

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 934**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/30** (2006.01)

**A61K 33/34** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2013** **E 13190202 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 2724724**

54 Título: **Tratamiento y prevención de infecciones epiteliales con quelatos de cobre y zinc**

30 Prioridad:

**26.10.2012 NL 2009707**

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

**17.03.2017**

73 Titular/es:

**INTRACARE B.V. (100.0%)**

**Voltaweg 4**

**5466 AZ Veghel, NL**

72 Inventor/es:

**VULDERS, CARLY**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 605 934 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**

Tratamiento y prevención de infecciones epiteliales con quelatos de cobre y zinc

**Campo de la invención**

5 Las presentes invenciones se refieren a formulaciones de quelatos metálicos pulverizables para el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas de los epitelios.

**Antecedentes de la invención**

10 Los animales de granja tales como cerdos, ovejas, cabras, caballos y ganado vacuno son propensos a enfermedades infecciosas de la piel, tales como epidermitis exudativa, dermatitis digital (verrugas peludas en la pezuña), putrefacción de la pezuña (flemón interdigital), putrefacción estable en la pezuña (dermatitis interdigital) y dermatitis en la hendidura de la ubre.

Estas afecciones provocan estrés a los animales y pueden afectar a la ganancia de peso, las tasas de reproducción y, en el caso de las ovejas, la producción de lana.

15 Las enfermedades de la piel en un rebaño porcino pueden provocar una disminución significativa en la tasa de crecimiento y la eficiencia de la alimentación. Las enfermedades en la pezuña de vacas lecheras pueden dar como resultado una producción de leche reducida, fertilidad reducida y un riesgo aumentado de mastitis. Además, las enfermedades de la piel exigen mucho más trabajo y más costes de tratamiento que a menudo conducen a la eliminación prematura de los animales afectados.

20 La epidermitis exudativa está provocada por *Staphylococcus hyicus* y se observa más comúnmente en lechones de 1-8 semanas de edad. Las lesiones pueden progresar desde la cara hasta el resto del cuerpo y llegar a ser muy exudativas. El único tratamiento conocido es con antibióticos.

La putrefacción de la pata o la putrefacción de la pezuña es una infección bacteriana del tejido blando entre los dos dedos del animal. Es muy dolorosa y contagiosa propagándose rápidamente y afectando a la totalidad del rebaño. Las bacterias causantes de la putrefacción de la pata son comunes al entorno en el que viven los animales.

25 Habitualmente, no existe una lesión en la piel entre las pezuñas que permita que las bacterias infecten al animal. La putrefacción de la pata también puede estar promovida por altas temperaturas y humedad, provocando que la piel entre las pezuñas se agriete y deje que las bacterias infecten la pata. Los primeros signos de putrefacción de la pezuña son cojera, mantener las extremidades por encima del suelo, pacer sobre las rodillas y renuencia a caminar.

Los animales con putrefacción de la pata pueden mostrar inflamación interdigital, fiebre, pérdida de apetito y consiguiente pérdida de peso, y desarrollan cojera de leve a grave con deformidad de la pezuña.

30 Los animales con infecciones crónicas muestran una pérdida del estado corporal y producción disminuida, lo que da como resultado, en conjunto, un animal falto de salud.

35 La dermatitis en la hendidura de la ubre es una enfermedad de la piel comúnmente observada en rebaños lecheros, especialmente en novillas. Sin embargo, la enfermedad puede estar presente en todas las fases de lactación e incluso durante periodos no de lactación. Los rasgos característicos de la dermatitis en la hendidura de la ubre son un aspecto húmedo y necrosis de la piel, y un olor fétido. Las lesiones se encuentran principalmente contra el borde craneal de la hendidura entre los dos cuartos craneales, aunque también pueden estar centradas entre los cuatro cuartos.

40 La dermatitis digital, también conocida como "dermatitis digital de papilomatosa" (PDD) o "enfermedad de Mortellaro", "fresas", "verrugas peludas de la pata", "papiloma interdigital", "talón de fresa" o "putrefacción italiana de la pata" es una enfermedad infecciosa de la uña atribuida a infección bacteriana. En los últimos años se ha hecho cada vez más común en la cría de ganado. Esta enfermedad puede reconocerse por una inflamación de la piel en el área en la que la piel se transforma en la uña de cuerno. El punto inflamable es de color rojizo y parece una fresa. Muy a menudo los pelos están en posición vertical alrededor de las zonas afectadas.

45 La dermatitis interdigital (no debe confundirse con la putrefacción de la pezuña) o la putrefacción estable de la pezuña, es una inflamación crónica de la piel en el área entre los dedos de las patas (hendidura interdigital). Esta infección es provocada por la bacteria *Treponema*. La piel en el área de la hendidura interdigital parece hinchada con un exudado seco que causa que se forme una costra.

50 Los animales infectados se separan preferentemente lejos del rebaño lo más pronto posible para evitar que la infección se propague. El tratamiento consiste en la limpieza de la pata a fondo, recorte de la pezuña con posterior tratamiento con un producto antimicrobiano. Las enfermedades infecciosas de la pezuña pueden prevenirse y tratarse utilizando un baño para las patas o funda para las patas con sulfato de zinc y sulfato de cobre, pero también otros germicidas tales como peróxido de hidrógeno o incluso se puede usar un antibiótico.

El documento WO 02/060433 describe composiciones acuosas que comprenden quelatos de cobre y zinc para su uso en la prevención y el tratamiento de inflamaciones de la piel y de las pezuñas de los animales. En general, se menciona que dichas composiciones se pueden aplicar en forma de una pulverización, lo que implica que en estas composiciones acuosas los quelatos de cobre y zinc están disueltos.

- 5 El documento WO 98/20749 describe preparaciones nutritivas acuosas que comprenden ácido láctico (o derivados del mismo) y quelatos de oligoelementos, tales como cobre y zinc. La composición se puede usar para tratar las pezuñas de los animales y se pueden aplicar directamente a la pezuña.

10 Un producto que contiene EDTA diamónico de cobre y EDTA diamónico de zinc se vende bajo el nombre comercial Intra Hoof-Fit Gel comercializado por Intracare y está registrado como REG de registro holandés NL 109138. El producto Intra Hoof-Fit Gel, más particularmente el ácido de etilendiaminotetraacético (EDTA) diamónico de cobre y zinc, se puede usar para el tratamiento o prevención de infecciones de la pezuña como la de Mortellaro, y se aplica típicamente a la pezuña mediante un cepillo.

Las formulaciones anteriores son todas líquidas que se incorporan en un gel.

15 El uso de sales de cobre en el tratamiento de enfermedades infecciosas de la pezuña presenta preocupaciones ambientales. Por ejemplo, después de su uso en un baño para las patas, la solución restante se drena típicamente en el almacén de estiércol y se aplica posteriormente a los campos. También otros tipos de aplicación de sales de cobre a las pezuñas de los animales dan como resultado la liberación de compuestos de cobre al medio ambiente. El exceso de cobre puede ser peligroso para el ganado vacuno y las ovejas. La aplicación del estiércol cargado de  
20 cobre a los campos provoca una acumulación de cobre, que puede ser problemática para el desarrollo de las plantas y, por lo tanto, se debe evitar.

Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento que sea eficaz contra infecciones de la pezuña, en particular, la putrefacción de la pata, la putrefacción estable de la pata y PDD, que se pueda producir, que sea conveniente aplicar y que sea respetuoso con el medio ambiente. Una o más de estas necesidades se satisfacen por el tratamiento de la presente invención.

## 25 **Sumario de la invención**

El presente documento proporciona formulaciones, más particularmente formulaciones pulverizables, que comprenden quelatos de cobre y zinc micronizados para su uso en el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas de células epiteliales, más particularmente de animales, en las que dichos quelatos de cobre y zinc están micronizados y suspendidos en un líquido que comprende menos de un 5 % (p/v) de agua, de modo que la  
30 cantidad total de quelato de cobre y zinc en dicha formulación varía de un 5 a un 50 por ciento en peso; y menos de un 5 % (p/v) de dichos quelatos de cobre y zinc están disueltos en dicho líquido.

De hecho, se ha descubierto que las composiciones previstas proporcionan una alternativa eficaz al uso de antibióticos, que tienen varias desventajas (posible contaminación de la leche y la carne, resistencia). Además, en modos de realización particulares, los procedimientos de tratamiento descritos en presente documento son más  
35 eficaces y/o más eficientes (porque requieren la aplicación de un volumen más limitado) que las opciones de tratamiento existentes con compuestos de cobre y zinc.

Esto permite la administración de dosificaciones reducidas de cobre y zinc y una reducción concomitante de los efectos secundarios. Los procedimientos descritos en el presente documento son, además, más respetuosos con el medio ambiente porque entra al medio ambiente menor cantidad de los metales de la formulación, evitando de ese  
40 modo los efectos secundarios relacionados con la exposición del medio ambiente a compuestos de cobre y zinc. Por último, la administración de la misma se puede asegurar de una manera más higiénica, evitando la contaminación cruzada.

Por lo tanto, las composiciones previstas en el presente documento pueden implicar una o más ventajas, tales como introducción de menos metal en el medio ambiente, eficacia aumentada, duración de acción más larga, menor  
45 número de administraciones, etc. Las formulaciones de la invención además permiten una administración más centrada de los principios activos, con desechos limitados, porque se pueden pulverizar directamente sobre la región afectada, en particular, directamente sobre las células epiteliales infectadas tales como, pero sin estar limitados a, la piel o las pezuñas del animal. En modos de realización particulares, los procedimientos describen la administración directa sobre el tejido entre los dedos. Las formulaciones ofrecen la ventaja adicional de mostrar actividad  
50 prolongada, de modo que se requieren administraciones menos frecuentes. Además, permiten la administración adaptadas a las necesidades en función de la gravedad de los síntomas.

En modos de realización particulares, se describe el tratamiento y prevención de las infecciones bacterianas de la piel, es decir, se prevé el tratamiento y la prevención de infecciones de la dermis y la epidermis. En modos de  
55 realización particulares, las afecciones previstas están relacionadas con la infección de la pezuña de los animales. En ciertos modos de realización, las afecciones previstas están relacionadas con la infección de la ubre de los animales, más particularmente la ubre de vacas lecheras.

- En modos de realización particulares, la aplicación, por lo tanto, proporciona composiciones para su uso en el tratamiento y prevención de infecciones y afecciones bacterianas relacionadas con infecciones bacterianas de las células epiteliales en un animal, en el que dichas infecciones se seleccionan de la lista que consiste en infecciones de cualquier célula epitelial, de la piel y las pezuñas de los animales, seleccionadas de la lista que consiste de:
- 5 enfermedad del cerdo grasiento (epidermitis exudativa), espiroquetosis cutánea porcina, síndrome necrótico de la oreja del cerdo, verrugas peludas en la pezuña o la enfermedad de Mortellaro (dermatitis digital), putrefacción de la pezuña (flemón interdigital), putrefacción estable de la pezuña (dermatitis interdigital), dermatitis en la hendidura de la ubre y lesiones M1 (fase prematura) y/o M2 (fase ulcerante) en la piel o en la pezuña y afecciones seleccionadas de irritación (incluyendo enrojecimiento, hinchazón y otros fenómenos), dolor e inflamación.
- 10 En modos de realización particulares de la composición para su uso como se proporciona en el presente documento, los quelatos de cobre y zinc micronizados están suspendidos en un líquido no acuoso.
- En modos de realización particulares de la composición para su uso como se proporciona en el presente documento, el líquido se selecciona de propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o una mezcla de los mismos. Más particularmente, el líquido es propanol.
- 15 En modos de realización particulares de la composición para su uso como se proporciona en el presente documento, la proporción molar de quelato de cobre:quelato de zinc de dichos quelatos de cobre y de zinc varía de 2: 1 hasta 1: 2.
- En modos de realización particulares de la composición para su uso como se proporciona en el presente documento, la composición comprende además un silicato.
- 20 En modos de realización particulares de la composición para su uso como se proporciona en el presente documento, menos de un 2 % (p/v) de dichos quelatos de cobre y zinc está disuelto en dicho líquido.
- En modos de realización particulares de la composición para su uso como se proporciona en el presente documento, los quelatos de cobre y zinc se proporcionan como micropartículas, que tienen un diámetro ponderado en superficie medio que varía de 0,5 µm a 10 µm.
- 25 En un aspecto adicional, se proporcionan formulaciones pulverizables que comprenden quelatos de cobre y zinc micronizados que comprende menos de un 5 % (p/v) de agua, en las que la cantidad total de quelato de cobre y zinc en dicha formulación varía de un 5 a un 50 por ciento en peso; y menos de un 5 % (p/v) de dichos quelatos de cobre y zinc está disuelto en dicho líquido. En modos de realización particulares, se proporcionan composiciones pulverizables que comprenden quelatos de cobre y zinc micronizados suspendidos en un líquido, más particularmente un líquido no acuoso tolerable para la piel.
- 30 En modos de realización particulares, los quelatos de cobre y zinc son quelatos de EDTA de cobre y zinc, en particular disodio de cobre(EDTA) y de Zn(EDTA). En modos de realización particulares, el líquido se selecciona de propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o una mezcla de los mismos.
- 35 Un aspecto adicional se refiere al bote de pulverización que comprende un gas propelente y una composición de acuerdo con la invención.

### Descripción detallada de la invención

- El término "aproximadamente", cuando se usa en relación con un valor numérico, tiene el significado entendido, en general, en la técnica relevante. En ciertos modos de realización, el término "aproximadamente" se puede omitir o se puede interpretar como el valor numérico + 10 %; o + 5 %; o + 2 %; o + 1 %.
- 40 Siempre que se use en el presente documento en relación a un porcentaje, p/p significa peso/peso y p/v significa peso/volumen.
- Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias tanto en singular como en plural a menos que el contexto establezca claramente lo contrario.
- 45 Las expresiones "que comprende", "comprende" y "compuesto por", como se usan en el presente documento, son sinónimos de "que incluye", "incluye" o "que contiene", "contiene", y son inclusivas o indefinidas y no excluyen miembros, elementos o etapas del procedimiento adicionales, no enumerados. Las expresiones "que comprende", "comprende" y "que consiste en", cuando se refieren a los miembros, elementos o etapas del procedimiento enumerados, también incluyen modos de realización que "consisten en" dichos miembros, elementos o etapas del procedimiento enumerados.
- 50 Además, los términos primero, segundo, tercero y similares en la descripción y en las reivindicaciones se usan para la distinción entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico, a menos que se especifique. Se ha de entender que los términos usados de este modo son intercambiables bajo circunstancias apropiadas y que los modos de realización descrita en el presente documento pueden funcionar en otras secuencias que las descritas o ilustradas en el presente documento.

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "un modo de realización" significa que un rasgo, estructura o característica concreto descrito en relación con el modo de realización se incluye en al menos un modo de realización previsto en el presente documento. Por lo tanto, la aparición de la expresión "en un modo de realización" en diversos lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no necesariamente se refiere al mismo modo de realización, pero puede hacerlo.

Además, los rasgos particulares, estructuras o características se pueden combinar de cualquier manera adecuada, como sería evidente para un experto en la técnica a partir de la presente descripción, en uno o más modos de realización. Además, aunque algunos modos de realización descritos en presente documento incluyen algunas, pero no otras, características incluidas en otros modos de realización, se entiende que combinaciones de características de diferentes modos de realización están dentro del alcance de la invención y forman modos de realización diferentes, como entenderían los expertos en la técnica. Por ejemplo, en las siguientes reivindicaciones, se puede usar cualquiera de los modos de realización reivindicados en cualquier combinación.

La presente solicitud se refiere a composiciones para el tratamiento de infecciones bacterianas de las células epiteliales de los animales y las afecciones asociadas con o resultantes de dichas infecciones.

La expresión "infección de las células epiteliales de los animales", como se usa en el presente documento, se refiere a infecciones de cualquier célula epitelial, pero más particularmente de la piel y las pezuñas de los animales. Estas infecciones incluyen, pero no se limitan a, las infecciones descritas anteriormente, en particular la enfermedad del cerdo grasiento (epidermitis exudativa), espiroquetosis cutánea porcina, síndrome necrótico de la oreja del cerdo, verrugas peludas en la pezuña (dermatitis digital), putrefacción de la pezuña (flemón interdigital), putrefacción estable de la pezuña (dermatitis interdigital) y dermatitis en la hendidura de la ubre. Se entiende que la expresión también cubre afecciones asociadas con o resultantes de infecciones de células epiteliales, en particular, irritación (incluyendo enrojecimiento, hinchazón y otros fenómenos), dolor, inflamación, más en particular, inflamación de la piel. En modos de realización particulares, las "afecciones relacionadas con infecciones de células epiteliales" incluyen crecimiento reducido, tasas reducidas de reproducción y, en el caso de las ovejas, producción reducida de lana, menor producción de leche, riesgo aumentado de mastitis, así como aquellas afecciones mencionadas adicionalmente en el presente documento. Las afecciones pueden ser agudas, así como crónicas.

Las composiciones previstas en el presente documento son adecuadas, en particular, para su uso en el tratamiento y prevención de las dermatosis bacterianas, tales como enfermedad del cerdo graso, síndrome necrótico de la oreja del cerdo, espiroquetosis cutánea porcina, enfermedad de Mortellaro (dermatitis digital), putrefacción de la pezuña, incluyendo afecciones inflamatorias asociadas con las mismas. Se descubrió, además, que las composiciones descritas en el presente documento son sorprendentemente eficaces para su uso en el tratamiento y prevención de dermatitis en la hendidura de la ubre, incluyendo afecciones inflamatorias asociadas con la misma.

En modos de realización particulares, las composiciones previstas en el presente documento se usan para el tratamiento de lesiones M1 (fase prematura) y/o M2 (fase ulcerante) en la piel o en la pezuña.

Aunque las composiciones previstas en el presente documento se pueden aplicar a cualquier animal (ungulado), se prevé particularmente la aplicación a animales de granja tales como ovejas, cabras, caballos, cerdos y ganado vacuno.

En modos de realización particulares, el procedimiento de aplicación descrito en el presente documento es pulverizando la composición sobre la piel, más particularmente el área de infección o susceptible de infección. En un modo de realización particular adicional, el área de infección se caracteriza por signos de inflamación.

En modos de realización particulares adicionales, las composiciones se pulverizan directamente a las lesiones presentes sobre la piel.

Esto implica que las composiciones previstas en el presente documento se proporcionan típicamente como composiciones pulverizables, lo que significa que se pueden administrar usando un dispositivo adecuado de pulverización. Por ejemplo, la viscosidad será suficientemente baja, por ejemplo, por debajo de 10 mPa.s. En consecuencia, en el presente documento se proporcionan pulverizaciones para composiciones líquidas que comprenden las composiciones previstas en el presente documento.

Las composiciones para su uso como se reivindica en el presente documento se caracterizan por que comprenden quelatos de cobre y zinc en las que dichos quelatos de cobre y zinc están micronizados y suspendidos en un líquido que comprende menos de un 5 % (p/v) de agua, de modo que la cantidad total de quelato de cobre y zinc en dicha formulación varía de un 5 a un 50 por ciento en peso; y menos de un 5 % (p/v) de dichos quelatos de cobre y zinc está disuelto en dicho líquido. En cualquier caso dado, la cantidad de las formulaciones de quelato de zinc y cobre administrada al animal a tratar y, por lo tanto, también la cantidad de los principios activos de quelato de zinc y cobre en las mismas, se ajustará de acuerdo con la finalidad que debe alcanzarse (prevención o terapia), la naturaleza del sujeto, la afección bajo consideración, así como la gravedad de la afección, el tipo de la formulación en cuestión y cualquier otro hecho relevante que pueda modificar la actividad del quelato de zinc y cobre o la respuesta del sujeto, como es bien sabido por los expertos en la técnica.

Las formulaciones de la invención se pueden administrar una vez al día o múltiples veces al día, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día. En modos de realización particulares, se prevén al menos dos administraciones dentro de un periodo de tiempo de una semana. En otros modos de realización particulares, se prevén dos administraciones separadas por 2 días (es decir, el día 0 y el día 3). En modos de realización particulares adicionales, los procedimientos descritos implican pulverizar la pezuña infectada. En ciertos modos de realización, se prevén una o más administraciones al día, durante un periodo de al menos una semana, al menos 10 días o al menos dos semanas.

En modos de realización particulares, los procedimientos descritos en el presente documento alcanzan una reducción de la inflamación en 10 días después del primer tratamiento.

En modos de realización particulares, los quelatos de cobre y zinc son quelatos de EDTA de cobre y zinc, en particular las sales de los quelatos de EDTA de cobre y zinc. Son de interés las sales dialcalinometálicas de cobre[EDTA]<sup>2-</sup> y de Zn[EDTA]<sup>2-</sup>. Son de interés adicional las sales disódicas del complejo cobre(EDTA) y Zn(EDTA). Estas sales también se pueden denominar como ácido etilendiaminotetraacético disódico de cobre y zinc o complejo de etilendiaminotetraacetato-cobre- y zinc-sodio.

Las sales disódicas de cobre[EDTA]<sup>2-</sup> y de Zn[EDTA]<sup>2-</sup> en particular, son atractivas debido a su eficacia, reduciendo de ese modo la cantidad de cobre y zinc a administrar y reduciendo los efectos secundarios concomitantes.

En las formulaciones para su uso previsto en el presente documento, los quelatos de cobre y zinc están suspendidos en un líquido. En modos de realización particulares, el líquido sirve simplemente como un líquido de vehículo y se evapora fácilmente dejando detrás las partículas sobre el área de interés. En modos de realización particulares, los quelatos se pueden suspender en forma de partículas micronizadas en un líquido tolerable para la piel, por ejemplo, no tóxico, que no causa irritación o reacciones alérgicas. En modos de realización particulares, los líquidos son de evaporación (volátiles) y compatibles con la piel. La expresión "líquido de evaporación" o "líquido volátil", como se usa en el presente documento, se refiere a un líquido que tiene una presión de vapor mayor que la presión de vapor de agua a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

El líquido en el que se suspenden las partículas micronizadas se selecciona de tal manera que sustancialmente nada del quelato de cobre o zinc se disuelva, significando el término sustancialmente nada que se disuelve ninguna cantidad o una cantidad pequeña de los quelatos de cobre y zinc presentes en la formulación, es decir, menos de un 5 % (p/v). Dicho líquido es no acuoso, aunque pueden estar presentes cantidades menores de agua, es decir, menos de un 5 % (p/v).

Las formulaciones previstas en el presente documento típicamente contienen al menos un 45 % en peso de líquidos de evaporación, preferentemente al menos un 50 % en peso y más preferentemente al menos un 60 % en peso, basado en el peso total de la formulación excluyendo propelentes opcionales.

Los líquidos de evaporación ejemplares que se pueden usar incluyen alcoholes, en particular alcanoles tales como propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, incluyendo mezclas de los mismos. Pueden contener pequeñas cantidades de agua, es decir, cantidades tales de agua que no provocan que las partículas micronizadas se disuelvan. En modos de realización particulares, el líquido comprende menos de un 20 % (p/p) de agua, más preferentemente menos de un 10 % (p/p) de agua, lo más preferentemente menos de un 5 % (p/p) de agua.

La cantidad total de quelato de cobre y zinc en las presentes formulaciones varía de 5-50 por ciento en peso, basado en el peso total de la formulación. En modos de realización particulares adicionales, la cantidad total de quelatos de cobre y zinc varían de un 10-40 por ciento en peso. En modos de realización particulares adicionales, la concentración es de aproximadamente un 30 por ciento en peso. En ciertos modos de realización, la cantidad total de quelato de cobre y zinc varía de un 10-40 por ciento en peso, basado en el peso total de la formulación excluyendo propelentes opcionales. En modos de realización adicionales, la cantidad total de quelato de cobre y zinc varía de un 20-40 por ciento en peso, más particularmente de aproximadamente un 30 por ciento en peso, basado en el peso total de la formulación excluyendo propelentes opcionales.

Los quelatos de cobre y zinc pueden estar presentes en una proporción molar de quelato de cobre:quelato de zinc que está en el intervalo de aproximadamente 2: 1 a aproximadamente 1: 2, o aproximadamente 1,5: 1 a aproximadamente 1: 1,5, siendo la proporción molar entre estos quelatos preferentemente de aproximadamente 1: 1.

Los quelatos de zinc o cobre micronizados están presentes en las formulaciones previstas en el presente documento como micropartículas. En un modo de realización, el diámetro ponderado en superficie medio está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 µm, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 µm, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 µm o, preferentemente, de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,8 µm. O el diámetro ponderado en volumen medio está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 µm, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 µm, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 µm, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4 µm. El tamaño o diámetro de las micropartículas se puede determinar como un diámetro esférico equivalente mediante técnicas tales como dispersión de luz dinámica. Las micropartículas de los quelatos de cobre y zinc proporcionan la ventaja de que se pueden pulverizar. De hecho, proporcionar los quelatos como micropartículas puede permitir la obtención de composiciones que tienen un alto

contenido de quelato, que aún tienen una viscosidad adecuada para su pulverización. Además, la proporción entre la superficie y el contenido es tal que la partícula se disolverá fácilmente en el fluido de la herida.

5 En modos de realización particulares, las micropartículas tienen un tamaño de aproximadamente 4 µm. La eficacia de estas micropartículas da como resultado tener que administrar menos sales con menos efectos secundarios concomitantes.

La extensión de la distribución de micropartículas puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 0,1, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 0,1, en particular de aproximadamente 3 a aproximadamente 1 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 1 y más preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 1,7.

10 Las partículas de los quelatos están presentes preferentemente como una distribución monomodal.

Cada uno de los quelatos de cobre y zinc en forma micronizada se puede preparar por separado o se puede preparar en combinación. Cuando se preparan por separado, los polvos micronizados o dispersiones micronizadas se pueden mezclar posteriormente. Además se pueden preparar formulaciones finales o formulaciones intermedias con solamente quelato de cobre y quelato de zinc y se pueden mezclar posteriormente.

15 Los quelatos de cobre y zinc en forma micronizada se pueden preparar usando técnicas conocidas en la técnica. Dichos procedimientos incluyen la trituración, golpeo y molienda. Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño de partícula eficaz promedio pueden incluir un molino de bolas, un molino Attritor/de atrición, un molino vibratorio, un molino planetario, molinos de medios, tales como un molino de arena y un molino de perlas.

20 Los quelatos de cobre y zinc micronizados también se pueden preparar moliendo en húmedo los quelatos de cobre y zinc de partida como una dispersión en un medio líquido adecuado en el que son esencialmente insolubles, por ejemplo, en cualquiera de los líquidos no acuosos tolerables para la piel mencionados en el presente documento.

25 Se puede usar un molino de perlas con perlas de cerámica o de metal. La molienda se puede hacer en un procedimiento de una etapa o de múltiples etapas, en el que el último caso puede usar diferentes molinos y/o perlas. Antes de la molienda, se puede reducir primero el tamaño de partícula del material hasta un tamaño particular, por ejemplo, un tamaño de menos de aproximadamente 100 µm que, después del tamizado, se puede procesar adicionalmente.

30 Las formulaciones previstas en el presente documento pueden contener otros ingredientes terapéuticamente activos tales como antibióticos, incluyendo agentes antibacterianos y antifúngicos. En modos de realización particulares, sin embargo, las composiciones no comprenden antibióticos, más particularmente no comprenden antibióticos específicos. De hecho, se descubrió que las composiciones descritas en el presente documento son sorprendentemente eficaces para el tratamiento de infecciones epiteliales, sin que requieran la adición de antibióticos.

35 En modos de realización particulares, las formulaciones de la presente invención comprenden quelatos de cobre y zinc como los únicos quelatos presentes en la formulación. En modos de realización particulares adicionales, la formulación comprende EDTA disódico de cobre y zinc como el único principio activo.

Las formulaciones para su uso en la invención pueden contener, además, adyuvantes, tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes antiaglomeración, etc. En modos de realización particulares, las composiciones comprenden uno o más silicatos, tales como Bentone gel®. En ciertos modos de realización, las composiciones comprenden entre un 0,1 % en peso y un 2 % en peso de silicatos.

40 También pueden contener ingredientes que mejoran las características de pulverización de las formulaciones o el color. La adición de colorantes a la composición puede facilitar la identificación de las áreas de la piel que se han tratado con la composición. Los colorantes adecuados para su uso en la composición incluyen, pero no se limitan a, azul brillante FCF, azul patente V y curcumina. En ciertos modos de realización, las composiciones comprenden entre un 0,01 % en peso y un 1 % en peso de colorantes, más particularmente entre un 0,05 % en peso y un 0,5 % en peso.

45 Las formulaciones para su uso en la invención se pueden administrar por diversos dispositivos, que pueden ser estériles o no estériles. Dichos dispositivos comprenden recipientes de múltiples dosis o de dosis unitaria o pulverizadores de dosis unitaria o cualquier otro recipiente, incluyendo frascos de vidrio con un dispositivo de pulverización y botes de pulverización con o sin el uso de propelentes. En el último caso, las formulaciones pulverizables pueden contener un 5-80 % p/p, en particular un 10-80 % p/p de un propelente. En modos de realización adicionales, las formulaciones pueden contener un 10-70 % p/p o un 20-60 % p/p de un propelente.

50 Los propelentes pueden ser propelentes de gas licuado o propelentes de gas comprimido: Los propelentes licuados que se pueden usar son hidrocarburos con un punto de ebullición por debajo de la temperatura ambiente, tales como hidrocarburos C<sub>3-4</sub>, en particular, propano o butano, éter dimetilico o clorofluorocarbonos. Los propelentes alternativos incluyen, pero no se limitan a, propelentes de gas comprimido, tales como aire y nitrógeno comprimido.

El propelente produce una presión en el recipiente de modo que tras su uso expulsa la formulación fuera del recipiente. En modos de realización particulares, el propelente es GLP con diversos componentes.

El uso de un dispositivo de pulverización facilita significativamente la aplicación de la formulación de quelato de cobre y zinc sobre el área de la pezuña a tratar.

- 5 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la presente invención y no se deben interpretar como una limitación de su alcance.

### **Ejemplos**

#### A. Composición

- 10 Una composición ejemplar de una formulación pulverizable de acuerdo con un modo de realización particular de la presente invención comprende cationes de cobre y zinc como principios activos, en forma de EDTA disódico de cobre y EDTA disódico de zinc, respectivamente. La composición (incluyendo excipientes tales como propelentes) comprende aproximadamente un 5 % en peso de cada quelato.

- 15 La formulación comprende además varios excipientes. El alcohol isopropílico se usa como un líquido de vehículo y la sílice anhídrica coloidal se usa como un aditivo reológico. El butano y el propano se usan como propelentes. La formulación comprende además varios colorantes: azul brillante FCF, azul patentado V y curcumina. Los colorantes proporcionan una indicación clara del área tratada de la piel.

La formulación se usó para el tratamiento de la dermatitis digital y la dermatitis en la hendidura de la ubre en varios ensayos de campo, como se discute a continuación.

#### B. Tratamiento de la dermatitis digital (DP) - ensayo de campo con evaluación cualitativa

- 20 Ganado vacuno con infecciones DD: se evaluaron y trataron lesiones M1 y M2.

En el día 0, la uña del animal infectado se recortó y se limpió y se evaluó la infección. La uña se pulverizó con la formulación.

En el día 3, la uña se limpió y se evaluó la infección. Se aplicó un segundo tratamiento se pulverizando la formulación.

- 25 En el día 10, la uña se limpió y se evaluó la infección. Se observó una reducción significativa del área inflamada. No fue necesario un tercer tratamiento.

#### C. Tratamiento de la dermatitis en la hendidura de la ubre (UCD) - ensayo de campo con evaluación cualitativa

Se realizaron ensayos de campo en los que vacas diagnosticadas de UCD se trataron con la composición del ejemplo A descrito anteriormente. Se trataron cinco vacas en total, en dos granjas diferentes.

- 30 En la primera granja, cuatro vacas se trataron durante dos semanas pulverizando la composición sobre las heridas dos veces en el primer día de tratamiento, y una vez al día durante el resto del tratamiento. Al final del tratamiento, las heridas habían curado completamente en tres de las vacas, mientras que las heridas habían curado en un 80 % en la otra vaca.

- 35 Un tratamiento similar usando un pulverizador de antibiótico clortetraciclina, Naxcel® (basado en ceftiofur sódico) y Tylan® (tilosina) no tuvo ningún efecto o tuvo solamente efectos menores, en el que los síntomas reaparecen después del tratamiento.

En la segunda granja, una vaca con heridas muy graves se trató como sigue:

- 40 **Días 0-2:** Una vez al día, la vaca se colocó en una rampa de recorte de pezuñas y se trató pulverizando la composición sobre las heridas. La piel se estiró abierta durante la pulverización para obtener una cobertura óptima dentro de los pliegues de la piel.

**Días 3-10** Una vez al día, la vaca se colocó en una sala paralela y se trató pulverizando la composición sobre las heridas. La piel se estiró abierta durante la pulverización para obtener una cobertura óptima dentro de los pliegues de la piel.

**Día 15:** La vaca se colocó en la rampa de recorte de pezuñas para la inspección de las heridas.

- 45 A pesar de la gravedad, las heridas se curaron por completo después del tratamiento anterior.

No se observaron efectos adversos durante o después del tratamiento en ninguna de las vacas. El tratamiento no requiere un tiempo de retirada y no interfiere con la calidad de la leche. En consecuencia, el tratamiento anterior de UCD se puede hacer en la sala de ordeño.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende quelatos de cobre y zinc para su uso en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas de las células epiteliales en un animal y afecciones relacionadas con infecciones bacterianas de las células epiteliales en un animal, en la que dichos quelatos de cobre y zinc están micronizados y suspendidos en un líquido que comprende menos de un 5 % (p/v) de agua, de modo que:
  - 5 - la cantidad total de quelato de cobre y zinc en dicha formulación varía de un 5 a un 50 por ciento en peso; y
  - menos de un 5 % (p/v) de dichos quelatos de cobre y zinc están disueltos en dicho líquido.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dichas infecciones son infecciones de cualquier célula epitelial, de la piel y las pezuñas de los animales, seleccionadas de la lista que consiste en:
  - 10 enfermedad del cerdo grasiento (epidermitis exudativa), espiroquetosis cutánea porcina, síndrome necrótico de la oreja del cerdo, verrugas peludas en la pezuña o la enfermedad de Mortellaro (dermatitis digital), putrefacción de la pezuña (flemón interdigital), putrefacción estable de la pezuña (dermatitis interdigital), dermatitis en la hendidura de la ubre y lesiones M1 (fase prematura) y/o M2 (fase ulcerante) en la piel o en la pezuña y afecciones seleccionadas de irritación (incluyendo enrojecimiento, hinchazón y otros fenómenos), dolor e inflamación.
3. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dichos quelatos de cobre y zinc son sales dialcalinometálicas de cobre(EDTA) y zinc(EDTA).
4. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dichas sales dialcalinometálicas son las sales disódicas de cobre(EDTA) y zinc(EDTA).
5. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dichos quelatos de cobre y zinc micronizados están suspendidos en un líquido no acuoso.
6. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho líquido se selecciona de propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o una mezcla de los mismos.
7. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho líquido es propanol.
8. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la proporción molar de quelato de cobre:quelato de zinc de dichos quelatos de cobre y de zinc varía de 2: 1 hasta 1: 2.
9. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha composición comprende además un silicato.
10. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que menos de un 2 % (p/v) de dichos quelatos de cobre y zinc está disuelto en dicho líquido.
11. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dichos quelatos de cobre y zinc se proporcionan como micropartículas, que tiene un diámetro ponderado de superficie medio que varía de 0,5 µm a 10 µm.
12. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento o prevención de una infección seleccionada de epidermitis exudativa, dermatitis digital, putrefacción de la pezuña, dermatitis interdigital y dermatitis en la hendidura de la ubre.
13. Una composición pulverizable que comprende quelatos de cobre y zinc micronizados suspendidos en un líquido que comprende menos de un 5 % (p/v) de agua, en la que
  - 35 - la cantidad total de quelato de cobre y zinc en dicha formulación varía de un 5 a un 50 por ciento en peso; y
  - menos de un 5 % (p/v) de dichos quelatos de cobre y zinc están disueltos en dicho líquido.
14. La composición pulverizable de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dichos quelatos de cobre y zinc están suspendidos en un líquido no acuoso tolerable para la piel.
15. La composición pulverizable de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en la que dicho líquido se selecciona de propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o una mezcla de los mismos.
16. Un bote de pulverización que comprende un gas propelente y una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.