

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 304**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

**C02F 1/76**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2006** **E 06708308 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015** **EP 1853229**

54 Título: **Composición para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua**

30 Prioridad:

**18.02.2005 BR PI0500660**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.06.2015**

73 Titular/es:

**SALMIX INDUSTRIA E COMERCIO LTDA (50.0%)**  
**Estrada Municipal S/n, Bairro Dos Leites 18,**  
**Piedade**  
**170-000 Sao Paulo, BR y**  
**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**RAVETTI, RENATO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 537 304 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua

5 La presente invención se refiere a una composición para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua.

10 Durante los últimos años ha aumentado el tamaño de las granjas de animales de ganado. Para hacer frente al elevado tamaño de las granjas, los cuidadores de los animales necesitan ahora una vacunación masiva de animales mediante pulverización y el agua potable frente a la inoculación individual mediante inyección. Esta administración masiva de vacuna por pulverización de aerosol o agua potable beneficia a los productores de animales reduciendo el trabajo y eliminando las lesiones en el sitio de inyección y el residuo de agujas rotas que amenaza la calidad y seguridad de los productos cárnicos.

15 En la moderna avicultura industrial, el agua, además de ser un nutriente esencial, ejerce una función importante como vehículo de medicamentos para uso terapéutico o preventivo y para programas inmunoprolácticos tales como vacunación e inmunización.

20 Están comercialmente disponibles varias vacunas vivas atenuadas para administración por vía oral, por ejemplo, mediante el agua potable o para administración por pulverización para aves de corral, por ejemplo, para proteger contra enfermedades tales como encefalomiélitis aviar, enfermedad infecciosa de la bolsa (Gomaboro), enfermedad de Newcastle, bronquitis infecciosa, laringotraqueítis aviar (LT), infecciones por neumovirus aviares o salmonelosis.

25 Las mejoras en la productividad del sector avícola y otros sectores animales están relacionadas con todos los factores de producción, pero la calidad del agua es particularmente importante. En el campo, pueden usarse muchas fuentes de agua diferentes para consumo animal, tales como pozos de agua, fuentes, pozos poco profundos, pozos semi-artesianos y artesianos, lagos y arroyos. El uso de estas fuentes de agua expone los animales a varios virus patógenos y bacterias mediante la contaminación por animales salvajes. Por tanto, es necesario esterilizar tales  
30 fuentes de agua añadiendo esterilizantes oxidantes tales como cloro, peróxido, bromo y similares al agua.

Una revisión de las principales metodologías usadas para la esterilización del agua indica que la cloración es la tecnología más adecuada para los cuidadores de animales con el objetivo de tratar el agua en vista de la contaminación y, en realidad, la cloración elimina virus y bacterias. En general, se recomienda un nivel de cloro residual entre 2 y 3 ppm en el punto más distal de su introducción en el sistema de agua.  
35

Aunque estos esterilizantes desinfectan el agua de organismos patógenos comunes, también matan los agentes infecciosos presentes en vacunas vivas cuando se administran mediante el agua potable o tal agua se usa para preparar spray de aerosol. El resultado es una pérdida completa de la potencia de la vacuna y deja de proteger los  
40 animales de infecciones posteriores.

En caso de vacunas con virus vivos, la presencia de una pequeña cantidad de cloro producirá una desactivación parcial o completa del virus de la vacuna y sin el número apropiado de virus vivos, no puede desarrollarse una inmunización completa. Con el fin de medir este efecto, puede determinarse la concentración de virus.  
45

La concentración de virus en una suspensión se expresa por el título de infectividad, que puede determinarse haciendo una valoración de la vacuna. La unidad de medición de la infectividad de un virus avirulento se corresponde con el 50 % de la dosis infectiva de embrión. Una unidad de  $DIE_{50}$  se corresponde con la cantidad de virus de vacuna que infectará al 50 % de los huevos inoculados. El efecto de la concentración de cloro residual en el agua con respecto al título de una vacuna contra la enfermedad de Newcastle se presenta mediante la reducción de la  $DIE_{50}$  (Poultry Science, Vol 51, 1972, pp. 1450-1456).  
50

Tabla 1

| Concentración de cloro (ppm) | $DIE_{50}$ ( $\log_{10}$ ) |
|------------------------------|----------------------------|
| 0                            | 7,0                        |
| 1                            | 2,0                        |
| 2,5                          | 1,1                        |
| 5                            | 1,0                        |
| 15                           | 0,1                        |
| 25                           | 0                          |

55 Para resolver este problema es una opción que los cloradores, además de otros esterilizantes del agua, deban interrumpir su administración 24 horas antes de la administración de la vacuna, durante la administración y 24 horas

después de su administración con el fin de garantizar que nada de tal esterilizante (o solo cantidades no críticas) estén presentes en el agua potable durante el tiempo de administración de la vacuna o medicamento sensible al esterilizante.

Hay otras soluciones alternativas, pero también problemáticas, para reducir la cantidad de cloro en agua y su efecto negativo sobre las vacunas. El método menos caro consiste en almacenar este agua en un tanque que tenga un gran área superficial a una temperatura de aproximadamente 30 °C durante un periodo de 48 a 72 horas. Este método obviamente no es práctico en vista del hecho de que el depósito debe tener una gran área y así favorecer la contaminación del agua (por ejemplo, por otras aves).

Una de las alternativas, todavía muy empleada, es el uso de leche desnatada en polvo (P.S.M.), que puede neutralizar el cloro residual existente en concentraciones superiores a 1 ppm. El proceso se corresponde con añadir 240 gramos de leche desnatada en polvo (P.S.M.) a 100 litros de agua. La fracción de proteína de la leche desnatada en polvo (P.S.M.) previene la pérdida de infectividad que se produce cuando la vacuna viva se mezcla con agua con cloro. Teniendo en cuenta el aumento de la preocupación con el uso de productos de origen animal, la leche desnatada en polvo (P.S.M.) se convierte en un problema, principalmente para los países exportadores, es decir, haciendo esta alternativa inviable. Además de esto, la leche desnatada en polvo (P.S.M.) contamina el estanque potable con algunos componentes que hacen el sistema susceptible al desarrollo de microorganismos. Por tanto, la leche desnatada en polvo (P.S.M.) no se disuelve completamente en el agua fría y esta leche en polvo sin disolver se recoge en los sistemas de sistemas de vacuna, y obstruye las boquillas de pulverización y orificios de los dispensadores de agua potable. Así, se previene que el equipo de vacunación obstruido funcione apropiadamente y deje de vacunar los animales uniformemente y dejando así de conferir inmunidad al grupo entero.

Otra opción para ajustar la calidad del agua, especialmente por descloración, se basa en la adición de compuestos de azufre, tales como sulfito de calcio o de sodio, tiosulfato de sodio, sulfuro de sodio y otros. Esto se describe, por ejemplo, en la solicitud internacional WO 01/26622 A1; aunque son eficaces los agentes de descloración, pueden ser tóxicos para tanto los seres humanos como los animales. La adición de productos químicos de sulfito y sulfato en exceso a nuestra agua siempre ha sido un problema, debido a que tiene un efecto negativo en reducir los niveles de oxígeno en agua, causando la muerte de los organismos del agua.

Por tanto, no hay solución satisfactoria disponible que pueda ajustar la calidad del agua potable para animales usada para administrar vacunas, medicamentos, probióticos o cualquier otro tratamiento, en el que el principio activo sea sensible al esterilizante que debe ser no tóxico y evita estos inconvenientes.

Además, hay factores adicionales que pueden afectar adversamente la viabilidad de una vacuna viva. Estos factores incluyen excursiones del pH más allá de los límites óptimos para la vacuna, y oxidantes orgánicos, que incluyen nitritos y menos comúnmente sulfitos y cloraminas.

Por tanto, existe la necesidad de una composición que ajuste la calidad del agua en caso de que estén presentes esterilizantes del agua para permitir la administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua. Una composición tal cuando se añade al agua asegurará la infectividad de la vacuna viral, parasítica y bacteriana viva reduciendo factores negativos de la calidad del agua que limitan la vida de la vacuna.

Una composición tal permitirá a las granjas o los cuidadores de animales usar su propio suministro de agua integral como vehículo de administración funcional para la vacuna y por último lugar proporcionará a los animales mayor protección de la enfermedad. Lo más importante es que estos productos son seguros y menos tóxicos para animales y el entorno que los productos actualmente usados.

La presente invención proporciona una composición tal para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua caracterizada porque comprende un agente reductor natural, un tampón y un agente colorante.

Los medicamentos o las vacunas sensibles a un esterilizante del agua son, por ejemplo, vacunas vivas. Las vacunas vivas son vacunas preparadas a partir de organismos atenuados vivos (bacterias, parásitos y virus) o de virus que se han atenuado, pero que todavía pueden reproducir las células del organismo huésped. Las vacunas vivas son formas avirulentas vivas de un microorganismo o virus que se usan para provocar una respuesta de anticuerpos que protegerá al organismo inoculado contra la infección por una forma virulenta del microorganismo o virus. Una vacuna viva también es un microorganismo avirulento vivo o virus que expresa una proteína antigénica extraña y se usa para inocular seres humanos o animales. Los últimos organismos también se llaman una vacuna recombinante viva.

Los medicamentos sensibles al esterilizante del agua pueden ser proteínas farmacéuticamente activas, péptidos y similares, y compuestos farmacéuticos químicos que son conocidos por ser degradados en presencia de esterilizantes del agua. Ejemplos de esterilizantes del agua y otros contaminantes son cloro, peróxido, bromo, flúor, ozono, yodo, permanganato, ácido crómico, cloroaminas y nitritos.

Se usa un agente reductor en la composición para neutralizar esterilizantes oxidantes o contaminantes presentes en el agua de granjas. Agentes reductores naturales son, por ejemplo, ácido ascórbico y sus sales, especialmente sales de metales alcalinos, ácido tánico y taninos. El agente reductor está seleccionado en una cantidad apropiada para neutralizar los esterilizantes oxidantes o contaminantes presentes en el agua de granjas que va a usarse como

- 5 vehículo de transporte para la vacuna. Aunque la cantidad de agente reductor usada en la composición de la presente invención es al menos aproximadamente el 40,0 por ciento en peso, es más preferido que se use al menos aproximadamente el 35,0 por ciento en peso y lo más preferido que se use al menos aproximadamente el 30,0 por ciento.
- 10 Preferentemente, el agente natural es ácido ascórbico o una sal de metal alcalino del ácido ascórbico. El ácido ascórbico y sus sales reaccionan rápido y estequiométricamente con el cloro y tienen una interacción limitada con los subproductos de desinfección. Neutralizan completamente el cloro y las cloraminas. Hay varios argumentos de peso para usar vitaminas en lugar de compuestos basados en azufre como agentes de descloración, pero el más importante es que estos productos son seguros y menos tóxicos para los animales y el entorno. Como vitamina, los
- 15 presentes inventores usan la química del ácido ascórbico para la descloración. Este tratamiento ha mostrado ser eficaz en neutralizar el cloro residual presente como HOCl, ClO<sup>-</sup> y Cl<sub>2</sub>. El ácido ascórbico reduce rápidamente el cloro residual y tiene la ventaja de producir un haluro inorgánico y el ácido deshidroascórbico. Las dos formas, es decir, el ácido ascórbico o el ácido deshidroascórbico, pueden ser intercambiables y ambas son biológicamente activas dentro del cuerpo. Antes de su absorción por el cuerpo, el ácido ascórbico (forma reducida) puede oxidarse
- 20 al ácido deshidroascórbico, que se absorbe más rápido.

Las concentraciones usadas dependen estequiométricamente de las concentraciones de los agentes de oxidación que se esperan (cloro y compuestos de cloro activo) y están en el intervalo de 0,1-100 mg/l y preferentemente de 0,5-20 mg/l.

- 25 Se usan tampones para mantener el pH del agua para administración generalmente en un intervalo de aproximadamente 6 - 7, que es apropiado para un espectro de antígenos virales y bacterianos en vacunas vivas. El tampón usado preferentemente en la composición está seleccionado de ácido cítrico y/o álcali o bicarbonato alcalino. Otros tampones comunes son fosfatos, carboxilatos y bicarbonatos. Los agentes de tamponamiento más preferidos son fosfato de sodio, fosfato de potasio, ascorbato de sodio, citrato de sodio, lactato de calcio, succinato de sodio, glutamato de sodio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico y/o ácidos cítrico y ascórbico. Aunque la cantidad de tampón usada es de aproximadamente el 0,00 a aproximadamente el 98,0 por ciento en peso, se prefiere usar de aproximadamente el 0,00 a aproximadamente el 80,0 por ciento en peso.

- 35 La composición según la invención puede ser tanto una forma seca como una líquida que es adecuada para adición a agua de grifo o de pozo o diluyente similar antes de la introducción de la vacuna. El estado de la composición puede ser líquido o seco dependiendo de la elección del usuario. Por tanto, la presente invención contempla tanto estados físicos secos como líquidos de la composición. Las realizaciones secas contienen componentes apropiadamente seleccionados, mezclados y almacenados en un estado seco que va a disolverse en el vehículo de
- 40 vacuna cuando el uso sea inminente. Las realizaciones líquidas emplean el uso de formulaciones líquidas menos concentradas que contienen un diluyente y vehículo líquido fisiológicamente aceptable, preferentemente agua. De vez en cuando, el experto puede considerar más adecuado para su fin producir la composición según la invención como una preparación líquida en lugar de una mezcla seca. Tales ocasiones surgirían probablemente cuando las características de concentración y manipulación de un concentrado líquido diluido condujeran a mejor medición y
- 45 mezcla en el vehículo de agua. El estado seco se emplearía cuando se desearan mayores concentraciones de la composición.

- En el sistema de bebida del animal, la composición seca se disuelve, por ejemplo, en agua para formar una "solución madre", que es una premezcla de agua de grifo o de pozo de la granja, la composición según la invención
- 50 y una cantidad apropiada de dosis de vacuna para el grupo de animales. La composición se añade primero para neutralizar los esterilizantes oxidantes y contaminantes, y hace la solución madre acogedora para la vacuna. Las dosis requeridas de vacuna se añaden entonces a la solución madre, y la solución madre se diluye adicionalmente en el agua potable de los animales mediante varios medios disponibles para el cuidador. La composición presente en la solución madre garantiza que los esterilizantes oxidantes y contaminantes en el mayor volumen del agua
- 55 potable también se neutralicen, rescatando la vacuna del posible deterioro. Los animales beben el agua cargada con la solución madre hasta que se consuman todas las dosis y se vacunen todos los animales.

- La composición puede comprender adicionalmente un agente colorante. Este componente en la composición debe ser un colorante alimenticio FD&C soluble en agua permitido para la adición directa a alimento humano que está
- 60 preferentemente autorizado por la FDA, como el aditivo de color FD&C Blue n° 1 que es principalmente la sal de disodio de la sal interna de etil[4-[*p*-etil(*m*-sulfobencil)amino]- $\alpha$ -(*o*-sulfofenil)benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-iliden](*m*-sulfobencil)hidróxido de amonio con cantidades más pequeñas de las sales de disodio isoméricas de la sal interna de etil[4-[*p*-etil(*p*-sulfobencil)amino]- $\alpha$ -(*o*-sulfofenil)benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-iliden](*p*-sulfobencil)hidróxido de amonio y la sal interna de etil[4-[*p*-etil(*o*-sulfobencil)amino]- $\alpha$ -(*o*-sulfofenil)benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-iliden](*o*-sulfobencil)hidróxido de amonio. El colorante proporciona verificación visual al cuidador de los animales de que la
- 65 composición se ha añadido al agua, y la solución de agua estabilizada está preparada para recibir la vacuna.

Adicionalmente, el colorante sigue en el agua de pulverización de la vacuna o potable para marcar las plumas, piel, pelo, lana, labios o lenguas de los animales que han sido pulverizados o que han consumido el agua. Tal marca ayuda en el tratamiento sanitario de los animales sirviendo de referencia visual para el cuidador para identificar positivamente los animales vacunados y no vacunados. Aunque la cantidad de agente colorante usada en la composición de la presente invención es de aproximadamente el 0,00 a aproximadamente el 35,0 por ciento en peso, se prefiere que se use al menos aproximadamente el 8,50 por ciento en peso, más preferido que se use al menos aproximadamente el 17,50 por ciento en peso, y lo más preferido que se use al menos aproximadamente el 23,0 por ciento en peso.

- 10 En una realización, la composición según la invención está en una forma de comprimido. En una realización específica, la composición está en forma de un comprimido efervescente.

Uno de los objetivos de la presente invención es suministrar un proceso para preparar un comprimido efervescente, soluble en agua, sin productos de origen animal, estabilizando o neutralizando principalmente el cloro residual y las cloraminas existentes en el agua usadas para administrar vacunas, medicinas, probióticos, o cualquier otro tratamiento en el que el principio activo es sensible al esterilizante, compuesto por una vitamina tal como el ácido ascórbico y sus sales, es decir, ascorbato de sodio o calcio, bicarbonato sódico, ácido cítrico, aglutinante y lubricante para la compresión directa. El agente de descloración es la vitamina C de calidad 100 % farmacéutica, la formulación final es segura para el entorno, 100 % orgánica y contiene un nutriente esencial para la salud.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar al animal un nutriente, que estará disponible en su forma reducida como ácido ascórbico o en su forma oxidada como ácido deshidroascórbico, ambos biológicamente activos y que contribuyen eficazmente a la reducción del estrés producido por el proceso de vacunación o aplicación de una medicina dada mediante el agua potable. Hay pruebas considerables que muestran que las aves no pueden sintetizar una cantidad suficiente de ácido ascórbico para restaurar la pérdida de cantidad durante un evento estresante, como por ejemplo, durante los cinco primeros días de vida o durante la vacunación. La cantidad de ácido ascórbico suministrada por el uso de este comprimido para la descloración del agua se corresponde con el 15 % de la necesidad diaria, es decir, el ácido ascórbico además de neutralizar el esterilizante que preserva la calidad de la medicina que va a administrarse, contribuye significativamente a reducir una situación de estrés mejorando la eficiencia del proceso de administración de medicina.

Según una preparación de la invención, el comprimido tiene el siguiente compuesto genérico:

- 1 al 40 % (peso/peso) de ácido ascórbico
- 1 al 40 % (peso/peso) de bicarbonato sódico
- 1 al 30 % (peso/peso) de ácido cítrico
- 1 al 35 % (peso/peso) de un agente colorante alimenticio
- 1 al 20 % (peso/peso) de un compuesto lubricante que puede estar compuesto de celulosa, glucosa, polietilenglicol y polivinilpirrolidona (PVP) o una mezcla de los mismos.

Los comprimidos efervescentes, en general, cuando se añaden a agua fría, generan un gas que produce efervescencia y produce una solución burbujeante clara. El gas que da la efervescencia es siempre dióxido de carbono que se deriva de la reacción entre un ácido y una base como carbonato o bicarbonato. El comprimido efervescente consiste en al menos tres componentes: el principio activo; un ácido; un compuesto alcalino (componente básico) constituido por un carbonato o un bicarbonato. El ácido y el álcali son los componentes esenciales que proporcionan la efervescencia y disgregación del comprimido cuando se pone en contacto con el agua.

Como componente ácido, el ácido cítrico tanto en las formas hidratada como anhidra se usa más frecuentemente, pero también pueden usarse otros ácidos comestibles como tartárico, fumárico, ascórbico, adípico y málico. El carbonato, que representa la fuente de dióxido de carbono que genera la efervescencia, generalmente es un carbonato alcalino soluble en agua.

El bicarbonato sódico es uno de los carbonatos más usados debido a que es muy soluble y de bajo coste. Alternativamente, puede usarse bicarbonato sódico modificado, obtenido calentando bicarbonato sódico común con el fin de convertir la superficie de sus partículas en carbonato sódico, aumentando así su estabilidad.

Pueden usarse otros carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo fisiológicamente aceptables, tales como (bi)carbonato de potasio o de calcio, carbonato sódico o glicina-carbonato de sodio.

Las composiciones de comprimidos efervescentes también pueden incluir un lubricante que tiene que seleccionarse necesariamente de los compuestos totalmente solubles en agua que forman una solución transparente. Ejemplos de este tipo de lubricantes son benzoato de sodio, acetato sódico, ácido fumárico, polietilenglicoles (PEG) superiores a 4000, alanina y glicina.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además excipientes de formulación fisiológicamente aceptables, tales como aquellos descritos en "Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20ª edición, 2000) (incorporado por referencia en esta patente, por ejemplo, polietilenglicol, carboximetilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa). Todos aquellos excipientes y otros componentes son preferentemente (1) sustancialmente farmacéuticamente y/o veterinariamente puros y no tóxicos en las cantidades empleadas, y (2) compatibles con el (los) otro(s) componente(s). Estos excipientes y otros componentes pueden estar presentes en una cantidad de una cantidad traza a aproximadamente el 20,0 por ciento (en peso). En algunas realizaciones, los excipientes y otros componentes están presentes en una cantidad de una cantidad traza a aproximadamente el 10,0 por ciento (en peso).

Pueden añadirse a la formulación excipientes convencionales tales como diluyentes, ligandos, tampones, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, solubilizantes, disgregantes, agentes humectantes y otros excipientes de uso común. La compresión directa de la mezcla física simple de los componentes de formulación representó un intento por obviar las dificultades tecnológicas anteriores. Sin embargo, una operación tal se ha llevado a cabo en condiciones termo-higrométricas controladas, por ejemplo, a temperaturas inferiores a 20-25 °C y con humedad relativa inferior al 30 %, usando máquinas de formación de comprimidos con boquillas decrecientes y punzones recubiertos con aleaciones de cromo.

Este objetivo se logra por el proceso de preparación de comprimidos mediante compresión directa por un método de compactación, mediante el cual antes de la compactación el bicarbonato sódico se seca en una secadora a 100 °C durante 1 hora, mezclándose entonces con otros componentes, pasando a través de un tamiz de 0,8 mm de malla y llevándose a una máquina de compresión en la que el comprimido se produce manteniendo siempre la humedad relativa del entorno a niveles inferiores al 30 %.

La presente invención proporciona además un método de administración de una vacuna viva a animales que comprende

- a. proporcionar una cantidad del agua potable para tratar el animal,
- b. mezclar la composición según la invención con dicha agua potable,
- c. mezclar una vacuna viva en la mezcla de agua potable obtenida mediante la etapa b,
- d. administrar al animal la mezcla de vacuna viva-agua potable obtenida mediante la etapa c.

En una realización, la presente invención proporciona un método de administración de una vacuna viva a animales que comprende:

- a. proporcionar una cantidad del agua potable para tratar el animal,
- b. preparar una mezcla seca que tiene una cantidad predeterminada de un agente reductor natural, un tampón y un agente colorante y opcionalmente aditivo adicional,
- c. formar una solución concentrada añadiendo una cantidad predeterminada de la mezcla seca a un volumen predeterminado de agua,
- d. introducir la solución concentrada en el agua potable en una proporción predeterminada que es suficiente para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua,
- e. mezclar la vacuna viva en la mezcla de agua potable obtenida mediante la etapa d,
- f. administrar al animal la mezcla de vacuna viva-agua potable obtenida mediante la etapa e.

En otra realización, la presente invención proporciona un método de administración de una vacuna viva a animales que comprende:

- a. proporcionar una cantidad del agua potable para tratar el animal,
- b. introducir un comprimido efervescente que tiene una cantidad predeterminada de un agente reductor natural, un tampón y un agente colorante y opcionalmente aditivo adicional al agua potable en una dosificación que es suficiente para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un

esterilizante del agua,

c. mezclar la vacuna viva en la mezcla de agua potable obtenida mediante la etapa b,

5 d. tratar el animal con la mezcla de vacuna viva-agua potable obtenida mediante la etapa c.

En otra realización, la presente invención proporciona un método de administración de una vacuna viva a animales que comprende:

10 a. proporcionar una cantidad de agua,

b. introducir un comprimido efervescente que tiene una cantidad predeterminada de un agente reductor natural, un tampón y un agente colorante y opcionalmente aditivo adicional al agua en una dosificación que es suficiente para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua,

15 c. introducir la solución concentrada en un mayor volumen de agua para formar una solución para pulverización que tiene una concentración predeterminada del agente reductor natural en la solución para pulverización,

20 d. añadir la vacuna viva a la solución para pulverización, y

e. administrar la solución para pulverización a los animales.

25 Uno de los aspectos más críticos de administrar las vacunas mediante el agua potable es el tiempo de permanencia de la solución de vacuna en el sistema de distribución, debido a que la permanencia durante largos periodos tiene un efecto directo sobre la viabilidad del antígeno.

30 Como un ejemplo, el virus de la vacuna de la bronquitis infecciosa puede perder hasta el 50 % de su viabilidad después de diluirse durante 2 horas, mientras que el virus de la enfermedad de Gomaboro puede mantener su viabilidad casi total después de 4 horas de dilución y el virus de la vacuna contra la enfermedad de Newcastle puede perder hasta el 50 % de su viabilidad en los primeros 30 minutos.

35 Al nivel de campo, la recomendación para el tiempo de consumo es de un mínimo de 1 hora y un máximo de 2 horas, permitiendo equilibrar el acceso de un mayor porcentaje de aves a la solución de vacuna y la viabilidad del antígeno de vacuna en esta solución. La presente invención proporciona una composición que mantiene su efecto después de un largo periodo de su reconstitución en agua.

40 La composición según la invención puede usarse para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua a un ser humano, un animal de ganado, por ejemplo, oveja, ganado vacuno, cerdo, cabra, aves de corral, un animal de ensayo de laboratorio, por ejemplo, un conejo, cobaya, rata o ratón o un animal de compañía, por ejemplo, perro, gato o caballo, un pez, gamba u otros animales acuáticos o un animal salvaje. Especies de aves de corral especialmente preferidas son pollos, también otras aves de corral que son susceptibles a uno de los patógenos aviares como pavos, gallina de Guinea, avestruz, palomas y perdices pueden vacunarse satisfactoriamente con la vacuna.

45 En general, la administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua es práctica común en el tratamiento de grandes números de aves de corral y cerdos que se alojan en grandes granjas de producción. Este tipo de aplicación también podría usarse en acuicultura para tratar peces u otros animales acuáticos. La composición según la invención también es adecuada para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua a animales individuales.

50

#### EJEMPLO 1

| Componentes                | % (peso/peso) |
|----------------------------|---------------|
| Ácido ascórbico            | 29            |
| Bicarbonato sódico         | 27            |
| Carboximetilcelulosa (CMC) | 11            |
| Ácido cítrico              | 27            |
| Polietilenglicol 6000      | 3             |
| FD & C Blue1               | 3             |

55

Se prepara un comprimido según la invención mediante las siguientes etapas:

El bicarbonato sódico se dispone en una secadora y se mantiene durante 1 hora a una temperatura de 100 °C para eliminar la humedad superficial.

Entonces, todos los componentes se alimentan a una mezcladora adecuada, y se mezclan, según el tipo de equipo. Después, la mezcla se vierte y se tamiza a través de un tamiz de 0,8 mm de malla.

Se forma un comprimido mediante la aplicación de técnicas de compresión convencionales, manteniendo la humedad relativa del entorno por debajo del 30 % y la temperatura del entorno por debajo de 25 °C.

## EJEMPLO 2

De la misma forma que el Ejemplo 1, los presentes inventores prepararon el comprimido ilustrado a continuación.

| Componentes           | % (peso/peso) |
|-----------------------|---------------|
| Ácido ascórbico       | 36            |
| Bicarbonato sódico    | 35            |
| Polietilenglicol 6000 | 10,5          |
| Ácido cítrico         | 10            |
| FD & C Blue 1         | 8,5           |

## EJEMPLO 3

Se evaluó la eficiencia en ajustar la calidad del agua de la composición del Ejemplo 1 contra tres tipos de vacunas virales vivas para aves de corral fabricadas por Akzo Nobel Ltda. - Intervet Division: enfermedad de Newcastle (N.D. tipo LaSota), bronquitis infecciosa (I.B. tipo Massachusetts, cepa Ma5) y enfermedad de Gomaboro (I.B.D.S. tipo D78).

Las técnicas de valoración usadas en este estudio siguieron el procedimiento analítico del laboratorio AVIPA Avicultura Integral e Patología animal S/C Ltda. registrado en el Ministerio de Agricultura de Brasil. Las valoraciones se hicieron en embriones de un libre de patógenos específicos (SPF), con huevos embrionados de 9 días de edad u 11 días de edad, mediante inoculación mediante la cavidad alantoidea de las diluciones específicas para cada tipo de vacuna.

La dosis infectiva de embrión (DIE<sub>50</sub>) para la enfermedad de Newcastle se basó en la mortalidad y prueba de hemaglutinación (HA) de los embriones vivos después de siete días de la inoculación.

Para la bronquitis infecciosa y la enfermedad de Gomaboro, la DIE<sub>50</sub> se calculó basándose en el tipo de lesión al embrión después de siete días de inoculación.

El efecto del cloro sobre la valoración de la vacuna contra la enfermedad de Newcastle, bronquitis infecciosa y enfermedad de Gomaboro se evaluó a un nivel de cloro residual del agua de 5 ppm.

Se usó ácido tricloroisocianúrico para preparar estas disoluciones y la relación de la cantidad másica de cloro residual se mantuvo constante e igual a 0,1 para el número de dosis de vacuna en todas las diluciones, representando con esto la realidad de lo que ocurre en el campo durante la reconstitución de la vacuna en el agua usada.

La Tabla 2 muestra que la composición del Ejemplo 1 cuando se añadió a agua que contiene un contenido de cloro residual de aproximadamente 5 ppm, antes de la reconstitución del virus de la vacuna, garantiza que el título de la vacuna contra la enfermedad de Newcastle, bronquitis infecciosa y enfermedad de Gomaboro sigue invariable, es decir, la composición del Ejemplo 1 neutraliza el cloro residual presente en el agua y no interfiere con la valoración de la vacuna.

Tabla 2

| Característica                                                                                         | Enfermedad de Newcastle | Bronquitis infecciosa | Enfermedad de Gomaboro |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| Concentración de cloro                                                                                 | 5,67                    | 5,32                  | 5,30                   |
| Dosis de vacuna /100 litros de agua potable                                                            | 5.000                   | 5.000                 | 5.000                  |
| Título mínimo para el Ministerio de Agricultura de Brasil (log <sub>10</sub> DIE <sub>50</sub> /dosis) | 5,50                    | 2,00                  | 2,00                   |
| Título de control (log <sub>10</sub> DIE <sub>50</sub> /dosis)                                         | 6,33                    | 3,00                  | 3,18                   |
| Título con cloro (log <sub>10</sub> DIE <sub>50</sub> /dosis)                                          | 2,90                    | 0                     | 0                      |



|                                                                                              |      |      |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|
| Título con cloro + composición del Ejemplo 1<br>(log <sub>10</sub> DIE <sub>50</sub> /dosis) | 6,18 | 3,00 | 3,30 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|

#### EJEMPLO 4

Se evaluó la estabilidad relativa de la vacuna contra la enfermedad de Newcastle durante un periodo de 2 horas después de la reconstitución en agua. La valoración se realizó para una vacuna de virus vivo contra la enfermedad de Newcastle (N.D. tipo LaSota) fabricada por Akzo Nobel Ltda. - Intervet Division en presencia de la composición del Ejemplo 1 y como comparación con los métodos del estado de la técnica: con leche desnatada en polvo (P.S.M.) y alternativamente el comprimido efervescente CEVAMUNE producido por CEVA SANTE ANIMALE (documento WO 01/26622 A1).

Como se muestra en la Tabla 3, el título de la vacuna siguió estable en ambos casos, es decir, el producto en cuestión mantiene la valoración de la vacuna incluso después de un largo periodo de su reconstitución en agua.

Tabla 3

| Tiempo (horas) | log <sub>10</sub> DIE <sub>50</sub> /dosis |          |                 |
|----------------|--------------------------------------------|----------|-----------------|
|                | Ejemplo 1                                  | CEVAMUNE | Leche desnatada |
| 0              | 6,33                                       | 6,33     | 6,33            |
| 2              | 6,00                                       | 6,33     | 6,12            |

## REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende ácido ascórbico o una sal de metal alcalino del ácido ascórbico, un tampón y un agente colorante para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua.
2. El uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el tampón es ácido cítrico, bicarbonato alcalino o alcalinotérreo y/o combinaciones de los mismos.
3. El uso según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado por que** la composición está en forma sólida.
4. El uso según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado por que** la composición está en forma de comprimido.
5. El uso según las reivindicaciones 3 o 4, **caracterizado por que** la composición tiene la siguiente composición genérica:
  - de 1 al 40 % (peso/peso) de ácido ascórbico,
  - de 1 al 40 % (peso/peso) de bicarbonato sódico,
  - de 1 al 30 % (peso/peso) de ácido cítrico,
  - de 1 al 35 % (peso/peso) de un colorante de calidad alimentaria,
  - de 1 al 20 % (peso/peso) de un compuesto lubricante.
6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la composición es un comprimido efervescente.
7. El uso según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** la composición está en forma líquida.
8. Un método de descloración de agua para administrar a animales medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua, que comprende:
  - a. mezclar el esterilizante del agua según la reivindicación 1 con agua potable,
  - b. mezclar un medicamento o una vacuna sensibles al esterilizante del agua en la mezcla de agua potable obtenida mediante la etapa a.
9. Un método de descloración de agua para administrar a animales medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua, que comprende:
  - a. preparar una mezcla seca que tiene una cantidad predeterminada de ácido ascórbico, un tampón y un agente colorante y opcionalmente aditivos adicionales,
  - b. formar una solución concentrada añadiendo una cantidad predeterminada de la mezcla seca obtenida mediante la etapa a) a un volumen predeterminado de agua,
  - c. incorporar la solución concentrada acuosa obtenida mediante la etapa b) al agua potable en una proporción predeterminada que es suficiente para ajustar la calidad del agua para administración de medicamentos o vacunas sensibles a un esterilizante del agua,
  - d. mezclar los medicamentos o las vacunas sensibles al esterilizante del agua en la mezcla de agua potable obtenida mediante la etapa c).