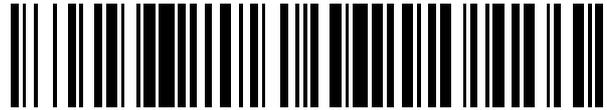


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 436**

51 Int. Cl.:

A61K 31/194 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)
A61K 9/46 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2012 E 12174817 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2676657**

54 Título: **Composición para el tratamiento de la hipocalcemia en rumiantes**

30 Prioridad:

22.06.2012 FR 1255941

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

29.06.2018

73 Titular/es:

**HY-NUTRITION (100.0%)
55 boulevard Jules Verger
35800 Dinard, FR**

72 Inventor/es:

LE JEAN, GILLES

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 674 436 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 el tratamiento de la hipocalcemia en rumiantes

- 5 La invención tiene por objeto un producto veterinario o un producto nutricional destinado en particular a la prevención o al tratamiento de la hipocalcemia en animales rumiantes.

10 En vacas de alta producción, el comienzo de la lactancia constituye un problema importante en el metabolismo del calcio. El rápido aumento de la lactancia inmediatamente después del parto aumenta rápidamente las necesidades de calcio. La vaca, que sale de periodo de gestación, no está acostumbrada a disminuir sus reservas de calcio corporales, y se necesitan algunos días para que se establezcan los mecanismos de reducción. Se sigue un periodo crítico de unos pocos días, justo después del parto, durante el cual la vaca recién parida se ve obligada a mantener su calcemia a un nivel satisfactorio, es decir, del orden de 80 mg/l. Cuando la calcemia cae por debajo de 80 mg/l, la vaca entra en hipocalcemia subclínica, poco sintomática, pero que se sabe que altera el rendimiento de producción de leche. Cuando la calcemia cae por debajo de 50 mg/l, la vaca ya no se aguanta sobre sus aplomos y se acuesta. Si no se hace nada, el pronóstico vital se activa. La vaca se encuentra entonces en el estadio clínico de fiebre vitularia, también denominada "fiebre de la leche" o "hipocalcemia posparto".

20 La fiebre vitularia clínica se trata generalmente con una inyección intravenosa de calcio a fin de restaurar la calcemia. Esta intervención curativa es responsabilidad de la medicina veterinaria.

Para limitar la frecuencia de estos casos extremos y graves, es posible realizar una prevención nutricional del riesgo de fiebre vitularia tratando a las vacas en el parto antes de que tengan fiebre vitularia subclínica.

- 25 Los primeros suplementos nutricionales utilizados en esta indicación fueron geles de sales minerales u orgánicas de calcio.

Un gel a base de propionato de calcio y de óxido de calcio también se ha descrito en la patente US 5 601 836.

30 A modo de otro ejemplo, el producto CALFORM® de Bayer Animal Health es un gel oral comercializado en frascos de 350 ml y contiene 165 g de formiato de calcio, es decir, 50 g de calcio, el formiato de calcio es reconocido como una forma menos irritante que el cloruro de calcio, y tiene una buena biodisponibilidad. La posología se indica de la siguiente manera: 350 ml un día antes del parto, 350 ml en el parto, 350 ml 12 horas después del parto y 350 ml 24 horas después del parto. Esta técnica es eficaz pero tiene dos inconvenientes. El producto se administra en deglución lenta y el animal debe tener la cabeza levantada, requiriendo una inmovilización del animal durante todo el tiempo de la deglución. De hecho, el ganadero no siempre respeta estas indicaciones de distribución y sigue una deglución falsa, es decir, el paso del producto en la tráquea con consecuencias pulmonares graves y dolorosas para el animal.

40 Para paliar estos inconvenientes, se han desarrollado productos en forma de bolo, es decir, grandes tabletas orales. Estos bolos tienen la ventaja de ser una administración mucho más rápida (del orden de un minuto) y sin riesgo de falsa deglución. Un producto de este tipo se comercializa con la marca BOVIKALC® de Boehringer Ingelheim.

45 BOVIKALC® pesa 190 g y contiene 42 g de calcio en forma de cloruro de calcio (67 % de la fórmula) y sulfato de calcio (27 % de la fórmula). La posología sigue un ritmo cercano al de los geles, es decir, como mínimo un bolo antes del parto y un bolo 12 horas después.

La forma farmacéutica de BOVIKALC® es indudablemente una mejora con respecto al producto CALFORM® pero la composición del producto no es satisfactoria. BOVIKALC® aporta calcio en dos formas:

- 50
- cloruro de calcio que es sin duda una fuente de calcio que se metaboliza rápidamente pero que es agresivo para las mucosas y especialmente la mucosa esofágica. Esta es la razón por la cual BOVIKALC está cubierto con una fina envoltura protectora y por la que el prospecto estipula que debe permanecer intacto hasta la administración al animal.
 - 55 • sulfato de calcio, bien conocido como constituyente del yeso, que tiene un papel de plastificante del bolo en lugar de un papel nutricional.

Finalmente, ya se han propuesto bolos efervescentes pero no se administran en seco. Por el contrario, se diluyen en el agua potable de los animales.

60 El aparato digestivo de los animales rumiantes presenta la peculiaridad de constar de un enorme reservorio llamado reticulorumen, estratificado en tres fases de distinta consistencia: una fase gaseosa por encima de una fase sólida que flota por encima de una fase líquida. Sólo la fase líquida, cargada de micropartículas, pasa posteriormente al tracto digestivo.

65 Un alimento o un principio activo sólido permanece más tiempo en el reticulorumen que un líquido y su absorción en

el sistema sanguíneo es más lenta. Por otro lado, un principio activo distribuido en forma líquida, o en una forma hidrodispersable, entra más rápidamente en contacto con el sistema sanguíneo del animal ya sea a través de una absorción por la pared ruminal o a través de un paso más rápido con fines de absorción en las siguientes partes del tubo digestivo.

5 Con respecto a la administración forzada de principios activos a los animales rumiantes, y por razones de conveniencia, el uso de las formas denominadas "bolos" es ventajoso. El bolo es un dispositivo sólido colocado por el operador más allá de la protuberancia lingual del animal que éste degluta, colocándose en el reticulorumen.

10 Teniendo en cuenta las particularidades del reticulorumen descritas anteriormente, la forma del bolo no permite una absorción tan rápida de los principios activos como en el caso de las formas líquidas. Sin embargo, es más fácil hacer ingerir a un animal rumiante un bolo que un líquido. No obstante, en ciertas enfermedades o en ciertos trastornos, principalmente la fiebre vitularia, la rápida absorción del principio activo y la estabilidad de su concentración sanguínea a lo largo del tiempo son fundamentales para garantizar la eficacia del tratamiento.

15 Se han realizado estudios en el hombre para comparar la biodisponibilidad de diferentes sales de calcio. Por ejemplo, Hanzlik *et al.* demostraron que el formiato de calcio está dotado de una mejor disponibilidad que el citrato de calcio y el carbonato de calcio en el hombre. (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 2005, págs. 1217-1222). Estos resultados no son a pesar de ello extrapolables a los rumiantes.

20 Teniendo en cuenta la técnica anterior, todavía existe la necesidad de beneficiarse de la facilidad de administración del bolo que aporta calcio con sales no agresivas y biodisponibles. Además, es importante secuenciar los aportes de calcio para evitar una calcemia irregular, sin multiplicar por tanto las acciones de administración del cuidador.

25 Se ha descubierto en el contexto de la presente invención que un bolo que comprende la combinación de carbonato de calcio y formiato de calcio permite aumentar la biodisponibilidad de calcio y acelerar su absorción con respecto a los productos de bolo existentes para la misma indicación. Un bolo en el sentido de la invención es un comprimido de polvos destinado a ser administrado a un animal.

30 El bolo tiene ventajosamente una densidad y un peso tales que cae directamente en la fase líquida del retículo.

35 El carbonato de calcio representa preferentemente de 5 a 50 % en peso del peso del bolo. El formiato de calcio representa preferentemente de 5 a 60 % en peso del peso del bolo. Según un modo de implementación, el carbonato de calcio representa de 35 a 40 % en peso del peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 5 a 15 % en peso del peso del bolo. Según otro modo de implementación, el carbonato de calcio representa de 5 a 15 % en peso del peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 50 a 55 % en peso del peso del bolo.

40 El bolo, cuando se prepara por compresión de polvos, comprende ventajosamente cualquier aditivo necesario para su conformación, en particular agentes de cargas y agentes lubricantes necesarios para la compresión de los polvos para obtener una forma sólida que puede administrarse en forma de un gran comprimido. Los agentes de carga se seleccionan generalmente entre azúcares, tales como lactosa o sorbitol. Los agentes lubricantes son por ejemplo estearato de calcio o estearato de magnesio.

45 El agente lubricante es ventajosamente estearato de calcio.

El bolo no está envuelto ventajosamente en una película protectora en el momento de su administración; su peso se comprende generalmente entre 50 y 200 g.

50 El bolo contiene preferentemente entre 10 g y 50 g de calcio, más preferentemente entre 15 y 25 g de calcio, en forma de carbonato de calcio y formiato de calcio. El peso de carbonato de calcio y formiato de calcio representa por lo tanto preferentemente entre 40 y 70 % en peso del peso del bolo.

La invención tiene también por objeto el bolo que se acaba de describir para su uso en el tratamiento o la prevención de la hipocalcemia en animales rumiantes.

55 La hipocalcemia en el sentido de la invención no es necesariamente un trastorno metabólico. Su prevención no depende sistemáticamente de la prevención de una enfermedad. La hipocalcemia en el sentido de la invención es una calcemia inferior o igual a 80 mg/l.

60 Los animales rumiantes son por ejemplo las especies bovina, ovina, caprina o búfalos, más preferentemente hembras que presentan mayores necesidades de calcio, especialmente hembras en periodo de lactancia, por ejemplo vacas lecheras.

65 El bolo de la invención encuentra un interés particular en el tratamiento de la prevención de hipocalcemias en hembras bovinas al principio de la lactancia, y en particular para la prevención de la fiebre vitularia.

ES 2 674 436 T3

La fiebre vitularia en el sentido de la invención es un trastorno metabólico situado en torno a la parte de la vaca lechera.

5 El bolo se administra preferentemente tan pronto como aparezcan los signos precursores del parto o durante el parto de la vaca. Este aporte restablece el nivel de calcio en la sangre y lo mantiene por encima del umbral crítico, preferentemente por encima de 80 mg/l, reduciendo así el riesgo de fiebre vitularia. El bolo se administra preferentemente antes de cualquier signo clínico de hipocalcemia o antes de cualquier caída de calcemia, para evitar cualquier tratamiento complementario posterior y en particular perfusiones de gluconato de calcio.

10 En un modo de implementación, se administra un segundo bolo al menos 12 horas después del primero. El bolo puede favorecer el mantenimiento de un buen estado general para mantener la producción lechera o aumentar la producción lechera.

15 Según un modo de realización, el bolo comprende además un ácido mineral u orgánico para que el bolo entre en efervescencia una vez que está en contacto con el líquido retículo-ruminal después de su administración.

20 Preferentemente se utiliza un ácido orgánico, y más preferentemente ácido cítrico anhidro, ya que el ácido cítrico reacciona con el carbonato de calcio para formar citrato de calcio, que es más absorbible en el intestino que el carbonato de calcio.

Se prefiere que las cantidades de ácido orgánico y carbonato de calcio sean tales que la reacción de efervescencia continúe durante al menos 10 minutos, preferentemente al menos 15 minutos, más preferentemente al menos 20 minutos en el rumen del animal.

25 En este modo de realización, la liberación de calcio rápida en forma de una sal de formiato se combina con la liberación de una sal de calcio muy absorbible, que tiene como consecuencia el rápido ascenso y significativo de la concentración de calcio en sangre.

30 La efervescencia libera el formiato de calcio soluble que se hidroliza a Ca^{2+} absorbido por la pared ruminal o en el intestino. La efervescencia transforma el carbonato de calcio en citrato de calcio, que es muy poco soluble pero más absorbible en el intestino que el carbonato.

35 El bolo efervescente permite reducir el riesgo de fiebre de leche, gracias a una absorción rápida y elevada de calcio en forma de formiato y citrato.

Según un modo de realización, el bolo no es efervescente.

40 En un modo de realización ventajoso, la invención tiene por objeto un conjunto de un primer bolo y un segundo bolo, cada uno de los cuales comprende al menos una sal de calcio, el primer bolo libera calcio en el organismo de un animal rumiante a una velocidad superior a la del segundo bolo. Los dos bolos presentan ventajosamente cinéticas de liberación de calcio diferentes, de modo que el primero, por ejemplo, libera calcio rápidamente y el segundo libera calcio de manera retardada, para prolongar el efecto del primero y mantener una calcemia estable.

45 El primer bolo es preferentemente anhidro, en el sentido de que contiene menos del 1 % en peso de agua. La sal de calcio se selecciona preferentemente entre sales orgánicas e inorgánicas, en particular sales de gluconato, formiato, citrato, carbonato y estearato de calcio.

Los dos bolos son preferentemente compatibles con el bolo que se ha descrito anteriormente.

50 Según un modo de realización, el primer bolo puede ser por ejemplo un bolo efervescente y el segundo bolo preferentemente no entra en efervescencia cuando alcanza el rumen, puesto que está destinado a una liberación más lenta de calcio.

55 El primer bolo contiene preferentemente formiato de calcio y un par efervescente compuesto preferentemente de ácido cítrico anhidro y carbonato de calcio. El primer bolo cae en la red donde comienza el proceso de efervescencia en contacto con el jugo retículo-ruminal. El ácido cítrico se combina con el carbonato de calcio para formar citrato de calcio, conocido por su biodisponibilidad. Al mismo tiempo, el fenómeno de efervescencia acelera la difusión del formiato de calcio en el jugo retículo-ruminal y, por lo tanto, su acceso a los sitios de absorción. El primer bolo se disuelve *in vitro* a 40 °C en el jugo de rumen en una duración comprendida entre 5 minutos y 1 hora, por ejemplo entre 10 y 40 minutos.

65 El segundo bolo contiene preferentemente formiato de calcio y carbonato de calcio, pero preferentemente no es efervescente. El segundo bolo, una vez administrado al animal, cae en la red donde comienza el proceso de descomposición por simple contacto con el jugo retículo-ruminal. El segundo bolo se disuelve *in vitro* a 40 °C en el jugo de rumen en una duración comprendida entre 1 y 10 horas, por ejemplo entre 6 y 8 horas.

Según un modo de realización de la invención:

- en el primer bolo, el carbonato de calcio representa de 35 a 40 % en peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 5 a 15 % en peso del peso del bolo, y
- 5 - en el segundo bolo, el carbonato de calcio representa de 5 a 15 % en peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 50 a 55 % en peso del peso del bolo.

10 La asociación de los dos bolos puede aportar en una sola administración carbonato de calcio (que se transforma parcialmente en citrato de calcio) y formiato de calcio, con diferentes ritmos de liberación, lo que permite así escalonar la absorción de calcio entre dos tomas, y evitar cambios muy bruscos de calcemia en el animal.

15 Las administraciones del primer y segundo bolo se realizan ventajosamente de manera simultánea gracias a un aplicador que permite administrar los dos bolos en un solo gesto; al contrario, son sucesivas y no se espacian en el tiempo en más de 15 minutos, preferentemente en más de 5 minutos.

20 Se administran al menos preferentemente dos conjuntos de bolos como se ha descrito anteriormente. Se administra preferentemente un primer conjunto de bolos al rumiante hembra en el momento de la aparición de los primeros signos de parto o justo después del parto. Se administra ventajosamente un segundo conjunto de bolos al menos 12 horas después del primero.

Este aporte de calcio, en dos bolos con diferentes velocidades de descomposición, y tres sales de calcio diferentes es una innovación de principio en el mercado.

25 Esta innovación es eficaz como producto nutricional, especialmente para la prevención de la fiebre vitularia en las vacas lecheras.

La invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos.

30 **Ejemplo 1: Bolo de calcio según la invención con liberación rápida**

Se preparó un bolo efervescente de 105 g que tiene la siguiente composición. Los porcentajes son en peso.

carbonato de calcio	37,7 %
ácido cítrico	15,0 %
sorbitol	36 %
formiato de calcio	10 %
estearato de calcio	1,3 %

35 Los ensayos *in vitro* en jugo de rumen aproximadamente a 40 °C mostraron una disolución completa del bolo en 30 minutos.

Ejemplo 2: Bolo de calcio según la invención con liberación lenta

40 Se preparó un bolo efervescente de 105 g que tiene la siguiente composición. Los porcentajes son en peso.

carbonato de calcio	10 %
sorbitol	33,9 %
formiato de calcio	52,7 %
PEG 6000	2,4 %
estearato de calcio	1 %

Los ensayos *in vitro* en jugo de rumen aproximadamente a 40 °C mostraron una disolución completa del bolo en 7 horas.

45 **Ejemplo 3: Estudio en animales**

Un veterinario de campo llevó a cabo un experimento en una situación de cría normal, con el objetivo de medir la evolución de la calcemia a lo largo del tiempo en cuatro vacas y evaluar el grado de prevención de la fiebre vitularia.

50 Las vacas seleccionadas presentaban riesgos o antecedentes de fiebre vitularia. Se les administró de forma concomitante los bolos de los ejemplos 1 y 2, una o varias veces y su calcemia se midió a lo largo del tiempo.

Vaca 1: Raza PrimHolstein de 5 años, tercera lactancia, que sale de una gran lactancia (12.932 kg) y demasiado grasa en el parto.

55

	Administración simultánea de los dos bolos	Calcemia (mg/l)	Acta íntegra del comentario del veterinario
Antes del parto	Sí	Nd	Situación de riesgo. Buenos resultados. La calcemia se mantiene. No hay problemas posteriores.
Parto	Sí	80	
Parto + 3 h		82	
Parto + 6 h		80	
Parto + 12 h	Sí	77	
Parto + 24 h		72	

Vaca 2: Raza PrimHolstein de 4 años, tercera lactancia, que sale de una gran lactancia (9.265 kg).

	Administración simultánea de los dos bolos	Calcemia (mg/l)	Acta íntegra del comentario del veterinario
Parto -2 h	Sí	81	Situación de riesgo. Buenos resultados. La calcemia se mantiene. El tratamiento es eficaz. Ningún problema posterior.
Parto	Sí	77	
Parto + 3 h		82	
Parto + 5 h		95	
Parto + 11 h	Sí	84	
Parto + 24 h		75	

5

Vaca 3: Raza PrimHolstein de 4 años, tercera lactancia, que sale de una lactancia normal (7.903 kg).

	Administración simultánea de los dos bolos	Calcemia (mg/l)	Acta íntegra del comentario del veterinario
Parto -3 h	Sí	84	Situación de riesgo moderado. Buenos resultados. La calcemia se mantiene. El tratamiento es eficaz. Ningún problema posterior.
Parto	Sí	86	
Parto + 3 h		85	
Parto + 5 h		84	
Parto + 11 h	Sí	86	
Parto + 24 h		81	

10

Vaca 4: Raza PrimHolstein de 6 años, cuarta lactancia, que sale de una lactancia normal (8.555 kg).

	Administración simultánea de los dos bolos	Calcemia (mg/l)	Acta íntegra del comentario del veterinario
Antes del parto	No	Nd	Situación de riesgo medio. El tratamiento es eficaz. Ningún problema posterior.
Parto	Sí	78	
Parto + 3 h		Nd	
Parto + 6 h		81	
Parto + 12 h	Sí	75	
Parto + 26 h		77	

En los cuatro casos anteriores, la calcemia se mantuvo prácticamente lineal en torno a 80 mg/litro. Los resultados demuestran la eficacia zootécnica del bolo de la invención en la prevención de la fiebre vitularia. Esta eficacia se refuerza cuando se administra el bolo antes de que la hipocalcemia sea demasiado pronunciada.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Bolo que comprende carbonato de calcio y formiato de calcio, donde el carbonato de calcio representa de 5 a 50 % en peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 5 a 60 % en peso del bolo.
2. Bolo según la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende además al menos un agente de carga y al menos un agente lubricante.
- 10 3. Bolo según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por que** el agente lubricante es estearato de calcio o estearato de magnesio.
4. Bolo según la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende además un ácido mineral u orgánico.
- 15 5. Bolo según una de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento o la prevención de la hipocalcemia en animales rumiantes.
6. Bolo según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el carbonato de calcio representa de 35 a 40 % en peso del peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 5 a 15 % en peso del peso del bolo.
- 20 7. Bolo según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el carbonato de calcio representa de 5 a 15 % en peso del peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 50 a 55 % en peso del peso del bolo.
- 25 8. Conjunto de un primer bolo y un segundo bolo **caracterizado por que**, en el primer bolo, el carbonato de calcio representa de 35 a 40 % en peso del peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 5 a 15 % en peso del peso del bolo, y **por que**, en el segundo bolo, el carbonato de calcio representa de 5 a 15 % en peso del peso del bolo, y el formiato de calcio representa de 50 a 55 % en peso del peso del bolo.