(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 605 017**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 3/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2006** **PCT/DK2006/000010**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.07.2006** **WO06072252**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2006** **E 06700159 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 1838292**

(54) Título: **Preparación para prevenir o tratar afecciones por carencia de calcio en mamíferos**

(30) Prioridad:

07.01.2005 DK 200500028

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2017

(73) Titular/es:

R2 AGRO A/S (100.0%)
Mimersvej 1
8722 Hedensted, DK

(72) Inventor/es:

HANSEN, RICHARD BRINCH

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 605 017 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

Preparación para prevenir o tratar afecciones por carencia de calcio en mamíferos

La presente invención se refiere a composiciones y medios para prevenir y/o tratar afecciones por carencia de calcio (hipocalcemia), por ejemplo, fiebre puerperal (paresia puerperal), en mamíferos en general, especialmente rumiantes, más en particular vacas lecheras.

Antecedentes de la invención

La hipocalcemia es un trastorno frecuentemente encontrado en mamíferos, en particular, en rumiantes, especialmente vacas lecheras, en conexión con el parto de las hembras y entonces se llama fiebre puerperal o paresia puerperal. Está provocada por una disminución de la concentración de calcio en el plasma sanguíneo antes, durante y/o después del parto, ya que el inicio de la lactancia, es decir, el inicio de la producción de leche en las glándulas mamarias de la ubre requiere calcio, que se extrae de la reserva de fluido extracelular, en particular el torrente sanguíneo. Si el calcio eliminado no se repone inmediatamente bien por absorción intestinal de calcio o por reabsorción ósea de calcio, la extracción del calcio conduce a una disminución de la concentración de calcio en plasma. En particular, en vacas lecheras la demanda de calcio en la ubre es alta en conexión con el parto con el fin de producir el calostro. Si la extracción de calcio para la producción de leche en la ubre de la vaca es superior al aporte de calcio real, se produce hipocalcemia, que, si no se trata, a su vez conduce a función ruminal disminuida, abomaso desplazado, parto lento, placenta retenida, síndrome de vaca caída, prolapso uterino, metritis, y finalmente la muerte.

El nivel de calcio en el plasma sanguíneo normal en el ganado vacuno es de aproximadamente 1,25 mM, a aproximadamente 1 mM se reduce la función ruminal, la fiebre puerperal se produce por debajo de aproximadamente 0,5 mM, y una disminución adicional a 0,4 mM provoca la muerte. La fiebre puerperal aparece poco antes, durante o relativamente poco después del parto; un 75% de las incidencias aparece dentro de las 24 h después del parto.

La prevalencia de la fiebre puerperal para las vacas lecheras después del primer y segundo parto es baja, es decir, un 0-2%, pero es alta, es decir, un 5-8 y 12-14% para vacas de tercer y cuarto parto, respectivamente (ref: "Jerseybladet" 06/96). La prevalencia en incremento en relación con el número de partos es probablemente una consecuencia de la demanda de alta capacidad de producción de leche de las vacas lecheras en la actualidad. En consecuencia, como la industria láctea moderna requiere una constante alta producción de leche, la prevención y el tratamiento de la fiebre puerperal es una cuestión económica importante.

Como la evolución de la fiebre puerperal y otras afecciones y enfermedades relacionadas con hipocalcemia es rápida, la administración de calcio para la prevención y el tratamiento también tiene que ser rápida.

Por lo tanto, el tratamiento hiperagudo de la fiebre puerperal solo es factible mediante administración intravenosa de una solución de calcio, que debe administrar un veterinario. En episodios menos agudos y con fines de prevención, la administración oral es una forma más conveniente y rentable de administrar el aporte de calcio necesario, que se puede dar por el propio ganadero o un trabajador cualificado de la explotación agropecuaria.

Técnica anterior

Durante el transcurso del tiempo se han sugerido varios productos para la administración oral de calcio para la prevención y el tratamiento de la fiebre puerperal y la hipocalcemia.

Por lo tanto, se ha investigado el efecto de los productos que se pueden administrar por vía oral basados en composiciones que contienen $CaCl_2$y/u otros compuestos de calcio, por ejemplo $CaCO_3$, $CaSO_4$, acetato de Ca, lactato de Ca, levulinato de Ca, propionato de Ca y otros. Estas composiciones pueden ser mezclas que comprenden uno o más compuestos de calcio, otros minerales, vitaminas, aditivos, vehículos y excipientes. Las composiciones han estado en forma líquida, semisólida (geles) o sólida.

Debido a su alto contenido de calcio, la alta solubilidad en el jugo ruminal del ganado y la entrada rápida en el torrente sanguíneo desde el tubo digestivo, el $CaCl_2$ha sido durante mucho tiempo el compuesto de calcio más ampliamente usado para la prevención y el tratamiento de la hipocalcemia. Pero el $CaCl_2$ no sabe bien y, por tanto, las vacas se niegan a ingerirlo por vía oral más de una vez, motivo por el cual lo que a menudo es necesario el uso de la fuerza aplicada al animal para las siguientes dosis requeridas para el tratamiento completo. Además, los iones Cl pueden provocar un efecto de reducción en el pH del plasma sanguíneo, lo que puede conducir a la acidosis metabólica que requiere tratamiento(s) i.v. complementario(s) (Goff, J.P. y Horst, R.L, J. Dairy Sci., 1993, 76: 101-108).

Se han hecho intentos para resolver los problemas relacionados con la administración oral de $CaCl_2$. Por lo tanto, se ha intentado enmascarar el mal sabor del cloruro de calcio formulándolo en un gel que comprendía hidroxicelulosa

y/o propilenglicol como matriz de gel y agente edulcorante, pero Jørgensen, R.J. y Basse, A., Dansk Vet. Tidsskr., 1990, 73: 140-141, informaron de que dichas formulaciones en gel acuoso pueden provocar grave erosión de la mucosa en el rumen de la vaca cuando se administran por vía oral como ingestiones en dosis de 400 ml, presumiblemente debido a que los geles son pesadosy lentamente disgregables y, por lo tanto, tienden a depositarse como un bolo concentrado inmóvil en el rumen durante un largo periodo de tiempo antes de que se disuelvan lentamente y se diluyan en el volumen total del rumen.

También se han intentado formular las preparaciones de cloruro de calcio en forma de emulsiones acuosas en aceite vegetal, por ejemplo, aceite de soja, y Jørgensen, R.J. y Basse, *supra,* informaron de que dichas emulsiones no provocaron grave erosión de la mucosa en el rumen, sino solo heridas superficiales y síntomas clínicos leves en forma de apetito reducido durante 1-2 días. Sin embargo, Goff, J.P. y Horst, *supra,* descubrieron que las emulsiones de aceite vegetal de cloruro de calcio se absorbían mal y no incrementaban estadísticamente de manera significativa la concentración de Ca en plasma frente a las concentraciones previas al tratamiento en cualquier momento dentro de un periodo de observación de seis horas después de la ingestión. Se creía que este resultado de absorción mala se debía a la formación de jabones de calcio escasamente solubles.

Nielson, Leif H. informa en la patente de EE. UU. n.º 5.395.622 de que también se han hecho intentos para tratar animales que padecen fiebre puerperal con cápsulas que contienen acetocloruro de calcio en polvo, pero que el contenido de calcio de dichas cápsulas es relativamente bajo, de modo que se debe administrar al animal enfermo un número considerable de cápsulas (por ejemplo, 16) en intervalos de dos horas, que hacen que la preparación sea inadecuada para el uso práctico. En cambio, el autor sugiere que se produzca una unidad de dosificación sólida en forma de bala preparando una mezcla acuosa bombeable de $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ y yeso, es decir, $CaSO_4 \cdot ½H_2O$, y fundir y solidificar la mezcla en una pluralidad de moldes. Opcionalmente, las balas sólidas se encapsulan dentro de cápsulas de gelatina individuales. Dichas unidades de dosificación sólidas en forma de bala han estado disponibles comercialmente durante años bajo la marca comercial BoviKalcBoviKalc®. Cada bala tiene la forma de un cilindro que tiene una longitud de aproximadamente 140 mm y un diámetro de aproximadamente 34 mm y un peso de aproximadamente 196 gramos, de los cuales un 57,9% es $CaCl_2 \cdot 6H_2O$, un 23,2% es $CaSO_4 \cdot ½H_2O$, un 14,4% es agua y un 4,5% es ricinoleato de PEG-glicerol (material de recubrimiento). Por lo tanto, cada bala contiene aproximadamente 43 gramos de calcio total, de los cuales aproximadamente 31 gramos están presentes como cloruro de calcio y aproximadamente 12 gramos están presentes como sulfato de calcio. La bala se administra con una pistola de balas que la administra en el esófago del animal, que traga la bala hasta el rumen sin riesgo de inhalación en las vías respiratorias y pulmones.

Pehrson, Bo, Jonsson, Margarita, and Jönsson, Göran, Svensk Veterinärtidning, 1989, 41, 15: 923 - 927, informaron de un estudio comparativo del uso de dichos cilindros sólidos de cloruro de calcio/sulfato de calcio y un gel de cloruro de calcio/hidroxicelulosa en la prevención de la fiebre puerperal en vacas lecheras tratadas previamente contra este trastorno en conexión con el parto y no descubrieron diferencias significativas entre los efectos beneficiosos de los dos agentes de tratamiento. Sin embargo, Pehrson, Bo and Jönsson, Göran, Dansk Vet. Tidsskr. 1990, 73: 653 - 655, informaron posteriormente de que también la administración de cilindros sólidos de cloruro de calcio/sulfato de calcio podía provocar grave erosión de la mucosa y afecciones inflamatorias en el rumen de las vacas correspondiente a lo que se descubrió por Jørgensen y Basse *(supra)* después de la administración de una dosis de 400 ml de gel acuoso de cloruro de calcio. Pehrson y Jönsson supusieron que la reacción erosiva e inflamatoria en el rumen era una consecuencia de las sales concentradas que se filtran de los cilindros que se colocan de forma bastante inmóvil en el rumen, mientras que disgrega y disuelve allí.

Por lo tanto, las balas sólidas de cloruro de calcio y sulfato de calcio parecen presentar los mismos inconvenientes fisiológicos que los geles acuosos de cloruro de calcio. Además, la producción de las balas de cloruro de calcio / sulfato de calcio sólidas es bastante complicada y requiere mucho tiempo porque los polvos secos de cloruro de calcio y sulfato de calcio semi hidratado primero se tienen que mezclar a fondo, a continuación se mezclan exhaustivamente con agua y posteriormente se vierten en cápsulas de gelatina o formas moldeadas y después se deja solidificar y endurecer normalmente durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente en un compartimento hermético. Si no se encapsulan en cápsulas de gelatina, las balas se tendrían que recubrir posteriormente con, por ejemplo, una mezcla de ácidos grasos o gliceril ricinoleato de PEG con el fin de que la vaca las trague fácilmente cuando se introducen en su esófago.

Goff, JP, y Horst, R.L., 1993 "La administración oral de sales de Ca para el tratamiento de la hipocalcemia en el ganado", J. Dairy Sci., 76: 101-108, presentaron una investigación comparativa de la administración oral de soluciones o suspensiones acuosas de cloruro de calcio, propionato de calcio, y carbonato de calcio en el nivel de calcio en suero en vacas. Se encontró que la administración de una solución de cloruro de calcio incrementó las concentraciones de Ca en sangre más rápidamente que el propionato de Ca, pero los efectos del propionato de Ca duraron más tiempo, mientras que la administración de carbonato de calcio fue ineficaz. Además se encontró que la administración oral de 50 g de Ca como $CaCl_2$ elevó las concentraciones plasmáticas de Ca en la misma medida que 4 g de Ca como $CaCl_2$ suministrado de forma intravenosa, pero que la cantidad total de $CaCl_2$ administrado en 24 h no debe exceder de 288 g (120 g de Ca) para evitar la aparición de la acidosis metabólica grave. Por último, se llegó a la conclusión de que el desarrollo de un gel de propionato de Ca o la mezcla de propionato de Ca con $CaCl_2$

puede admitir más Ca para ser administrado sin riesgo de acidosis metabólica, pero no hay ni orientación ni indicio de cómo formular una mezcla de este tipo o cómo administrarla.

Más tarde Goff, J.P., y Horst, RL divulgaron en la Patente de Estados Unidos Nº 5.560.922, presentada el 7 de abril de 1995, la preparación de una pasta de propionato de calcio y su uso para el tratamiento de la fiebre puerperal. La pasta se preparó mezclando propionato de calcio y propilenglicol, ya sea con ácido cítrico o ácido fosfórico en una cantidad de aproximadamente 7-9% en peso de la composición total. La pasta se colocó en un tubo de expulsión y se administró a una vaca con una pistola de masilla. Las pruebas realizadas con esta pasta mostraron que 75 g de calcio como propionato de calcio no incrementaron el calcio en plasma tan rápidamente como 75 g de calcio como $CaCl_2$ en una pasta correspondiente, pero el incremento de calcio en plasma se mantuvo durante un periodo más largo con propionato de calcio. Sin embargo, no se hicieron intentos para combinar propionato de calcio y cloruro de calcio en una misma pasta. Pehrson, B., Svensson, C., y Jönsson, M., J. Daily Sci., 1998, 81.: 2011 - 2016, realizaron un estudio comparativo de la eficacia de propionato de calcio y cloruro de calcio para la prevención de la *paresia puerperal* en las vacas lecheras. El cloruro de calcio se administró como una solución oleosa disponible comercialmente (aceite de lisina; Paragel vet; Pherrovet AB, Malmö, Suecia), mientras que el propionato de calcio se administró como cilindros de 15 cm de largo y 3,4 cm de diámetro y que contenían cada uno más de 20 g de calcio. Era imposible incorporar físicamente más de 20 g de calcio en un bolo de un tamaño que se pudiera administrar fácilmente a una vaca. Pehrson *y col.* no divulgaron cómo se produce cada cilindro de propionato de calcio, sino solo que se administra a la vaca con una pistola. Pehrson *y col.* concluyeron que el tratamiento con propionato de calcio fue tan eficaz en la prevención de la fiebre puerperal como el tratamiento con cloruro de calcio, a pesar de que las vacas a las que se administró propionato de calcio recibieron solo 120 g de calcio en comparación con los 216 g recibidos por las vacas tratadas con cloruro de calcio. Sin embargo, con el fin de administrar solo 120 g de calcio como propionato de calcio fue necesario administrar seis bolos de propionato de calcio en lugar de solo cuatro dosis de la solución aceitosa de cloruro de calcio. Este hecho hace que este enfoque con propionato de calcio sea más engorroso y laborioso en la práctica, que puede ser una de las razones por las que aún no se ha utilizado comercialmente, a pesar del hecho de que el propionato de calcio no tiene un sabor amargo, ni tiene efectos erosivos o inflamatorios en el rumen ni provoca acidosis peligrosa en la sangre de los animales tratados.

Finalmente el documento WO 95/08321 da a conocer una cápsula para la introducción de medicamentos en el proventrículo del ganado, que está hecho de un tubo de cartón o de material de fibra similar con un relleno del medicamento, ya sea en mezcla con un material graso, que se funde por el calor corporal del animal después de la administración oral de la cápsula, o que se encuentra localizada en un espacio entre los tapones de los extremos de dicho material graso. El tubo en sí permanece abierto y además se puede cortar sobre al menos una longitud axial parcial o estar hecho de una hoja redondeada en blanco de manera que presente una hendidura axial. Sin embargo, la producción de dicha cápsula es engorrosa, consume mucho tiempo y es cara y el material del medicamento o bien se puede impregnar inicialmente con el material graso o envolverse más tarde en una película grasa o grasienta cuando los tapones de los extremos de material graso se funden en el estómago de un animal. En ambos casos, esto dificultará la absorción rápida de una fuente de calcio opcional desde el estómago o rumen de un animal que ingiere la cápsula.

Por lo tanto, en la actualidad existen principalmente cuatro tipos diferentes de productos de calcio comerciales disponibles para prevenir y/o tratar la fiebre puerperal de forma oral en las vacas lecheras en el momento del parto, a saber:

1. Botellas de cuello largo que normalmente contienen 500 ml de producto en gel de propionato de calcio / acetato de calcio o cloruro de calcio,
2. Líquidos en dosis de brebaje que se entregan normalmente en una cantidad de 230-250 ml de una solución de calcio con una pistola de administración,
3. Tubos de pasta que contienen normalmente 500 ml de una pasta de compuesto de calcio, y
4. Balas de calcio cilíndricas que contienen cloruro de calcio incrustado en una matriz de sulfato de calcio (yeso) que se entregarán con una pistola de balas,

que, por la administración de cuatro bolos, proporciona el suplemento de calcio necesario. Sin embargo, todos estos productos adolecen de uno o más de los diferentes inconvenientes descritos anteriormente o están asociados con problemas de administración tales como la ingestión lenta con el fin de minimizar el riesgo de que los animales aspiren los productos líquidos o semi líquidos o que los mismos se derramen y la contaminación de las manos y la ropa del administrador.

Por lo tanto, todavía se necesita un producto suplementario de calcio, que se pueda producir de una manera sencilla y barata y que se pueda administrar por vía oral como un bolo a un animal de una manera simple, segura, rápida y limpia sin tener que luchar excesivamente con el animal y que no produzca ninguno o escasos efectos incómodos e inofensivos en el animal y siga siendo al menos tan eficaz o incluso mejor que los productos utilizados hasta ahora.

Dicho producto suplementario de calcio lo ha proporcionado en la actualidad la presente invención, que en un primer aspecto proporciona un nuevo medio para la administración de un bolo sólido de una fuente de calcio y que, en un segundo aspecto, proporciona una composición novedosa de dichas fuentes de calcio.

Sumario de la invención

Los objetivos anteriores se obtienen con la preparación de la invención que comprende una fuente de calcio para la prevención y el tratamiento de la carencia de calcio en mamíferos, estando caracterizada dicha preparación por que es una forma en polvo no graso esencialmente seco y está encerrada en una cubierta sustancialmente soluble en agua, dispersable o disgregable compuesta principalmente de celulosa o material de almidón gelatinizado. La preparación es particularmente útil para los rumiantes, en particular las vacas lecheras. Preferentemente, la preparación está completamente encapsulada en la cubierta, es decir, la cubierta está cerrada y/o sellada después de la introducción de la preparación en la cubierta.

Que la preparación sea esencialmente seca no implica que no pueda contener nada de humedad o agua, por ejemplo, agua de cristalización, sino que el contenido total de dicha humedad o agua no tenderá a disolver o disgregar o de otra manera sea perjudicial para la cubierta durante el almacenamiento y la distribución de la preparación.

Que la preparación esté en forma en polvo esencialmente no graso significa que las partículas de polvo individuales al menos no están envueltas o impregnadas con cualquier sustancia grasa o grasienta hasta el punto de obstaculizar la rápida disolución o filtrado de la fuente de calcio en el jugo gástrico o ruminal de un animal cuando se ingiere. Sin embargo, preferentemente la preparación en polvo está esencial y completamente libre de cualquier sustancia grasa o grasienta.

Al encerrar una preparación esencialmente seca que contiene una fuente de calcio en una cubierta compuesta de principalmente celulosa o material de almidón gelatinizado, que es sustancialmente soluble en agua, dispersable o disgregable, es posible administrar una dosis bastante grande de calcio a un animal, en particular una vaca lechera, con una pistola de balas de una manera simple, segura, rápida y limpia sin ningún riesgo de derrame o de inspiración dentro de la tráquea y los pulmones del animal de cualquier material administrado y el animal tampoco percibirá ningún mal sabor. Por otra parte, la fuente de calcio de la preparación estará lista y disponible en el estómago, por ejemplo el rumen, de un animal, porque la cubierta de celulosa o almidón se disolverá y/o desintegrará rápidamente en el jugo gástrico o ruminal, exponiendo su contenido para el jugo gástrico o ruminal.

Cuando la preparación que contiene calcio está en forma en polvo no graso, al ingerirla, la preparación se disolverá o disgregará muy rápidamente en el jugo gástrico o ruminal y se propagará en la luz o el volumen total del estómago o rumen, por lo que no habrá ningún riesgo o muy poco de efectos erosivos o irritantes en la mucosa del estómago a pesar de que algunos de los constituyentes de la preparación pueden tener dicha capacidad per se en forma concentrada.

Por otra parte, la preparación de acuerdo con la invención se puede producir de una manera muy sencilla y barata, tal como se explicará en mayor detalle a continuación y en la parte detallada de la descripción de la invención.

La cubierta de celulosa soluble en agua o disgregable no está necesariamente compuesta solo de material de celulosa, sino que puede comprender otros materiales digeribles o no digeribles, pero inofensivos, tales como lignina y productos químicos no tóxicos para fabricar habituales. Por lo tanto, la cubierta se puede preparar, por ejemplo, a partir de cartoncillo, cartón, cartón de pasta de madera o cartón fino absorbente de agua, que puede estar dimensionado o no dimensionado con un tamaño comestible soluble en agua. Dicha cubierta de celulosa también se puede estratificar o laminar. Preferentemente, la pared de la cubierta es delgada y rápidamente soluble, dispersable o disgregable en el jugo gástrico o ruminal de un animal.

Sin embargo, la carcasa también puede estar compuesta de un material de almidón gelatinizado comestible. Dicha cubierta de almidón gelatinizado se puede producir mediante la extrusión de un cilindro o envoltura hueca de un material gelatinizable, por ejemplo, harina de trigo, arroz o patata, mediante un procedimiento de gelatinización particular que primero lo transforma en plástico y luego lo hace duro e impermeable, pero todavía soluble, dispersable o disgregable en agua y/o el jugo gástrico o ruminal de un animal. De manera opcional, la cubierta de almidón gelatinizado también se puede producir mediante el recubrimiento de un núcleo masivo de la preparación que contiene calcio con el material de almidón gelatinizado en estado plástico, por ejemplo por recubrimiento por extrusión de un cilindro central del material de preparación con el almidón gelatinizado y fusión y cierre de la cubierta producida así en los extremos del cilindro. La cápsula o envoltura del cilindro acabado preferentemente no tiene ningún borde afilado o esquina puntiaguda.

Preferentemente, la carcasa está provista de al menos una línea de debilitamiento susceptible de romperse rápidamente en el jugo gástrico o ruminal de un animal. Esta característica provocará la apertura rápida de la cubierta después de que haya entrado en el estómago o rumen de un animal y entonces la cubierta será atacada por el jugo gástrico tanto desde el exterior como desde el interior y por lo tanto se descompondrá mucho más rápidamente. Por otra parte, la preparación que hay dentro de la cubierta comenzará a salir inmediatamente a través de la abertura producida en la cubierta cuando la línea de debilitamiento se rompe.

En un modo de realización preferente, la cubierta tiene la forma de una cápsula o envoltura, por ejemplo, un tubo cilíndrico, que está cerrado en cada extremo con una tapa o un disco de material de celulosa, por ejemplo de cartón absorbente de agua. Las tapas o discos de los extremos también se pueden producir, por ejemplo, de almidón gelatinizado.

Cuando se introduce en el estómago o el rumen de un animal, los tapones o discos de cierre se disgregarán bastante pronto en el jugo gástrico o ruminal, por ejemplo, en aproximadamente de 20-30 minutos, lo que abrirá uno o ambos extremos del tubo cilíndrico y, por lo tanto, dará acceso al jugo gástrico al interior del tubo y a su contenido.

Preferentemente, el tubo cilíndrico se proporciona con al menos una línea de debilitamiento circunferencial alrededor de su periferia. Dicha línea de debilitamiento puede estar formada por una hendidura fresada o de corte o una serie de puntos de perforación o ranuras estrechas. Sin embargo, también se puede proporcionar mediante la construcción del tubo a partir de dos partes que están conectadas con una cinta de papel soluble en agua o disgregable pegada al interior y/o periferia exterior del tubo a lo largo de los bordes de contacto de las dos secciones de tubo. También las tapas o los discos de los extremos pueden estar provisto de puntos de perforación o ranuras estrechas.

La preparación que contiene la fuente de calcio preferentemente está en una forma no grasa en polvo. Dicha preparación en polvo preferentemente está compactada o comprimida para que quepa más material en el lumen de la cubierta. En este caso es esencial que la línea de debilitamiento sea circunferencial y no longitudinal o axial, porque una línea de debilitamiento longitudinal se abrirá fácilmente cuando un material en polvo se comprima o compacte en una cubierta de pared delgada durante su producción y el material en polvo se verá obligado a salir de la cubierta dividida.

La fuente de calcio de la preparación en principio puede comprender cualquier material capaz de liberar iones calcio en contacto con el jugo gástrico o ruminal de un animal. Preferentemente, la preparación solo o principalmente consiste en uno o más compuestos de calcio. Por lo tanto, preferentemente la preparación es principalmente o esencialmente solo una mezcla de cloruro de calcio y propionato de calcio. Dicha mezcla es ventajosa porque el cloruro de calcio tiene una alta proporción de calcio (28,5% en peso), es de bajo coste y garantiza una alta tasa de absorción de calcio del estómago a la circulación de la sangre.

El propionato de calcio tiene una menor proporción de calcio (aproximadamente 23% en peso) y menor tasa de absorción, pero garantiza un nivel de calcio en sangre más persistente después de su administración y es completamente inocuo para la mucosa del estómago y otros tejidos intestinales.

Por lo tanto, la dilución de cloruro de calcio con propionato de calcio en la composición de la invención garantiza que la concentración del cloruro de calcio agresivo será menor en cualquier punto y en cualquier momento en el estómago (rumen) de un animal al que se administra la preparación de la invención que si se administra solo cloruro de calcio puro.

Por lo tanto, el riesgo de erosión, irritación o inflamación de la mucosa del estómago se reduce considerablemente sin apartarse esencialmente de la tasa de absorción y el nivel de calcio del estómago a la circulación de la sangre. Por otro lado, la posibilidad de acidosis metabólica también se reducirá, ya que habrá una menor absorción de iones Cl para el mismo nivel de absorción de calcio a la circulación de la sangre. Estas proporciones aportan un equilibrio óptimo entre las características ventajosas del cloruro de calcio y el propionato de calcio mencionadas anteriormente.

La proporción de cloruro de calcio respecto al propionato de calcio puede variar mucho, pero generalmente oscila desde un 10-99% en peso de cloruro de calcio para 90 a 1% en peso de propionato de calcio, preferentemente de un 50-95% en peso de cloruro de calcio a un 50-5% en peso de propionato de calcio, de la mezcla total de cloruro de calcio y propionato de calcio. Más preferentemente, la proporción de cloruro de calcio es de aproximadamente un 70-90%, por ejemplo un 80%, en peso y la proporción de propionato de calcio es de aproximadamente un 30-10%, por ejemplo 20%, en peso de la mezcla total de cloruro de calcio y propionato de calcio.

Preferentemente, la preparación contiene por lo menos 30 gramos de calcio, más preferentemente al menos 35 gramos de calcio, y más preferentemente al menos 40 gramos de calcio por cubierta o cápsula.

La preparación de acuerdo con la invención puede comprender otros compuestos de calcio aparte de una mezcla de cloruro de calcio y propionato de calcio, por ejemplo $CaCO_3$, $CaSO_4$, acetato de Ca, lactato de Ca, y otros. También puede comprender además otros minerales, vitaminas, aditivos, vehículos y excipientes. En particular, la preparación puede comprender un compuesto de magnesio, por ejemplo MgO o $MgSO_4$, y la vitamina D_3.

La invención también se refiere a un uso de la preparación de acuerdo con la invención para la prevención y/o el tratamiento de la fiebre puerperal (paresia puerperal) en mamíferos, en particular los rumiantes, más especialmente vacas lecheras.

Otros modos de realización preferentes de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

Otras características y detalles ventajosos de la invención aparecerán a partir de la siguiente descripción detallada de la invención con referencia a los dibujos.

Breve descripción de los dibujos

Los modos de realización preferentes de la invención se describen a continuación y se representan en los dibujos, en los que:

la fig. 1 es una vista en perspectiva de un modo de realización preferente de la cubierta o cápsula de acuerdo con la invención que tiene la forma de un tubo cilíndrico,

la fig. 2 es una sección longitudinal a través del eje central del tubo cilíndrico mostrado en la fig. 1, y

la fig. 3 es una vista en perspectiva del tubo cilíndrico mostrado en la fig. 1 dividido en dos partes a lo largo de una línea de debilitamiento circunferencial en la mitad del tubo.

Descripción detallada de los modos de realización preferentes de la invención

Se hace referencia a la fig. 1, que es una vista en perspectiva de un modo de realización preferente de la cubierta o cápsula utilizada para la preparación de acuerdo con la invención. 10 designa un tubo cilíndrico compuesto principalmente de un material de celulosa soluble en agua, dispersable o disgregable, tal como, por ejemplo, cartón de pasta de madera, cartón o cartón fino, que puede estar dimensionado o no dimensionado con un tamaño comestible soluble en agua. El espesor de la pared del tubo puede variar, pero es preferentemente de aproximadamente 1 mm. También el diámetro externo y la longitud del tubo pueden variar, pero en modos de realización preferentes son de unos 30-34 mm y 130-175 mm, respectivamente.

2 designa el borde de uno de los extremos del tubo, que está doblado o rebordeado hacia el interior a fin de proporcionar un borde exterior redondeado del tubo y un reborde interior o saliente. La longitud del borde doblado hacia el interior del tubo depende del espesor de la pared del tubo, pero es preferentemente de aproximadamente 4-8 mm. La flexión se realiza por la acción de calor y presión mecánica con una herramienta apropiada de una manera conocida per se. El otro extremo del tubo se puede doblar o rebordear hacia el interior de la misma forma, pero preferentemente se deja recto y no doblado.

14 designa un disco circular de material de celulosa absorbente de agua, por ejemplo, cartón de pasta de madera, cartón o cartón fino, con un peso superficial de por ejemplo unos 240 a 240-350 g/m2. El disco se apoya en el reborde interior y cierra el extremo del tubo. Preferentemente, el disco 14 tiene un diámetro que es ligeramente mayor, por ejemplo aproximadamente 1 mm, que el diámetro interior del tubo cilíndrico de modo que cuando se inserta el disco 14 en el orificio del tubo se mantendrá inherentemente en el mismo por la fuerza elástica producida por la compresión y la deformación del disco y ejercida en la periferia colindante del disco a lo largo de la periferia interior del tubo

16 designa una línea de debilitamiento realizada en la pared del tubo circunferencialmente alrededor de la periferia del tubo. Dicha línea de debilitamiento puede estar en la forma de una hendidura fresada o de corte en la pared del tubo haciendo que el espesor de la pared en el fondo de la hendidura sea sustancialmente menor que el espesor de la pared del tubo que la rodea, por ejemplo, aproximadamente la mitad de los mismos o menos. Sin embargo, preferentemente la línea de debilitamiento se produce por una serie de puntos de perforación o ranuras estrechas que penetran el espesor total de la pared o casi penetran el espesor de la pared. A fin de mantener el tubo lo suficientemente fuerte e intacto durante su producción y posterior manipulación de la preparación de acuerdo con la invención, un 20-40% de la periferia de la línea de debilitamiento se deja intacta, es decir, un 60-80% de la periferia en la línea de debilitamiento se corta con una cuchilla de perforación. Sin embargo, la línea de debilitamiento también puede proporcionarse cortando el tubo circunferencialmente en dos partes que posteriormente se conecten de nuevo con una cinta de papel o banderola soluble o en agua o disgregable pegada al interior y/o periferia exterior del tubo a lo largo de los bordes de contacto de las dos secciones del tubo.

Ahora se hace referencia a la fig. 2, que muestra una sección longitudinal a lo largo del eje central del tubo cilíndrico que se muestra en la fig. 1. Los números de referencia 10, 12, y 14 tienen los mismos significados que lo explicado para la fig. 1 y no hay necesidad de volverlos a detallar aquí. Las flechas a-a designan el espesor de la pared del tubo como se especifica para la fig. 1.

15 designa un disco en el otro extremo del tubo correspondiente esencialmente al disco 14 en el primer extremo del tubo. Además, el disco 15 tiene preferentemente un diámetro que es ligeramente mayor, por ejemplo aproximadamente 1 mm, que el diámetro interior del tubo cilíndrico de modo que cuando el disco 15 se inserta en el orificio del tubo se mantendrá inherentemente en el mismo por la fuerza elástica producida por la compresión y la deformación del disco y ejercida en la periferia del disco a lo largo de la periferia interior colindante del tubo.

18 designa un sellado proporcionado en el exterior del disco en su periferia y el borde en el lado interior del tubo a lo largo de la periferia del disco 15. Este sellado se puede hacer, por ejemplo, de cera, parafina o un pegamento comestible soluble en agua o de otro material adhesivo inocuo.

Cuando se produce una preparación de acuerdo con la invención, se proporciona un tubo como se muestra en la fig. 1 y fig. 2 con un extremo que tiene un reborde interior o reborde cerrado con un disco 14. A continuación se llena el tubo a través de su extremo abierto con una composición no grasa en polvo que contiene una fuente de calcio, por ejemplo una mezcla en polvo que consiste esencialmente de cloruro de calcio y propionato de calcio. Luego la composición en polvo, por ejemplo de 100-150 g de una mezcla en polvo, se compacta y comprime con un pistón con el fin de obtener un máximo de contenido de calcio. A continuación, el disco 15 se inserta en el extremo abierto del tubo y se presiona contra la composición en polvo compactado y después se sella en su exterior a lo largo de su periferia hasta el borde interior del tubo y entonces está listo para el envasado y el almacenamiento o envío. Preferentemente, la preparación acabada se envasa en bolsas antihumedad o recipientes por ejemplo de material plástico, y cada paquete contiene, por ejemplo, cuatro cilindros.

Durante el uso, un paquete que contiene una preparación de acuerdo con la invención se rompe y se coloca un tubo en una pistola de bolo o bala estándar, cuyo cañón tiene un diámetro interior ligeramente mayor que el diámetro exterior del tubo cilíndrico, por ejemplo, 35 mm (tal como el que se utiliza para los cilindros BoviKalc). El extremo afilado del borde del tubo se coloca en el fondo del cañón de la pistola de modo que el extremo redondeado del tubo apunta hacia adelante. El extremo abierto del cañón de la pistola se introduce entonces en la boca del animal a tratar y se empuja dentro de la faringe, más allá de la raíz de la lengua, lo que hará que el animal realice un movimiento de deglución durante el cual el tubo cilíndrico se empuja al esófago por un accionamiento adecuado del vástago del pistón. El cilindro de preparación pasará entonces fácilmente al estómago o rumen del animal sin ser en modo alguno perjudicial o incómodo para el animal.

El jugo gástrico o ruminal en el estómago o rumen, que tiene una temperatura de aproximadamente 37 °C y un pH de aproximadamente 6,7, penetrará la línea de debilitamiento circunferencial y disolverá o disgregará el material restante de la pared a lo largo de la periferia del cilindro a lo largo de la línea de debilitamiento, lo que hará que se abra y rompa del cilindro a lo largo de la línea. Al mismo tiempo el disco de cierre absorbente de agua en el extremo rebordeado del cilindro se disolverá o disgregará de manera que el cilindro se abra después de aproximadamente 30-40 minutos en el jugo gástrico o ruminal. Esto hará que la preparación que contiene calcio se libere en el jugo gástrico o ruminal como una multitud de pequeñas partículas individuales. El tubo cilíndrico será atacado tanto desde el lado exterior como interior por el jugo gástrico o ruminal y gradualmente se disolverá o descompondrá completamente a medida que se libera la composición que contiene calcio. El tubo cilíndrico se disgregará o disolverá por completo en aproximadamente 40-60 minutos. Sin embargo, hay que señalar que durante todo el proceso de descomposición el bolo de sal (es) de calcio se mantiene en el tubo cilíndrico a partir del cual se libera gradualmente en el jugo gástrico de modo que no habrá ningún contacto directo entre la mucosa del estómago y un gran bolo de sal (es) de calcio concentrado. Por lo tanto, el riesgo de erosión o irritación de la mucosa en el estómago será nulo o muy pequeño.

Se hace referencia a la fig. 3 que es una vista en perspectiva del tubo cilíndrico que se muestra en las figs. 1 y 2 roto en dos partes a lo largo de la línea de debilitamiento circunferencial 16. Se ilustra claramente cómo una mezcla 17 en polvo de cloruro de calcio y propionato de calcio se libera gradualmente de los extremos abiertos de las dos secciones del tubo en el entorno gástrico sin producir un bolo de sales de calcio que entra en contacto directo con la mucosa del estómago del animal.

Ejemplo

Se produjo un tubo cilíndrico a partir de cartón (1 mm x 34 mm x 165 mm) calibrado con un tamaño comestible soluble en agua. El borde (aproximadamente 6 mm) de un extremo del tubo se dobló y rebordeó hacia el interior a fin de producir un reborde interior en el extremo del tubo. Se preparó un disco circular de aproximadamente el mismo diámetro que el diámetro interior del tubo a partir de cartón absorbente de agua (240-350 g/m^2) y después se introdujo en el otro extremo abierto del tubo y se empujó a través del mismo y se presionó contra el reborde en el primer extremo con el fin de cerrarlo.

A continuación, el volumen vacío del tubo cilíndrico se llenó con 125 g de una mezcla en polvo de cloruro de calcio (90% en peso) y propionato de calcio (10% en peso), lo que proporciona aproximadamente 35 g de calcio y 110 mg de magnesio (suministrado con el cloruro de calcio). A continuación, la mezcla en polvo en el tubo se compactó y comprimió para reducir al mínimo su volumen y maximizar el contenido de calcio. La adición de más mezcla y la compactación óptima puede llevar fácilmente el contenido de calcio en un único tubo hasta aproximadamente 38-43 g de calcio.

Después del llenado, el otro extremo abierto del cilindro se cerró con un disco de cartón (240-350 g/m^2) que tiene un diámetro de aproximadamente 1 mm mayor que el diámetro interior del cilindro y el disco de cartón se aseguró con

un sellado de cera a lo largo de su periferia al borde interior del tubo de manera que se mantenga fijo y apriete el tubo.

El tubo acabado se colocó en una cubeta de precipitados grande de vidrio que contenía agua caliente a 37 °C y ajustada a un pH de 6,5 con ácido láctico, que es la misma temperatura y acidez que hay en el rumen de una vaca. El agua en la cubeta de precipitados no se agitó.

Se observó el tubo en la cubeta de precipitados de forma continua y después de 20 minutos la capa de papel blanco en el lado exterior del tubo se liberó y cayó. Después de unos 30 minutos el borde doblado (que se somete a la tensión interna) empezó a dar la vuelta completamente. 45-60 minutos después de la inmersión en agua se formó un agujero en el extremo rebordeado del tubo y al mismo tiempo la línea de debilitamiento perforada se rompió y el tubo se dividió en dos mitades.

Se cree que el proceso de descomposición descrito anteriormente se ejecutará más rápidamente en el estómago o rumen de un animal, porque en ese caso el proceso también implicará la acción bacteriana y enzimática y habrá algún movimiento peristáltico del jugo gástrico o ruminal y por lo tanto también del tubo en el estómago o el rumen debido a la contracción periódica de estos últimos.

Habiendo descrito así la invención en general y con más detalle en conexión con los modos de realización preferentes de la misma, se entenderá que se pueden hacer varias modificaciones en los modos de realización descritos en el presente documento sin apartarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación que contiene una fuente de calcio, que se puede administrar por vía oral como un bolo a un animal para la prevención y/o el tratamiento de la carencia de calcio en dicho animal, en la que dicha preparación está en una forma en polvo no graso esencialmente seco y comprende una mezcla de cloruro de calcio y propionato de calcio en dichas proporciones y está compactada o comprimida de manera que contenga al menos 30 gramos de calcio encerrado en una cubierta cilíndrica sustancialmente soluble en agua, dispersable o disgregable compuesta principalmente de celulosa o material de almidón gelatinizado que se puede disolver y/o de disgregar rápidamente en el jugo gástrico o ruminal del animal, exponiendo así la fuente de calcio al jugo.

2. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha preparación contiene al menos 35 gramos de calcio, más preferentemente al menos 40 gramos de calcio.

3. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción de cloruro de calcio constituye un 10-99% en peso y la proporción de propionato de calcio constituye un 90-1% en peso de la mezcla total de cloruro de calcio y propionato de calcio.

4. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción de cloruro de calcio constituye un 50-95%, preferentemente un 70-90% en peso y la proporción de propionato de calcio constituye un 50-5%, preferentemente un 30-10% en peso de la mezcla total de cloruro de calcio y propionato de calcio.

5. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el material de celulosa es cartoncillo, cartón, cartón de pasta de madera o cartón fino.

6. La preparación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el material de celulosa es cartoncillo, cartón, cartón de pasta de madera o cartón fino con un tamaño comestible soluble en agua.

7. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cubierta está en forma de un tubo cilíndrico provisto de al menos una línea debilitada circunferencialmente alrededor de su periferia en forma de una hendidura laminada o de corte o una serie de puntos de perforación o ranuras circunferenciales estrechas.

8. La preparación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la cubierta en forma de un tubo cilíndrico está cerrada en cada extremo con una tapa o un disco de celulosa o material de almidón gelatinizado y un reborde en un extremo del tubo cilíndrico está doblado o rebordeado hacia adentro a fin de proporcionar un extremo exterior redondeado y un reborde interior o saliente sobre el que se apoya un disco de cierre circular dispuesto internamente mientras que el otro extremo del tubo cilíndrico está cerrado por un disco circular insertado en el orificio del tubo y fijado al mismo con cera, parafina o pegamento soluble en agua.

9. La preparación de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la cubierta en forma de un tubo cilíndrico está cerrada en cada extremo con una tapa o un disco de celulosa o material de almidón gelatinizado, un reborde en un extremo del tubo cilíndrico está doblado o rebordeado hacia adentro a fin de proporcionar un extremo exterior redondeado y un reborde interior o saliente sobre el que se apoya un disco de cierre circular dispuesto internamente, mientras que el otro extremo del tubo cilíndrico está cerrado por un disco circular insertado en el orificio del tubo y fijado al mismo con cera, parafina o pegamento soluble en agua y el cilindro está provisto de al menos una línea debilitada circunferencialmente alrededor de su periferia en forma de ranura laminada o de corte o una serie de puntos de perforación o hendiduras circunferenciales estrechas.

10. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la preparación comprende además un compuesto de magnesio.

11. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la preparación comprende además un compuesto de magnesio, estando seleccionado dicho compuesto de magnesio de MgO y $MgSO_4$.

12. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la preparación comprende además vitamina D_3.

13. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en una forma de dosificación unitaria adaptada para su administración a un mamífero y que comprende una cantidad suficiente de calcio para la prevención y/o el tratamiento de la fiebre puerperal (paresia puerperal) en dicho mamífero.

14. La preparación de acuerdo con la reivindicación 13, en una forma y cantidad suficiente para la prevención y/o el tratamiento de la fiebre puerperal (paresia puerperal) en un rumiante.

15. La preparación de acuerdo con la reivindicación 14, en una forma y cantidad suficiente para la prevención y/o el tratamiento de la fiebre puerperal (paresia puerperal) en una vaca lechera.

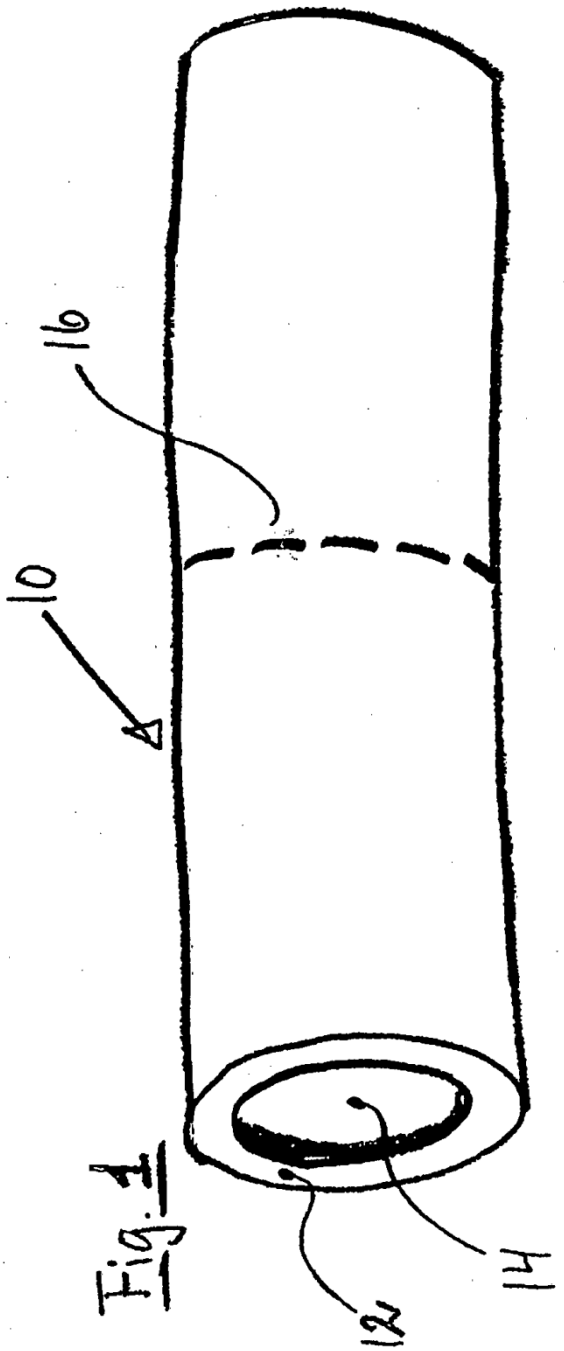

Fig. 1

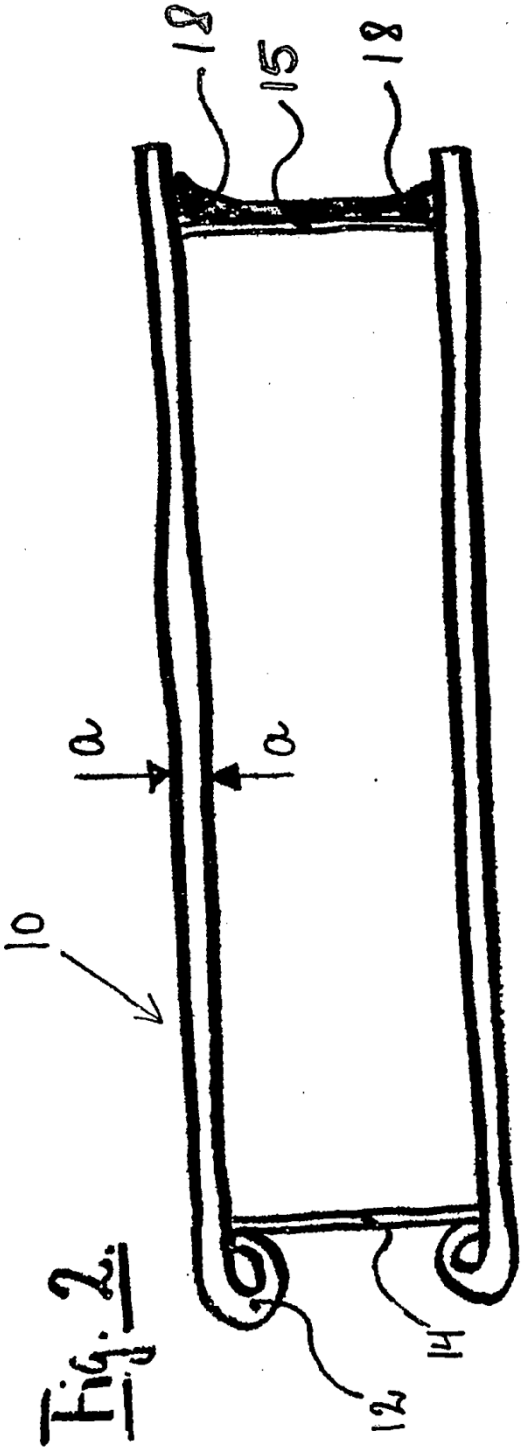

Fig. 2

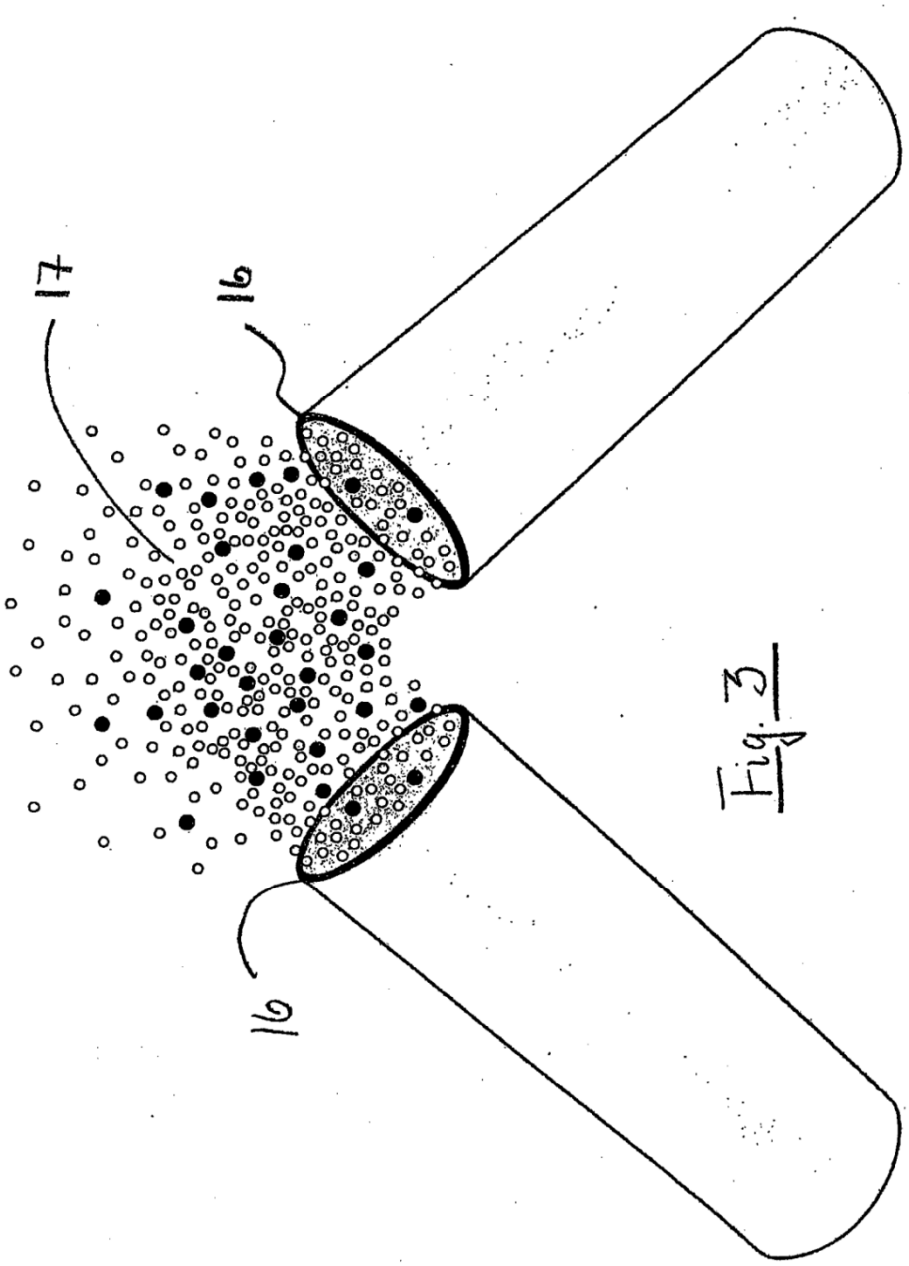

Fig. 3