexto, el peso corporal objetivo de un pollo de engorde puede ser, puede ser hasta, o puede ser al menos, de unos 1000 g, 1100 g, 1200 g, 1300 g, 1400 g, 1500 g, 1600 g, 1700 g, 1800 g, 1900 g, 2000 g, 2100 g, 2200 g, 2300 g, 2400 g, 2500 g, 2600 g, 2700 g, 2800 g, 2900 g, 3000 g, 3100 g, 3200 g, 3300 g, 3400 g, 3500 g o más. El término "aproximadamente" en este contexto puede incluir ± 50 g, ± 40 g, ± 30 g, ± 20 g o ± 10 g del valor indicado.

Por ejemplo, en el contexto del estándar industrial para criar un pollo de engorde durante 42 días, es típico proporcionar a cada pollo un total de 5,2 kg de alimento a lo largo de su vida (una media de 123,8 g de alimento por día de vida). En tal situación, en una realización, la presente invención consiste en alimentar al pollo con una cantidad total de pienso reducida de 5,2 kg, y/o reducida de una media de 123,8 g de pienso al día, en un 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o más, durante su cría.

En consecuencia, los procedimientos y usos de la presente invención pueden comprender además la etapa de criar al animal para permitir un mayor crecimiento.

Los procedimientos y usos del primer aspecto de la presente invención pueden prevenir o reducir la colonización del tracto gastrointestinal de un animal no humano seleccionado de un mamífero o ave (tal como un animal descrito anteriormente) con *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos. En particular, puede reducir o prevenir la colonización del tracto gastrointestinal de las aves de corral (como los tipos de aves de corral descritos anteriormente) con *Campylobacter*. También puede evitar que las bacterias se adhieran a la pared del tracto gastrointestinal del animal, y tratar o prevenir la infección por *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos en el animal.

Por consiguiente, en otra realización del primer aspecto de la presente invención, el animal tratado puede desinfectarse administrando a dicho animal al menos uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos

unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, en una cantidad eficaz para reducir el número de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal de dicho animal.

5 Se puede desinfectar un animal administrando a dicho animal al menos uno o más compuestos que sean complejos de Fe III que comprendan ligandos unidos al centro de hierro seleccionados entre ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, en una cantidad eficaz para impedir que dicho *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos formen una biopelícula en el tracto gastrointestinal de dicho animal o para reducir la cantidad de biopelícula formada por *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos en el tracto intestinal de dicho animal.

10 Según otra realización del primer aspecto de la presente invención, puede prevenirse o reducirse la transmisión de la infección por *Campylobacter*, y/o la infección por otras bacterias o microorganismos, de un animal a otro, por ejemplo previniendo o reduciendo la propagación de *Campylobacter* y/o la infección por otras bacterias o microorganismos, dentro de un rebaño o manada de animales, por ejemplo previniendo la propagación de la infección por *Campylobacter* y/o la infección por otras bacterias o microorganismos, dentro de una manada de pollos, incluidos pollos de engorde; mediante un procedimiento que comprende administrar a dichos animales, por ejemplo dicho
15 rebaño o manada de animales, por ejemplo dicha manada de pollos, uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados entre ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, en una cantidad eficaz para impedir que dicho *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos formen una biopelícula en el tracto gastrointestinal de dicho animal o para reducir la cantidad de biopelícula formada por *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos, en el tracto intestinal de dicho animal.

20 Estos procedimientos pueden permitir la desinfección, la prevención de la formación de biopelículas y la reducción de la transmisión de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos, entre animales mediante la prevención o reducción de la adherencia de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos, del tracto gastrointestinal de dichos animales. Esto es ventajoso porque cuantas menos *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos haya en el tracto gastrointestinal de un animal en el momento del sacrificio, menor será el riesgo de contaminación de la
25 carne del animal con *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos. Cuanto menor sea el número de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal de un animal, menor será la probabilidad de que el *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos formen una biopelícula en el tracto gastrointestinal del animal. Cuanto menor sea el número de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal de un animal, menor será la probabilidad de que el *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos se propaguen de un animal a otro, por ejemplo, dentro de un rebaño o manada de animales.

Estos procedimientos también pueden utilizarse para reducir la cantidad de colonización del tracto gastrointestinal de cualquier animal con *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos. Puede ser particularmente ventajoso proporcionar el uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de
35 hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, a animales que serán sacrificados para el consumo humano. Las aves de corral son aves destinadas al consumo humano, como pollos, gansos, pavos y patos. Es especialmente ventajoso utilizar los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir la colonización del tracto gastrointestinal de las aves de corral, en particular de los pollos, y más concretamente de los pollos de engorde, las gallinas ponedoras y/o las gallinas reproductoras, con *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos, ya que los pollos son una de las principales fuentes de infección humana con *Campylobacter*.

El número de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos en el tracto gastrointestinal de los animales puede reducirse mediante los procedimientos de la presente invención. En una realización, el número de unidades formadoras de colonias (ufc) de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos en el tracto gastrointestinal de un animal tratado con los compuestos de la presente invención puede reducirse en un 50%, en un 60%, en un 70%,
45 en un 80%, en un 90% o en un 100%. En una realización, *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos pueden erradicarse sustancialmente del tracto gastrointestinal de los animales tratados con el procedimiento de la presente invención.

10.000 ufc de *Campylobacter* son suficientes para una colonización exitosa del pollo. 1.000 ufc de *Campylobacter* son suficientes para infectar a un ser humano y causarle la enfermedad. Por lo tanto, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención es suficiente del compuesto para reducir el número de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos en el tracto gastrointestinal de un animal a un número que es poco probable que cause infección en humanos, como menos de 10.000 ufc, 5.000 ufc, 1.000 ufc, 500 ufc, 400 ufc, 300 ufc, 200 ufc, 100 ufc, 90 ufc, 80 ufc, 70 ufc, 60 ufc, 50 ufc o menos. El número de ufc de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos que ingeriría un ser humano si comiera carne de un animal infectado puede estar relacionado con el número de *Campylobacter* y/u
55 otras bacterias o microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal del animal en el momento del sacrificio, pero también depende de otros factores como la cantidad de contaminación de la carne con el contenido del tracto gastrointestinal del animal en el momento del sacrificio.

Una cantidad eficaz de uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionado de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo en este contexto, puede ser una cantidad

suficiente de uno o más compuestos para prevenir la colonización del tracto gastrointestinal del animal con *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos.

En una realización, uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo pueden hacer que *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos sean menos virulentos y menos capaces de infectar a los seres humanos, incluso si el número total de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos en el tracto gastrointestinal no disminuye. En esta realización, la administración de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención a un animal puede afectar al metabolismo de *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos y hacerlos menos adaptables al entorno (por ejemplo, menos móviles) de modo que no puedan colonizar el tracto gastrointestinal y sea menos probable que se transmitan a otros animales o a los seres humanos.

Una cantidad eficaz de uno o más compuestos suministrados a un animal debe ser suficiente para proporcionar el grado requerido de reducción de la colonización por *Campylobacter* y/u otras bacterias o microorganismos. Esto puede depender del tipo de compuesto y/o del tamaño del animal.

En una realización, uno o más compuestos pueden proporcionarse en un alimento para animales, bebida para animales u otras composiciones en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 1 µM a aproximadamente 1M, preferentemente superior a 10 µM, 20 µM, 30 µM, 40 µM, 50 µM, 60 µM, 70 µM, 80 µM, 90 µM, 100 µM, 110 µM, 120 µM, 130 µM, 140 µM, 150 µM, 160 µM, 170 µM, 180 µM, 190 µM, 200 µM, 250 µM, 300 µM, 350 µM, 500 µM, 1 mM o más.

Por ejemplo, la concentración de uno o más compuestos puede ser:

(a) hasta 1 µM, 2 µM, 3 µM, 4 µM, 5 µM, 10 µM, 15 µM, 20 µM, 25 µM, 30 µM;

(b) dentro de un intervalo comprendido entre 35 y 335 µM, 40 y 300 µM, 50 y 300 µM, 50 y 250 µM, 50 y 200 µM, 60 y 300 µM, 60 y 250 µM, 60 y 200 µM, 80 y 300 µM, 80 y 250 µM, 80 y 200 µM, 100 y 300 µM, 100 y 250 µM o 100 y 200 µM, o bien

(c) al menos, o aproximadamente, 345 µM, 350 µM, 360 µM, 370 µM, 380 µM, 390 µM, 400 µM, 450 µM, 0,5 mM, 1 mM, 2 mM o más.

En otra realización, la concentración puede estar dentro de un intervalo seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 1 µM a aproximadamente 1 mM, o aproximadamente 30 µM a aproximadamente 0,5 mM, o aproximadamente 60 µM a aproximadamente 0,3 mM.

En el caso de la bebida para animales (como el agua potable) u otros tipos de composición, opcionalmente, la concentración de uno o más compuestos en la composición puede estar dentro del intervalo de 0,002 a 15 g/L, o a un nivel de, hasta, o al menos, aproximadamente 0,002 g/L, 0,005 g/L, 0,01 g/L, 0,02 g/L, 0,03 g/L, 0,04 g/L, 0,05 g/L, 0,1 g/L, 0,2 g/L, 0,3 g/L, 0,4 g/L, 0,5 g/L, 1 g/L, 2 g/L, 3 g/L, 4 g/L, 5 g/L, 10 g/L, 15 g/L o 20 g/L

En otra realización, el uno o más compuestos pueden proporcionarse en un alimento para animales, bebida para animales u otra composición en una formulación de dosificación unitaria, y/o a una concentración para suministrar hasta, o al menos, aproximadamente 1 ng, 10 ng, 50 ng, 100 ng, 500 ng, 1 µg, 10 µg, 50 µg, 100 µg, 500 µg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g o 5 g del uno o más compuestos.

Los procedimientos y usos de la presente invención pueden comprender además la etapa de recolectar un producto del animal criado con crecimiento mejorado.

El producto recolectado puede ser el cuerpo o parte del cuerpo del animal. En ese caso, el proceso de recolección incluye la fase de sacrificio del animal y, opcionalmente, la preparación de un cadáver o parte de él como producto, por ejemplo, un producto cárnico. Por consiguiente, el cuerpo o parte del cuerpo del animal recolectado puede ser un producto no alimentario, un producto alimentario o un precursor de un producto alimentario. Los cadáveres y partes de cadáveres pueden someterse a un proceso conocido como extracción de grasas para convertirlos en alimentos humanos y no humanos, grasas y otros materiales que pueden venderse para fabricar productos comerciales como cosméticos, pintura, limpiadores, abrillantadores, pegamento, jabón y tinta. Otros productos de este tipo que pueden ser alimenticios son, entre otros, la sangre, los huesos, incluida la carbonilla, la harina de huesos, etc., caldos y caldos creados con grasa animal, hueso y/o tejido conjuntivo, carmín también conocido como cochinilla (colorante alimentario), caseína (que se encuentra en la leche y el queso), aceite de civeta (aditivo aromatizante alimentario), gelatina, cola de pescado (que, puede, (que puede utilizarse, por ejemplo, para clarificar la cerveza y el vino), L-cisteína (que puede utilizarse, por ejemplo, en la producción de galletas y pan), manteca de cerdo, carne (incluido pescado, aves de corral y caza) y cuajo (utilizado habitualmente en la producción de queso). La carne y los productos cárnicos pueden ser de especial interés.

En una realización de particular interés en el contexto de la presente invención, el animal es un pollo, por ejemplo, un pollo de tipo cárnico como el pollo de engorde, o una gallina ponedora como una pollita o hembra de ave, y el producto se recolecta del animal criado. Más preferiblemente, el animal es un pollo de tipo cárnico, como el pollo de engorde, y

- el producto recolectado es un cadáver o parte del cadáver del pollo. Tras el sacrificio para producir el cadáver, éste puede o no someterse a un tratamiento posterior, por ejemplo, para eliminar uno o más elementos seleccionados del grupo de las plumas, los despojos, la piel del cuello, la cabeza, las patas y otros elementos, y puede producir una canal entera faenada lista para la venta como producto cárnico, o lista para ser sometida a un tratamiento posterior.
- 5 En una realización, el cadáver transformado puede conservar el cuello o la piel del cuello, o al menos el 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más de los mismos, determinados en longitud o en peso. El peso medio del cuello o de la piel del cuello puede oscilar entre 15 y 25 g. El procesamiento posterior puede incluir la realización de una operación de despiece en la que la canal se corta en partes individuales, y puede implicar el deshuesado (es decir, la eliminación de los huesos de partes específicas) para producir artículos como filetes de pechuga u otros productos deshuesados.
- 10 En una realización ejemplar, un proceso para el sacrificio y/o procesamiento de un pollo puede incluir uno o más de las siguientes etapas metodológicas: (i) las aves llegan a la planta de transformación, normalmente en cajas de plástico; ii) se utiliza luz azul para calmar a las aves; iii) las aves se cuelgan; iv) las aves entran en un tanque de aturdimiento; v) las aves se sacrifican utilizando un desangrado por el cuello, opcionalmente con un soporte de retardo para el desangrado de las aves; vi) la piel y/o las plumas de las aves se calientan, por ejemplo con agua, para aflojar los poros que sujetan las plumas; vii) las plumas se retiran, por ejemplo utilizando dedos de goma; (viii) se lleva a cabo una inspección para retirar las aves que no superen una evaluación de control de calidad; (ix) se utiliza un taladro u otro implemento para crear un orificio en la canal y extraer el ano; (x) se extraen los intestinos y otros órganos internos, normalmente a través del orificio creado previamente; (xi) opcionalmente, la línea de producción se divide para la producción de pollos enteros y partes de pollo; (xii) las partes de pollo pueden trocearse mediante un proceso automatizado y mediante trabajo manual (trabajadores que trocean); opcionalmente, se incluyen el hígado, el riñón y/o los corazones por separado; (xiii) la canal de pollo entera y/o las partes de pollo pueden etiquetarse directamente en el suelo de la planta de procesamiento, listas para la tienda de comestibles (además, opcionalmente, se incluyen los precios) para que el producto pueda ir directamente a la estantería de la tienda.
- 15 Se apreciará que existen procedimientos alternativos para aturdir al ave, y pueden sustituirse por el procedimiento indicado en el procedimiento anterior y/o utilizarse de forma más general de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. Los procedimientos alternativos ejemplares de aturdimiento del ave incluyen, por ejemplo, el aturdimiento en atmósfera controlada, el sacrificio en atmósfera controlada, el CO₂ bifásico y la descompresión lenta controlada.
- 20 El aturdimiento en atmósfera controlada (también conocido como aturdimiento por gas) puede aplicarse a aves en cajas de transporte, que pueden ser transportadas a través de un túnel u otra cámara llena de concentraciones crecientes de dióxido de carbono, gases inertes (argón o nitrógeno), o una mezcla de estos gases. El gas o los gases inducen a la inconsciencia, antes del sacrificio. Por ejemplo, en ese momento, las aves son colgadas de grilletes, mientras están insensibles, y transportadas a la máquina de matar para su sacrificio.
- 30 El sacrificio en atmósfera controlada (CAK – controlled atmosphere stunning) puede realizarse exponiendo a las aves a concentraciones letales de gases durante el tiempo suficiente para que sean realmente sacrificadas, en lugar de aturridas (para evitar el riesgo de que las aves recuperen la consciencia tras salir de la atmósfera gaseosa). Por ejemplo, el dióxido de carbono deprime directamente el sistema nervioso central y produce una rápida inconsciencia. Sin embargo, el dióxido de carbono es aversivo para los pollos (normalmente si los niveles son superiores al 20%). La inhalación de los gases inertes (por ejemplo, argón y nitrógeno) también puede utilizarse, cuando se inhalan en altas concentraciones, para provocar la privación de oxígeno en el cuerpo, lo que conduce a la muerte.
- 35 El CO₂ bifásico es un nuevo procedimiento de aturdimiento por gas que utiliza dióxido de carbono en dos fases para matar a las aves de corral. La primera fase, que contiene hasta un 40 % de dióxido de carbono (sólo moderadamente aversivo para los pollos), deja a las aves inconscientes; la segunda fase sigue con niveles letales de dióxido de carbono.
- 40 La descompresión lenta controlada puede incluir el uso de un Sistema de Baja Presión Atmosférica (LAPS). La matanza por LAPS imita los efectos fisiológicos de ascender a grandes altitudes mediante una descompresión lenta controlada, que permite al cuerpo del ave ajustarse a los cambios de presión y perder así el conocimiento (por falta de oxígeno) con mínimas molestias.
- 45 Alternativamente, el ave puede no ser aturrida antes del sacrificio, por ejemplo, en el caso de la producción de un producto cárnico de acuerdo con las leyes religiosas, como las leyes de sacrificio Halal, Qurrbani/Udhia, y/o Shechita.
- 50 El procesamiento de la canal puede realizarse a temperaturas de refrigeración adecuadamente bajas, como alrededor de 1, 2, 3, 4 o 5 °C.
- 55 En consecuencia, tras el procesamiento de la canal animal y/o la producción de partes de la misma, la canal o parte de la misma puede ser procesada adicionalmente para producir un producto de valor añadido, y esto puede incluir una o más etapas necesarias para preparar un producto listo para el consumidor, que puede incluir la adición de uno o más condimentos, empanado, salsas y marinado, así como un envasado especial para satisfacer las demandas del mercado de productos convenientes.

Adicionalmente, o alternativamente, el producto recolectado puede, por ejemplo, ser un subproducto del animal, como leche, huevos, lana, pelo, plumas, o yacija u otra materia fecal y puede ser recogido del animal sin necesidad de sacrificarlo. Dichos productos recolectados pueden ser posteriormente transformados y convertidos en otros productos. Por ejemplo, en el contexto de la leche, se pueden producir otros productos lácteos (como mantequilla, queso, cuajada, yogur, suero, leche en polvo, nata agria, salsas y otros alimentos lácteos cultivados, postres congelados como pasteles helados y otros postres congelados elaborados con ingredientes lácteos). En el contexto de los huevos, pueden elaborarse otros productos (en particular, productos alimenticios) que contengan o estén elaborados con la totalidad o parte de los huevos recogidos. En el contexto de la lana, el pelo o las plumas, entonces puede, por ejemplo, ser posible producir fibras o tejidos, productos que contengan lana, pelo o plumas (tales como, productos de peluche), o los productos pueden ser químicos o enzimáticos procesamiento de la lana, pelo o plumas. Por ejemplo, los aminoácidos pueden producirse como producto de degradación a partir de la lana, el pelo o las plumas. La cama de los pollos puede incluir una mezcla de heces, restos de pienso, materiales de cama y plumas que pueden reciclarse o compostarse y esparcirse por las tierras de cultivo como fertilizante orgánico de bajo coste.

Todas y cada una de las etapas del proceso completo de cría de animales, recolecta de animales, sacrificio de animales, procesos de canal, producción de productos animales, producción de alimentos, envasado, etiquetado, envío, almacenamiento y venta de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención pueden beneficiarse de la aplicación de una desinfección o recubrimiento de superficie de acuerdo con la divulgación de la presente solicitud, como se discute más adelante. Por ejemplo, las áreas para la cría de animales de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención pueden contener una o más superficies desinfectadas logradas utilizando los procedimientos, usos y composiciones descritos en el presente documento. Los contenedores para el transporte de animales de acuerdo con la práctica del primer aspecto de la presente invención pueden contener una o más superficies desinfectadas conseguidas mediante los procedimientos, usos y composiciones aquí descritos. Los aparatos utilizados en el sacrificio de animales de acuerdo con la práctica del primer aspecto de la presente invención pueden contener una o más superficies desinfectadas logradas utilizando los procedimientos, usos y composiciones descritos en el presente documento. Los aparatos utilizados en el procesado y/o etiquetado de una canal animal, o una parte de la misma, de acuerdo con la práctica del primer aspecto de la presente invención pueden poseer una o más superficies desinfectadas conseguidas utilizando los procedimientos, usos y composiciones descritos en el presente documento. El producto animal, incluyendo una canal, un producto cárnico, o cualquier otro producto animal producido de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención puede desinfectarse utilizando los procedimientos, usos y composiciones aquí descritos. Los envases, contenedores y/o envoltorios para contener un producto animal, incluyendo una canal, un producto cárnico, o cualquier otro producto animal tal como se produce de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención pueden desinfectarse utilizando los procedimientos, usos y composiciones aquí descritos. Estas combinaciones de los enfoques establecidos por el primer aspecto de la presente invención y las divulgaciones adicionales de la presente solicitud forman todas realizaciones opcionales del primer aspecto de la presente invención.

La presente solicitud también describe productos producidos por, y/o recolectados de, animales tratados de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, incluyendo todos y cada uno de los productos discutidos anteriormente, y productos derivados incluyendo o producidos a partir de los mismos.

Por ejemplo, la presente solicitud describe una carne o un producto cárnico producido de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, puede proporcionar una canal o parte de ella que tenga un peso mayor que una canal o parte de ella estándar, o que proceda de un animal más joven que un control. Además, o alternativamente, la canal o parte de ella, o cualquier otro producto obtenido del animal puede tener un nivel reducido de infección o colonización microbiana (por ejemplo, bacteriana, incluyendo *Campylobacter*) y/o una incidencia reducida de biopelículas en ella, en comparación con un control.

Se apreciará que, aunque el primer aspecto de la presente invención se dirige a mamíferos no humanos y aves, la presente solicitud también divulga que los procedimientos y usos anteriores para mejorar el crecimiento de un animal pueden aplicarse a los seres humanos, por ejemplo, para aumentar el crecimiento de los seres humanos (como una ayuda para desarrollar masa corporal) y/o mejorar la eficiencia o FCR con la que los seres humanos digieren los alimentos. Esto podría, por ejemplo, tener aplicaciones para el personal militar al ayudar a reducir la carga de transportar alimentos y/o ayudar en caso de escasez de alimentos al aumentar el beneficio dietético de los alimentos disponibles.

B. Potenciación del efecto de los antibióticos y otros agentes antimicrobianos y lucha contra la resistencia a los antibióticos

Se ha descubierto que los compuestos que tienen la estructura descrita en la sección III.A de esta solicitud son particularmente útiles para tratar o prevenir infecciones por microorganismos resistentes a los antibióticos. La solicitud revela que los compuestos pueden administrarse para hacer que los microorganismos pierdan su resistencia a los antibióticos.

Por consiguiente, otra divulgación de la presente solicitud se basa en el sorprendente hallazgo de que los compuestos que tienen la estructura descrita en la sección III.A de la presente solicitud pueden utilizarse para aumentar la

sensibilidad de los microorganismos a los agentes antimicrobianos, potenciar el efecto de los antibióticos y otros agentes antimicrobianos y abordar la resistencia a los antimicrobianos y antibióticos.

C. Inhibición de la formación y tratamiento de biopelículas preformadas

5 Otra divulgación de la presente solicitud se basa en el sorprendente hallazgo de que los compuestos que tienen la estructura descrita en la sección III.A de la presente solicitud tienen un amplio espectro de acción en el tratamiento y la dispersión de biopelículas preexistentes y en la inhibición del desarrollo de biopelículas creadas por una amplia gama de bacterias y otras fuentes microbianas, y que esta acción es eficaz en una gran variedad de entornos.

10 Por consiguiente, la presente solicitud también describe un procedimiento de inhibición de la formación de biopelícula, y/o de alteración de una biopelícula preexistente, en o sobre un sujeto o artículo que lo necesite, comprendiendo el procedimiento la administración al sujeto o artículo de una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tengan la estructura descrita en la sección III.A de la presente solicitud.

III. Compuestos y composiciones

15 Los presentes inventores han identificado una clase de compuestos que tienen una amplia gama de actividad, particularmente contra las bacterias, y han desarrollado numerosos usos para, y procedimientos que implican, los compuestos, particularmente en la formación de composiciones. Los compuestos, que se definen con más detalle en la Sección III.A de esta solicitud, a continuación, y las composiciones que comprenden uno o más de dichos compuestos, se divulgan en el presente documento. Los compuestos y composiciones que comprenden uno o más de los compuestos, pueden emplearse en procedimientos y usos para mejorar el crecimiento de los animales y su eficiencia de utilización de los alimentos, en particular mediante la administración oral de composiciones de alimentos y bebidas.

A. Compuestos

Todos los aspectos de la divulgación de la presente solicitud pueden utilizar uno o más tipos de compuestos como se definen en esta sección, incluyendo derivados y sales como se definen en las subsecciones 1 y 2, respectivamente.

25 Sin embargo, cabe señalar que, en el contexto de la invención actualmente reivindicada, que los compuestos para uso con el primer aspecto de la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones 1 y 2, y las reivindicaciones dependientes de las mismas, y los compuestos para uso con el segundo aspecto de la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones 18 a 20, son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro ácido cítrico seleccionado, o una sal y/o hidrato del mismo.

30 También se describen en el presente documento composiciones que comprenden, consisten esencialmente o están formadas por uno o más de estos compuestos.

35 De manera más general, sin embargo, los compuestos de interés particular para su uso de acuerdo con la divulgación de la presente solicitud incluyen complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de aminoácidos o α -hidroxiácidos, incluyendo pero no limitados a quinato férrico (también referido aquí indistintamente como FeQ y Fe-QA), tirosina férrica (también referido aquí como FeTyr), DOPA férrica (también referido aquí como FeDOPA), y fenilalanina férrica (también referido aquí como Fe-Phe). Además, los compuestos que son variantes estructurales y/o funcionales, derivados y/o análogos de los compuestos anteriores, como se describe más adelante en esta sección, son de particular interés.

Los ligandos que pueden utilizarse en dichos complejos incluyen ligandos basados en aminoácidos, α -hidroxiácidos, o-hidroxiácidos benzoicos o ácidos piridina-2-carboxílicos.

40 Los aminoácidos ejemplares pueden incluir, pero no se limitan a alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina, cada una de ellas preferiblemente en la isoforma L, aunque, como se ha comentado anteriormente, en una realización alternativa una o más (opcionalmente todas) pueden estar en la isoforma D. Las mezclas de isómeros ópticos del mismo aminoácido pueden, o no, utilizarse en algunas realizaciones.

45 Los α -hidroxiácidos ejemplares incluyen, entre otros, el ácido quínico, el ácido láctico, el ácido glicólico, el ácido cítrico y el ácido mandélico.

Los ácidos o-hidroxi benzoicos ejemplares incluyen, entre otros, el ácido salicílico.

Los ácidos piridina-2-carboxílicos ejemplares incluyen, entre otros, el ácido α -picolínico.

50 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, y que pueden unirse a MOMP o FlaA de *Campylobacter*, son complejos de Fe III que contienen cada uno tres ligandos bidentados, como los descritos en el presente documento.

Los compuestos anteriores para su uso en cualquiera de los aspectos de la divulgación de la presente solicitud, incluyendo el uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, también pueden estar en forma de hidratos, o sales de hidratos. Los compuestos también pueden ser hidratos que contengan sales, por ejemplo, hidratos con bases como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio presentes.

Los compuestos para uso con la divulgación de la presente solicitud, incluyendo uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionado de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro. En una opción, no todos los ligandos serán iguales en las composiciones que comprenden los compuestos complejos de Fe III. Por ejemplo, en el caso de que el compuesto sea FeTyr, éste puede formarse creando un complejo a partir de Fe III y una fuente comercial de tirosina (Tyr), que puede incluir niveles bajos (típicamente, menos del 10%, como menos del 5% o aproximadamente el 2,5%) de uno o más aminoácidos adicionales, como cisteína (Cys) y/o fenilalanina (Phe) de uno o más aminoácidos adicionales, como cisteína (Cys) y/o fenilalanina (Phe), por lo que en una realización opcional, cuando el compuesto es FeTyr, algunos de los compuestos de la composición pueden incluir uno o más aminoácidos alternativos (por ejemplo, Cys y/o Phe) como ligandos. La proporción de ligandos en la composición FeTyr que no son Tyr puede ser inferior al 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% y puede ser sustancialmente 0%. Lo mismo se aplica *mutatis mutandis* a otros ligandos utilizados en la preparación de complejos de Fe III para su uso en la presente invención.

Por lo tanto, por ejemplo, en una composición que comprende un complejo de Fe III como el descrito anteriormente, puede ocurrir que menos del 100% de los ligandos de Fe III sean idénticos, aunque preferiblemente al menos el 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de los ligandos de la composición sean idénticos. En ese contexto, en una realización el término "idéntico" discrimina entre formas enantioméricas del ligando, es decir, diferentes enantiómeros no son idénticos; mientras que, en otra realización, el término "idéntico" puede aplicarse a diferentes formas enantioméricas del ligando, es decir, opcionalmente diferentes formas enantioméricas del mismo ligando se consideran idénticas.

1. Derivados

También se pueden utilizar derivados de los compuestos para su uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos de la divulgación de la presente solicitud, incluidos uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, tales como los compuestos definidos anteriormente. El término "derivado" no significa que el derivado se sintetice a partir del compuesto original como material de partida o intermedio, aunque éste pueda ser el caso. El término "derivado" puede incluir sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), profármacos o metabolitos del compuesto original. Los derivados incluyen compuestos en los que los grupos amino libres del compuesto original se han derivatizado para formar hidroclouros de amina, sulfoamidas de *p*-tolueno, benzoxicarboamidas, *t*-butiloxicarboamidas, derivados de tipo tiouretano, trifluoroacetilamidas, cloroacetilamidas o formamidas. Los derivados incluyen compuestos que tienen uno o más sustituyentes amino o grupos hidrógeno sustituidos por grupos alquilo, aminoalquilo, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 30 átomos de carbono.

2. Sales

Los compuestos para uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos de la divulgación de la presente solicitud, incluyendo el uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionado de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, pueden estar en forma de una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos como las aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como los ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos y bases inorgánicas u orgánicas. Dichas sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como el acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamónico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico y sales isetionicas, y bases como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de amonio.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos pueden sintetizarse a partir del compuesto original, que contiene una fracción básica o ácida, mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como el éter, el acetato de etilo, el etanol, el isopropanol o el acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Lippincott Williams &

Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704 y "Manual de sales farmacéuticas: Propiedades, Selección, y Uso", P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

B. Agentes antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos que pueden usarse terapéutica y/o no terapéuticamente con los compuestos de la divulgación de la presente solicitud, incluidos los uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de infección microbiana, ya sea por separado, simultáneamente o secuencialmente, incluyen, pero no se limitan a: (i) Aminoglucósidos, incluyendo amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, estreptomicina, espectinomicina; (ii) Ansaycinas, incluyendo geldanamicina, herbimicina, rifaximina, (iii) Carbacefem, incluyendo loracarbef, (iv) Carbapenems, incluyendo ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina, meropenem, (v) Cefalosporinas, incluyendo cefadroxil, cefazolina, cefalotina o cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandole, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, ceftarolina fosamil, ceftobiprol, (vi) Glucopéptidos, incluidos teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, (vii) Lincosamidas, incluyendo clindamicina, lincomicina, (viii) Lipopéptidos, incluyendo daptomicina, (ix) Macrólidos, incluyendo azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiramicina, (x) Monobactámicos, incluyendo aztreonam, (xi) Nitrofuranos, incluidos furazolidona, nitrofurantoina, (xii) Oxazolidinonas, incluidas linezolid, posizolid, radezolid, torezolid, (xiii) Penicilinas, incluidas amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina, ticarcilina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato (xiv) Polipéptidos, incluidos bacitracina, colistina, polimixina B, (xv) Quinolonas/Fluoroquinolona, incluidos ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, ácido nalidixico, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino, sparfloxacina, temafloxacina, (xvi) Sulfonamidas, incluyendo mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfadimetoxina, sulfametozol, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol), sulfonamidocriodina, (xvii) Tetraciclinas, incluidas demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, (xviii) clofazimina, dapsona, capreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazida, pirazinamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina, estreptomicina, arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina/dalfopristina, tianfenicol, tigeciclina, tinidazol y trimetoprima; y sus combinaciones. Los compuestos también pueden combinarse con triclosán y clorhexidina. Otros agentes antimicrobianos son: aztreonam; cefotetan y su sal disódica; loracarbef; cefoxitina y su sal sódica; cefazolina y su sal sódica; cefaclor; ceftibuten y su sal sódica; ceftizoxima; ceftizoxima sal sódica; cefoperazona y su sal sódica; cefuroxima y su sal sódica; cefuroxima axetilo; cefprozilo; ceftazidima; cefotaxima y su sal sódica; cefadroxilo; ceftazidima y su sal sódica; cefalexina; cefamandole nafato; cefepima y su clorhidrato, sulfato y sal fosfato; cefdinir y su sal sódica; ceftriaxona y su sal sódica; cefixima y su sal sódica; cefpodoxima proxetil; meropenem y su sal sódica; imipenem y su sal sódica; cilastatina y su sal sódica; azitromicina; claritromicina; diritromicina; eritromicina y sus sales de clorhidrato, sulfato o fosfato, etilsuccinato y estearato; clindamicina; clorhidrato, sulfato o sal de fosfato de clindamicina; lincomicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, tobramicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; estreptomicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; neomicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; acetil sulfisoxazol; colistimetato y su sal sódica; quinupristina; dalfopristina; amoxicilina; ampicilina y su sal sódica; ácido clavulánico y su sal sódica o potásica; penicilina G; penicilina G benzatina o sal procaínica; penicilina G y su sal sódica o potásica; carbenicilina y su sal disódica o indanil disódica; piperacilina y su sal sódica; ticarcilina y su sal disódica; sulbactam y su sal sódica; moxifloxacina; ciprofloxacina; ofloxacina; levofloxacinas; norfloxacina; gatifloxacina; mesilato de trovafloxacina; mesilato de alatrofloxacina; trimetoprima; sulfametoxazol; demeclociclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; doxiciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; oxitetraciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; clortetraciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; metronidazol; dapsona; atovacuona; rifabutina; linezolid; polimixina B y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; sulfacetamida y su sal de sodio; claritromicina; e iones, sales y complejos de plata.

C. Excipientes y vehículos

Como se discute en el presente documento, los compuestos tal como se definen en la sección III.A anterior, incluyendo uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, pueden, por ejemplo, formularse de una manera que sea adecuada para la administración enteral, parenteral, tópica o pulmonar.

Los compuestos definidos en la sección III.A anterior, incluidos uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, pueden combinarse con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables que se consideran seguros y eficaces y pueden administrarse a un individuo sin causar efectos secundarios biológicos indeseables o interacciones no deseadas.

El portador puede incluir todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del principio o principios activos. Los compuestos se incluyen en la formulación en una cantidad eficaz para conseguir el efecto del primer o segundo aspecto de la presente invención. Una cantidad eficaz de un compuesto suministrado a un sujeto

puede ser una cantidad suficiente para proporcionar el grado requerido de reducción de la colonización microbiana. Esto puede depender del tipo de compuesto y/o del tamaño del animal.

5 En una realización una cantidad efectiva del compuesto puede ser una cantidad que es efectiva para entregar el compuesto al sitio en el cual se requiere la acción en una concentración que oscila entre 1 μM y 1 M, preferentemente superior a 10 μM , 20 μM , 30 μM , 40 μM , 50 μM , 60 μM , 70 μM , 80 μM , 90 μM , 100 μM , 110 μM , 120 μM , 130 μM , 140 μM , 150 μM , 160 μM , 170 μM , 180 μM , 190 μM , 200 μM o más. Una concentración adecuada puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 1 μM a aproximadamente 1 mM, o de aproximadamente 30 μM a aproximadamente 0,5 mM, o de aproximadamente 60 μM a aproximadamente 0,3 mM.

10 En otra realización, una cantidad eficaz del compuesto puede ser de 0,3 a 32 mg/día/kg de peso corporal del sujeto, como un pollo. En otra realización, una concentración efectiva del compuesto puede estar entre 0,001 y 1 mM para su uso en soluciones.

Como se discute en el presente documento, los compuestos también pueden formularse para su uso como desinfectante, por ejemplo, en un entorno hospitalario o para aplicación industrial.

1. Formulaciones parenterales

15 Los compuestos definidos en la sección III.A anterior para su uso de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones de la presente solicitud pueden formularse para administración parenteral.

(a) Formulaciones de liberación controlada

20 Las formulaciones parenterales descritas en el presente documento que comprenden uno o más compuestos como se define en la sección III.A pueden formularse para liberación controlada incluyendo liberación inmediata, liberación retardada, liberación prolongada, liberación pulsátil y combinaciones de las mismas.

(b) Formulaciones inyectables/implantables

El uno o más compuestos definidos en la sección III.A anterior pueden incorporarse a implantes inyectables/implantables sólidos o semisólidos, como los implantes poliméricos.

2. Formulaciones enterales

25 Los compuestos definidos en la sección III.A anterior para su uso de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones de la presente solicitud pueden formularse para administración enteral.

30 Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, jarabes y pastillas. Los comprimidos pueden fabricarse mediante técnicas de compresión o moldeo bien conocidas en la técnica. Las cápsulas de gelatina o no gelatina pueden prepararse como cubiertas de cápsulas duras o blandas, que pueden encapsular materiales de relleno líquidos, sólidos y semisólidos, utilizando técnicas bien conocidas en la técnica.

Las formulaciones pueden prepararse utilizando un portador farmacéuticamente aceptable. En general, el término "portador" incluye, entre otros, diluyentes, conservantes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes de hinchamiento, cargas, estabilizantes y combinaciones de los mismos.

35 El portador también incluye todos los componentes de la composición de recubrimiento, que pueden incluir plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes y deslizantes.

40 Ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de celulosa tales como ftalato de acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; ftalato de acetato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y resinas metacrílicas disponibles comercialmente con el nombre comercial EUDRAGIT® (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), zeína, goma laca y polisacáridos.

Además, el material de recubrimiento puede contener portadores convencionales como plastificantes, pigmentos, colorantes, deslizantes, agentes de estabilización, formadores de poros y tensioactivos.

45 Los "diluyentes", también denominados "rellenos", suelen ser necesarios para aumentar el volumen de una forma de dosificación sólida de modo que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o la formación de perlas y gránulos. Los diluyentes adecuados incluyen, entre otros, fosfato dicálcico dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicón, óxido de titanio, silicato de magnesio y aluminio y azúcar en polvo.

50 Los "aglutinantes" se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de dosificación sólida, y garantizar así que una tableta o perla o gránulo permanezca intacto tras la formación de las formas de dosificación. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, entre otros, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluyendo

sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto, alginato sódico, celulosa, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y veegum, y polímeros sintéticos como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona.

Los "lubricantes" se utilizan para facilitar la fabricación de comprimidos. Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilenglicol, talco y aceite mineral.

Los "desintegrantes" se utilizan para facilitar la desintegración o "ruptura" de la forma de dosificación tras la administración, y generalmente incluyen, entre otros, almidón, almidón glicolato sódico, carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, como el PVP reticulado (POLYPLASDONE® XL de GAF Chemical Corp).

Los "estabilizantes" se utilizan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco, que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas. Los estabilizantes adecuados incluyen, entre otros, antioxidantes, hidroxitolueno butilado (BHT); ácido ascórbico, sus sales y ésteres; vitamina E, tocoferol y sus sales; sulfitos como el metabisulfito sódico; cisteína y sus derivados; ácido cítrico; galato de propilo, e hidroxianisol butilado (BHA).

(a) Formulaciones enterales de liberación controlada

Las formas de dosificación oral, como cápsulas, comprimidos, soluciones y suspensiones, pueden formularse para liberación controlada, por ejemplo, para la liberación controlada de uno o más compuestos como se define en la sección III.A anterior para su uso de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones de la presente solicitud. Por ejemplo, uno o más compuestos y uno o más agentes activos adicionales opcionales pueden formularse en nanopartículas, micropartículas y combinaciones de las mismas, y encapsularse en una cápsula blanda o dura de gelatina o no gelatinosa o dispersarse en un medio dispersante para formar una suspensión o jarabe oral. Las partículas pueden estar formadas por el agente activo y un polímero o matriz de liberación controlada. Alternativamente, las partículas de agente activo pueden recubrirse con uno o más recubrimientos de liberación controlada antes de su incorporación a la forma farmacéutica acabada.

En otra realización, uno o más compuestos y uno o más agentes activos adicionales opcionales se dispersan en un material matriz que se gelifica o emulsiona en contacto con un medio acuoso, como los fluidos fisiológicos. En el caso de los geles, la matriz se hincha atrapando los agentes activos, que se liberan lentamente con el tiempo por difusión y/o degradación del material de la matriz. Dichas matrices pueden formularse como comprimidos o como materiales de relleno para cápsulas duras y blandas.

En otra realización, uno o más compuestos y uno o más agentes activos adicionales opcionales se formulan en una forma de dosificación oral vendida, como un comprimido o cápsula, y la forma de dosificación sólida se recubre con uno o más recubrimientos de liberación controlada, como recubrimientos de liberación retardada o recubrimientos de liberación prolongada. El revestimiento o revestimientos también pueden contener los compuestos y/o agentes activos adicionales.

(1) Formas farmacéuticas de liberación prolongada

Las formulaciones de liberación prolongada se preparan generalmente como sistemas de difusión u osmóticos, conocidos en la técnica. Un sistema de difusión suele constar de dos tipos de dispositivos, un depósito y una matriz, y es bien conocido y descrito en la técnica. Los dispositivos matriciales se preparan generalmente comprimiendo el fármaco con un portador polimérico de disolución lenta en forma de comprimido. Los tres tipos principales de materiales utilizados en la preparación de dispositivos matriciales son los plásticos insolubles, los polímeros hidrófilos y los compuestos grasos. Las matrices plásticas incluyen, entre otras, acrilato de metilo y metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. Los polímeros hidrófilos incluyen, entre otros, polímeros celulósicos como la metil y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas como la hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y CARBOPOL® 934 (polímero de poliacrilato reticulado), óxidos de polietileno y mezclas de los mismos. Los compuestos grasos incluyen, entre otros, diversas ceras, como la cera de carnauba y el tristearato de glicerilo, y sustancias de tipo céreo, como el aceite de ricino hidrogenado o el aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones preferidas, el material plástico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo pero no limitado a, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, etoxietil metacrilatos, cianoetil metacrilato, copolímero de aminoalquilmetacrilato, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anhídrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de amonio metacrilato son bien conocidos en la técnica, y se describen en la NF XVII como

copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario.

En una realización preferida, el polímero acrílico es una laca de resina acrílica como la que está disponible comercialmente en Rohm Pharma bajo el nombre comercial EUDRAGIT®. En otras realizaciones preferidas, el polímero acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales EUDRAGIT® RL30D y EUDRAGIT® RS30D, respectivamente. EUDRAGIT® RL30D y EUDRAGIT® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, siendo la relación molar de los grupos de amonio con respecto a los ésteres (me)acrílicos neutros restantes de 1:20 en EUDRAGIT® RL30D y de 1:40 en EUDRAGIT® RS30D. El peso molecular promedio es de unos 150.000. También son preferibles EUDRAGIT® S-100 y EUDRAGIT® L-100. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas EUDRAGIT® RL/RS son insolubles en agua y en líquidos digestivos. Sin embargo, los sistemas multiparticulados formados para incluir los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

Los polímeros descritos anteriormente, como EUDRAGIT® RL/RS, pueden mezclarse en cualquier proporción deseada para obtener finalmente una formulación de liberación sostenida con un perfil de disolución deseable. Pueden obtenerse sistemas multiparticulados de liberación sostenida deseables, por ejemplo, a partir de 100% EUDRAGIT® RL, 50% EUDRAGIT® RL y 50% EUDRAGIT® RS, y 10% EUDRAGIT® RL y 90% EUDRAGIT® RS. Un experto en la materia reconocerá que también pueden utilizarse otros polímeros acrílicos, como, por ejemplo, EUDRAGIT® L.

Alternativamente, las formulaciones de liberación prolongada pueden prepararse utilizando sistemas osmóticos o aplicando un recubrimiento semipermeable a la forma farmacéutica. En este último caso, el perfil deseado de liberación del fármaco puede conseguirse combinando materiales de recubrimiento poco permeables y muy permeables en la proporción adecuada.

Los dispositivos con diferentes mecanismos de liberación del fármaco descritos anteriormente pueden combinarse en una forma de dosificación final que comprenda unidades únicas o múltiples. Algunos ejemplos de unidades múltiples son, entre otros, los comprimidos multicapa y las cápsulas que contienen comprimidos, perlas o gránulos. Se puede añadir una porción de liberación inmediata al sistema de liberación prolongada mediante la aplicación de una capa de liberación inmediata sobre el núcleo de liberación prolongada utilizando un proceso de recubrimiento o compresión o en un sistema de unidades múltiples, como una cápsula que contenga perlas de liberación prolongada e inmediata.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen polímeros hidrofílicos se preparan mediante técnicas comúnmente conocidas en la técnica, como la compresión directa, la granulación húmeda o la granulación seca. Sus formulaciones suelen incorporar polímeros, diluyentes, aglutinantes y lubricantes, además del principio activo farmacéutico. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes como almidones, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas como el cloruro de sodio y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes típicos de los comprimidos incluyen sustancias como el almidón, la gelatina y azúcares como la lactosa, la fructosa y la glucosa. También pueden utilizarse gomas naturales y sintéticas, como la acacia, los alginatos, la metilcelulosa y la polivinilpirrolidona. El polietilenglicol, los polímeros hidrófilos, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes. En la formulación de una tableta es necesario un lubricante para evitar que la tableta y los punzones se peguen en la matriz. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos como el talco, el estearato de magnesio y de calcio, el ácido esteárico y los aceites vegetales hidrogenados.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen materiales de cera se preparan generalmente mediante procedimientos conocidos en la técnica, como un procedimiento de mezcla directa, un procedimiento de solidificación y un procedimiento de dispersión acuosa. En el procedimiento de solidificación, el fármaco se mezcla con un material de cera y se solidifica o se coagula por pulverización, se tamiza y se procesa.

(2) Formas farmacéuticas de liberación retardada

Las formulaciones de liberación retardada pueden crearse recubriendo una forma de dosificación sólida con una película de polímero, que es insoluble en el ambiente ácido del estómago, y soluble en el ambiente neutro del intestino delgado.

Las unidades de dosificación de liberación retardada pueden prepararse, por ejemplo, recubriendo un agente activo o una composición que contenga un agente activo con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene el agente activo puede ser, por ejemplo, un comprimido para su incorporación en una cápsula, un comprimido para su uso como núcleo interno en una forma farmacéutica de "núcleo recubierto", o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen el agente activo, para su incorporación en un comprimido o en una cápsula. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros biodegradables, gradualmente hidrolizables, gradualmente

- solubles en agua y/o enzimáticamente degradables, y pueden ser polímeros "entéricos" convencionales. Los polímeros entéricos, como sabrán apreciar los expertos en la materia, se vuelven solubles en el entorno de pH más elevado del tracto gastrointestinal inferior o se erosionan lentamente a medida que la forma farmacéutica atraviesa el tracto gastrointestinal, mientras que los polímeros degradables enzimáticamente son degradados por las enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, especialmente en el colon. Los materiales de recubrimiento adecuados para efectuar la liberación retardada incluyen, entre otros, polímeros celulósicos como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato de celulosa ftalato, acetato de celulosa trimellitate y carboximetilcelulosa sódica; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferentemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que están disponibles comercialmente bajo la marca EUDRAGIT® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluyendo EUDRAGIT® L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5.5 y superiores), EUDRAGIT® L-100 (soluble a pH 6,0 y superiores), EUDRAGIT® S (soluble a pH 7.0 y superior, como resultado de un mayor grado de esterificación), y EUDRAGIT® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua con diferentes grados de permeabilidad y expandibilidad); polímeros y copolímeros vinílicos, como la polivinilpirrolidona, el acetato de vinilo, el ftalato de vinilacetato, el copolímero de ácido crotonico de vinilacetato y el copolímero de etileno y acetato de vinilo; polímeros degradables enzimáticamente, como los azopolímeros, la pectina, el quitosano, la amilosa y la goma guar; la zeína y la goma laca. También pueden utilizarse combinaciones de diferentes materiales de recubrimiento. También pueden aplicarse revestimientos multicapa con diferentes polímeros.
- Los pesos de recubrimiento preferidos para materiales de recubrimiento particulares pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia mediante la evaluación de perfiles de liberación individuales para comprimidos, perlas y gránulos preparados con diferentes cantidades de diversos materiales de recubrimiento. Es la combinación de materiales, procedimiento y forma de aplicación lo que produce las características de liberación deseadas, que sólo se pueden determinar a partir de los estudios clínicos.
- La composición de revestimiento puede incluir aditivos convencionales, como plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, deslizantes, etc. Un plastificante está normalmente presente para reducir la fragilidad del revestimiento, y representará generalmente alrededor del 3 % en peso al 50 % en peso, o del 10 % en peso al 50 % en peso, en relación con el peso seco del polímero. Algunos ejemplos de plastificantes típicos son el polietilenglicol, el propilenglicol, la triacetina, el ftalato de dimetilo, el ftalato de dietilo, el ftalato de dibutilo, el sebacato de dibutilo, el citrato de trietilo, el citrato de tributilo, el citrato de acetilo de trietilo, el aceite de ricino y los monoglicéridos acetilados. Se utiliza preferentemente un agente estabilizador para estabilizar las partículas de la dispersión. Los agentes estabilizadores típicos son los emulsionantes no iónicos, como los ésteres de sorbitán, los polisorbatos y la polivinilpirrolidona. Se recomiendan los glidificantes para reducir los efectos de adherencia durante la formación y el secado de la película, y generalmente representarán aproximadamente entre el 25 % y el 100 % en peso del peso del polímero en la solución de recubrimiento. Un deslizante eficaz es el talco. También pueden utilizarse otros glidificantes como el estearato de magnesio y los monoestearatos de glicerol. También pueden utilizarse pigmentos como el dióxido de titanio. También pueden añadirse a la composición de recubrimiento pequeñas cantidades de un agente antiespumante, como una silicona (por ejemplo, simeticona).

3. Formulaciones tópicas

- Los compuestos definidos en la sección III.A anterior para su uso de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones de la presente solicitud pueden formularse para administración tópica.

E. Piensos y complementos alimenticios

- De acuerdo con el primer y segundo aspecto de la presente invención, una realización adicional de la presente invención proporciona que uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionado de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, formulado en formulaciones promotoras del crecimiento, como se define además por las reivindicaciones 1 o 2 (o cualquier reivindicación dependiente de las mismas) en el contexto del primer aspecto de la invención, y como se define además por las reivindicaciones 18-20 en el contexto del segundo aspecto de la invención.

- El uno o más compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, en piensos o fórmulas para mejorar el crecimiento del pollo, por ejemplo, un pollo de tipo cárnico como el pollo de engorde, o una gallina ponedora como una pollita o hembra de ave, o un pollo reproductor, otras aves de corral, como un pavo, gansos, codornices, faisanes o patos, o ganado, como vacas, ovejas, cabras, cerdos, alpacas, banteng, bisontes, camellos, gatos, ciervos, perros, burros, gayales, cobayas, caballos, llamas, mulas, conejos, renos, búfalos de agua, yaks, aunque de acuerdo con la divulgación de la presente solicitud, el experto apreciará que otros alimentos para animales, incluidos animales de zoológico, animales cautivos, animales de caza, peces (incluidos peces de agua dulce y salada, peces de piscifactoría y peces ornamentales), otros animales marinos y acuáticos, incluidos mariscos tales como, pero no limitados a, ostras, mejillones, almejas, gambas, langostas, cigalas, cangrejos, sepias, pulpos y calamares, animales domésticos como perros y gatos, roedores (como ratones, ratas, cerdos guineos, hámsteres) y caballos, así como cualquier otro animal doméstico, salvaje y de granja, incluidos mamíferos, animales marinos, anfibios, aves, reptiles, insectos y otros invertebrados. Como se describe en

el presente documento, uno o más compuestos pueden añadirse al agua de bebida de cualquiera de dichos animales para mejorar su crecimiento

De acuerdo con otra divulgación de la presente solicitud, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de estanques, tanques u otros entornos acuáticos o marinos que contengan peces (incluidos peces de agua dulce y salada, peces de piscifactoría y peces ornamentales), otros animales marinos y acuáticos, incluidos mariscos o crustáceos como camarones, ostras, mejillones, almejas, gambas, langostas, cangrejos de río, cangrejos, sepias, pulpos y langostas.

El uno o más compuestos pueden utilizarse solos o en combinación con otros compuestos antimicrobianos, bactericidas o bacteriostáticos (por ejemplo, como se ha descrito anteriormente) y/o agentes potenciadores del crecimiento.

Los compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, de acuerdo con la presente invención, pueden mejorar el rendimiento del crecimiento, y pueden utilizarse para aumentar el peso corporal promedio durante el crecimiento. Los compuestos también pueden utilizarse para mejorar el índice de conversión de los piensos. En particular, los compuestos pueden utilizarse para disminuir los índices de conversión alimenticia ajustados a la mortalidad (MFCR). Los compuestos pueden utilizarse para producir animales con un mayor peso corporal promedio en un periodo de tiempo determinado, o pueden utilizarse para alcanzar un peso corporal promedio objetivo en un periodo de tiempo más corto. Los compuestos pueden utilizarse para disminuir la cantidad de alimento necesaria para que un animal alcance un peso objetivo. Además, los compuestos pueden utilizarse en entornos estresados para mejorar el crecimiento y la RCFM. Estos entornos incluyen, entre otros, altas densidades de población de animales, camas sucias en los corrales, presencia de patógenos, presencia de *Campylobacter* y otras bacterias, y entornos con altas temperaturas.

Las composiciones son particularmente útiles en alimentos para aves comerciales como pollos, pavos, faisanes y patos. Entre los piensos ejemplares para aves de corral en los que pueden incluirse uno o más compuestos que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o un hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, se incluyen los piensos para aves de corral denominados "completos", porque están diseñados para contener todas las proteínas, energía, vitaminas, minerales y otros nutrientes necesarios para el crecimiento adecuado, la producción de huevos y la salud de las aves. Cualquier otro ingrediente, mezclado con el pienso o suministrado por separado, altera el equilibrio de nutrientes del pienso "completo". No se recomienda alimentar a las aves de corral con grano o suplementos adicionales al pienso completo.

Los pollos utilizados en la producción comercial optimizada de pollos de engorde suelen ser alimentados con diferentes dietas dependiendo de su edad. Por ejemplo, los pollos de engorde pueden criarse con tres dietas. Estas dietas suelen denominarse "de arranque", "de crecimiento" y "de acabado". La dieta de iniciación puede administrarse durante los primeros 10-12 días (normalmente entre 7-14 días). A esta dieta de arranque le sigue la dieta de crecimiento, que se suministra a los pollos de engorde durante casi 2 semanas (normalmente entre 11 y 24 días). La dieta de acabado se utiliza durante el resto del periodo de producción (normalmente de 24 a 42 días). Algunas naves de pollos de engorde utilizan más o menos dietas (por ejemplo, 4 dietas) y varían el momento de los cambios de dieta. Los pollos de engorde suelen recolectarse entre los 30 y los 42 días, aunque este tiempo puede ser mayor o menor. En el contexto del primer aspecto de la presente invención se describen más detalles y opciones.

F. Tratamiento para promover el crecimiento

Como se ha discutido anteriormente con más detalle, en el contexto del primer aspecto de la presente invención como se define en las reivindicaciones 1 y 2 (y las reivindicaciones dependientes de las mismas), se ha descubierto que uno o más compuestos definidos en la sección III.A de esta solicitud, anteriormente, son particularmente útiles para promover el crecimiento, y en consecuencia, la presente invención se refiere al uso de uno o más de dichos compuestos en los que el uno o más compuestos son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionado de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato. Los compuestos pueden añadirse a los piensos o al agua de bebida de los animales para favorecer su crecimiento. La adición de los compuestos al pienso o al agua de bebida mejora el crecimiento. También se ha descubierto que los compuestos pueden añadirse a los piensos o al agua de bebida de los animales para disminuir el índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad. Así, es posible utilizar los compuestos para disminuir la cantidad de alimento necesaria para que un animal crezca. Los compuestos pueden administrarse además con otros aditivos para animales, y pueden administrarse en piensos comerciales. En una realización preferida, los compuestos se administran en piensos.

También se ha descubierto que los compuestos pueden administrarse a animales que se encuentran en un entorno estresado para mejorar su rendimiento de crecimiento. En un entorno estresado, los compuestos favorecen un crecimiento que produce animales con pesos corporales promedios más elevados. Los compuestos también disminuyen los índices de conversión alimenticia ajustados a la mortalidad en entornos estresados.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos se incluyen para demostrar realizaciones particulares de los diversos aspectos de la divulgación de la presente solicitud. Los ejemplos presentados en el presente documento que se refieren a

compuestos distintos de complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados a partir de ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo y/o a efectos distintos del efecto de crecimiento mejorado, se proporcionan en el contexto de apoyar la divulgación general de la presente solicitud, de la que la invención reivindicada en el presente documento representa una realización particularmente preferida. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas que el inventor ha descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deben, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aun así obtener un resultado igual o similar.

10 **Ejemplo 1. Eficacia de FeQ y FeTyr para reducir el transporte de Campylobacter en pollos y promover su crecimiento**

Materiales y procedimientos

Se realizó un estudio para evaluar la promoción del crecimiento y la reducción del transporte de Campylobacter utilizando FeQ y FeTyr en pollos de engorde machos Ross 308 con 7 grupos de tratamiento. Cada grupo de tratamiento comprendía cuatro réplicas de 10 aves por corral (40 aves/grupo de tratamiento y 4 corrales de 10 aves/grupo de tratamiento), y había 2 grupos de control y 5 grupos de prueba. Todos los grupos de prueba y uno de los grupos de control fueron expuestos el día 20 de la prueba a yacija sucia, que dio positivo para Campylobacter. Este procedimiento se utilizó para proporcionar un procedimiento más natural para desafiar Campylobacter las aves. Así, hubo un control positivo en el que un grupo de tratamiento fue desafiado con Campylobacter y un grupo de control negativo en el que las aves no fueron desafiadas, y cinco grupos de tratamiento que fueron todos desafiados con Campylobacter. El número total de aves utilizadas en los 7 grupos de tratamiento fue de 280. Los detalles de los tratamientos figuran en el cuadro 1. El grupo de tratamiento 1 era un control negativo en el que las aves sólo recibían el pienso comercial, y no eran desafiadas con yacija sucia que contenía Campylobacter. El grupo de tratamiento 2 era el control positivo, en el que las aves recibían el pienso comercial y eran desafiadas con yacija sucia que contenía Campylobacter en el día 20. El grupo de tratamiento 3 recibió 0,22 g/L de FeQ en el agua de bebida y 0,22 g/Kg de FeQ en el pienso durante todo el ensayo, y fue desafiado con yacija sucia que contenía Campylobacter en el día 20. El grupo de tratamiento 5 recibió 0,22 g/L de FeQ en el agua de bebida durante todo el ensayo, y fue desafiado con yacija sucia que contenía Campylobacter en el día 20. El grupo de tratamiento 6 recibió 0,22 g/kg de FeQ en su pienso durante todo el ensayo, y fue desafiado con yacija sucia que contenía Campylobacter en el día 20. El grupo de tratamiento 7 recibió 0,022 g/L de FeQ en el agua de bebida durante todo el ensayo, y fue desafiado con yacija sucia que contenía Campylobacter en el día 20. El grupo de tratamiento 8 recibió 0,02 g/L de FeTyr en el agua de bebida durante todo el ensayo, y fue desafiado con yacija sucia que contenía Campylobacter el día 20. El FeTyr se disolvió previamente en DMSO y se diluyó para obtener una solución de 0,02 g/L de FeTyr en agua. (Un grupo de tratamiento adicional 4 se dio por finalizado debido a problemas de solubilidad)

Tabla 1: Detalles del tratamiento

Tratamiento	Descripción	Desafío <i>Campylobacter</i>
1	Control -1 Pienso comercial	No
2	Control -2 Pienso comercial	Sí
3	0,22 g/L FeQ en agua + 0,22 g/kg FeQ en pienso	Sí
5	0,22 g/L FeQ en agua	Sí
6	0,22 g/kg FeQ en piensos	Sí
7	0,022 g/L FeQ en agua	Sí
8	0,02 g/L FeTyr en agua	Sí

Las aves fueron alimentadas con un programa comercial de alimentación en tres fases utilizando alimentos de iniciador, cultivador y finalizador con formulaciones mostradas en la Tabla 2. Todas las dietas contenían coccidiostáticos (MAXIBAN® al 0,0625% en las dietas de las fases inicial y final y MONTEBAN® al 0,06% en la fase final). Se añadieron xilanasa (RONOZYME® WX a 200 gramos por tonelada) y fitasa (RONOZYME® P a 150 gramos por tonelada) a todas las dietas.

Tabla 2: Formulación de piensos basales para dietas de iniciador, cultivador y finalizador

Materia prima	INICIADOR %	CULTIVADOR %	FINALIZADOR %
Cebada	10,5	8,4	7,2
Trigo	50,0	55,0	60,0
Soja Ext Hipro	26,0	23,0	19,0
Soja entera Cherwell	5,0	5,0	5,0
L Lisina HCl	0,40	0,30	0,30
DL-metionina	0,40	0,35	0,30
L-treonina	0,15	0,15	0,15
Aceite de soja	4,0	4,50	4,75
Piedra caliza	1,25	1,25	1,25
Fosfato MonoCal	1,50	1,25	1,25
Sal	0,25	0,25	0,25
Bicarbonato sódico	0,15	0,15	0,15
Premezcla para pollos de engorde	0,40	0,40	0,40
Nutrientes	Análisis	Análisis	Análisis
Grasa (extracto etéreo)	6,34	6,85	7,11
Proteína	21,85	20,64	19,14
Fibra	3,08	3,02	2,97
Fresno	6,01	5,68	5,50
ME-P	12,78	13,04	13,22
Lisina total	1,45	1,28	1,17
Lisina disponible	1,35	1,19	1,09
Metionina	0,69	0,62	0,55
Metionina y cisteína totales	1,03	0,95	0,85
Treonina	0,91	0,86	0,79
Triptófano	0,25	0,23	0,21
Calcio	0,95	0,91	0,89
Fósforo	0,72	0,66	0,65
Fósforo disponible	0,48	0,42	0,42

Materia prima	INICIADOR %	CULTIVADOR %	FINALIZADOR %
Sal	0,30	0,30	0,30
Sodio	0,17	0,17	0,17
Vit A	13,20	13,5	13,50
Vit D3	5,0	5,0	5,00
Vit E	100	100	100

El programa de alimentación se muestra en la Tabla 3. Las aves se criaron en corrales de suelo hasta el día 42 y se alimentaron con pienso de iniciador, de cultivador y finalizador entre el día 0 y el 11, entre el 11 y el 24 y entre el 24 y el 42, respectivamente. Todas las aves se pesaron individualmente y se registraron los pesajes de alimento por corral en los días 0, 11, 21, 24 y 42.

Tabla 3. Programa de alimentación

Fase de alimentación	Iniciador	Cultivador	finalizador
(días de edad)	0,11	11,24	24,42

Antes de desafiar a los pollos con cama sucia que contenía *Campylobacter* en el día 20, cada corral fue analizado para *Campylobacter* usando hisopos cloacales. Todos los corrales dieron negativo para *Campylobacter* antes de la prueba. A los 20 días, se analizó la yacija contaminada naturalmente con *Campylobacter* para confirmar la presencia de *Campylobacter* y, a continuación, se añadió (aproximadamente 2 kg/corral) a la yacija en todos los corrales excepto en los corrales del grupo de tratamiento 1 (el control negativo). A los 28 días, se tomaron muestras de la yacija del corral para confirmar la presencia o ausencia de *Campylobacter*. En los días 41 y 42, se tomaron muestras de materia fecal de 3 aves por corral (12 aves por grupo de tratamiento) y se analizaron para el recuento de *Campylobacter*. En el día 42, se tomaron muestras de digesta, heces y contenido cecal de todas las aves y se agruparon por corral. También se tomaron dos aves por corral de los grupos de tratamiento 1-3, se les practicó la eutanasia y se tomaron muestras de sangre. Se analizaron las muestras para determinar la composición química de la sangre, incluidos los análisis de fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa, lactato deshidrogenasa, proteínas totales, albúmina, globulina, amilasa y glucosa.

Con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se utilizaron medidas de bioseguridad estándar de la industria, incluyendo: desinfección de botas, cambio de chanclos y guantes entre corrales/tratamientos, entrar en los corrales negativos para *Campylobacter* antes de entrar en los corrales positivos para *Campylobacter* y dejar los corrales adyacentes vacíos. Se registraron la salud diaria, los sacrificios y la mortalidad. Todos los pesos de las aves se registraron a los 0, 11, 21, 24, 33 y 42 días. Se obtuvieron las ganancias de peso, la ingesta de alimento y el índice de conversión alimenticia (ICA) para cada período de alimentación.

El efecto de los grupos de tratamiento comparado con el grupo de control negativo (grupo de tratamiento 1) y el grupo de control positivo (grupo de tratamiento 2) se muestra en las Tablas 5-12 para los periodos 0-11 días, 11-20 días, 20-25 días, 11-25 días, 25-42 días, 20-42 días, 0-20 días y 0-42 días.

Resultados

La Figura 1 muestra el peso corporal promedio en el día 42 para todos los grupos de tratamiento, y una comparación con un control comercial etiquetado "Target". La figura muestra que el grupo de tratamiento 1 (el control negativo etiquetado "CNC") alcanzó un peso corporal promedio (ABW) de 3,437 kg en el día 42 (superior al objetivo comercial de 2,979 kg). El control positivo (etiquetado "CC"), que fue desafiado con yacija sucia que contenía *Campylobacter* en el día 20, en cambio, sólo alcanzó un PBA de 3,186 kg en el día 42, lo que fue significativamente inferior al control negativo (grupo de tratamiento 1). Este resultado demuestra que el desafío con yacija sucia contaminada con *Campylobacter* provocó una reducción del crecimiento del pollo de una media de 251 gramos. Sin embargo, cuando los pollos fueron desafiados con yacija sucia que contenía *Campylobacter* pero tratados con FeQ o FeTyr en los grupos de tratamiento 3, 5, 6, 7 y 8, todos los grupos de tratamiento obtuvieron mejores resultados que el control positivo, lo que demuestra que el tratamiento con FeQ y FeTyr tuvo un efecto positivo sobre el crecimiento. De hecho, la FeQ en el pienso a 0,22 g/kg (grupo de tratamiento 6) produjo pollos con una PBA de 3,464 kg, superior a la PBA del control

negativo de 3,437 kg, a pesar de que el grupo de tratamiento 6 había sido desafiado con yacija sucia que contenía *Campylobacter*.

La Figura 2 muestra la tasa de conversión alimenticia ajustada a la mortalidad (MFCR) en el día 42 para todos los grupos de tratamiento, y una comparación con un control comercial etiquetado como "Objetivo". (Un número MFCR más bajo es un mejor resultado) La figura muestra que el grupo de tratamiento 1 (el control negativo etiquetado como "CNC") tuvo un MFCR de 1,563, inferior al objetivo comercial de 1,703. El control positivo, etiquetado como "CC", que fue desafiado con la yacija sucia que contenía *Campylobacter* en el día 20, tuvo un MFCR significativamente mayor de 1,679 que el control negativo. Así pues, el desafío con yacija sucia infectada con *Campylobacter* dio lugar a una mayor MFCR. Sin embargo, cuando los pollos fueron desafiados con yacija sucia infectada con *Campylobacter* pero tratados con FeQ o FeTyr en los grupos de tratamiento 3, 5, 6, 7 y 8, todos los grupos de tratamiento obtuvieron mejores resultados que el control positivo, lo que demuestra que el tratamiento con FeQ y FeTyr tuvo un efecto positivo sobre el MFCR (es decir, disminuyó el MFCR numérico). Los resultados muestran que los grupos de tratamiento 3, 5, 6, 7 y 8 presentaron valores de MFCR de 1,595, 1,560, 1,563, 1,612 y 1,577, respectivamente. Además, los grupos de tratamiento 5 y 6 funcionaron tan bien como el control negativo incluso cuando se les sometió a la prueba de la yacija sucia que contenía *Campylobacter*.

La Figura 3 muestra el número de unidades formadoras de colonias de *Campylobacter* por gramo (ufc/g) de excrementos de aves en el día 42 para los grupos de tratamiento 1-3 y 6-8. (Un número más bajo es un mejor resultado) Los resultados muestran que los grupos de tratamiento 3 y 6-8 obtuvieron mejores resultados que el control positivo (grupo de tratamiento 2), lo que demuestra que FeQ y FeTyr tuvieron un efecto positivo en la reducción de la infección por *Campylobacter* de las aves de corral. En particular, los pollos tratados con FeTyr, FeQ en el pienso y FeQ en el agua presentaron unidades formadoras de colonias de *Campylobacter* por gramo de excrementos similares o inferiores a las del grupo de control negativo (grupo de tratamiento 1). La detección de bajos niveles de *Campylobacter* en los controles negativos demuestra lo altamente contagiosa que es la bacteria, y es probable que sea un indicio de que un pequeño número de aves del grupo de control negativo se infectaron a pesar de no haber sido desafiadas experimentalmente con yacija sucia. Los resultados de la Fig. 19 para la baja concentración de FeQ en agua (0,022 g/L; grupo de tratamiento 7) parecen mostrar un efecto menor que los otros grupos de tratamiento, aunque esta diferencia se consideró más probable debido a un error experimental, por ejemplo, tras la contaminación cruzada de las muestras. Como se expone más adelante, los resultados obtenidos en otro experimento, como se muestra en la Fig. 20, confirman que el grupo de tratamiento 7 también proporcionó el efecto altamente beneficioso.

La Figura 4 muestra el número promedio de unidades formadoras de colonias de *Campylobacter* por gramo (ufc/g) de muestras de ciego en el día 42 para los grupos de tratamiento 1-3 y 5-8. Los resultados muestran que todos los grupos de tratamiento (3 y 5-8) obtuvieron mejores resultados que el control positivo (grupo de tratamiento 2), lo que demuestra que FeQ y FeTyr tuvieron un efecto positivo en la reducción de la infección por *Campylobacter* de las aves de corral.

El efecto de los tratamientos sobre la viabilidad global y el factor europeo de producción y eficacia (EPEF) se muestra en la Tabla 4. $EPEF = [(Viabilidad \times \text{Peso vivo en kg al final del ensayo} / \text{Edad en días} \times \text{FCR comercial}) \times 100]$.

El efecto del tratamiento FeQ en el rendimiento del crecimiento en ausencia de desafío *Campylobacter* durante la fase de arranque (0-11 días) y el período de 0-20 días se muestra en la Tabla 13. Dado que los controles negativo y positivo (grupos de tratamiento 1 y 2) son idénticos antes de la provocación con la yacija sucia en el día 20, estos grupos pueden agruparse para compararlos con los grupos de tratamiento 3, 5, 6 y 7 a fin de ver si la FeQ tuvo un efecto sobre el crecimiento en ausencia de una provocación con yacija sucia contaminada con *Campylobacter* durante los primeros 20 días de crecimiento. Los resultados demuestran que el FeQ favorece el crecimiento de los pollos incluso en ausencia de un desafío procedente de yacija sucia contaminada con *Campylobacter*. En el día 20, el peso corporal promedio (ABW) para los grupos de control (grupos de tratamiento 1 y 2) es de 0,927 kg frente a 0,963 kg para los grupos de tratamiento 3, 5, 6 y 7 que recibieron FeQ. Esta mejora en el peso corporal también se refleja en un MFCR significativamente mejor para las aves tratadas con FeQ. La Tabla 10 muestra que el MFCR para las aves tratadas en los grupos 3, 5, 6 y 7 es de 1,2996 frente a 1,3374 para los grupos de control (grupos de tratamiento 1 y 2). En particular, el valor P es inferior a 0,05.

El mismo efecto positivo del tratamiento con FeTyr sobre el rendimiento del crecimiento en ausencia de desafío de *Campylobacter* también es evidente en la Tabla 10. El AWG durante los primeros 20 días de producción para el pollo tratado con FeTyr (grupo de tratamiento 8) es de 0,895 kg en comparación con 0,884 y 0,889 kg para los grupos de tratamiento 1 y 2 (controles negativo y positivo). Además, el MFCR durante los primeros 20 días de producción para los pollos tratados con FeTyr (grupo de tratamiento 8) es de 1,311 frente a 1,32 y 1,355 para los grupos de tratamiento 1 y 2, respectivamente. (Un valor MFCR más bajo es una mejora)

Los resultados de este estudio demuestran que tanto FeQ como FeTyr promueven el crecimiento y disminuyen el índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad (MFCR) en ausencia o presencia de yacija sucia contaminada con *Campylobacter*.

Tabla 4. Efecto de los tratamientos en el rendimiento del crecimiento durante la fase de arranque (días 0-11)

Tratamiento	ABW		AFD	AWG	MFCR
	Día 0	Día 11		Días 0-11	
1	0,040	0,331	0,348	0,291	1,239:
2	0,040	0,337	0,359	0,297	1,228:
3	0,040	0,346	0,356	0,306	1,181:
5	0,040	0,334	0,352	0,294	1,210:
6	0,041	0,351	0,360	0,310	1,168:
7	0,040	0,325	0,348	0,285	1,236:
8	0,040	0,329	0,353	0,289	1,229:
Valor P	0,136	0,418	0,979	0,463	0,005
SED	0,000	0,013	0,016	0,013	0,018
Valor P para el contraste					
1 vs 2	0,512	0,667	0,519	0,682	0,584
1vs 2a 8.	0,666	0,573	0,603	0,583	0,045
2 vs 3567	0,632	0,844	0,723	0,834	0,054
5 vs 6	0,099	0,213	0,627	0,233	0,033
5 vs 7	0,141	0,466	0,804	0,494	0,170
2 vs 8	0,645	0,538	0,709	0,549	0,982
^{a-b} dentro de una columna refleja las diferencias entre tratamientos cuando P< 0,05; SED = errores estándar de diferencia de medias; ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = consumo promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad; FCR = índice de conversión alimenticia - comercial.					

Tabla 5. Efecto de los tratamientos en el rendimiento del crecimiento durante la fase de cultivador (días 11-20)

Tratamiento	ABW	AFD	AWG	MFCR
	Día 20		Días 11- 20.	
1	0,924	0,799	0,593	1,362
2	0,929	0,838	0,592	1,421
3	0,972	0,857	0,625	1,375
5	0,943	0,821	0,609	1,348
6	0,991	0,841	0,640	1,343

Tratamiento	ABW	AFD	AWG	MFCR
	Día 20		Días 11- 20.	
7	0,947	0,829	0,622	1,333
8	0,935	0,809	0,606	1,351
Valor P	0,358	0,311	0,279	0,279
SED	0,032	0,025	0,021	0,036
Valor P para el contraste				
1 vs 2	0,875	0,133	0,977	0,115
1 vs 2 a 8.	0,248	0,094	0,175	0,987
2 vs 3567	0,189	0,961	0,075	0,020
5 vs 6	0,145	0,427	0,160	0,884
5 vs 7	0,913	0,737	0,546	0,673
2 vs 8	0,850	0,253	0,516	0,065
SED = errores estándar de la diferencia de medias; ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = ingesta promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = FCR ajustada por mortalidad; FCR = FCR comercial.				

Tabla 6. Efecto de los tratamientos sobre el rendimiento en crecimiento durante el periodo días 20-25.

Tratamiento	ABW	AFD	AWG	MFCR
	Día 25		Días 20-25.	
1	1,366	0,662	0,442	1,500
2	1,371	0,652	0,442	1,550
3	1,424	0,667	0,453	1,477
5	1,384	0,658	0,441	1,495
6	1,426	0,685	0,434	1,599
7	1,388	0,661	0,441	1,513
8	1,377	0,662	0,442	1,499
Valor P	0,723	0,916	0,999	0,882
SED	0,044	0,026	0,030	0,096
Valor P para el contraste				
1 vs 2	0,912	0,685	0,998	0,604

Tratamiento	ABW	AFD	AWG	MFCR
	Día 25	Días 20-25.		
1 vs 2 a 8.	0,403	0,932	0,996	0,759
2 vs 3567	0,339	0,444	0,990	0,707
5 vs 6	0,361	0,311	0,826	0,294
5 vs 7	0,930	0,902	0,988	0,854
2 vs 8	0,892	0,693	0,999	0,604

SED = errores estándar de la diferencia de medias; ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = ingesta promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = FCR ajustada por mortalidad; FCR = FCR comercial.

Tabla 7. Efecto de los tratamientos en el rendimiento global del crecimiento durante la fase de cultivador (días 11-25)

Tratamiento	AFD	AWG	MFCR
	Días 11-25.		
1	1,462	1,035	1,421
2	1,490	1,034	1,457
3	1,524	1,078	1,417
5	1,479	1,050	1,409
6	1,526	1,075	1,440
7	1,490	1,064	1,406
8	1,471	1,048	1,414
Valor P	0,660	0,804	0,598
SED	0,042	0,036	0,030
Valor P para el contraste			
1 vs2	0,516	0,984	0,241
1 vs 2 a 8.	0,293	0,406	0,891
2, vs 3567	0,657	0,267	0,118
5 vs6	0,280	0,498	0,300
5 vs 7	0,787	0,707	0,925
2 vs 8	0,664	0,695	0,165

Tratamiento	AFD	AWG	MFCR
Días 11-25.			
SED = errores estándar de la diferencia de medias; ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = ingesta promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = FCR ajustada a la mortalidad.			

Tabla 8. Efecto de los tratamientos en el rendimiento global del crecimiento durante la fase de finalizador (días 25-42)

Tratamiento	ABW	AFD	AWG	MFCR
	Día 42	Días 25-42.		
1	3,437	3,479	2,070:	1,688
2	3,186	3,480	1,814:	1,889
3	3,342	3,387	1,918:	1,773
5	3,407	3,357	2,023:	1,706
6	3,464	3,315	2,039:	1,704
7	3,304	3,362	1,916:	1,793
8	3,341	3,434	1,964:	1,716
Valor P	0,027	0,56	0,009	0,211
SED	0,075	0,099	0,062	0,081
Valor P para el contraste				
1 vs 2	0,004	0,997	<.001	0,022
1 vs 2 a 8.	0,110	0,247	0,016	0,233
2 vs 3567	0,004	0,129	0,004	0,035
5 vs 6	0,455	0,680	0,800	0,988
5 vs 7	0,187	0,960	0,101	0,294
2 vs 8	0,053	0,649	0,027	0,046
^{a-b} dentro de una columna refleja diferencias entre tratamientos cuando P < 0,05; SED = errores estándar de diferencia de medias; ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = ingesta promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = FCR ajustada por mortalidad; FCR = FCR comercial.				

Tabla 9. Efecto de los tratamientos en el rendimiento del crecimiento durante el período experimental del día 20 al 42 (después de que las aves fueran desafiadas)

Tratamiento	AFD	AWG	MFCR
Días 20 -42.			
1	4,142	2,512:	1,653
2	4,131	2,256:	1,820
3	4,054	2,370:	1,713
5	4,015	2,464:	1,665
6	4,001	2,473:	1,678
7	4,023	2,357:	1,739
8	4,096	2,406:	1,676
Valor P	0,767	0,025	0,344
SED	0,110	0,068	0,075
Valor P para el contraste			
1 vs 2	0,926	0,001	0,038
1 vs 2 a 8.	0,306	0,028	0,290
2 vs 3567	0,229	0,008	0,055
5 vs 6	0,898	0,894	0,856
5 vs 7	0,941	0,138	0,331
2 vs 8	0,752	0,042	0,070

^{a-b} dentro de una columna refleja diferencias entre tratamientos cuando $P < 0,05$; SED = errores estándar de diferencia de medias; ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = ingesta promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = mortalidad ajustada.

Tabla 10. Efecto global de los tratamientos sobre el rendimiento del crecimiento durante el periodo experimental del día 0-20 (antes de que las aves fueran desafiadas).

Tratamiento	AFD	AWG	MFCR
Días 0-20.			
1	1,147	0,884	1,320
2	1,196	0,889	1,355
3	1,213	0,931	1,310
5	1,173	0,903	1,303
6	1,201	0,951	1,284
7	1,178	0,907	1,302

Tratamiento	AFD	AWG	MFCR
Días 0-20.			
8	1,161	0,895	1,311
Valor P	0,623	0,368	0,225
SED	0,038	0,032	0,025
Valor P para el contraste			
1 vs 2	0,215	0,881	0,181
1 vs 2 a 8.	0,191	0,251	0,627
2 vs 3567	0,860	0,188	0,012
5 vs 6	0,476	0,150	0,469
5 vs 7	0,907	0,899	0,978
2 vs 8	0,371	0,846	0,094
SED = errores estándar de diferencia de medias; ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = ingesta promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = mortalidad ajustada.			

Tabla 11. Efecto global de los grupos de tratamiento sobre el rendimiento del crecimiento (día 0-42)

Tratamiento	AFD	AWG	MFCR
Días 0 - 42.			
1	5,289	3,397:	1,563
2	5,328	3,145:	1,679
3	5,267	3,302:	1,595
5	5,188	3,367:	1,560
6	5,201	3,423:	1,563
7	5,201	3,265:	1,612
8	5,258	3,301:	1,577
Valor P	0,920	0,028	0,193
SED	0,132	0,075	0,047
Valor P para el contraste			
1 vs 2	0,773	0,004	0,024
1 vs 2 a 8.	0,633	0,111	0,352

Tratamiento	AFD	AWG	MFCR
Días 0 - 42.			
2 vs 3567	0,29	0,004	0,018
5 vs 6	0,920	0,461	0,954
5 vs 7	0,924	0,190	0,284
2 vs 8	0,601	0,053	0,043
^{a-b} dentro de una columna refleja diferencias entre tratamientos cuando $P < 0,05$; SED = errores estándar de diferencia de medias; ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = ingesta promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = mortalidad ajustada.			

Tabla 12. Efecto de los tratamientos sobre la viabilidad global y el factor europeo de producción y eficacia (EPEF)

Tratamiento	EPEF	
	Día 20	Día 42
1	318,3	282,8
2	334,7	250,7
3	350,4	262,9
5	352,0	278,3
6	364,8	265,0
7	354,5	276,2
8	336,4	296,0
Valor P	0,547	0,842
SED	23,83	31,68
Valor P para el contraste		
1 vs 2	0,500	0,323
1 vs 2 a 8.	0,111	0,645
2 vs 3567	0,285	0,437
5 vs 6	0,599	0,680
5 vs 7	0,919	0,949
2 vs 8	0,945	0,170

Tabla 13. Efecto de los tratamientos sobre el rendimiento del crecimiento en ausencia de *Campylobacter* durante la fase de arranque (0-11 días) y el período 0-20 días.

Tratamiento	ABW Día 11	ABW Día 20	AFD 0-20 días	AWG 0-20 días	MFCR 0-20
Grupos 1 y 2	0,334	0,927	1,172	0,887	1,3374
FeQ (Grupos 3, 5, 6, 7)	0,339	0,963	1,191	0,923	1,2996
Valor P	0,584	0,079	0,432	0,078	0,029
SED	0,009	0,020	0,024	0,020	0,016

ABW = peso corporal promedio (kg); AFD = ingesta promedio de alimento (kg); AWG = ganancia promedio de peso (kg); MFCR = índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento no terapéutico para mejorar el crecimiento de un animal seleccionado entre un mamífero no humano o un ave, comprendiendo el procedimiento hacer que el animal ingiera o absorba una cantidad eficaz de uno o más compuestos,
5 en el que el uno o más compuestos son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro seleccionados entre ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, y en el que la mejora del crecimiento del animal incluye la mejora de una o más características seleccionadas del grupo que consiste en mejorar el peso corporal o (en el caso de un grupo de animales) el peso corporal promedio (ABW), la ingesta de alimento o (en el caso de un grupo de animales) la ingesta promedio de alimento (AFD), la ganancia de peso o (en el caso de un grupo de animales) la ganancia promedio de peso (AWG), y/o el índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad (MFCR).
10
2. El uso no terapéutico de uno o más compuestos,
en el que el uno o más compuestos son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro del ácido cítrico seleccionado, o una sal y/o hidrato del mismo,
15 para potenciar el crecimiento de un animal seleccionado entre mamíferos no humanos o aves, haciendo que el animal ingiera o absorba una cantidad eficaz del uno o más compuestos, en el que la mejora del crecimiento del animal incluye la mejora de una o más características seleccionadas del grupo que consiste en mejorar el peso corporal o (en el caso de un grupo de animales) el peso corporal promedio (ABW), la ingesta de alimento o (en el caso de un grupo de animales) la ingesta promedio de alimento (AFD), la ganancia de peso o (en el caso de un grupo de animales) la ganancia promedio de peso (AWG), y/o el índice de conversión alimenticia ajustado a la mortalidad (MFCR).
20
3. El procedimiento de la reivindicación 1, o el uso de la reivindicación 2, en el que el complejo Fe III es citrato férrico.
4. El procedimiento de la reivindicación 1 o 3, o el uso de la reivindicación 2 o 3, en el que el uno o más compuestos se presentan al animal a través de una o más vías seleccionadas del grupo que consiste en un alimento para animales, un suplemento alimenticio para animales y en agua.
25
5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el animal se selecciona del grupo que consiste en:
30 (a) aves de corral;
(b) aves de corral seleccionadas entre pollos, pavos o patos;
(c) ganado; o
(d) ganado seleccionado entre vacuno, ovino, caprino o porcino.
6. El procedimiento, o uso, según la reivindicación 5, en el que el animal es:
35 (a) un pollo;
(b) un pollo de tipo cárnico;
(c) un pollo de engorde de tipo cárnico;
(d) una gallina ponedora;
(e) una gallina ponedora que sea una pollita o una hembra de ave; o
(f) un pollo reproductor.
7. El procedimiento, o uso, según la reivindicación 5, en el que cuando el animal es un ave de corral, entonces el uno o más compuestos se utilizan para complementar un alimento completo para aves de corral.
40
8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 7, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el procedimiento o uso comprende además la etapa de criar al animal para permitir un crecimiento mejorado.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, o el uso de la reivindicación 8, en el que el procedimiento o uso comprende además la etapa de recolectar un producto del animal no humano criado con crecimiento mejorado.
45
10. El procedimiento de la reivindicación 9, o el uso de la reivindicación 9, en el que:
50 (a) el producto recolectado es un subproducto del animal no humano,
(b) el producto recolectado es un subproducto del animal no humano seleccionado entre leche, huevos o lana; o
(c) el producto recolectado es el cuerpo o parte del cuerpo del animal no humano, y el proceso de recolección incluye la etapa de sacrificio del animal no humano;
(d) el producto recolectado es el cuerpo o parte del cuerpo del animal no humano y el proceso de recolección incluye la etapa de sacrificio del animal no humano y la preparación de:

- (i) un cadáver animal o una parte del mismo como producto; o
- (ii) una canal de animal o parte de ella como producto cárnico.

11. El procedimiento, o uso, según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el animal es un pollo.

5 12. El procedimiento, o uso, según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el animal se selecciona entre:

- (a) un pollo de tipo cárnico,
- (b) un pollo de engorde de tipo cárnico,
- (c) una gallina ponedora;
- (d) una pollita ponedora, o
- 10 (e) una hembra de ave ponedora.

13. El procedimiento, o uso, según la reivindicación 12, en el que el animal es un pollo de engorde y el procedimiento o uso comprende la etapa de sacrificar al animal antes de la edad de 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 o 20 días.

15 14. El procedimiento, o uso, según la reivindicación 13, en el que el pollo de engorde ha alcanzado un peso corporal objetivo en el momento del sacrificio.

15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 14, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en el que:

- (a) el animal a tratar no está infectado ni colonizado desfavorablemente por bacterias u otros microorganismos y/o, en cualquier caso, está sano; y/o
- 20 (b) el procedimiento o uso incluye el eventual sacrificio del animal no humano.

16. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 13, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en el que el procedimiento o uso comprende el eventual sacrificio del animal no humano, y la preparación de un cadáver animal o parte del mismo como producto.

25 17. El procedimiento de la reivindicación 16, o el uso de la reivindicación 16, en el que el producto es un producto cárnico.

18. Un alimento para animales adecuado para su uso en el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 17, o para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17, en el que el alimento para animales comprende, o se complementa con, uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro, en el que el uno o más complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro se seleccionan del grupo que consiste en ácido cítrico, o una sal y/o hidrato del mismo, y en el que el alimento para animales comprende, o se complementa con, el uno o más compuestos en una cantidad de 0,001 a 20 g de uno o más compuestos por kg de pienso.

35 19. El alimento para animales de la reivindicación 18, el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 17, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17, en el que el uno o más complejos de Fe III se proporcionan en un alimento para animales, y:

- (a) el pienso es un pienso para pollos;
- (b) el pienso es un pienso para pollos seleccionado entre una dieta de iniciador, una dieta de cultivador y una dieta de finalizador;
- (c) el pienso es un pienso para pollos como los definidos en a) o b) y el pollo se selecciona del grupo que consiste un pollo de tipo cárnico, un pollo de engorde tipo cárnico, una gallina ponedora, una gallina ponedora seleccionada entre una pollita o una hembra de ave, y un pollo reproductor;
- (d) el pienso es un pienso para aves de corral o un pienso para pavos o patos;
- (e) en el que, cuando el pienso es un pienso completo para aves de corral, el pienso completo para aves de corral se complementa con el uno o más compuestos;
- 40 (f) el pienso es un alimento para el ganado;
- (g) el pienso es un alimento para ganado vacuno, ovino, caprino o porcino;
- (h) el pienso se para animales domésticos;
- (i) el pienso es un alimento para gatos o perros; o
- 45 (j) el pienso es un pienso para caballos.

50 20. Uso de un suministro de agua potable para animales en el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 17, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17, en el que el agua potable comprende, o se complementa con, uno o más compuestos que son complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro, en el que el uno o más complejos de Fe III que comprenden ligandos unidos al centro de hierro se seleccionan de ácido cítrico o una sal y/o hidrato del mismo, y en el que el agua potable comprende, o se

complementa con, el uno o más compuestos en una cantidad de 0,001 a 20 g del uno o más compuestos por L de agua.

Fig. 1:

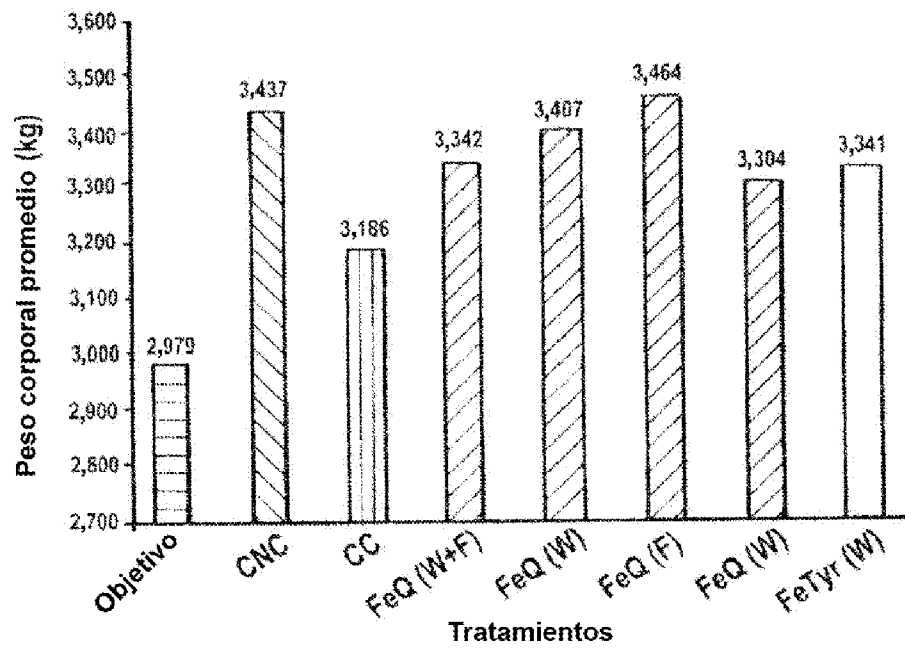


Fig. 2:

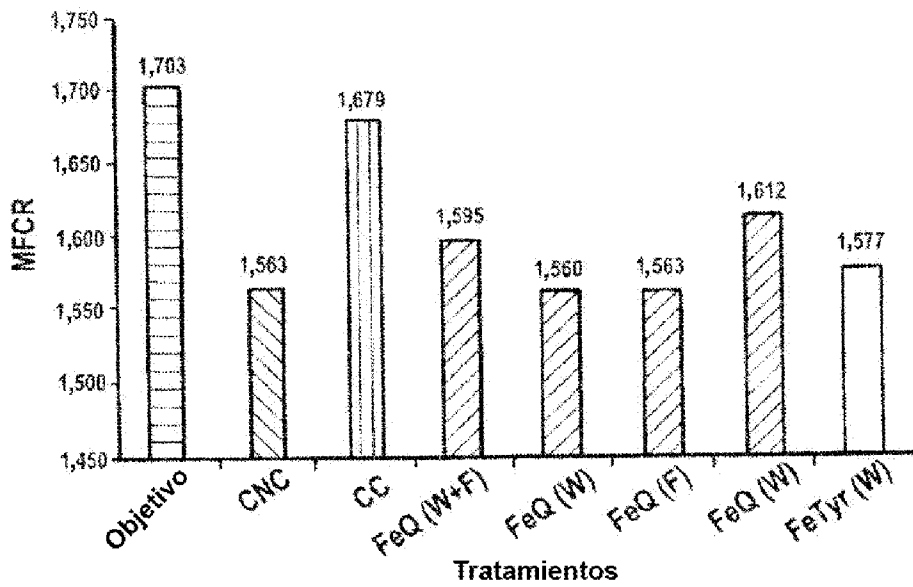


Fig. 3:

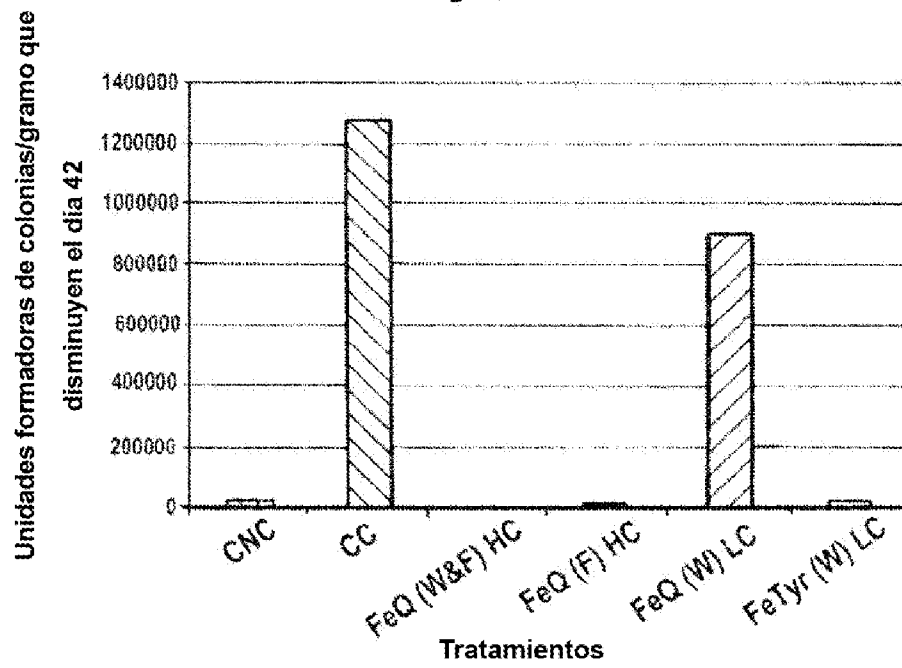


Fig. 4:

