

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 223**

51 Int. Cl.:

A61K 31/295 (2006.01)

A61K 31/721 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2015 PCT/DK2015/050328**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16066172**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2015 E 15787128 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3212182**

54 Título: **Tratamiento o prevención de la anemia en mamíferos no humanos gestantes y crías**

30 Prioridad:

27.10.2014 DK 201470654

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

18.02.2020

73 Titular/es:

**PHARMACOSMOS HOLDING A/S (100.0%)
Rørvangsvej 30
4300 Holbæk, DK**

72 Inventor/es:

**RECKE, CHRISTIAN VON DER;
CHRISTENSEN, TOBIAS S.;
ANDREASEN, HANS y
THOMSEN, LARS LYKKE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 743 223 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 o prevención de la anemia en mamíferos no humanos gestantes y crías

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de la anemia en mamíferos no humanos gestantes con complejos de hidratos de carbono de hierro. La invención generalmente mejora el nivel de hemoglobina de los mamíferos no humanos y/o los parámetros, que se miden en las crías, tales como la tasa de muertes fetales, la tasa de mortalidad en el período de lactancia, el aumento en el nivel de hemoglobina y la tasa de crecimiento en el período de lactancia.

Técnica anterior

15 Varios estudios sugieren que la anemia es altamente prevalente en cerdas, aunque rara vez se diagnostica en la práctica veterinaria. Una investigación danesa reciente demostró que el 59 % de las cerdas en una gran piara danesa comercial tenía concentraciones de hemoglobina (Hb) en sangre por debajo de 110 g/l (Jensen et al, 2014), que se considera un valor de referencia límite inferior para cerdas gestantes (Thorn, 2010).

20 La razón más común para la anemia es la deficiencia de hierro. Como el hierro está implicado en el transporte de oxígeno, en la síntesis de ADN y en muchos otros procesos que mantienen la estructura y la función normales de las células (Morris et al., 1995), un estado de hierro bajo tendrá varios efectos visibles e invisibles sobre la salud y la producción de las cerdas y sus camadas de crías.

25 Recientemente se demostró que los altos niveles de hemoglobina en cerdas durante la gestación se asocian a una tasa reducida de lechones nacidos muertos (Jensen et al 2014). La relación entre el nivel de hemoglobina en las cerdas y la tasa de muertes fetales se ha estudiado anteriormente en cerdas que eran menos prolíficas que las razas actuales (Archibald y Hancock, 1939, Moore et al., 1965, Zaleski y Hacker, 1993).

30 También se ha demostrado que los lechones nacidos muertos tienen valores de hemoglobina más bajos que los lechones nacidos vivos (Svetina et al., 2006; Zaleski y Hacker, 1993) y que el 75 % de los lechones nacidos muertos mueren durante el parto (Glastonbury, 1977; Leenhouders et al., 1999). Además, el nivel de hemoglobina en la cerda se asocia al nivel de hemoglobina de los lechones descendientes (Jensen y Nielsen, 2013). La explicación más obvia del efecto observado de los altos niveles de hemoglobina sobre la tasa de muertes fetales es el riesgo reducido de hipoxia en cerdas y lechones y el vigor aumentado de los lechones durante el parto. Por tanto, la mejora de los niveles de hemoglobina en las cerdas puede abrir medios eficaces para la reducción de las muertes fetales.

40 En Dinamarca, el promedio de pérdidas por muertes fetales es de 1,7 lechones por camada (Vinther, 2013) y, por tanto, supone un grave problema económico y de bienestar en la producción porcina. Las intervenciones en la piara con el fin de reducir el número de nacidos muertos con frecuencia son difíciles de aplicar y rara vez pueden atribuirse a factores infecciosos o de tratamiento.

45 Es un procedimiento convencional proporcionar a los lechones un suplemento de hierro en el período de lactancia y la pauta industrial es la inyección de 200 mg de hierro elemental durante los primeros días de vida. Hasta que se consigue la producción de hemoglobina resultante el lechón depende únicamente del hierro obtenido durante la gestación de la placenta en el útero de la cerda.

50 Los intentos de aumentar el nivel de hemoglobina en las cerdas inyectando Gleptosil en una cantidad de 2 g 7 semanas y 4 semanas antes del parto previsto no tuvieron éxito (Auvigne, 2009). Para las cerdas que tienen entre 107,7 y 117,3 g/l de hemoglobina en la sangre, la administración parenteral de un hidrato de carbono de hierro no dio como resultado un aumento en la concentración de hemoglobina en sangre.

55 Los lechones nacidos con altos niveles de hemoglobina tienen una mayor probabilidad de supervivencia hasta el destete y es un objetivo de la presente invención proporcionar un suplemento de hierro para cerdas gestantes que pueda aumentar los niveles de hemoglobina de las cerdas y/o mejorar los parámetros medidos en las camadas de crías.

Egeli et al., *ACTA VET., SCANDINAV*, 39 (1998) 77-87 describen el efecto de la administración peroral de hierro quelado con aminoácidos a cerdas gestantes para prevenir la anemia en cerdas y lechones.

60 Sakai et al., *BULLETIN OF THE COLLEGE OF AGRICULTURE AND VETERINARY MEDICINE, NIHON UNIVERSITY*, n.º 43, páginas 217-223 (1986) describen el efecto preventivo del suplemento de hierro-D,L-treonina sobre la anemia en cerdos jóvenes.

65 El documento US 3 105 791 describe métodos de prevención del desarrollo de anemia por deficiencia de hierro en lechones.

Wei et al., *ASIAN-AUSTRALASIAN JOURNAL OF ANIMAL SCIENCES* 2005, vol. 18, n.º 10, páginas 1485-1491 describen los efectos del hierro de un complejo de aminoácidos sobre el estado del hierro de lechones neonatales y lactantes.

- 5 Leuillet et al., *ANNALES DE ZOOTECHNIE (PARÍS)* (1968), vol. 17, n.º 1, páginas 59-70 describen los efectos de un compuesto de dextrano de hierro hidrogenado en cerdas durante la gestación y la lactancia.

Divulgación de la invención

10 La presente invención se refiere a un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en un método de aumento de la concentración de hemoglobina en sangre en un mamífero no humano gestante, en el que al mamífero no humano gestante que tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos se le administra una o más dosis de complejo de hidrato de carbono de hierro que comprende una cantidad de hierro elemental de 1800 mg o más por dosis.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en un método de disminución de la tasa de crías nacidas muertas de un mamífero no humano gestante, en el que al mamífero no humano gestante que tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos se le administra una o más dosis de complejo de hidrato de carbono de hierro que comprende una cantidad de hierro elemental de 1800 mg o más por dosis.

20 En otro aspecto más, la presente descripción desvela un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en un método de aumento de la concentración de hemoglobina en sangre de las camadas de crías en los 3 días posteriores al nacimiento y/o al destete, en el que al mamífero no humano gestante que tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos se le administra una o más dosis de complejo de hidrato de carbono de hierro que comprende una cantidad de hierro elemental de 1800 mg o más por dosis.

25 En otro aspecto más, la presente descripción desvela un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en un método de aumento del tamaño de la camada en una parto posterior de un mamífero no humano, en el que al mamífero no humano gestante que tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos se le administra una o más dosis de complejo de hidrato de carbono de hierro que comprende una cantidad de hierro elemental de 1800 mg o más por dosis.

30 Se entiende que la anemia por deficiencia de hierro durante la gestación es un problema común para la mayoría de los mamíferos debido al aumento de la pérdida en el volumen sanguíneo y los cambios en el metabolismo asociados al crecimiento del feto. Se ha estudiado en detalle y se trata habitualmente en seres humanos. En los mamíferos no humanos, la anemia por deficiencia de hierro se comprende mejor en los cerdos y la mayor parte del trabajo se centra en la anemia por deficiencia de hierro en lechones con una dieta solo de leche, donde la afección es endémica. A diferencia de la mayor parte de los otros mamíferos no humanos, la anemia por deficiencia de hierro y su tratamiento también se han estudiado en cerdas gestantes y, por tanto, la presente invención se basa en cerdas como ejemplo de mamíferos no humanos gestantes. Aunque la presente invención en el presente documento se describe principalmente usando cerdos como mamífero no humano de ejemplo, será evidente para el experto en la materia que la invención puede realizarse en cualquier mamífero no humano. En un determinado aspecto de la invención, el mamífero no humano es un cerdo, un caballo, un camello, una oveja, una cabra o una vaca.

35 Una advertencia temprana de que el nivel de hemoglobina en sangre disminuye a 105 g/l o menos es un nivel disminuido de la concentración de ferritina puesto que el nivel de ferritina expresa el almacenamiento de hierro del organismo. Por tanto, la presente invención también cubre el tratamiento profiláctico de un mamífero no humano gestante que tiene un nivel bajo de ferritina que predice la disminución del nivel de hemoglobina en sangre a 105 g/l o menos si el mamífero no humano gestante no se trata de acuerdo con el método de la presente invención.

40 Una dosis en el contexto de la presente invención puede ser una administración única o dos o más administraciones realizadas en el mismo día. Como alternativa, pueden administrarse dos o más administraciones al mamífero no humano en un período de tiempo de 5 días o menos, tal como 4, 3 o 2 días. Cada administración puede proporcionarse por vía enteral o parenteral. En un aspecto preferido de la invención, la dosis se administra por vía parenteral. Una administración parental preferida es por inyección o infusión. En una determinada realización, se administran dos inyecciones o infusiones a cada lado del cuello del mamífero no humano el mismo día.

45 De acuerdo con la presente invención, al mamífero no humano se le administra una o más dosis, tal como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más dosis durante la gestación. Además, cuando se administran dos o más dosis, la distancia en el tiempo entre cada dosis es de 1 semana o más, tal como 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas o más. Cuando se administran dos dosis, la primera dosis se administra entre 15 y 3 semanas antes del parto previsto y la segunda dosis se administra entre 8 y 1 semanas antes del parto previsto.

50 Se cree que el complejo de hidrato de carbono de hierro de la invención aumenta la hemoglobina en sangre en un mamífero no humano anémico, tal como una cerda. Esto en sí mismo es importante puesto que mejora la salud y el

bienestar general de la cerda. Además, en determinadas realizaciones, los presentes inventores han descubierto ahora que la administración del complejo de hidrato de carbono de hierro de la invención a una cerda anémica y gestante también tiene un efecto sobre las crías de la cerda. Por tanto, cuando el complejo de hidrato de carbono de hierro se administra a la cerda anémica gestante, una o más veces antes del parto de la cerda, la administración también aumentará el nivel de hemoglobina en sangre de los lechones descendientes.

Como primer efecto, la administración a la cerda madre disminuirá la tasa de lechones nacidos muertos. Por nacidos muertos se entiende que los pulmones están inflados. En otra realización, la tasa de lechones momificados disminuye. Un lechón momificado se define como un lechón en el que los pulmones no están inflados. Por tanto, un mayor porcentaje de la camada nacerá viva. Cuando se usa la expresión tamaño de camada, se entiende como el tamaño o número total de lechones nacidos muertos y nacidos vivos. Adicionalmente, la administración a la cerda madre puede aumentar la concentración de hemoglobina en sangre, la supervivencia, la salud y/o el crecimiento de las camadas de crías hasta el destete. En un aspecto preferido de la invención, la tasa promedio de crías nacidas muertas es del 12 % o menos, tal como del 11 %, el 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 % o menos. En otro aspecto de la invención, la tasa de supervivencia promedio hasta el destete es del 80 % o más, tal como del 81 %, el 82 %, el 83 %, el 84 %, el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más. La tasa de supervivencia promedio se calcula sobre la base de los lechones nacidos vivos, es decir, el número total de lechones menos los nacidos muertos o momificados, y los lechones vivos al destete.

Por tanto, desde el parto hasta el destete, sobrevivirán más crías de una camada en comparación con una situación en la que el complejo de hidrato de carbono de hierro no se administra a la cerda anémica gestante. Además, las crías tendrán una mejor salud al destete, por ejemplo, expresada con parámetros de salud, tales como un mayor aumento de peso o una mayor concentración de hemoglobina en sangre. Cuando el complejo de hidrato de carbono de hierro se administre a la cerda anémica gestante, las crías habrán ganado más peso y/o una mayor concentración de hemoglobina en sangre hasta el destete que si el complejo de hidrato de carbono de hierro no se hubiera administrado a la cerda anémica gestante. En una determinada realización, los presentes inventores han observado que cuando el complejo de hidrato de carbono de hierro se administra a las cerdas anémicas gestantes de acuerdo con la invención, existe una necesidad reducida de administrar hierro adicional, por vía enteral o por vía parenteral, a los lechones, en el período de lactancia. Por tanto, la invención simplifica las tareas del criador de cerdos y mejora el bienestar general tanto de la cerda madre como de las crías.

Mediante el tratamiento de la presente invención, el tamaño promedio de la camada puede aumentarse en un parto posterior, a un nivel en el que el tamaño promedio de la camada sea de 13 o más, tal como de 14, 15, 16, 17 o más. Además, la concentración promedio de hemoglobina en una cerda gestante aumenta en un 1 % o más, tal como un 2 %, un 3 %, un 4 %, un 5 %, un 6 %, un 7 %, un 8 %, un 9 %, un 10 %, un 11 %, un 12 %, un 13 %, un 14 %, un 15 %, un 16 %, un 17 %, un 18 %, un 19 %, un 20 %, un 25 %, un 30 %, un 40 %, un 50 % o más. Adicionalmente, en un aspecto preferido de la presente invención, la tasa promedio de crías nacidas muertas disminuye en un 1 % o más, tal como un 2 %, un 3 %, un 4 %, un 5 %, un 6 %, un 7 %, un 8 %, un 9 %, un 10 %, un 11 %, un 12 %, un 13 %, un 14 %, un 15 %, un 16 %, un 17 %, un 18 %, un 19 %, un 20 %, un 25 %, un 30 %, un 40 %, un 50 % o más. En determinada realización de la invención, la concentración promedio de hemoglobina en sangre de las camadas de crías hasta el destete aumenta en un 1 % o más, tal como un 2 %, un 3 %, un 4 %, un 5 %, un 6 %, un 7 %, un 8 %, un 9 %, un 10 %, un 11 %, un 12 %, un 13 %, un 14 %, un 15 %, un 16 %, un 17 %, un 18 %, un 19 %, un 20 %, un 25 %, un 30 %, un 40 %, un 50 % o más. En un aspecto de la invención, el tamaño promedio de la camada de una cerda gestante en un parto posterior aumenta en un 1 % o más, tal como un 2 %, un 3 %, un 4 %, un 5 %, un 6 %, un 7 %, un 8 %, un 9 %, un 10 %, un 11 %, un 12 %, un 13 %, un 14 %, un 15 %, un 16 %, un 17 %, un 18 %, un 19 %, un 20 %, un 25 %, un 30 %, un 40 %, un 50 % o más.

La cerda tratada de acuerdo con la presente invención puede estar en una diversidad de condiciones de salud como se refleja por el espesor de la grasa del lomo. En un aspecto preferido, la cerda tiene un espesor de la grasa del lomo de 17 mm, 16 mm, 15 mm, 14 mm, 13 mm, 12 mm, 11 mm, 10 mm o menos. Análogamente, la cerda puede haber tenido uno o varios partos; preferentemente, para la cerda tratada, el número de partos de la cerda es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más.

En el contexto de la invención, el complejo de hidrato de carbono de hierro es cualquier complejo de iones de hierro o partículas de hierro que comprenda Fe^{3+} y/o Fe^{2+} y un hidrato de carbono, adecuado para la administración a cerdos. En determinado aspecto de la invención, se prefiere que el complejo de hidrato de carbono de hierro pueda penetrar la placenta de la cerda, entrando de este modo en el feto. Los complejos de hidrato de carbono y hierro son bien conocidos por el experto y la selección específica de un complejo de hidrato de carbono de hierro adecuado está dentro del conocimiento del experto. En una realización preferida, el complejo de hidrato de carbono de hierro se formula como una composición veterinaria inyectable, que tiene un contenido de hierro elemental en el intervalo del 5-25 % (p/v), por ejemplo, 50-250 g/l, formando complejo con el hidrato de carbono. La composición veterinaria puede comprender adyuvantes aplicados generalmente en este campo. Además, la composición veterinaria que comprende complejo de hidrato de carbono de hierro puede contener o no un conservante, tal como fenol en una cantidad de 1-10 g/l. En una determinada realización, la cantidad de fenol es inferior a 1 g/l. Si es necesario, la esterilización se obtiene de una manera alternativa.

El complejo de hidrato de carbono de hierro puede seleccionarse entre una diversidad de sustancias diferentes. Preferentemente, el complejo de hidrato de carbono de hierro se selecciona entre el grupo que comprende carboximaltosa de hierro, complejo de poliglucosa de hierro sorbitol carboximetil éter, complejo de manitol de hierro, dextrano de hierro, dextrano hidrogenado de hierro, oligo y poli sacáridos reducidos carboxialquilados, sacarosa de hierro, gluconato de hierro, dextrina de hierro, dextrina hidrogenada de hierro, polimaltosa de hierro, polimaltosa hidrogenada de hierro, poliisomaltosa de hierro, poliisomaltosa hidrogenada de hierro, complejo de sacárido de hierro, pirofosfato de hierro, sorbitol de hierro, ácido glucoheptanoico de hierro, dextrina oxidada de hierro, dextrano oxidado de hierro, oligo y polisacáridos oxidados de hierro o mezclas de los mismos. En una determinada realización, el hierro forma complejo con ácido glucoheptónico de dextrano. Este complejo de hidrato de carbono de hierro también se conoce como Gleptoferron y puede obtenerse, por ejemplo, en Gleptosil (Alstoe Limited Animal Health, York, GB), Ursoferran (Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, D). En otra realización, el hierro forma complejo con dextrano hidrogenado. Son complejos comerciales de dextrano hidrogenado de hierro Uniferon, CosmoFer, MonoFer y DiaFer que pueden obtenerse en Pharmacosmos A/S, Holbaek, Dinamarca.

El componente de hidrato de carbono del complejo de hidrato de carbono de hierro de la presente invención puede tener cualquier peso molecular adecuado. Generalmente se prefiere usar un componente de hidrato de carbono con un peso molecular en el que el peso molecular promedio en peso (PM) del componente de hidrato de carbono del complejo de hidrato de carbono de hierro es de 800 a 80.000 Dalton, preferentemente de 800 a 10.000 Dalton. Un peso molecular promedio en peso en este intervalo puede transmitirse más fácilmente desde la cerda gestante al feto. En un aspecto preferido, el peso molecular aparente del complejo de hidrato de carbono de hierro es 500.000 Dalton o menos, tal como un peso molecular aparente de 400.000 Dalton o menos.

La dosis del complejo de hidrato de carbono de hierro generalmente se calcula sobre la base de hierro elemental y generalmente está en el intervalo de 1800 mg a 10.000 mg. En una determinada realización, la dosis es de 1900 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3400 mg, 3500 mg, 3600 mg, 3700 mg, 3800 mg, 3900 mg, 4000 mg, 4100 mg, 4200 mg, 4300 mg, 4400 mg, 4500 mg, 4600 mg, 4700 mg, 4800 mg, 4900 mg, 5000 mg, 5100 mg, 5200 mg, 5300 mg, 5400 mg, 5500 mg, 5600 mg, 5700 mg, 5800 mg, 5900 mg, 6000 mg, 6100 mg, 6200 mg, 6300 mg, 6400 mg, 6500 mg, 6600 mg, 6700 mg, 6800 mg, 6900 mg, 7000 mg, 7100 mg, 7200 mg, 7300 mg, 7400 mg, 7500 mg, 7600 mg, 7700 mg, 7800 mg, 7900 mg, 8000 mg, 8100 mg, 8200 mg, 8300 mg, 8400 mg, 8500 mg, 8600 mg, 8700 mg, 8800 mg, 8900 mg, 9000 mg, 9100 mg, 9200 mg, 9300 mg, 9400 mg, 9500 mg, 9600 mg, 9700 mg, 9800 mg, 9900 mg, 10000 mg o más. En determinadas circunstancias, puede ser adecuado administrar una dosis de 1650 mg, tal como de 1700 mg, tal como de 1750 mg o más hierro elemental.

Una dosis en este intervalo será aplicable a una cerda de un tamaño típico, por ejemplo, con un peso corporal (PC) de aproximadamente 250 kg. Puesto que el peso de la cerda varía con la raza y la nutrición, en algunas realizaciones la dosis puede expresarse mejor en función del peso corporal de la cerda. Por tanto, la dosis de hierro, es decir, hierro elemental, puede estar en el intervalo de 6 mg/kg de PC a 30 mg/kg de PC, tal como 7 mg/kg de PC, 8 mg/kg de PC, 9 mg/kg de PC, 10 mg/kg de PC, 11 mg/kg de PC, 12 mg/kg de PC, 13 mg/kg de PC, 14 mg/kg de PC, 15 mg/kg de PC, 16 mg/kg de PC, 17 mg/kg de PC, 18 mg/kg de PC, 19 mg/kg de PC, 20 mg/kg de PC, 21 mg/kg de PC, 22 mg/kg de PC, 23 mg/kg de PC, 24 mg/kg de PC, 25 mg/kg de PC, 26 mg/kg de PC, 27 mg/kg de PC, 28 mg/kg de PC, 29 mg/kg de PC, 30 mg/kg de PC o más.

Los complejos de hidrato de carbono y hierro de la presente invención son adecuados para su uso en métodos en los que el complejo de hidrato de carbono de hierro se inyecta en una cerda que tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos. Sin embargo, se contempla que el complejo de hidrato de carbono de hierro tenga el efecto deseado en todas las cerdas, independientemente del nivel de hemoglobina en sangre. Por tanto, se contempla que el complejo de hidrato de carbono de hierro también puede ser eficaz si la cerda tiene un nivel de hemoglobina en sangre de aproximadamente 110 g/l o menos, tal como de 109 g/l, 108 g/l, 107 g/l, 106 g/l o menos. En general, la cerda tratada tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos, tal como de 104 g/l, 103 g/l, 102 g/l, 101 g/l, 100 g/l, 95 g/l, 90 g/l, 85 g/l, 80 g/l, 75 g/l, 70 g/l, 65 g/l, 60 g/l, 55 g/l, 50 g/l, 45 g/l, 40 g/l o menos. Las cerdas con hemoglobina en sangre a estos niveles generalmente se conocen como "anémicas".

La cerda que se trata con el complejo de hidrato de carbono de hierro normalmente tiene un número de partos de dos o más. En general, se reconoce que el nivel de hemoglobina en sangre de una cerda disminuirá con el número de partos creciente (Normand *et al.*, 2012) y los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el complejo de hidrato de carbono de hierro de la invención es especialmente eficaz cuando se administra a cerdas con un número de partos de dos o más, tal como un número de partos de tres, un número de partos de cuatro, un número de partos de cinco, un número de partos de seis, un número de partos de siete, un número de partos de ocho, un número de partos de nueve o más. Sin embargo, se contempla que el complejo de hidrato de carbono de hierro también será eficaz si se administra a una cerda anémica con un número de partos de uno.

En un aspecto preferido de la invención, el complejo de hidrato de carbono de hierro de la invención es para administración parental mediante inyección, por ejemplo, inyección intramuscular (IM), subcutánea (SC) o intravenosa (IV). Se prefiere la inyección IM, opcionalmente como inyección en bolo. El tiempo esperado de parto es

bien conocido por el experto y puede calcularse a partir de la fecha de inseminación o concepción. La determinación del momento de la administración se calcula, de este modo, a partir de la fecha de inseminación o concepción.

Para obtener el mejor efecto en los lechones, generalmente se cree que la última administración de dosis debería realizarse a más tardar 1 semana, preferentemente 2-4 semanas antes del parto. En los últimos 20 días de gestación, se espera que el feto duplique su peso. La primera dosis generalmente debería administrarse 15 semanas antes del parto. Sin embargo, las indicaciones anteriores solo son orientativas y el complejo de hidrato de carbono de hierro administrado fuera del período preferido de 15 semanas a 2 semanas antes del parto puede proporcionar un efecto valioso.

La dosis de complejo de hidrato de carbono de hierro se administra a las cerdas anémicas gestantes en uno o más puntos temporales, tales como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más dosis durante la gestación y preferentemente dentro del período de 15 semanas a 2 semanas antes del parto de la cerda. Por tanto, en cada administración se administran de 1.800 mg a 10.000 mg de hierro elemental formulado como complejo de hidrato de carbono de hierro, por ejemplo, IM, SC o IV, a la cerda anémica gestante. La dosis en cada administración puede ser igual o las dosis pueden ser diferentes. Por ejemplo, la primera inyección puede ser más grande que la segunda inyección, tal como 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg más grande o viceversa. Por lo general, es suficiente administrar dos dosis dentro del período de 9 semanas a 3 semanas antes del parto. La distancia en el tiempo entre cada dosis puede ser de 1 semana o más, tal como de 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas o más.

El complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse junto con otros medicamentos veterinarios. Los ejemplos de otro tipo de medicamento veterinario incluyen vacunas, tales como la vacuna del SRFP. También pueden administrarse antibióticos junto con el complejo de hidrato de carbono de hierro. Los ejemplos de antibióticos incluyen amicacina, aminopenicilinas, amoxicilina, azitromicina, cefalosporinas, ciprofloxacino, clindamicina, doxiciclina, enrofloxacino, eritromicina, penicilina, gentamicina, kanamicina, lincomicina, marbofloxacino, metronidazol, novobiocina, orbifloxacino, penicilina G, penicilinas resistentes a penicilinasa, sulfadimetoxina, tetraciclina, tiabendazol, neomicina, dexametasona, trimetoprima y tilosina. En determinado aspecto, el complejo de hidrato de carbono de hierro se administra junto con eritropoyetina para estimular la producción de células sanguíneas.

La cantidad total de complejo de hidrato de carbono de hierro calculada como hierro elemental es de al menos 1.800 mg o más de hierro elemental. En una realización preferida, la cantidad total de hierro elemental es de 2.000 mg, 2.500 mg, 3.000 mg, 3.500 mg, 4.000 mg, 4.500 mg, 5.000 mg, 6.000 mg, 7.000 mg, 8.000 mg, 9.000 mg, 10.000 mg de hierro elemental o más. También se contempla que la cantidad total de hierro puede dividirse en una pluralidad de administraciones en las que algunas pueden contener menos de 1800 mg/l.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en un método de aumento de la concentración de hemoglobina en sangre en un mamífero no humano gestante para su uso en un método de disminución de la tasa de lechones nacidos muertos, para su uso en un método de aumento de la supervivencia, la salud y/o el crecimiento de las camadas de crías hasta el destete, o para su uso en un método de aumento del tamaño de la camada.

A continuación, se describe el protocolo experimental que respalda la invención.

1 Materiales y métodos

1.1 Población objetivo y de estudio

El estudio se realiza en una piara de cerdas comercial, que es representativa de piaras de cerdas intensivas en Dinamarca. La población de estudio consiste en cerdas gestantes con valores bajos de hemoglobina y sus camadas de crías hasta el destete. Las cerdas gestantes se seleccionan para el estudio entre 60 y 80 días de gestación.

1.2 Diseño del estudio

El estudio es un ensayo clínico aleatorizado. La aprobación de la Inspección Danesa de Experimentos con Animales y de la Agencia Médica Danesa se obtiene antes del inicio del estudio. El estudio se realiza de acuerdo con el protocolo.

1.3 Unidad de estudio

La unidad de estudio son las cerdas y sus camadas de crías.

1.4 Selección de la piara

Se realiza un estudio de prevalencia de anemia en cerdas danesas en 5 piaras seleccionados en cooperación con prácticas veterinarias especializadas en cerdos. Se selecciona una piara con alta prevalencia de anemia para el estudio.

5 1.4.1 Criterios de selección de la piara

1. Tamaño de la piara de al menos 1000 cerdas
2. Buen registro de los datos de la piara
3. Propietario de la piara motivado

10 4. Suplementación con hierro de los lechones por inyección de 200 mg de dextrano de hierro el día 4 solamente

1.4.2 Criterios de exclusión de la piara

- 15 1. Suministro de hierro adicional a las cerdas ya sea por vía oral o inyectable (excepto en formulaciones de alimentación)
2. Reproducción o multiplicación de la piara
3. Inducción del parto, por ejemplo, con prostaglandina
4. Enfermedades infecciosas obvias o problemas de tratamiento que pueden afectar a las muertes fetales

20 1.5 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra necesaria para estimar una prevalencia se calcula mediante la ecuación:

$$N = (Z_{(1-\alpha/2)}^2 \sigma^2) / L^2$$

25 (J.P.T.M. et al., 2001)

- N = el número de muestras tomadas
- $\alpha = 0,05$ (nivel de confianza del 95 %) => $Z_{(1-0,05/2)} = Z_{0,975} = 1,96$
- σ = desviación típica
- L = Error absoluto esperado

30 En una piara con un 50 % de cerdas que padecen anemia (<100 g de Hb por litro), un tamaño de muestra de 50 animales es suficiente para determinar la prevalencia con un error permitido de +/-13 %.

35 1.6 Identificación de cerdas para el ensayo clínico

Todas las cerdas múltiparas de un número suficiente de lotes semanales correspondientes a 200 animales se identificarán en el día 60-80 día de gestación. Se excluirán las cerdas primíparas.

40 La medición inicial de hemoglobina en las 200 cerdas se realizará mediante la medición HaemoCue. Se incluirán cerdas sanas con hemoglobina inferior a 100 g/l en el estudio.

1.7 Muestreo de sangre

45 Las cerdas se inmovilizan y se toman muestras de sangre de 5 ml en EDTA y tubos de vacío simples de la vena yugular al comienzo del ensayo (semana once de gestación) y una semana antes del parto previsto. Las muestras se analizarán por hematología completa, hierro sérico, CUHT y ferritina sérica como se describe en las secciones 4.6.3 y 4.8. La saturación de transferrina también se calculará como se describe en la sección 4.9.

50 1.8 Hematología de las cerdas

Se analizará inicialmente la concentración de hemoglobina en las 200 muestras de sangre estabilizadas con EDTA mediante HaemoCue. El equipo necesario para este ensayo será proporcionado por Pharmacosmos. La selección de 100 cerdas anémicas se basará en este ensayo.

55 Las muestras de las 100 cerdas seleccionadas se someterán a hematología completa (medición de referencia) en la Universidad de Copenhague.

60 Las muestras de sangre se analizan para determinar el recuento de eritrocitos (GR), recuento de leucocitos (recuento total de leucocitos y recuento diferencial de leucocitos), plaquetas, volumen medio de plaquetas (VMP), amplitud de distribución de glóbulos rojos (ADGR), concentración de hemoglobina (Hb), amplitud de distribución de hemoglobina (ADH), hematocrito (HCT), volumen celular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración media de hemoglobina celular (CMHC). También se analizarán los índices de reticulocitos, que incluyen el recuento de reticulocitos (absoluto y relativo), el contenido de hemoglobina de reticulocitos (Chr), la concentración media de hemoglobina corpuscular de reticulocitos (CMHCr), el volumen celular de reticulocitos (VCMr), la amplitud de distribución de glóbulos rojos de reticulocitos (ADGRr) y la amplitud de distribución de

hemoglobina de reticulocitos (HDWr).

Las muestras de suero se almacenan hasta que se identifican las cerdas del estudio para el ensayo clínico.

5 1.9 Registro de datos de cerdas

Para cada cerda se realizan los siguientes registros: Edad de la cerda, edad de la primera inseminación, número de lechones nacidos muertos y nacidos vivos en un parto anterior, fecha de inseminación, fecha de parto y número de partos de la cerda.

10 2 Cálculo del tamaño de la muestra para el ensayo clínico

El tamaño de la muestra en cada grupo necesario para calcular las diferencias entre los grupos de animales se calcula mediante la ecuación (Graat et al., 2001)

$$15 N = 2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot DT^2 / \Delta^2$$

En la que

- 20 N = Número de cerdas requeridas en cada grupo
 Z_{α} , Z_{β} = Valores de distribución normal típica a niveles específicos de confianza y potencia
 DT = Desviación típica
 Δ = Diferencia estimada

25 La constante 2 implica que la DT es igual en ambos grupos.

Los inventores asumen un ensayo de dos aspectos con α de 0,05, $Z_{0,05} = 1,96$ y una potencia del 80 %, $Z_{0,20} = 0,84$.

30 Se asume que la diferencia de hemoglobina entre dos grupos (Δ) es de 10 g/l y la DT se establece en 15 g/l basándose en un estudio anterior.

35 Cuando se asume una diferencia de concentración de hemoglobina de 9 g/l entre los grupos de tratamiento y de control, se requieren 50 cerdas por grupo.

35 2.1 Análisis de laboratorio de muestras congeladas

Las muestras de suero obtenidas de las 100 cerdas seleccionadas (50 en grupo tratamiento y 50 en grupo de control) se analizan para determinar el hierro sérico, la capacidad de unión al hierro total (CUHT) y la ferritina sérica, si es posible. El hierro sérico y la capacidad de unión al hierro total se analizan en el Laboratorio Central de la Universidad de Copenhague, mientras que la medición de ferritina sérica se realiza en el laboratorio del profesor Ritzmanns, Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich.

45 2.2 Cálculo de la saturación de transferrina (STf)

La saturación de transferrina se calcula para todas las muestras de sangre mediante la fórmula: STf (%) = hierro sérico/CUHT x 100.

50 2.3 Medición del espesor de la grasa del lomo

La medición de la grasa del lomo de las cerdas se realiza usando un dispositivo ultrasónico. La medición se toma en la última costilla flotante, 7 cm a cada lado de la línea media del lomo de acuerdo con las directrices del fabricante. La medición de la grasa del lomo se realizará al comienzo del ensayo, en el parto e inmediatamente antes del destete.

55 2.4 Aleatorización de las cerdas

Las cerdas seleccionadas se asignan aleatoriamente a dos grupos:

- 60 1. Grupo de control
 2. Grupo de tratamiento

La aleatorización se realiza mediante lotería con los números de etiqueta de la oreja de las cerdas.

65 2.5 Tratamiento de cerdas

Las preparaciones de la sustancia de ensayo y de control y el equipo para inyección serán proporcionados por Pharmacosmos.

-Primera dosis

5 Las cerdas del grupo de tratamiento recibirán 12,5 ml (2.500 mg) de inyección de hierro (Uniferon) por vía intramuscular en la región del cuello el día 70 de gestación (6 semanas antes del parto). El grupo de control recibirá 12,5 ml de solución salina isotónica por vía intramuscular en la región del cuello el mismo día. Cualquier reacción debida a la inyección de hierro se anota y se trata en consecuencia.

10 -Segunda dosis

15 Dos semanas después de la primera dosis de hierro en el día 84 (4 semanas antes del parto), las cerdas recibirán una segunda dosis de 12,5 ml (2.500 mg) de inyección de hierro (Uniferon) por vía intramuscular en la región del cuello por vía intramuscular. Además, las cerdas de control recibirán una segunda dosis de solución salina isotónica.

2.6 Tratamiento de cerdas de lechones

20 Todas las cerdas se tratan de acuerdo con procedimientos convencionales en la granja durante todo el período de estudio.

2.7 Registro y clasificación de lechones nacidos muertos

25 Todos los lechones muertos completamente desarrollados en una camada se recogen en el parto. Los lechones muertos se someten a necropsia y se analizan los pulmones. Si los pulmones se hunden en el agua, el lechón se considera nacido muerto. Los lechones nacidos muertos se clasifican de la siguiente manera:

1. Nacidos muertos no recientes: Muestran signos de degeneración, color marrón de la piel: estos lechones probablemente mueren más de una semana antes del inicio del parto (Randall y Penny 1967)

30 2. Nacidos muertos preparto: No muestran signos externos de degeneración, pero con el mismo color rojo ladrillo de todos sus órganos abdominales debido a la hemólisis y la autólisis: estos cerdos mueren en el útero en los días que preceden al parto (Bille et al., 1974)

35 3. Nacidos muertos intraparto: color normal de los órganos abdominales, pero presencia de moco y/o meconio en la tráquea que indica los lechones que mueren durante el parto

Los fetos momificados se registran, pero no se incluyen en el ensayo. Para cada lechón nacido muerto y nacido vivo, se registra el sexo y se obtiene el peso corporal individual, si es factible en la práctica.

2.8 Hematología de los lechones

40 Se extrae sangre de la vena cava anterior de un subconjunto de dos lechones vivos por camada. Estos lechones se seleccionan aleatoriamente entre todos los lechones de esa camada en particular. La sangre de dos lechones nacidos muertos por camada se recoge de acuerdo con las directrices de Rootwelt et al., 2012.

45 La sangre se somete a una hematología completa que incluye hierro sérico, CUHT y ferritina sérica como se describe en las secciones 1.8 y 2.1. También se medirá el lactato en cada lechón.

2.9 Reacciones adversas en cerdas

50 Durante el estudio, se espera que el 20 % de las cerdas se sacrifiquen selectivamente al destete. Entre estas cerdas, 10 animales se seleccionan por conveniencia para estudios sobre reacciones en el sitio de inyección. El sitio de inyección se evalúa macroscópicamente para determinar el alcance del daño tisular provocado por la inyección. Las muestras para el examen histológico se fijarán en formol.

55 El número total de lechones nacidos en animales tratados se comparará con el de los controles. Se registrará el espesor del lomo de las cerdas cercanas al destete.

3 Análisis estadísticos

60 Se emplea SAS 9.3 para el análisis de datos. La hematología de las cerdas antes y después de la inyección de hierro se compara usando un modelo lineal general usando el procedimiento PROC GLM en SAS. Las diferencias en hematología en cerdas entre las cerdas de control y de tratamiento se calculan usando un modelo lineal general con procedimiento PROC GLM. Los factores explicativos incluirán los valores basales de Hb, el número total de lechones nacidos y el número de partos de la cerda. La probabilidad de que el lechón nazca muerto en cada cerda de control y de tratamiento se calcula usando modelos lineales generalizados usando el procedimiento PROC LOGISTIC. En este procedimiento, la Hb en la medición basal, el número total de lechones nacidos, el número de partos de la

ES 2 743 223 T3

cerda, el sexo del lechón son variables explicativas que se tienen en cuenta para el análisis.

Las diferencias en hematología entre lechones nacidos vivos y nacidos muertos se realizan usando el modelo lineal mixto con el procedimiento PROC MIXED con la cerda como factor aleatorio. Otras variables explicativas incluirán el tamaño de la camada, el número de partos de la cerda y la hemoglobina de la cerda.

Ejemplo 1

Se seleccionaron 100 cerdas entre una piara que muestra una alta prevalencia de anemia. Por razones prácticas, el estudio se realizó en dos lotes. Todos los datos se agruparon.

Se tomaron muestras de 5 ml de sangre en EDTA de la vena yugular al comienzo del ensayo, es decir, a la semana 8 de gestación, aproximadamente una semana antes del parto previsto y 4 semanas después del parto. Las muestras de sangre se marcaron Hb_S1, Hb_S2 y Hb_S3, respectivamente. Se analizaron las muestras y se determinó la concentración de hemoglobina en sangre (Hb).

Las cerdas seleccionadas se asignan aleatoriamente a dos grupos:

1. Grupo de control (C)
2. Grupo de tratamiento (T)

La aleatorización se realiza mediante lotería con los números de etiqueta de la oreja de las cerdas. Cada grupo incluyó 50 cerdas.

Las cerdas del grupo de tratamiento recibieron una primera dosis de 12,5 ml de hierro dextrano (Uniferon, 20 %), correspondiente a 2500 mg de hierro, por vía intramuscular en la región del cuello el día 70 de gestación (6 semanas antes del parto). El grupo de control recibió 12,5 ml de solución salina isotónica por vía intramuscular en la región del cuello el mismo día. Cualquier reacción debida a la inyección de hierro se anota y se trata en consecuencia.

Dos semanas después de la primera dosis de hierro el día 84 (4 semanas antes del parto), las cerdas recibieron una segunda dosis de 12,5 ml (2.500 mg) de inyección de hierro (Uniferon) por vía intramuscular en la región del cuello. Además, las cerdas de control recibirán una segunda dosis de solución salina isotónica.

Tabla 1: Hb en cerdas

Hb basal (g/l)	Grupo	Número de cerdas	Hb_S1 promedio	Hb_S2 promedio	Hb_S3 promedio	Δ (Hb_S1, Hb_S2)	Δ (Hb_S1, Hb_S3)
<105	C	29	99,33	99,60	99,55	0,28	0,22
	T	31	99,10	100,51	100,77	1,40	1,66
105	C	19	111,16	103,36	103,19	-7,80	-7,97
	T	19	111,07	102,26	101,66	-8,82	-9,41

Todos los lechones muertos completamente desarrollados en una camada se recogen en el parto. Los lechones muertos se someten a necropsia y se analizan los pulmones. Si los pulmones se hunden en el agua, el lechón se considera nacido muerto.

Los fetos momificados se registran, pero no se incluyen en el ensayo. Para cada lechón nacido muerto y nacido vivo, se registra el sexo y se obtiene el peso corporal individual, si es factible en la práctica.

Tabla 2: Total de lechones nacidos muertos

Hb basal (g/l)	Grupo	Número de cerdas	Número de nacidos muertos	Suma de nacidos vivos	Tasa de muertes fetales
<105	C	28	44	477	7,9 %
	T	27	32	451	6,6 %
105	C	16	20	276	6,6 %
	T	16	18	255	6,4 %

Se observa que la concentración de hemoglobina en las cerdas que se muestra en la tabla 1 aumenta para las cerdas que tienen una Hb basal por debajo de 105 g/l. Específicamente, las cerdas anémicas que tienen una Hb basal baja de <105 g/l experimentan un aumento de 1,40 g/l, en comparación con 0,28 g/l para el grupo de control, desde el inicio del ensayo hasta una semana antes del parto esperado, y un aumento de 1,66 g/l, en comparación con 0,22 para el grupo de control, desde el inicio hasta 4 semanas después del parto. Los resultados muestran que las cerdas anémicas gestantes se benefician de la administración del complejo de hidrato de carbono de hierro. Las Δ (Hb_S1, Hb_S2) y Δ (Hb_S1, Hb_S3) para cerdas con una Hb basal superior a 105 g/l son negativas, lo que indica que estos animales no se benefician del tratamiento.

La tasa de mortalidad fetal en la tabla 2 disminuye del 7,9 % en el grupo control al 6,6 % en el grupo tratado, cuando las cerdas que tienen un valor basal < 105 g/l se tratan con el complejo de hidrato de carbono de hierro. El resultado indica que la tasa de crías nacidas muertas disminuye por la administración de un complejo de hidrato de carbono de hierro. Por el contrario, la tasa de muertes fetales disminuye del 6,6 % en el grupo de control al 6,4 % en el grupo tratado cuando la Hb basal es superior a 105 g/l, lo que indica que no se obtiene ninguna mejora en la tasa de muertes fetales para este grupo de cerdas.

Referencias

- 10 Archibald, R., Hancock, E.E.I., 1939. *Iron Deficiency-Stillbirth of Swine. Canadian Journal of Comparative Medicine* 3, 134.
- Bille, N., Nielsen, N.C., Larsen, J.L., Svendsen, J., 1974. *Prewaning mortality in pigs. 2. The perinatal period. Nordisk veterinærmedicin*, 26, 294-313.
- 15 Graat, E.A.M., Frankena, K., Bos, H., 2001. *Principles and methods of sampling in animal disease surveys*, En: Noordhuizen, J.P.T.M., Frankena, K., Thrusfield, M.V., Graat, E.A.M. (Eds.) *Application of quantitative methods in veterinary epidemiology*. Wageningen Pers, Wageningen, Países Bajos, páginas. 45-46.
- Jensen, A.K., Pedersen, K.S., Nielsen, J.P., 2013. *Association between blood haemoglobin concentration in sows and neonatal piglets*. En *Proceedings of the 5th ESPHM*, Edinburgo, RU.
- 20 Jensen, A.K., Nielsen, J.P., 2014. *Association between stillborn piglets and haemoglobin concentration in sows at farrowing*. En *Proceedings of the 6th ESPHM*, Sorrento, Italia.
- Moore, R., Redmond, H., Livingston Jr, C., 1965. *Iron deficiency anemia as a cause of stillbirths in swine. Journal of the American Veterinary Medical Association* 147, 746.
- Morris, C.J., Earl, J.R., Trenam, C.W., Blake, D.R., 1995. *Reactive oxygen species and iron-a dangerous partnership in inflammation. The international journal of biochemistry and cell biology* 27, 109-122.
- 25 Randall, G.C.B., Penny, R.H.C., 1967. *Still birth in pigs: the possible role of anoxia. Veterinary Record* 81, 359-361.
- Rootwelt, V., Reksen, O., Farstad, W., Framstad, T., 2012. *Associations between intrapartum death and piglet, placental, and umbilical characteristics. Journal of Animal Science* 90, 4289-4296.
- 30 Svetina, A., Vrabac, L., Belic, M., Turk, R., 2006. *Relation between erythrocyte parameters and stillbirth in piglets. Veterinarski arhiv* 76, 297-303.
- Thorn, C. 2010. *Hematology of the pig. In Schalm's Veterinary Hematology 6th Edition*, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, Weiss, D., Wardrop, K., eds. (Iowa, Wiley-Blackwell), p. 848.
- Vinther J., 2013. *National average productivity in pig production in 2012 (Lands gennemsnit for produktivitet i svineproduktionen 2012). Videncenter for svineproduktion*
- 35 Zaleski, H.M., Hacker, R.R., 1993. *Variables related to the progress of parturition and probability of stillbirth in swine. The Canadian Veterinary Journal* 34, 109.
- Auvigne, V., et al., 2010. *Anaemia in the hyperprolific sow: Effect of injectable iron administration and relation with fattening score*.
- 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en un método de aumento de la concentración de hemoglobina en sangre en un mamífero no humano gestante, en el que al mamífero no humano gestante que tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos, se le administra una o más dosis de complejo de hidrato de carbono de hierro que comprende una cantidad de hierro elemental de 1800 mg o más por dosis.
- 10 2. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en un método de disminución de la tasa de crías nacidas muertas de un mamífero no humano gestante, en el que al mamífero no humano gestante que tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos se le administra una o más dosis de complejo de hidrato de carbono de hierro que comprende una cantidad de hierro elemental de 1800 mg o más por dosis.
- 15 3. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en un método de aumento del tamaño de la camada en un parto posterior de un mamífero no humano gestante, en el que al mamífero no humano gestante que tiene un nivel de hemoglobina en sangre de 105 g/l o menos se le administra una o más dosis de complejo de hidrato de carbono de hierro que comprenden una cantidad de hierro elemental de 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg o más por dosis.
- 20 4. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el mamífero no humano es un cerdo.
- 25 5. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se administran dos dosis, administrándose la primera dosis de 15 a 3 semanas antes del parto previsto y administrándose la segunda dosis de 8 a 1 semanas antes del parto esperado.
- 30 6. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la dosis es de 6 mg/kg de PC (peso corporal) o más, tal como de 7 mg/kg de PC, 8 mg/kg de PC, 9 mg/kg de PC, 10 mg/kg de PC, 11 mg/kg de PC, 12 mg/kg de PC, 13 mg/kg de PC, 14 mg/kg de PC, 15 mg/kg de PC, 16 mg/kg de PC, 17 mg/kg de PC, 18 mg/kg de PC, 19 mg/kg de PC, 20 mg/kg de PC, 21 mg/kg de PC, 22 mg/kg de PC, 23 mg/kg de PC, 24 mg/kg de PC, 25 mg/kg de PC, 26 mg/kg de PC, 27 mg/kg de PC, 28 mg/kg de PC, 29 mg/kg de PC, 30 mg/kg de PC o más.
- 35 7. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el complejo de hidrato de carbono de hierro se selecciona entre el grupo que consiste en carboximaltosa de hierro, complejo de poliglucosa de hierro sorbitol carboximetil éter, complejo de manitol de hierro, dextrano de hierro, dextrano hidrogenado de hierro, oligo y polisacáridos de hierro reducidos carboxialquilados, sacarosa de hierro, gluconato de hierro, dextrina de hierro, dextrina hidrogenada de hierro, polimaltosa de hierro, polimaltosa hidrogenada de hierro, poliisomaltosa de hierro, poliisomaltosa hidrogenada de hierro, complejo de sacárido de hierro, pirofosfato de hierro, sorbitol de hierro, ácido glucoheptanoico de hierro, dextrina oxidada con hierro, dextrano oxidado de hierro o mezclas de los mismos.
- 40 8. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el complejo de hidrato de carbono de hierro es dextrano hidrogenado de hierro.
- 45 9. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el peso molecular promedio en peso (PM) del componente de hidrato de carbono del complejo de hidrato de carbono de hierro es de 800 a 80.000 Dalton, preferentemente de 800 a 10.000 Dalton.
- 50 10. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el peso molecular aparente del complejo de hidrato de carbono de hierro es de 500.000 Dalton o menos, tal como un peso molecular aparente de 400.000 Dalton o menos.
- 55 11. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la administración parenteral se selecciona entre el grupo que consiste en inyección intramuscular (IM), inyección subcutánea (SC), inyección en bolo e inyección o infusión intravenosa (IV).
- 60 12. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la cantidad de conservantes tóxicos para la reproducción en la formulación que comprende complejo de hidrato de carbono de hierro es de 1 g/l o menos.
13. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el conservante tóxico para la reproducción es fenol.
- 65 14. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la dosis se administra en 2 minutos o menos.

15. El complejo de hidrato de carbono de hierro para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la concentración de hierro elemental del complejo de hidrato de carbono de hierro en la composición veterinaria líquida está en el intervalo de 5 g/100 ml a 25 g/100 ml.