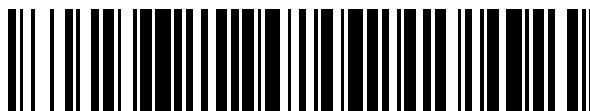


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 193**

51 Int. Cl.:
A61K 33/04 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 33/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05799797 .5**
96 Fecha de presentación: **07.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1796692**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Elementos traza**

30 Prioridad:
09.09.2004 ZA 200407201

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2012

73 Titular/es:
WARBURTON TECHNOLOGY LIMITED
36 FITZWILLIAM SQUARE
DUBLIN, 2, IE

72 Inventor/es:
LAURIE, Robert Naylor y
SMITH, William Alfred

74 Agente/Representante:
Toro Gordillo, Francisco Javier

ES 2 383 193 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

Elementos traza

5 La presente invención se refiere a un método de preparación de una solución de elemento traza inyectable.

En la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la expresión EDTA se refiere al ácido etilendiaminotetraacético ($C_{10}-H_{16}O_8N_2$ o $(HO_2CH_2C)_2NCH_2CH_2N-(CH_2CO_2H)_2$).

10 El documento US 4.335.116 desvela la preparación de composiciones terapéuticas que contienen minerales que contienen complejos de EDTA de elementos traza. En el proceso de preparación (ejemplo 1) se preparan por separado soluciones individuales de elemento traza/EDTA preparadas por adelantado, y se deja que reposen durante algún tiempo antes de mezclarlas juntas para obtener la solución de elemento traza deseada.

15 El documento WO 02/17933 A1 (Ejemplo 6) desvela un método de preparación de una solución de elemento traza que comprende selenio, cinc y manganeso, y que tiene en total más de 60 mg/ml de metales. Esta solución de elemento traza se produce en un solo proceso continuo por combinación de complejos de EDTA con una solución de selenito sódico. El proceso comienza con la preparación del complejo de EDTA de Zn añadiendo EDTA, hidróxido sódico y ZnO. En una siguiente etapa se añade el carbonato de manganeso o hidróxido de manganeso en forma de
20 polvo.

El carbonato de manganeso e hidróxido de manganeso son susceptibles de descomposición y oxidación durante el almacenamiento, de manera que su contenido de manganeso varía con el tiempo. Usar dicho compuesto de manganeso almacenado requiere un esfuerzo adicional para preparar una solución de elemento traza con un
25 contenido de manganeso preciso.

El objeto de la invención es proporcionar un método sencillo y que ahorre tiempo y costes de preparación de una solución de elemento traza inyectable con una concentración de metal total de al menos 60 mg/ml y con un
30 contenido definido con precisión de manganeso.

De acuerdo con la invención, este objeto se resuelve por un método de preparación de una solución de elemento traza inyectable que comprende al menos un metal seleccionado entre el grupo que comprende selenio, cobre, cinc, manganeso y cromo, incluyendo dicho método las etapas de:

35 (a) preparar una mezcla de $MnCO_3$ en un recipiente mezclando $MnSO_4$ y Na_2CO_3 ;

(b1) añadir al recipiente una solución de EDTA seleccionada entre el grupo que comprende una solución de EDTA potásico y una solución de EDTA sódico y

40 (b2) añadir posteriormente al menos un compuesto metálico seleccionado entre el grupo que comprende ZnO , $CuCO_3$, $MnSO_4$ y $FeCl_3$;

(c) añadir Na_2SeO_3 al recipiente para obtener la solución de elemento traza; y

45 (d) añadir al menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende una vitamina, una vacuna, un estimulador de crecimiento del grupo que incluye zeranól, estradiol, testosterona, progesterona y acetato de trenbolona, un antihelmíntico del grupo que incluye lactonas macrocíclicas, leramizoles, benzimidazoles y/o salicilanilidas, dextrano de hierro y un antibiótico;

50 (e) en el que la concentración del metal es al menos 60 mg/ml.

Un método del tipo anterior (sin embargo, sin la característica d) es el asunto de la Solicitud Internacional previa PCT/IB2005/051410 (fecha de prioridad 3 de mayo de 2004, publicada el 10 de noviembre de 2005 como WO
55 2005/105117 A1).

Como en la primera etapa a) del método de acuerdo con la invención se prepara una mezcla de $MnCO_3$ mezclando $MnSO_4$ y Na_2CO_3 se obtiene un contenido definido con precisión de manganeso, proporcionando un método sencillo y que ahorra tiempo y costes, que da como resultado una solución de elemento traza inyectable que tiene la
60 concentración de metal total requerida de al menos 60 mg/ml y que contiene al menos un componente añadido en la etapa d) (vitamina etc.).

El método de acuerdo con la invención puede incluir la etapa de añadir $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ a la solución de elemento traza. En este caso, una mezcla EDTA/NaOH puede añadirse antes de la adición del $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ a la solución de elemento
65 traza.

El pH de la solución de elemento traza puede ajustarse de 6,7 a 7,0. Este ajuste puede realizarse añadiendo al

menos un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende NaOH y EDTA. La adición de este compuesto puede ocurrir gradualmente con pequeñas cantidades.

La solución de elemento traza puede estar diluida.

La temperatura de la mezcla de $MnCO_3$ es al menos 60 grados centígrados. Para este fin, puede añadirse agua que tiene una temperatura de al menos 70 grados centígrados a la mezcla de $MnCO_3$.

Antes de la adición del Na_2SeO_3 la solución de elemento traza puede enfriarse.

La vacuna incluye antígenos o una combinación de antígenos y adyuvantes. Las lactonas macrocíclicas (grupo antihelmínticos) incluyen doramectina, ivermectina, abamectina y moxidectina.

La invención se describirá ahora a modo de ejemplos del método de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 1

El Ejemplo 1 se refiere a un método para preparar una solución de elemento traza predominantemente para su uso para ganado y que incluye los elementos minerales selenio, cobre y cromo.

El método permite la preparación de 25 litros de la solución que contiene 40 mg de Zn, 10 mg de Mn, 5 mg de Se, 15 mg de Cu y 5 mg de Cr por ml.

A. Preparación de $MnCO_3$

En un recipiente/tambor adecuado, el lodo de $MnCO_3$ se prepara añadiendo juntas soluciones de 900 g de $MnSO_4$ y 1150 g de Na_2CO_3 . La mezcla resultante se decanta y se lava tres veces.

B. Proceso continuo discontinuo

Al lodo de $MnCO_3$ se le añade agua caliente (70 °C) hasta un volumen de al menos 15 litros. Es crítica la temperatura al comienzo del proceso discontinuo, que debería ser al menos 60 °C.

B.1 Preparación de MnEDTA

Se pesan 2000 g de EDTA y 500 g de NaOH; el EDTA y NaOH se mezclan; la mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, en pequeñas cantidades, para evitar una formación de espuma excesiva, hasta que la reacción se completa (dejando una solución de color rosa claro).

B.2 Preparación de ZnEDTA (2 etapas)

Etapa 1:

Se pesan 2600 g de EDTA, 690 g de NaOH y 700 g de ZnO, el EDTA y NaOH se mezclan y el ZnO se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor en pequeñas cantidades para evitar que llegue a ebullición, seguido de la adición del ZnO. Se deja que la reacción se complete (de nuevo dejando una solución rosa claro). La temperatura en esta fase podría alcanzar los 103 °C.

Etapa 2

Se pesan 2600 g de EDTA, 690 g de NaOH y 700 g de ZnO. El EDTA y NaOH se mezclan y el ZnO se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor en pequeñas cantidades para evitar que llegue a ebullición, donde después se añade el ZnO. Se deja que la reacción se complete (de nuevo dejando una solución rosa claro). La temperatura en esta fase podría alcanzar los 103 °C.

B.3 Preparación de CuEDTA

Se pesan 1760 g de EDTA, 462 g de NaOH y 693 g de $CuCO_3$ básico. El EDTA y NaOH se mezclan y el $CuCO_3$ se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, seguido de la adición cuidadosa del $CuCO_3$, para evitar una formación de espuma excesiva, y se deja que la reacción se complete (dejando una solución azul clara).

B.4 Se añaden 25 g de clorocresol y se agita hasta que se disuelve.

B.5 Se preparan 23 litros

B.6 La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente.

C. Fase Final

C.1 Se añaden 303 g de Na_2SeO_3 .

5 C.2 El pH se ajusta a 6,7 añadiendo NaOH (solución al 40%) o EDTA.

C.3 Se pesan 738 g de EDTA, 192 g de NaOH y 641 g de $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. El EDTA y NaOH se mezclan y se añaden al tambor. El $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ se añade, con lo que la reacción se ralentiza.

10 C.4 El volumen se lleva hasta 25 litros.

Al menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende una vitamina, una vacuna, un estimulador de crecimiento del grupo que incluye zeranól, estradiol, testosterona, progesterona y/o acetato de trenbolona, un antihelmíntico del grupo que incluye lactonas macrocíclicas, leramizoles, bencimidazoles y/o salicilanilidas, dextrano de hierro y un antibiótico, se añade a la solución y/o se mezcla como una base acuosa; esta adición o combinación puede realizarse en cualquier fase.

15

EJEMPLO 2

20 El Ejemplo 2 se refiere a un método para preparar una solución de elemento traza predominantemente para su uso para ovejas, e incluye los elementos minerales selenio y cobre.

El método permite la preparación de 100 litros de la solución que contiene 40 mg de Zn, 10 mg de Mn, 3 mg de Se y 10 mg de Cu por ml.

25

A. Preparación de MnCO_3

En un recipiente/tambor adecuado, el lodo de MnCO_3 se prepara añadiendo juntas soluciones de 3600 g de MnSO_4 y 4600 g de Na_2CO_3 . La mezcla se decanta y se lava tres veces.

30

B. Proceso continuo discontinuo

Al lodo de MnCO_3 , se le añade agua caliente (70 °C) hasta un volumen de al menos 60 litros. La temperatura al comienzo del proceso discontinuo es crítica, y debería ser al menos 60 °C.

35

B.1 Preparación de MnEDTA

Se pesan 8000 g de EDTA y 2000 g de NaOH. El EDTA y NaOH se mezclan. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, en pequeñas cantidades, para evitar una formación de espuma excesiva, hasta que la reacción se completa (dejando una solución de color rosa claro).

40

B.2 Preparación de ZnEDTA (2 etapas)

Etapas 1:

45

Se pesan 10400 g de EDTA, 2760 g de NaOH y 2800 g de ZnO. El EDTA y NaOH se mezclan y el ZnO se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, en pequeñas cantidades, para evitar que llegue a ebullición, seguido de la adición de ZnO. Se deja que la reacción se complete (dejando de nuevo una solución rosa claro). La temperatura en esta fase podría alcanzar los 103 °C.

50

Etapas 2

Se pesan 10400 g de EDTA, 2760 g de NaOH y 2800 g de ZnO. El EDTA y NaOH se mezclan y el ZnO se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, en pequeñas cantidades, para evitar que llegue a ebullición, seguido de la adición del ZnO. Se deja que la reacción se complete (de nuevo dejando una solución rosa claro). La temperatura en esta fase podría alcanzar los 103 °C.

55

B.3 Preparación de CuEDTA

Se pesan 4646 g de EDTA, 1220 g de NaOH y 1835 g de CuCO_3 básico. El EDTA y NaOH se mezclan y el CuCO_3 se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, seguido de adición cuidadosa del CuCO_3 , para evitar una formación de espuma excesiva, y se deja que la reacción se complete (dejando una solución de color azul claro).

60

65 B.4 Se añaden 100 g de clorocresol y la mezcla se agita hasta que se disuelve.

B.5 El volumen se lleva hasta 96 litros

B.6 La mezcla se enfría a temperatura ambiente.

5 C. Fase Final

C.1 Se añaden 728 g de Na_2SeO_3 .

10 C.2 El pH se ajusta a 6,7 añadiendo NaOH (solución al 40%) o EDTA.

C.3 El volumen se lleva hasta 100 litros.

15 Al menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende una vitamina, una vacuna, un estimulador de crecimiento del grupo que incluye zeranól, estradiol, testosterona, progesterona y/o acetato de trenbolona, un antihelmíntico del grupo que incluye lactonas macrocíclicas, leramizoles, bencimidazoles y/o salicilanilidas, dextrano de hierro y un antibiótico, se añade a la solución y/o se mezcla como una base acuosa; esta adición o combinación puede realizarse en cualquier fase.

20 EJEMPLO 3

El Ejemplo 3 se refiere a un método para preparar una solución de elemento traza predominantemente para su uso para ganado, e incluye los elementos minerales selenio y cobre.

25 El método permite la preparación de 100 litros de la solución que contiene 40 mg de Zn, 10 mg de Mn, 5 mg de Se y 15 mg de Cu por ml.

A. Preparación de MnCO_3

30 En un recipiente/tambor adecuado, el lodo de MnCO_3 se prepara añadiendo juntas soluciones de 3600 g de MnSO_4 y 4600 g de Na_2CO_3 . La mezcla se decanta y se lava tres veces.

B. Proceso continuo discontinuo

35 Al lodo de MnCO_3 , se le añade agua caliente (70 °C) hasta un volumen de al menos 60 litros. La temperatura al comienzo del proceso discontinuo es crítica, y debería ser al menos 60 °C.

B.1 Preparación de MnEDTA

40 Se pesan 7840 g de EDTA y 1960 g de NaOH. Se pesan el EDTA y el NaOH. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, en pequeñas cantidades, para evitar la formación de espuma excesiva, hasta que la reacción se completa (dejando una solución de color rosa claro).

B.2 Preparación de ZnEDTA (2 etapas)

45 *Etapa 1:*

50 Se pesan 10400 g de EDTA, 2760 g de NaOH y 2800 g de ZnO. El EDTA y NaOH se mezclan y el ZnO se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, en pequeñas cantidades, para evitar que llegue a ebullición, seguido de la adición del ZnO. Se deja que la reacción se complete (de nuevo dejando una solución rosa claro). La temperatura en esta fase podría alcanzar los 103 °C.

Etapa 2

55 Se pesan 10400 g de EDTA, 2760 g de NaOH y 2800 g de ZnO. El EDTA y NaOH se mezclan y el ZnO se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, en pequeñas cantidades, para evitar que llegue a ebullición, seguido de la adición del ZnO. Se deja que la reacción se complete (de nuevo dejando una solución rosa claro). La temperatura en esta fase podría alcanzar los 103 °C.

B.3 Preparación de CuEDTA

60 Se pesan 7040 g de EDTA, 1848 g de NaOH y 2780 g de CuCO_3 básico. El EDTA y NaOH se mezclan y el CuCO_3 se mantiene separado. La mezcla EDTA/NaOH se añade al tambor, seguido de adición cuidadosa del CuCO_3 , para evitar la formación de espuma excesiva, y se deja que la reacción se complete (dejando una solución azul clara).

65 B.4 Se añaden 100 g de clorocresol y la mezcla se agita hasta que se disuelve.

B.5 La mezcla se lleva hasta 96 litros

B.6 La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente.

5 C. Fase Final

C.1 Se añaden 1212 g de Na_2SeO_3 .

10 C.2 El pH se ajusta a 7,0 añadiendo NaOH (solución al 40%) o EDTA.

C.3 El volumen se lleva hasta 100 litros.

15 Al menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende una vitamina, una vacuna, un estimulador de crecimiento del grupo que incluye zeranól, estradiol, testosterona, progesterona y/o acetato de trenbolona, un antihelmíntico del grupo que incluye lactonas macrocíclicas, leramizoles, bencimidazoles y/o salicilanilidas, dextrano de hierro y un antibiótico, se añade a la solución y/o se mezcla como una base acuosa; esta adición o combinación puede realizarse en cualquier fase.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de preparación de una solución de elemento traza inyectable que comprende al menos un metal seleccionado entre el grupo que comprende selenio, cobre, cinc, manganeso y cromo, incluyendo dicho método las etapas de:
- (a) preparar una mezcla de $MnCO_3$ en un recipiente mezclando $MnSO_4$ y Na_2CO_3 ;
- 10 (b1) añadir al recipiente una solución de EDTA seleccionada entre el grupo que comprende una solución de EDTA potásico y una solución de EDTA sódico y
(b2) posteriormente añadir al menos un compuesto metálico seleccionado entre el grupo que comprende ZnO , $CuCO_3$, $MnSO_4$ y $FeCl_3$;
- 15 (c) añadir Na_2SeO_3 al recipiente para obtener la solución de elemento traza; y
(d) añadir al menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende una vitamina, una vacuna, un estimulador de crecimiento del grupo que incluye zeranol, estradiol, testosterona, progesterona y acetato de trenbolona, un antihelmíntico del grupo que incluye lactonas macrocíclicas, leramizoles, benzimidazoles y/o salicilanilidas, dextrano de hierro y un antibiótico;
- 20 (e) en el que la concentración de los metales es al menos 60 mg/ml.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye la etapa de añadir $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ a la solución de elemento traza.
- 25 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, que incluye la etapa de añadir una mezcla EDTA/NaOH antes de la adición del $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ a la solución de elemento traza.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye la etapa de ajustar el pH de la solución de elemento traza de 6,7 a 7,0.
- 30 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, que incluye la etapa de ajustar el pH de la solución de elemento traza añadiendo al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende NaOH y EDTA.
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye la etapa de diluir la solución de elemento traza.
- 35 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura de la mezcla de $MnCO_3$ es de al menos 60 grados centígrados.
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, que incluye la etapa de añadir agua que tiene una temperatura de al menos 70 grados centígrados a la mezcla de $MnCO_3$.
- 40 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la adición del compuesto seleccionado entre el grupo que comprende NaOH y EDTA ocurre gradualmente con pequeñas cantidades.
- 45 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye la etapa de enfriar la solución de elemento traza antes de la adición del Na_2SeO_3 .

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha tenido mucho cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO declina responsabilidades por este asunto.

5 Documentos de patentes citadas en la descripción

- US 4335116 A [0003]
- WO 0217933 A1 [0004]
- WO IB2005051410 A [0008]
- WO 2005105117 A1 [0008]