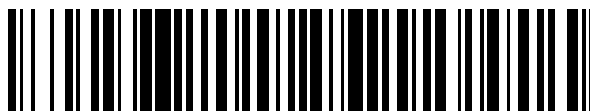


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 216**

51 Int. Cl.:

A23K 1/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2009 E 09783107 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2346349**

54 Título: **Uso de azaperona para mejorar el rendimiento del crecimiento**

30 Prioridad:

18.09.2008 EP 08164591

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.01.2015

73 Titular/es:

**ELANCO ANIMAL HEALTH IRELAND LIMITED
(100.0%)
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin, IE**

72 Inventor/es:

**VAN GELDEREN, RAINIER JOHANNES
HENDRIKUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 216 T3

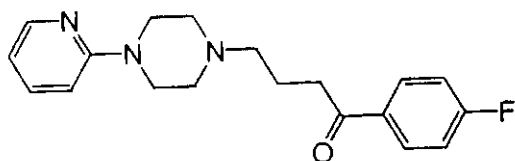
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Uso de azaperona para mejorar el rendimiento del crecimiento.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para mejorar el rendimiento del crecimiento en animales sin causar sedación por administración oral de azaperona en una dosis baja junto con alimento o agua para beber. La mejora del rendimiento comprende el aumento de la velocidad de crecimiento o la ganancia de peso durante un cierto período de tiempo.

La azaperona es un neuroléptico de butirofenona descubierto a comienzos de la década de 1960 por Janssen Pharmaceuticals Laboratories y actualmente disponible como la solución inyectable estéril al 4% denominada Stresnil^{MC} 80. Químicamente es 4'-fluro-4-(4-(2-piridil)-1-piperazinil-butirofenona y tiene la estructura siguiente:



10 azaperona.

La inyección de Stresnil^{MC} (azaperona) está indicada para la prevención de la agresividad y la tensión por inducir un grado de sedación variable. Después de una dosis individual de Stresnil^{MC}, se pueden mezclar cerdos y se elimina la pelea o se reduce mucho.

15 La inyección de Stresnil^{MC} es un tranquilizador-sedante potente que produce en cerdos una respuesta sedativa consistente y predecible. El fármaco es de acción rápida, el comienzo de la sedación acaece en aproximadamente de 5 a 10 minutos después de inyección intramuscular. Minutos después de la administración intramuscular, el animal está vacilante de pie y se recuesta. El animal permanece consciente pero está tranquilo e indiferente al ambiente. El grado de sedación es directamente proporcional a la cantidad de fármaco administrado y la dosis de azaperona recomendada para el cerdo es d 0,4 a 2 mg/kg de peso corporal.

20 Como dan a conocer en Veterinary Medicine, 80, 3, 88-92 (1985) por Porter D.B. y Slusser C.A., se ha observado que la inyección intramuscular de azaperona a cerdos da también por resultado una ganancia de peso incrementada. Por otra parte, Gonyou H.W. y otros en J. Anim. Sci. 66, 6856-6864 (1988) dan cuenta de que la administración intramuscular de azaperona a cerdos no dio un efecto significativo sobre la ganancia de peso, de consumo de alimento de eficiencia alimentaria. También Blackshaw J.K., Aust. Vet. J., 57: 272-276 (1981), dio cuenta de que la inyección intramuscular de azaperona no tenía efecto en cuanto a promover la velocidad de crecimiento relativa de cerdos.

25 Caccia S y otros dan cuenta en Journal of Chromatographie 283, 211-221 (1984) de la identificación y cuantificación de metabolitos de azaferona usando muestras biológicas de ratas a los que se administró azaferona oralmente.

30 Un rendimiento mejorado del crecimiento, tal como una ganancia de peso mejorada, es un beneficio económico deseable por la industria ganadera. Sin embargo, la inyección intramuscular de azaperona es molesta y requiere tiempo, dado que cada animal ha de ser tratado individualmente, de manera que la dosificación se ha de determinar sobre la base del peso de cada animal. Además, hay tendencia en la industria porcina a limitar el número de inyecciones intramusculares a causa de su impacto negativo sobre el bienestar del animal. Además, la sedación del animal tratado después de la inyección intramuscular no siempre es beneficiosa e incluso puede ser indeseable cuando se trata de animales no agresivos.

35 Se ha encontrado ahora que la administración oral de azaperona en una dosis baja proporcionada continuamente junto con alimentos o agua para beber es un procedimiento fácil para mejorar el rendimiento en el crecimiento, como puede ser la ganancia de peso acrecida o la velocidad de crecimiento en animales sin causar sedación. Además, para tratar un gran número de animales, la administración oral de azaperona mezclándola con alimento o agua de beber es muy conveniente en comparación con la inyección intramuscular, que se ha de hacer individualmente.

40 El término "animales" se refiere a cualesquier animales no humanos de sangre caliente, en particular los producidos para consumo, tales como aves de corral (gallinas, pavos, ánades, avestruces, emúes, codornices, etc., y rumiantes (cabras, ovejas y ganado vacuno), cerdos y conejos.

45 El término "rendimiento del crecimiento" se conoce en la técnica como una referencia al criterio de velocidad de crecimiento de un animal. La "velocidad de crecimiento" o "ganancia de peso" de un animal es la ganancia de una unidad en el peso en vivo del animal. La velocidad de crecimiento o ganancia de peso se obtiene de sucesivas mediciones del peso en vivo durante un cierto período de tiempo. Consecuentemente, en la presente invención el

término “rendimiento del crecimiento” significa una mejora o aumento de la velocidad de crecimiento o ganancia de peso de un animal con el tiempo.

5 En una primera realización, la presente invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para mejorar el rendimiento del crecimiento de animales sin causar sedación por administración de azaperona, caracterizado porque la azaperona se administra continuamente por vía oral junto con alimento o agua para beber en una cantidad de 0,5 mg/kg/día a 3,0 mg/kg/día.

10 Se prefiere la administración de azaperona mediante un sistema de distribución de agua para beber, tal como el que proporciona agua bebestible. Muchas ganaderías están ya equipadas con los dispositivos necesarios para administrar medicación mediante el agua para beber, por lo que no se necesitan modificaciones especiales para administrar azaperona junto con el agua de bebida por el sistema de distribución de agua. La dosificación de azaperona se puede ajustar en función del consumo de agua de la ganadería. Por ejemplo, lechones con un peso medio de 7 kg, aproximadamente 1,6 litros de agua de bebida al día. Cuando la azaperona se administra en una dosis de 0,5 mg por peso corporal por día a 3,0 mg de peso corporal por día, esto supone una concentración de azaperona en el agua para beber de 2,2 a 13,1 mg por litro.

15 En una segunda realización, la presente invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para mejorar el rendimiento del crecimiento de animales sin causar sedación mediante administración de azaperona, caracterizado porque la azaperona se administra oralmente de forma continua junto con el agua de bebida en una concentración que varía de 2 mg a 13,0 mg por litro de agua para beber. En la práctica, típicamente se usa una concentración de aproximadamente 6 mg de azaperona por litro de agua para beber.

20 En una tercera realización, la presente invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para mejorar el rendimiento del crecimiento de animales sin causar sedación mediante administración de azaperona, procedimiento que comprende la administración oral de azaperona continuamente junto con alimento o agua para beber en una dosis comprendida entre 0,5 mg/kg/día y 3,0 mg/kg/día durante un período de uno a seis días, más en particular durante un período de tres días.

25 En una cuarta realización, la presente invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para mejorar el rendimiento del crecimiento de animales sin causar sedación mediante administración de azaperona, procedimiento que comprende la administración oral de azaperona continuamente junto con alimento o agua para beber en una concentración de 2 mg a 13,0 mg por litro de agua para beber. durante un período de uno a seis días, más en particular durante un período de tres días. En la práctica, típicamente se usa una concentración de aproximadamente 6 mg de azaperona por litro de agua para beber.

30 En una quinta realización, la presente invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para mejorar el rendimiento del crecimiento de animales sin causar sedación mediante administración oral de azaperona, en el que el rendimiento de crecimiento mejorado de un animal es un aumento de la velocidad de crecimiento.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de azaperona para mejorar el rendimiento del crecimiento de animales sin causar sedación en el que la azaperona se administra oralmente de forma continua al mencionado animal a una dosis comprendida entre 0,5 mg/kg/día y 3,0 mg/kg/día. La azaperona se puede administrar oralmente mezclada con alimento o agua para beber, pudiendo suministrarse el agua para beber por un sistema de suministro de agua para beber.

40 En una sexta realización, la presente invención se refiere al uso de azaperona para mejorar el rendimiento del crecimiento de animales sin causar sedación en el que la azaperona se administra oralmente de forma continua al mencionado animal a una dosis comprendida entre 2 mg y 13,0 mg de agua para beber. En la práctica, típicamente se usa una concentración de aproximadamente 6 mg de azaperona por litro de agua para beber.

45 Para administración con alimento, la azaperona se puede formular en forma de un alimento completo, un concentrado que se añade a un producto alimentario, una premezcla que se mezcla con un producto alimentario, o como un producto que se puede aplicar o esparcir sobre una composición alimentaria. Tales formulaciones de azaperona adecuadas para administración junto con alimento se pueden hacer usando procedimientos conocidos en la técnica.

Para administración con agua para beber o a través de un sistema de suministro de agua la azaperona se formula en forma de una solución concentrada adecuada diluible con agua. Un ejemplo de tal formulación es, por ejemplo:

50 Fórmula 1: (100 mg/ml):

Azaperona	100 mg
Ácido cítrico	80 mg
Parahidroxibenzoato de metilo	2 mg

Parahidroxibenzoato de propilo 0,2 mg

Agua purificada c.s. 1 ml

La eficacia de azaperona administrada oralmente por un sistema de agua para beber con el fin de aumentar la ganancia en peso de cerdos de destete se demuestra en el ejemplo siguiente.

5 Estudio preclínico de los efectos de la azaperona administrada mediante agua para beber

El estudio se realizó en cerdos destetados para investigar el efecto de azaperona, que se administró por vía oral continuamente con agua para beber, sobre el rendimiento, la conversión de los alimentos, el crecimiento y la homogeneidad del crecimiento.

10 Se incorporaron en el estudio grupos de aproximadamente 250 cerdos que se inició en el momento en que se destetaron. Los cerdos se alojaron de acuerdo con las condiciones ganaderas normales en un granja de cerdos convencional. Todos los cerdos se alojaron en edificios similares. Cada grupo se alojó en dos compartimientos, las cerdas y los cerdos castrados se alojaron en compartimientos separados. Los cerdos se mantuvieron en piaras de aproximadamente 12 individuos cada una.

15 Después de destete, los lechones se alojaron en luz artificial continua durante las primeras 48 horas. Luego los cerdos se mantuvieron en la oscuridad continua durante el estudio, excepto durante las observaciones (dos veces al día). En el transcurso del estudio no se vacunaron los cerdos. En cada grupo se aplicó un tratamiento metafeniláctico con colistina mediante agua de beber, que se inició el quinto día después del destete. El tratamiento continuó durante 7 días.

20 Los cerdos se alimentaron ad libitum. Los espacios libres se llenaron automáticamente con un sistema computorizado que registra el peso de alimento suministrado por piara. Durante los primeros diez días del período de guardería, los cerdos recibieron una alimentación de destete peletizado que también fue disponible para los lechones en la unidad de partos. Entre los días 10 y 15 de guardería, el alimento de destete fue reemplazado gradualmente por pelets de crecimiento que se dieron hasta el día 35. Finalmente entre los días 35 y 40 se pasó de pelets de crecimiento a pelets de inicio. Durante el período entero del estudio está disponible el agua corriente., que se suministró en la puerta de alimentación.

25 El agua de beber que comprendía azaperona se obtuvo diluyendo en agua inyección Stresnil^{MC} obteniéndose una concentración de 6 mg de azaperona por litro de agua de bebida. Se preparó una primera dilución diluyendo 90 ml de solución inyectable al 4% de Streanil^{MC} con agua corriente para obtener 6 litros de preparado. La primera dilución se conectó durante 24 horas con un sistema automático de dosificación que diluyó continuamente el preparado en el agua de beber a la velocidad de 1 a 100. Un preparado de la primera dilución era suficiente para tratar 600 litros de agua para beber, que excedía del volumen de agua de consumo diario anticipado de los cerdos de un compartimiento. En los dos días siguientes se hizo cada mañana una nueva primera dilución y se conectó al sistema de dosificación automática durante 24 horas.

30 El estudio fue un estudio paralelo controlado con 4 grupos secuenciales de aproximadamente cada uno 250 cerdos destetados. El primer grupo y el tercero se trataron con azaperona en agua de beber durante 3 días consecutivos. Los grupos segundo y cuarto fueron grupos de control tratados con placebo (agua de beber sola). Finalizados estos cuatro grupos, se incluyeron en el estudio dos grupos adicionales (uno tratado con azaperona y un grupo de control) con el fin de investigar más detalladamente el efecto del tratamiento con azaperona sobre el rendimiento de los cerdos. En cada uno de estos grupos adicionales se incluyeron 5 piaras de aproximadamente 12 cerdos.

40

Tabla 1: Se pueden distinguir los siguientes grupos de tratamiento

Grupo	Número de cerdos	Número de piaras	Tratamiento
1	273	20	Placebo
2	259	20	Azaperona
3	255	20	Placebo
4	40	20	Azaperona
5	66	5	Azaperona
6	63	5	Placebo

El día uno del período de ensayo, se dispuso de agua que contenía 6 mg de azaperona por litro o placebo. A partir del cuarto día el agua para beber no contenía azaperona. Todos los cerdos siguieron los procedimientos normales para ayuno posterior. Ningún cerdo se llevó al sitio de matanza durante el estudio (3 días de dosificación y 39 días de complemento).

5 **Peso corporal por cerdo**

Se determinaron los pesos corporales de todos los cerdos de los grupos 1 a 4. El peso corporal de cada animal individual se determinó una primera vez al comienzo del estudio, justo después del traslado al criadero y una segunda vez al final del estudio, después de un período de 42 días en el criadero.

El valor de la ganancia diaria de peso corporal de cada animal se calculó como sigue:

10

$$\text{Ganancia diaria del peso corporal (kg)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}_i \text{ [fin del estudio-día de destete]} - \text{Peso corporal (kg)}_i \text{ [inicio del estudio]}}{\text{Duración (días)}}$$

15 siendo i = identificación del cerdo. .

En los valores individuales de la ganancia de peso corporal diaria se realizó una estadística descriptiva para cada grupo y una comparación estadística entre los grupos tratados y el de control mediante el ensayo de Wilcoxon Mann-Whitney U.

20

En el transcurso del estudio, los animales tratados con azaperona ganaron $16,3 \pm 3,31$ kg durante el estudio, mientras que los animales tratados con acebo sólo ganaron $15,1 \pm 3,48$ kg. Esta diferencia se encontró que era significativa. La homogeneidad de crecimiento para cada grupo se expresó por el coeficiente de variación. El coeficiente de variación se calculó dividiendo la desviación estándar por la media. La homogeneidad de los pesos corporales inicial y final de placebo y los grupos tratados con azaperona se representa en la Tabla 2.

25

Tabla 2. Evolución del peso corporal y variación a lo largo del estudio en grupos tratados con placebo y azaperona

Tratamiento	pc inicial		pc final		Ganancia del peso corporal	
	kg	CoV*	kg	CoV	kg	CoV
Placebo	6,48	24%	21,58	20%	15,11	23%
Azaperona	7,21	26%	23,62	18%	16,3	20% ⁴

*CoV : Coeficiente de variación = desviación estándar media

30

El coeficiente de variación indica la importancia de la variación observada en los grupos. Cuanto más alto es este coeficiente, más baja es la homogeneidad en ese grupo. Los resultados de la Tabla 2 muestran que la homogeneidad era ligeramente más baja en el grupo tratado con placebo cuando se incorporó al estudio. Al final del estudio, sin embargo, se encontró que la homogeneidad era mejor en el grupo tratado con azaperona que en el grupo tratado con placebo.

Rendimiento de los animales por piara

35

Con el fin de estimar el efecto del tratamiento con azaperona en el rendimiento de los animales después del destete, en los grupos 1 a 4 se siguió la presencia de peleas jerárquicas, lo que fue registrado por el Investigador Principal durante un período de una semana después del destete. A cada piara se dio una puntuación del rendimiento de 0 a 2:

0 = sedado (reactividad reducida)

40

1 = calma (sin agresión, aceptación social)

2 = agresión (peleas jerárquicas, lesiones recientes en la piel en varios cerdos).

45

En los grupos 1 a 4, el rendimiento de los cerdos se calificó siempre como normal, aunque en la granja se dio cuenta de peleas jerárquicas. Esto indica que el procedimiento de puntuación del rendimiento, según se describe en el protocolo original, no era suficientemente sensible. Por tanto, se incluyeron en el estudio los grupos 5 y 6 para seguir más de cerca el rendimiento de los cerdos. Estos dos grupos adicionales (uno tratado con azaperona y un grupo de control) se controlaron muy precisamente en cuanto a cambios del rendimiento. Durante las primeras 7 horas después del destete, y el traslado a los criaderos, se registró la presencia severidad de peleas jerárquicas, el número de cerdos tumbados, y el número de cerdos que bebían o comían. Los mismos parámetros se controlaron durante un período de 2 horas el tercer día de tratamiento (de 48 a 50 horas después de la iniciación del tratamiento). Las observaciones se hicieron durante un período de 2 minutos y se repitieron en cada piara cada 10 minutos. Las observaciones fueron hechas por el Study Monitor. Se contaron el número de cerdos tumbados, el

50

ES 2 526 216 T3

número de cerdos comiendo o bebiendo, y el número de cerdos participantes en peleas jerárquicas, y se juzgó la severidad de las peleas jerárquicas usando una escala numérica:

1 = pelea modesta (1 contacto)

2 = pelea moderada (pelea corta con mordedura y/o arañazos)

5 3 = severa (pelea prolongada y mordeduras y/o arañazos severos).

Cuando se comparó el rendimiento de los cerdos de los grupos 5 y 6, no se encontró diferencia en el número de cerdos en reposo o que comían durante las primeras 7 horas después de iniciar el tratamiento de azaperona o placebo (primeras 7 horas después del agrupamiento).

10 Conclusión: en este estudio se observó que la azaperona, cuando se administra a cerdos destetados mediante agua para beber a una dosis de 6 mg/litro de agua durante los tres primeros días de un período de ensayo de 42 días, dio por resultado un aumento adicional de 1,2 kg de peso corporal o de 8% en comparación con el grupo de placebo obtenido durante el período de tiempo del ensayo completo. También, que los grupos tratados con azaperona tenían una distribución más homogénea del peso corporal al final del período de ensayo. Finalmente, en ensayo de rendimiento indicó que no había diferencia en el número de cerdos en reposo o que comían después de
15 iniciar el tratamiento con azaperona o placebo, lo que indica la ausencia de efecto sedativo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento no terapéutico para mejorar el rendimiento de crecimiento de animales de sangre caliente no humanos sin causar sedación, procedimiento que comprende la administración oral continua de azaperona junto con alimento y agua para beber al mencionado animal a una dosis que varía de 5 mg/kg/día a 3,0mg/kg/día.
- 5 2 El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la azaperona es administrada mediante un sistema de suministro de agua para beber.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la azaperona es administrada a una concentración que varía de 2 mg a 13,0 mg por litro de agua para beber.
- 10 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la azaperona es administrada a una concentración de 6 mg por litro de agua para beber.
5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera en las reivindicaciones precedentes, en el que la azaperona es administrada durante un período de uno a seis días.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la azaperona se administra durante un período de tres días.
- 15 7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera en las reivindicaciones precedentes, en el que el animal es seleccionado entre aves de corral, rumiantes, conejos y cerdos.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el animal es un cerdo.
9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera en las reivindicaciones 1 a 8, en el que el rendimiento del crecimiento mejorado de un animal es un aumento de la velocidad de crecimiento.