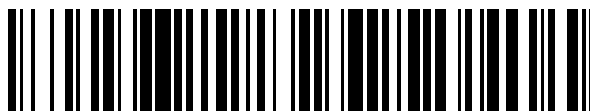


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 574**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/EP2013/075757**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086959**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13815401 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2928455**

54 Título: **Tratamiento de la coccidiosis con composiciones de triazina intramusculares**

30 Prioridad:

07.12.2012 EP 12306547

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

20.05.2020

73 Titular/es:

CEVA SANTÉ ANIMALE (100.0%)

10 avenue de La Ballastière

33500 Libourne, FR

72 Inventor/es:

KAREMBE, HAMADI;

KREJCI, ROMAN;

GUYONNET, JÉRÔME y

CILLIERS, HANNELIE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 761 574 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 de la coccidiosis con composiciones de triazina intramusculares

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar la coccidiosis en mamíferos no humanos. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones intramusculares y métodos para tratar la coccidiosis con triazinas.

Introducción

Las triazinas se usan generalmente en la industria veterinaria para tratar mamíferos no humanos frente a numerosas enfermedades. Las triazinas son compuestos antimicrobianos de amplio espectro que inhiben bacterias tanto gram positivas como gram negativas, así como algunos protozoos, tales como los coccidios.

La coccidiosis es una enfermedad parasitaria del tracto intestinal de animales, producida por el protozoo coccidio tal como, p. ej. *Eimeria* o *Isospora*. La enfermedad se expande de un animal a otro por contacto con heces infectadas o ingestión de tejido infectado. El síntoma principal es la diarrea que puede ser sanguinolenta en los casos graves. Los animales jóvenes, tales como los lechones, padecen síntomas graves que finalmente pueden llevar a la muerte.

Las triazinas, tales como el toltrazurilo y el ponazurilo, son agentes autorizados para el tratamiento y el control de la coccidiosis. Se administran esencialmente a los animales por vía oral. A este respecto, el documento EP116175 se refiere a una disolución de una triazina miscible con el agua para la administración oral. El documento DE19603984 propone gránulos de triazina para la administración oral y el documento DE19824483 se refiere a preparaciones semisólidas que se aplican oralmente. El documento EP2164496 se refiere a productos de combinación de triazina-hierro. El compuesto de triazina se administra oralmente, como una suspensión.

En el documento US2010/0179151 se ha propuesto la administración de triazinas por aplicación transdérmica. La aplicación transdérmica, como se propone en el documento US2010/0179151 comprende una formulación para unción puntual que se aplica sobre la piel y se absorbe por absorción percutánea pasiva. Dicha vía de administración no permite un control estricto de la dosis administrada a cada animal. Además, la administración transdérmica no puede combinarse con otros tratamientos que se dan por inyección (p. ej., antibióticos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, endectocidas, minerales tales como hierro o vitaminas).

Los documentos WO 01/26660 y US 6.465.460 se refieren a una sal sódica de compuestos de triazina y a composiciones para la administración oral o parenteral. Según esta patente, la sal de sodio permite el uso de dosis menores del compuesto. Aunque se mencionan diferentes vías de administración, toda la sección experimental se limita a administración intravenosa y oral. Además, la patente indica que se necesitan varias administraciones y/o una dosis de liberación sostenida para mantener niveles apropiados en sangre. En particular, la patente propone una dosis inicial y varias dosis de mantenimiento, que deben ser administradas a lo largo de varios días.

A pesar de las investigaciones preliminares sobre diferentes vías (p. ej., transdérmica), la administración oral se prefiere todavía porque se cree que proporciona el perfil farmacocinético más apropiado del fármaco, especialmente en animales jóvenes. En particular, aunque la formulación oral requiere una importante manipulación y no puede proporcionar un control estricto de la dosis, se cree que asegura una biodisponibilidad apropiada y la eficacia terapéutica de los compuestos de triazina.

Después de la infección de los animales como el protozoo causante (generalmente en la primera semana de vida), los primeros síntomas de la enfermedad aparecen generalmente 3-5 días después de la infección. Consecuentemente, para obtener la mejor protección de los animales, es necesario un efecto antimicrobiano durante los 5 días después del nacimiento. Cuando se administran oralmente triazinas, tales como el toltrazurilo, entre 3 y 5 días después del nacimiento, se puede alcanzar en la sangre un pico de sulfona de toltrazurilo (es decir, ponazurilo), un metabolito activo, en el día 5 lo que proporciona una protección frente a la enfermedad.

La administración oral, sin embargo, presenta inconvenientes. En efecto, la administración oral evita el control estricto de la dosis administrada a cada animal. Además, la administración oral no se puede combinar adecuadamente con otros tratamientos que se dan por inyección (p. ej., antibióticos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, endectocidas, minerales tales como hierro o vitaminas) a lechones de recién nacidos a de 3 días de edad, y por lo tanto implica una manipulación adicional de los animales.

Estos inconvenientes no han sido superados en la técnica ya que las vías alternativas, p. ej. la aplicación transdérmica, también tienen estas limitaciones.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la triazinas pueden administrarse por inyección intramuscular. Sorprendentemente, los inventores han encontrado que se puede obtener la actividad total con una única inyección intramuscular de triazinas y que dicha administración en lechones jóvenes (de recién nacidos a 3 días de edad) puede proporcionar las concentraciones en suero y el patrón de liberación del agente activo necesarios para proteger al animal frente a infecciones con protozoos tales como los coccidios. En particular, aunque la aplicación intramuscular modifica el perfil farmacocinético del toltrazurilo, se ha encontrado ahora sorprendentemente que dicha aplicación lleva

a un perfil farmacocinético optimizado de uno de sus metabolitos activos, la sulfona de toltrazurilo (es decir, ponazurilo). La invención permite por lo tanto una administración eficaz de triazinas, incluso en etapas de crecimiento muy tempranas de animales no humanos. Además, la invención permite una administración combinada de una triazina con otros agentes que se administran tempranamente por inyección, tales como antibióticos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, endectocidas, minerales tales como hierro o vitaminas. Además, contrariamente al conocimiento general, los inventores han encontrado que la inyección intramuscular combinada de una triazina y un complejo de hierro a lechones de un día de edad no produjo ningún estrés particular y representa un enfoque muy eficaz para tratar animales jóvenes.

Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es como se ha definido en las reivindicaciones 1-14.

En la presente memoria se describe una composición que comprende una triazina para usarla en el tratamiento de la coccidiosis o una enfermedad relacionada en un animal no humano, especialmente en un lechón, donde dicha composición se administra por inyección intramuscular.

Se describe adicionalmente un método para tratar la coccidiosis o una enfermedad relacionada en un animal no humano, especialmente en un lechón, comprendiendo el método la inyección intramuscular al animal de una composición que contiene triazina.

Las composiciones de la invención se administran mediante una única inyección intramuscular al mamífero no humano.

Las composiciones de la invención se administran preferiblemente a animales de recién nacidos a 3 días de edad, incluso más preferiblemente de recién nacidos a 48 horas después del nacimiento.

Las composiciones según la invención se administran preferiblemente en un músculo del cuello o detrás de la oreja.

Los modos de realización preferidos de la presente descripción implican el uso de una de las siguientes triazinas:

- derivados de la 1,2,4-triazinadiona, tal como por ejemplo el clazurilo, diclazurilo, letrazurilo y sulazurilo; o
- derivados de la 1,3,5-triazinatrina tal como, por ejemplo, toltrazurilo, sulfóxido de toltrazurilo, sulfona de toltrazurilo (p. ej., ponazurilo).

La composición puede comprender agentes activos adicionales, tales como antibióticos, antihelmínticos, endectocidas, agentes antiinflamatorios y/o vitaminas y/o minerales tales como el hierro, para inyección intramuscular única, agrupada, separada o secuencial.

Según la presente descripción, la triazina y otros agentes se combinan en la misma formulación para una única inyección intramuscular.

A este respecto, se describe en la presente memoria una composición que comprende una triazina y un agente activo adicional, para usarla en el tratamiento de la coccidiosis o una enfermedad relacionada en un animal no humano, tal como un lechón, donde dicha composición se administra por inyección intramuscular.

Las composiciones de la invención comprenden diclazurilo y un complejo de hierro.

La invención se usa para tratar (p. ej., prevenir, retrasar, proteger de, reducir o curar) la coccidiosis en mamíferos no humanos. En un modo de realización particular, la invención se usa para el tratamiento preventivo de la coccidiosis en el mamífero no humano, p. ej. para proteger el animal frente al inicio o el desarrollo de la enfermedad.

La invención es particularmente adecuada para proteger el ganado porcino, ovino y bovino frente a las enfermedades infecciosas. Está particularmente adaptado para el tratamiento de ganado bovino o porcino, y más preferiblemente de un lechón. Se puede usar en adultos o en animales jóvenes, tal como mamíferos de recién nacidos a de 10 días de edad, preferiblemente de recién nacidos a de 3 días de edad, más preferiblemente de recién nacidos a de 48 horas de edad.

Leyenda de las figuras

Figura 1: Resultado de la reacción local en lechones tratados y no tratados. G1: intramuscular, 20 mg/kg de peso corporal (0,4 mL/kg); G2: intramuscular, 60 mg/kg de peso corporal (1,2 mL/kg).

Figura 2: Ganancia media de peso en lechones tratados y no tratados: G1: intramuscular, 20 mg/kg de peso corporal (0,4 mL/kg); G2: intramuscular, 60 mg/kg de peso corporal (1,2 mL/kg); G3: oral, 20 mg/kg de peso corporal (0,4 mL/kg); G4: control, no tratado.

Figura 3: Consistencia fecal de lechones tratados y no tratados.

Figura 4: Cambio en el peso corporal en lechones tratados y no tratados después de la inyección intramuscular de 20 mg/kg de peso corporal (Grupo 1); inyección intramuscular de 40 mg/kg de peso corporal (Grupo 2); administración oral de 20 mg/kg de peso corporal (Grupo 3) o grupo de control no tratado (Grupo 4).

Figura 5: Perfil farmacocinético medio del toltrazurilo y la sulfona de toltrazurilo después de la inyección intramuscular de 20 mg/kg de peso corporal (A) o 40 mg/kg de peso corporal (B) de toltrazurilo, o después de la administración oral de 20 mg/kg de peso corporal de toltrazurilo (C).

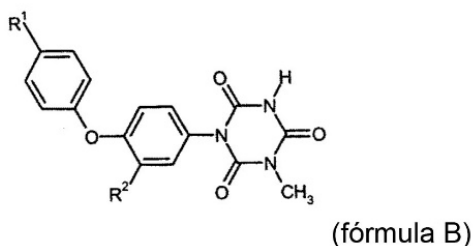
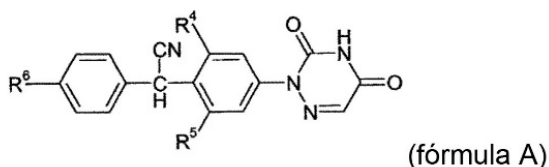
Figura 6: Estructura de los compuestos de triazina.

Descripción detallada de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 Compuestos de triazina

El término "triazina(s)" designa una clase bien conocida de sustancias activas, especialmente frente a infecciones con coccidia. Las triazinas habituales, como se describen en la presente memoria, son compuestos de la fórmula A o B siguientes, de cualquier pureza, que preferiblemente tienen una pureza de al menos 90%, así como cualquiera de sus sales, ésteres, racematos, isómeros o profármacos:



donde:

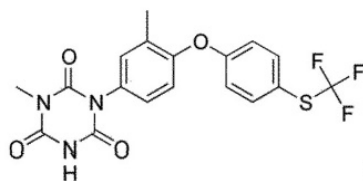
- R¹ es R³-SO₂- o -S-,
- R² es alquilo, alcoxi, halógeno o SO₂N(CH₃)₂,
- R³ es haloalquilo,
- R⁴ y R⁵ son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de Cl; y
- R⁶ es flúor o cloro.

Los compuestos de triazina incluyen las triazinadionas (fórmula A) y las triazinatrionas (fórmula B). Los ejemplos de triazinadionas incluyen, sin limitación, el clazurilo (R⁴ es Cl, R⁵ es H, R⁶ es Cl en la fórmula A), diclazurilo (R⁴ es Cl, R⁵ es Cl, R⁶ es Cl en la fórmula A) o letrazurilo (R⁴ es Cl, R⁵ es Cl, R⁶ es F en la fórmula A). Las 1,2,4-triazinadionas preferidas son el diclazurilo y el sulazurilo.

Las triazinas para uso como se describe en la presente memoria son triazinatrionas de fórmula B, incluso más preferiblemente en las que R² es un grupo alcoxi o alquilo de C₁ a C₄ (p. ej., metilo, etilo o n-propilo) y/o R³ es un grupo perfluoroalquilo de C₁ a C₃ (p. ej., trifluorometilo).

Las triazinas más preferidas y específicas de la descripción son el toltrazurilo (R¹ = R³-S-, R² = CH₃, R³ = CF₃ en la fórmula B) y el ponazurilo (R¹ = R³-SO₂-, R² = CH₃, R³ = CF₃ en la fórmula B).

El toltrazurilo (1-metil-3-[3-metil-4-[4-(trifluorometil)tio]fenoxi]fenil]-1,3,5-triazina(1H,3H,5H)-2,4,6-triona) se usa ampliamente en el ganado porcino, ovino, bovino y aviar para la prevención y el tratamiento de la coccidiosis, por administración oral. Comercialmente está disponible actualmente como Cevazuril® o Baycox®. Los métodos para la preparación del toltrazurilo se describen en varias patentes, tales como US 4.219.552, US 5.219.853, EP0201030 y EP0879057. La estructura química del toltrazurilo se representa por la fórmula C siguiente:



(fórmula C)

Las estructuras químicas de los ejemplos adicionales de compuestos de triazina se muestran en la figura 6.

La(s) triazina(s), como se define(n) en la presente memoria, comprende(n) sus sales tales como, por ejemplo, las sales de sodio.

5 Tratamiento

En el contexto de la invención, el término tratamiento incluye, particularmente, el tratamiento preventivo de un animal no humano frente a una enfermedad. El tratamiento preventivo de un animal frente a una enfermedad designa un tratamiento hecho antes de que el animal haya sido expuesto o haya estado en contacto con el agente causante de la enfermedad (p. ej., un patógeno, virus, protozoo, célula, etc.) o después de dicha exposición/contacto pero antes del desarrollo de los síntomas o en una etapa temprana del desarrollo de la enfermedad. Además, el término tratamiento preventivo, con respecto a una población de animales, designa el tratamiento de todos los individuos de la población incluso después de que la enfermedad haya sido detectada en algunos individuos, para limitar o evitar la expansión de la enfermedad y la contaminación de los otros.

En un modo de realización particular, el término tratamiento designa la protección de un animal frente a una enfermedad, p. ej. frente al efecto de una exposición al agente causal, o frente al desarrollo de la enfermedad en animales expuestos. La invención es particularmente adecuada para proteger a los animales frente a una enfermedad infecciosa, tal como una enfermedad protozoaria o microbiana.

El término tratamiento también incluye un aumento en el bienestar de los animales tratados, por ejemplo aumentando la producción de carne, leche, lana, etc.

El término tratamiento o tratamiento preventivo también incluye el alivio de los síntomas, así como el retraso, reducción o cura de una infección existente.

Coccidiosis

El término "coccidiosis" incluye cualquier enfermedad producida por un protozoo coccidio. La coccidiosis incluye específicamente enfermedades parasitarias del tracto intestinal de animales producidos por protozoos coccidios, tales como p. ej. *Eimeria* o *Isospora*. La coccidiosis se manifiesta típicamente por diarrea y/o fiebre. La enfermedad se puede extender de una animal a otro por contacto con las heces infectadas o ingestión del tejido infectado.

Por ejemplo, en lechones, el signo predominante de coccidiosis es la diarrea que generalmente persiste de 4 a 6 días. Las heces pueden variar de color blanco a amarillo y de una consistencia fluida a pastosa, generalmente sin presencia de sangre. La coccidiosis predispone a los lechones a la incidencia de infecciones bacterianas secundarias y los lechones gravemente afectados pueden morir.

Aunque la morbilidad es generalmente elevada, la mortalidad es variable, probablemente debido a la diferencia en el número de oocistos ingerido, diferencias en el medio y la presencia de otros problemas de enfermedad coexistentes. Aunque la enfermedad tiene solo una ligera influencia en la mortalidad, influye en la presencia de infecciones concomitantes y la cantidad de antibióticos necesaria para controlarlas. La enfermedad también afecta drásticamente al desarrollo de los lechones, donde la ganancia de peso diaria de los animales infectados disminuye en comparación con los animales no infectados, haciendo que la pira tenga poca uniformidad a la edad del destete. Hay una delgadez y retraso del desarrollo notables. La coccidiosis reduce el crecimiento en aproximadamente 15% de media, es decir un mínimo de 500 g a la edad del destete, y esto contribuye a piras que son muy heterogéneas al destete.

La coccidiosis son enfermedades infecciosas parasitarias frecuentes en animales. Así, por ejemplo, los protozoos de los géneros *Eimeria*, *Isospora*, *Neospora*, *Sarcosporidia*, *cryptosporidium*, *Hammondia*, *besnoitia*, *hepatozoon* y *Toxoplasma* producen coccidiosis y enfermedades protozoarias por todo el mundo.

La invención se puede usar, en particular, para prevenir la coccidiosis y enfermedades protozoarias producidas por varios protozoos tales como, más particularmente, *Mastigophora* (*Flagellata*), *Sarcomastigophora* (*Rhizopoda*), *Myxospora*, *Microspora* o *pneumocystis carinii*. Los ejemplos específicos de *Mastigophora* incluyen *Trypanosomatidae* tales como, sin limitación, *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi* o *T. equinum*. Los ejemplos específicos de *Sarcomastigophora* (*Rhizopoda*) incluyen *Entamoebidae* y *Apicomplexa* (*Sporozoa*), tales como las *Eimeridae*, por ejemplo *E. acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabamensis*, *E. amatis*, *E. anseris*, *E. arloingi*, *E. ashata*, *E. auburnensis*, *E. bovis*, *E. brunetti*, *E. canis*, *E. chinchillae*, *E. clupearum*, *E. columbae*, *E.*

contorta, *E. crandalis*, *E. deblickei*, *E. dispersa*, *E. ellipsoidales*, *E. falciformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoia*, *E. irresidua*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. máxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagritidis*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. ninakohlyakimovae*, *E. ovis*, *E. parva*, *E. pavonis*, *E. perforans*, *E. phasani*, *E. piriformis*, *E. praecox*, *E. residua*, *E. scabra*, *E. spec.*, *E. stiedai*, *E. suis*, *E. tenella*, *E. truncata*, *E. truttae*, *E. zuernii*, *Globidium spec.*, *Isospora belli*, *L. canis*, *L. felis*, *L. ohioensis*, *L. rivolta*, *L. spec.*, *L. suis*, *Neospora caninum*, *N. hugesi*, *Cystispora spec.*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovi hominis*, *Lucozytozoon simondi*, *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovate*, *P. vivax*, *P. spec.*, *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. spec.*, *Theileria parva*, *Theileria spec.*, tal como *Adelina*, por ejemplo *Hepatozoon canis*, *H. spec.*

Aquellos géneros y especies de protozoos que en cerdos llevan a infecciones subclínicas o clínicas deben ser especialmente enfatizados, en particular: *Eimeria deblickei*, *E. suis*, *E. scabra*, *E. perminuta*, *E. spinosa*, *E. polita*, *E. porci*, *E. neodeblickei*, *Isospora suis*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis miescheriana*, *S. suihominis*, *Babesia trautmanni*, *B. perroncitoi* y *Balantidium coli*.

Los ejemplos de coccidiosis importantes económicamente son: infecciones de cerdos con coccidios del género *Isospora* o de ganado bovino con coccidios del género *Eimeria*.

La invención es eficaz frente a todas las etapas de desarrollo del patógeno.

El término "anemia" incluye cualquier deficiencia de hierro.

En la presente memoria se describe una composición que comprende una triazina, = para usarla en el tratamiento de la coccidiosis o una enfermedad relacionada en un mamífero no humano por inyección intramuscular.

También se describe un método para tratar la coccidiosis o una enfermedad relacionada en un mamífero no humano, comprendiendo el método la inyección intramuscular de una composición que comprende una triazina a dicho lechón.

Como se ha indicado anteriormente, los inventores han encontrado que se puede alcanzar una actividad total con una única inyección intramuscular de triazinas, en particular toltrazurilo, y que dicha administración en animales jóvenes (de recién nacidos a de 3 días de edad) puede proporcionar las concentraciones en suero y el patrón del agente activo necesarios para proteger el animal frente a infecciones con protozoos tales como los coccidios. En particular, aunque la aplicación intramuscular modifica el perfil farmacocinético del toltrazurilo, se ha encontrado ahora sorprendentemente que dicha aplicación lleva a un perfil farmacocinético optimizado de uno de sus metabolitos activos, la sulfona de toltrazurilo (es decir, ponazurilo). Las figuras 4 y 5 muestran que, después de la inyección intramuscular, se obtiene un nivel de suero rápido y sostenido de sulfona de toltrazurilo, confiriendo una protección óptima a los animales jóvenes frente a la coccidiosis. Por lo tanto, se describe una administración eficaz de triazinas, incluso en etapas muy tempranas del crecimiento de los animales.

Se describe una composición que comprende una triazina para usarla para proteger un mamífero no humano frente a la coccidiosis, donde dicha composición se administra por inyección intramuscular

Se describe además un método para proteger un mamífero no humano frente a la coccidiosis, comprendiendo el método la inyección intramuscular de una composición que comprende una triazina a dicho mamífero no humano.

Como se ha indicado anteriormente, la triazina es el diclazurilo.

Inyección intramuscular

Un aspecto importante de la invención reside en la vía de administración intramuscular. Como se muestra en la sección experimental, la invención muestra que la triazina intramuscular, incluso después de una administración única, proporciona un efecto protector eficaz en los animales tratados, sin la necesidad de inyecciones repetidas ni de formulaciones de liberación lenta o a largo plazo. Además, la invención muestra que la administración intramuscular de triazinas se puede combinar con la administración intramuscular de agentes activos adicionales, de forma que se obtenga un tratamiento eficaz sin imponer manipulaciones adicionales a los animales.

Las composiciones de la invención se pueden administrar por inyección(ones) intramuscular(es) usando técnicas y/o dispositivos conocidos *per se* en la técnica. A este respecto, la inyección intramuscular se puede realizar con una jeringa, una pistola, un dispositivo de inyección con microaguja, un dispositivo de inyección sin agujas, un dispositivo pulsado, etc. En un modo de realización preferido, la inyección se realiza con un inyector de aguja o una jeringa. En otro modo de realización particular, la inyección se realiza con un dispositivo de inyección sin aguja, tal como un sistema sin aguja pulsado, más particularmente un dispositivo accionado por un resorte, por baterías o por un gas comprimido. Ejemplos específicos de tecnologías sin aguja se describen, p. ej. en los documentos WO2006/058426, WO2007/140610 o WO2009/111794. Un dispositivo de inyección sin aguja preferido para usarlo en la presente invención es la tecnología sin aguja AcuShot™ descrita en las patentes internacionales WO2006/058426 y WO2007/140610.

La inyección intramuscular se puede hacer en cualquier músculo Para ganadería, tal como ganado bovino, la inyección intramuscular se hace preferiblemente en el área del cuello, o detrás de la oreja, mejor que en el músculo del jamón

de la extremidad posterior o en el pliegue inguinal. Los resultados presentados muestran que las triazinas intramusculares presentan un efecto terapéutico potente cuando se administran en el área del cuello.

A este respecto, se describe una composición que comprende una triazina para usarla en el tratamiento preventivo de la coccidiosis en un mamífero no humano, donde dicha composición se administra por inyección intramuscular en el cuello o detrás de la oreja.

Se describe además una composición que comprende una triazina para usarla para proteger un mamífero no humano frente a la coccidiosis, donde dicha composición se administra por inyección intramuscular en el cuello o detrás de la oreja.

Se describe además un método para proteger un mamífero no humano frente a la coccidiosis, comprendiendo el método la inyección intramuscular de una composición que comprende una cantidad eficaz de triazina en el cuello de detrás o la oreja de dicho mamífero.

En un modo de realización particular, el animal no ha sido expuesto todavía al agente causante de la coccidiosis y el método se puede utilizar para evitar o reducir la infección. En otro modo de realización, el animal ya ha sido expuesto al agente causante de la coccidiosis y el tratamiento se usa para evitar o retardar el desarrollo y los síntomas de la enfermedad, o para reducir o curar la enfermedad, o para evitar/limitar la expansión de la enfermedad.

Las composiciones de la invención se administran más preferiblemente mediante una única inyección intramuscular a un mamífero no humano. Los resultados muestran que una única inyección intramuscular es suficiente para proteger un mamífero no humano frente a la coccidiosis. Como se muestra, cuando se pone una única inyección intramuscular de toltrazurilo entre el nacimiento y 3 días después del nacimiento, se obtiene un efecto protector en el día 3-5, cuando se espera que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad.

Consecuentemente, en un modo de realización más preferido, la triazina intramuscular de la invención se administra a mamíferos no humanos, desde recién nacidos a 3 días de edad (p. ej., lechones), incluso más preferiblemente entre recién nacido y 48 horas después del nacimiento, de forma que se asegure una protección más eficaz que una administración oral en el mismo tiempo (desde recién nacido a 3 días de edad).

A este respecto, un modo de realización preferido de la descripción radica en una composición que comprende una triazina para usarla para proteger a un mamífero no humano de la coccidiosis, donde dicha composición se administra mediante una única inyección intramuscular, preferiblemente en el cuello o detrás de la oreja.

Otro aspecto de la descripción radica en un método para proteger a un mamífero no humano frente a la coccidiosis, comprendiendo el método una única inyección intramuscular, preferiblemente en el cuello o detrás de la oreja, de una composición que comprende una cantidad eficaz de una triazina a dicho mamífero.

La dosis de triazina puede variar dependiendo de la especie de mamífero no humano y la naturaleza de la triazina. Se pueden usar dosis convencionales de 1 a 60 mg de triazina por kg de peso corporal (mg/kg) del animal, preferiblemente 5 a 50 mg/kg, y más preferiblemente de 10 a 30 mg/kg. Las dosis ilustrativas de las composiciones son 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg o 60 mg de toltrazurilo/dosis.

En el contexto de la invención, la expresión "cantidad eficaz de" designa preferiblemente una dosis de un agente activo que produce un beneficio clínico en los animales tratados. Particularmente, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para reducir la infección, el desarrollo de la enfermedad o para mejorar los síntomas.

Las dosis preferidas para el toltrazurilo intramuscular se describen a continuación, para diferentes especies de mamíferos no humanos:

- cerdos: 20 mg/kg de peso corporal/tratamiento (preferiblemente en una única administración);
- ganado bovino: 15 mg/kg de peso corporal/tratamiento (preferiblemente en una única administración);
- ovejas: 20 mg/kg de peso corporal/tratamiento (preferiblemente en una única administración).

A este respecto, se describe una composición que comprende de 1 a 60 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal para usarla para proteger un mamífero no humano frente a la coccidiosis, donde dicha composición se administra en una única inyección intramuscular, preferiblemente en el cuello o detrás de la oreja.

Se describe además un método para proteger un mamífero no humano frente a la coccidiosis, comprendiendo el método una única inyección intramuscular, preferiblemente en el cuello o detrás de la oreja, de una composición que comprende de 1 a 60 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal a dicho mamífero no humano.

La composición se puede formular como una disolución o suspensión, o cualquier forma adecuada para la inyección intramuscular. Las composiciones son preferiblemente suspensiones. Las composiciones pueden comprender además excipiente(s) veterinariamente aceptable(s), tales como disolventes, solubilizantes, antioxidantes, conservantes, espesantes, agentes antiespumantes, etc. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, agua, alcoholes, ésteres o aceites vegetales fisiológicamente aceptables; y sus mezclas, en disoluciones isotónicas. Los

solubilizantes incluyen, p ej., polivinilpirrolidona. Los ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico, ésteres de ácido gálico y sulfitos; y los conservantes adecuados incluyen, sin limitación, alcohol bencílico, n-butanol, cloruro de benzalconio, ácido benzoico o ácido cítrico. Los agentes antiespumantes incluyen, sin limitación, un vehículo oleoso tal como aceite mineral, aceite vegetal, aceite blanco o cualquier otro aceite que sea insoluble en el medio

5 espumante, aceite de silicona, emulsión de dimeticona, cera y/o sílice hidrófoba tal como bis-estearamida de etileno (EBS), ceras parafínicas, cera de éster, sílice, alcohol graso, jabones o ésteres de ácido graso, compuesto de silicona, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol y poliacrilatos de alquilo.

Un ejemplo de una composición para uso es una suspensión que comprende toltrazurilo (entre 10 y 30 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal) en agua y un agente antiespumante.

10 Un ejemplo específico de una composición en suspensión para uso comprende 30 mg de toltrazurilo, 3 mg de docusato de sodio, 100 mg de polivinilpirrolidona, 100 mg de etanol y agua qs para 1 mL.

Como se ha indicado anteriormente, la composición puede comprender agentes activos adicionales, tales como antibióticos, antihelmínticos, endectocidas, agentes antiinflamatorios, vitaminas y/o mineral(es) tales como hierro, para inyección intramuscular única, agrupada, separada o secuencial. Preferiblemente, la triazina y el(los) otro(s) agente(s)

15 se combinan en la misma formulación para una única inyección intramuscular.

Según la invención, el otro agente es o comprende hierro, preferiblemente un complejo de hierro. En preparaciones inyectables parenteralmente frente a la anemia ferropénica, las preparaciones más habituales aceptadas en la actualidad comprenden un producto combinado de oxihidróxido férrico (o hidróxido férrico) asociado con un sacárido, principalmente dextrano o dextrina. Se conocen preparaciones de hierro adicionales, tales como compuestos de hierro-

20 sacarosa, hierro-oligosacárido y hierro-gluconato.

Los ejemplos de complejos de hierro preferidos incluyen una disolución coloidal acuosa de beta-oxihidróxido férrico y ácido dextran-glucoheptónico de (Gleptoferron comercializado con la marca registrada Gleptosil® o Ursoferran®); un hidróxido férrico con un dextrano de bajo peso molecular (comercializado con la marca registrada Uniferon® o Dexafer®); un hidróxido férrico con dextrano macromolecular (comercializado con la marca registrada Ferroforte®); o un compuesto férrico de tipo I.

25 un compuesto férrico de tipo I.

En un modo de realización preferido adicional, la composición de la descripción es una suspensión que comprende una triazina y un complejo de hierro. Más particularmente, un ejemplo específico y preferido de una composición es una suspensión que comprende: una triazina, un complejo de hierro y un agente antiespumante. Un ejemplo más específico es una suspensión que comprende toltrazurilo (preferiblemente entre 10 a 60 mg), un complejo de hierro

30 (preferiblemente un beta-oxihidróxido férrico y ácido dextran-glucoheptónico de), agua y un agente antiespumante.

A este respecto, se describe una composición que comprende una triazina y un agente activo adicional, para usarlo para proteger a un mamífero no humano frente a la coccidiosis, donde dicha composición se administra mediante inyección intramuscular.

Preferiblemente, ambos agentes activos se formulan juntos, incluso más preferiblemente como una suspensión. En un modo de realización más preferido los dos agentes activos se administran como una única inyección intramuscular.

35 un modo de realización más preferido los dos agentes activos se administran como una única inyección intramuscular.

Un modo de realización particular de la invención radica en una composición para usarla para proteger a un mamífero no humano frente a la coccidiosis, donde la composición comprende diclazurilo y un complejo de hierro y donde la composición se administra mediante una única inyección intramuscular. En un modo de realización más preferido, la composición comprende 1 a 60 mg/kg de peso corporal de triazina y un complejo de hierro, preferiblemente en suspensión.

40 suspensión.

Inyección combinada de triazina-hierro

Se ha propuesto en la técnica la combinación de una triazina con hierro, con el fin de tratar tanto la coccidiosis como la anemia. Sin embargo, dicha combinación aumenta los problemas de formulación y de administración. De hecho, la triazina se administra generalmente por vía oral mientras que el compuesto de hierro habitualmente se inyecta. El documento EP2164496 propone composiciones orales de ambos agentes pero, al mismo tiempo, reconoce que los compuestos de hierro administrados oralmente presentan una biodisponibilidad baja y se deben administrar entre 8 y 10 horas después del nacimiento, llevando a un programa de administración separado para ambos compuestos. Además, la administración oral evita el control estricto de la dosis administrada a cada animal. Además, se ha descrito que, dependiendo de la dosis, el compuesto de hierro administrado por inyección puede producir efectos secundarios.

45 que, dependiendo de la dosis, el compuesto de hierro administrado por inyección puede producir efectos secundarios.

Consecuentemente, hay una necesidad en la técnica de un tratamiento optimizado de combinación de triazina/hierro que sea eficaz y conveniente. Dicho producto optimizado debería contener preferiblemente una triazina y hierro en la misma formulación, adecuada para la administración combinada, con dosis, cantidades y farmacocinética adaptadas para proporcionar una protección eficaz de mamíferos no humanos, tales como lechones, incluso poco después del nacimiento.

50 nacimiento.

La invención permite una administración combinada optimizada de una triazina con hierro. La invención describe un programa de dosificación y una vía de administración óptimos para ambos compuestos, para conferir el mejor efecto protector. La invención muestra además que, contrariamente al conocimiento habitual, el tratamiento con una inyección intramuscular combinada de triazina y hierro (como complejo) no es estresante para los animales de un día de edad.

- 5 La invención permite, por lo tanto, un método eficaz para tratar la coccidiosis y la anemia en mamíferos no humanos, incluso en etapas muy tempranas del crecimiento de los animales.

Se describe una composición inyectable que comprende toltrazurilo y hierro (como complejo) en la que dicha composición comprende, en un volumen total de 0,5 a 2,0 mL, 100-400 mg de un compuesto de hierro (como complejo) y 10-120 mg de toltrazurilo.

- 10 Dicha composición contiene la cantidad de toltrazurilo y hierro (como complejo) necesaria para obtener la dosis mínima eficaz para asegurar una protección eficaz. Dicha composición es adecuada para tratar animales (p. ej., lechones) de 0,40 a 5 kg, sin necesidad de diluciones.

Una composición como la descrita en la presente memoria es una dosis unitaria de 1,5 mL que comprende 37,5 mg de toltrazurilo y 200 mg de un compuesto de hierro.

- 15 Como se muestra en la sección experimental, dicho producto proporciona cantidades optimizadas de ambos agentes, en una forma adecuada de administración combinada en una inyección única, sin efectos secundarios.

Las composiciones de la invención se formulan para inyección y contienen excipientes o vehículos adecuados, tales como diluyentes, adyuvantes, estabilizantes, conservantes, espesantes, antiespumantes, etc.

- 20 Otro objetivo de la invención radica en una composición inyectable como se ha definido anteriormente para uso en el tratamiento de la coccidiosis y la anemia en mamíferos no humanos, en la que dicha composición se administra por inyección intramuscular, preferiblemente mediante una única inyección intramuscular.

Otro objetivo de la invención radica en un método para tratar la coccidiosis y la anemia en un mamífero no humano, comprendiendo el método la inyección intramuscular a dicho mamífero no humano de una composición como se ha definido anteriormente.

- 25 La invención es particularmente adecuada para tratar lechones pequeños, entre recién nacidos y 3 días después del nacimiento, que generalmente tienen un peso de entre 0,40 y 5 kg. Para tratar dicha población, no es necesario diluir las composiciones ni pesar al animal para ningún ajuste.

La composición puede comprender agentes activos adicionales, tales como antibióticos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, endectocidas, minerales tales como hierro o vitaminas para inyección agrupada, separada o secuencial.

- 30 También se describe un método para determinar el régimen de tratamiento óptimo para un mamífero no humano joven, comprendiendo el método:

- elegir un volumen total fijo (V) de la composición inyectable, eligiéndose dicho volumen entre 0,5 y 2,0 mL;
- determinar el volumen (V1) y la concentración de un material fuente de un compuesto de hierro adecuado para obtener una concentración de 200 mg/mL en la composición final;
- determinar la concentración de un material fuente de toltrazurilo necesario para obtener una concentración de 20 a 50 mg/mL en la composición final cuando se usa un volumen V2 de dicho material fuente, donde $V1 + V2 = V$; y
- opcionalmente, mezclar los compuestos de hierro y toltrazurilo en uno o varios excipientes adecuados para preparar la formulación.

- La presente invención se puede utilizar en cualquier mamífero no humano, incluyendo ganado porcino, ovino, bovino, canino o felino y preferiblemente ganadería, animales reproductores, animales de compañía y animales de laboratorio. El ganado y los animales reproductores incluyen mamíferos, tales como por ejemplo ganado bovino, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos acuáticos, burros, conejos, gamos, renos, animales de peletería tales como, por ejemplo, visones, chinchillas o mapaches.

Los animales de compañía incluyen, por ejemplo, caballos, perros y gatos.

Los animales de laboratorio y animales experimentales incluyen, por ejemplo, ratones, ratas, cobayas o hámsteres dorados.

- Se debe poner especial énfasis en los cerdos, ganado bovino, ovejas y perros de todas las especies, subespecies y variedades.

Se puede usar en animales adultos o jóvenes, tales como mamíferos no humanos de recién nacidos a 10 días de edad.

Aspectos adicionales y ventajas de la invención se describirán en la sección experimental ilustrativa siguiente.

EJEMPLOS

5 **Ejemplo A – Tolerancia local y general de una inyección intramuscular única de toltrazurilo a lechones de 3 días de edad**

Protocolo

10 Se realizó un estudio de eficacia y seguridad en el animal diana en una granja con historia conocida de coccidiosis. El principal objetivo fue estudiar la seguridad y la eficacia de una inyección intramuscular de toltrazurilo en comparación con la aplicación oral convencional.

Grupo 1: 8 lechones de 3 días de edad se inyectaron con una dosis intramuscular única de toltrazurilo (dosis = 20 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal equivalente a 0,4 mL/kg de peso corporal) en SD0.

Grupo 2: 8 lechones de 3 días de edad se inyectaron con una dosis intramuscular de toltrazurilo (60 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal equivalente a 1,2 mL/kg de peso corporal) en SD0.

15 *Grupo 3:* 8 lechones de 3 días de edad se dosificaron oralmente con la formulación comercial convencional de toltrazurilo Cevazuril® (dosis = 20 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal equivalente a 0,4 mL/kg de peso corporal) en SD0.

Grupo 4: 12 lechones de 3 días de edad se dejaron sin tratamiento.

Los cuatro (4) grupos de lechones se inyectaron en SD0 con hierro (Gleptosil®) con una dosis de 1 mL por lechón.

20 *Resultados*

Se evaluaron la tolerancia local y general, así como el desarrollo del peso corporal. Los resultados se presentan en la figura 1 y la figura 2 y se pueden resumir como sigue:

- Dosis intramusculares de hasta 60 mg/kg se toleraron bien
- No se produjo dolor, se observó reacción local limitada (edema) en algunos lechones inyectados con 1,2 mL/kg de peso corporal, que desaparecieron en menos de 1 semana después de la inyección
- El desarrollo del peso corporal fue normal en los lechones tratados
- Los lechones tratados intramuscularmente tuvieron mayor ganancia que los lechones de control no tratados (+2 kg a SD0+29 días)

30 **Ejemplo B – Farmacocinética, seguridad y eficacia anticoccidial del toltrazurilo intramuscular en lechones de 2 días de edad cuando se aplica una vez**

Protocolo

Grupo 1: 10 lechones de 2 días de edad se inyectaron una vez con una dosis intramuscular de toltrazurilo C629 (dosis = 20 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal - equivalente a 0,4 mL/kg de peso corporal) en SD0.

35 *Grupo 2:* 11 lechones de 2 días de edad se inyectaron una vez con una dosis intramuscular de toltrazurilo C629 (dosis = 40 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal - equivalente a 0,8 mL/kg de peso corporal) en SD0.

Grupo 3: 9 lechones de 2 días de edad se dosificaron oralmente con la formulación comercial convencional de toltrazurilo Cevazuril® (dosis = 20 mg de toltrazurilo por kg de peso corporal - equivalente a 0,4 mL/kg de peso corporal) en SD0.

Grupo 4: 8 lechones se dejaron sin tratamiento.

40 Los cuatro (4) grupos de lechones se inyectaron en SD0 con una inyección de hierro (Gleptosil®) con una dosis de 1 mL por lechón. 3 días después del tratamiento (en SD3), los lechones se provocaron oralmente con una cepa caracterizada de *Isospora suis*.

Se usaron los siguientes parámetros de estudio para evaluar la eficacia de los productos de ensayo:

- Tolerancia local y general (para grupos 1 y 2)
- Frecuencia de aparición de diarrea y consistencia fecal
- Excreción de oocistos
- Desarrollo del peso corporal

- Concentraciones en suero de toltrazurilo y su metabolito sulfona de toltrazurilo (p. ej., ponazurilo) en los grupos 1, 2 y 3.

Resultados

Los resultados se presentan en las figuras 3 a 5 y en la tabla 1 siguiente. Se pueden resumir como sigue:

- Todas las dosis ensayadas fueron toleradas
- No se observó excreción de oocistos en los animales tratados y la consistencia fecal no cambió en los lechones tratados (G1, G2 y G3)
- Los animales infectados y tratados por vía oral o intramuscular (G1, G2 y G3) ganaron más peso que los animales de control (G4)
- El toltrazurilo se absorbe bien después de la aplicación intramuscular
- La cinética de la sulfona de toltrazurilo (p. ej., ponazurilo) no es estadísticamente diferente en los animales tratados oralmente (G3) o intramuscularmente (G1 y G2)

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos	Grupo 1 (i. m. 20 mg/kg)	Grupo 2 (i. m. 40 mg/kg)
T _{max} (h)	157	171
C _{max} (mg/L)	4.025	7.293
C _{max} /dosis	193	182
AUC _{inf} (mg·h/L)	854.714	1.362.678
AUC _{inf} /dosis	39.551	34.067

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición que comprende diclazurilo y un complejo de hierro para usarla en el tratamiento preventivo de la coccidiosis en un mamífero no humano, donde dicha composición se administra en una única inyección intramuscular.
- 2.- La composición para uso según la reivindicación 1, en la que el mamífero no humano es de recién nacido a 3 días de edad.
- 3.- La composición para uso según la reivindicación 2, en la que la composición se administra de 0-48 horas después del nacimiento.
- 4.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición se administra en un músculo del cuello o detrás de la oreja.
- 5.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende entre 1 y 60 mg de diclazurilo por kg de peso corporal, preferiblemente entre 10 y 30 mg por kg de peso corporal.
- 6.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende uno o más agentes activos adicionales elegidos preferentemente entre antibióticos, antihelmínticos, endectocidas, agentes antiinflamatorios, vitaminas y/o minerales, para la inyección intramuscular única, agrupada, separada o secuencial.
- 7.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el diclazurilo y el complejo de hierro se combinan en la misma formulación para una inyección intramuscular agrupada.
- 8.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el complejo de hierro es una disolución coloidal acuosa de beta-oxihidróxido férrico y ácido dextran-glucoheptónico de.
- 9.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es una disolución o suspensión acuosa y/o alcohólica.
- 10.- La composición para uso según la reivindicación 9, en la que la composición es una suspensión.
- 11.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o varios excipientes.
- 12.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el mamífero no humano se elige entre el ganado porcino, ovino, bovino, canino o felino y preferiblemente un lechón.
- 13.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usarla para tratar la coccidiosis en cerdos o lechones.
- 14.- La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para prevenir o reducir la diarrea en un mamífero no humano infectado con coccidios.

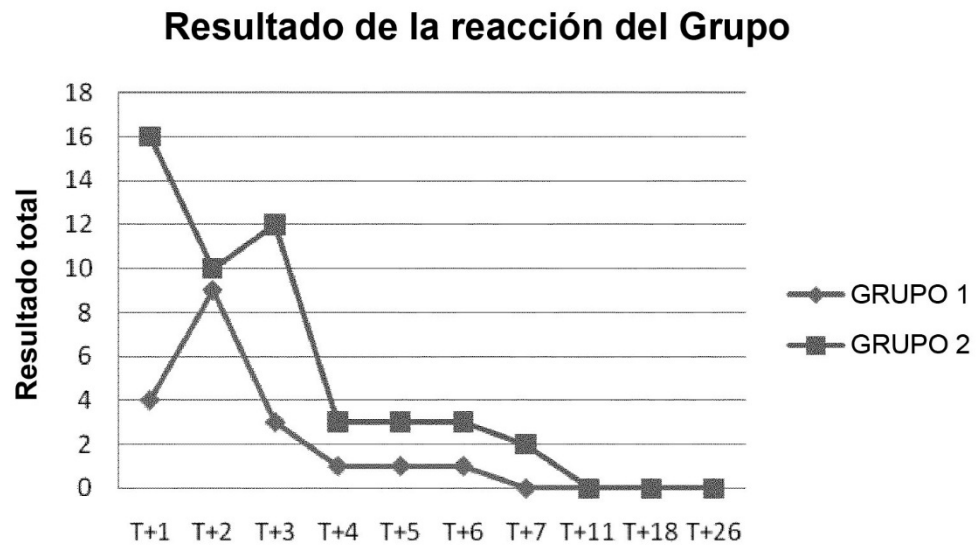


Fig 1

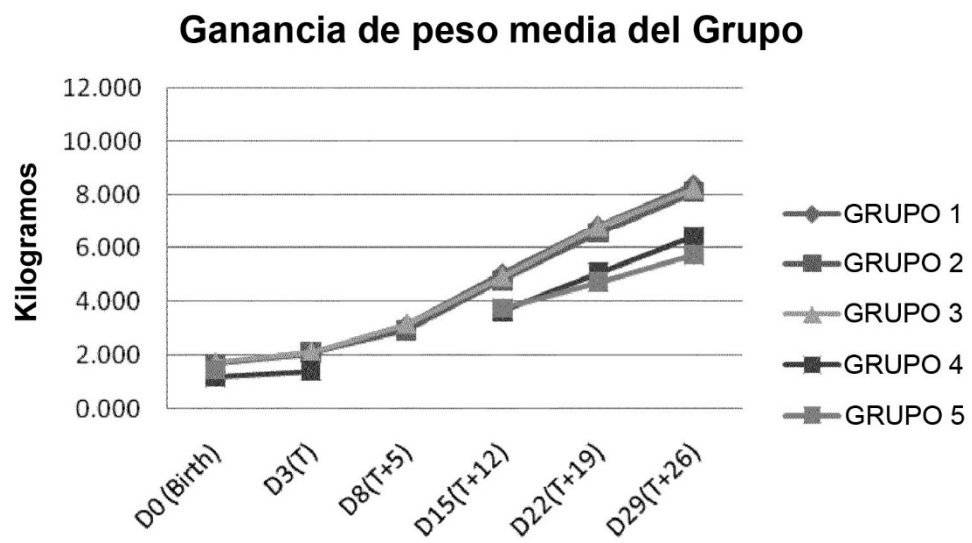


Fig 2

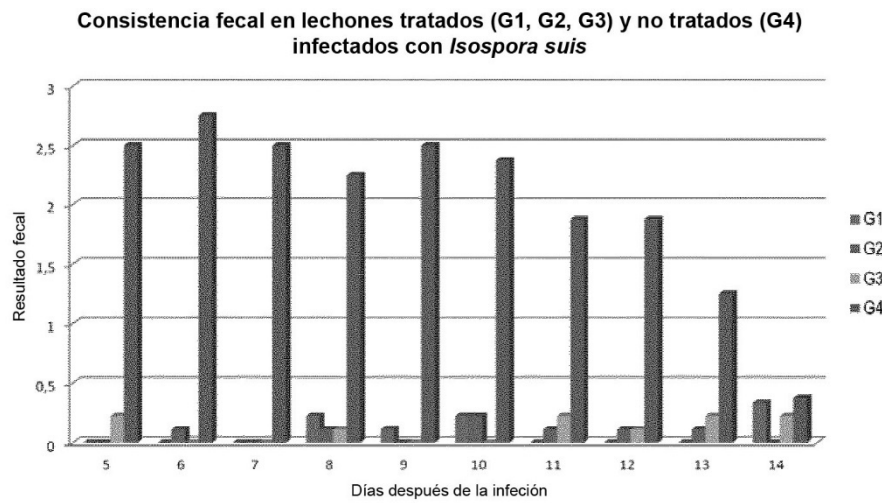


Fig 3

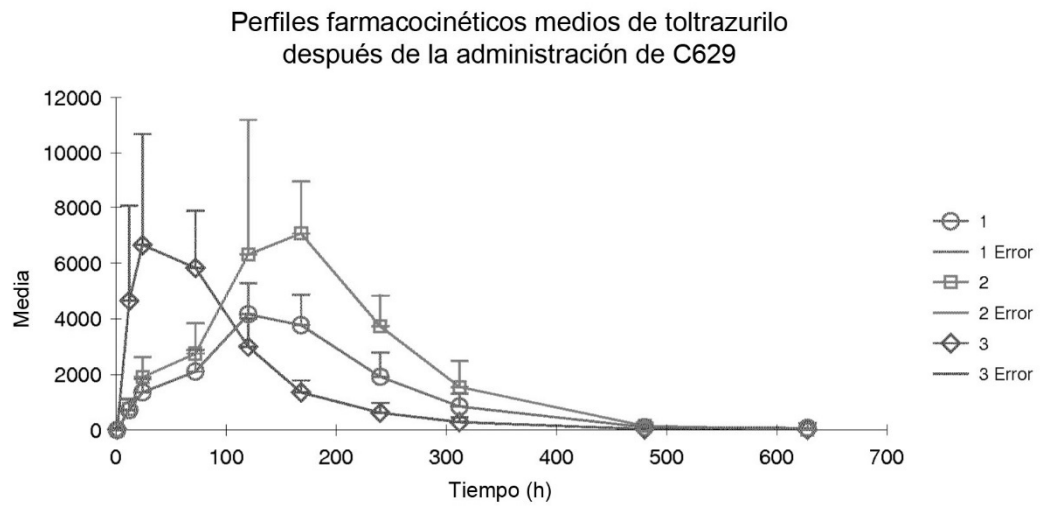
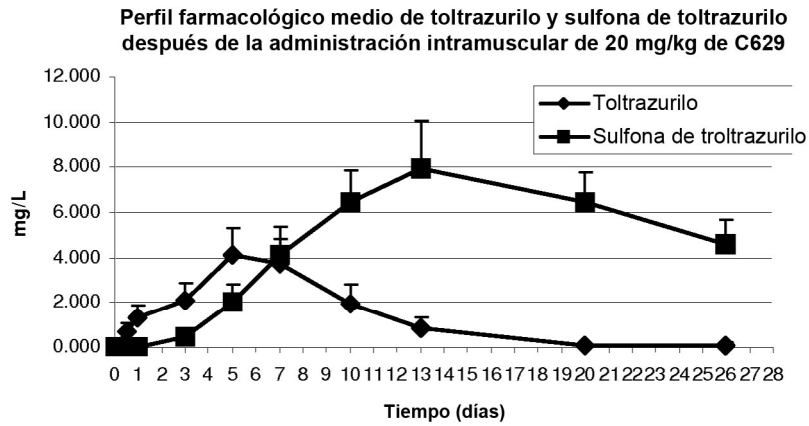
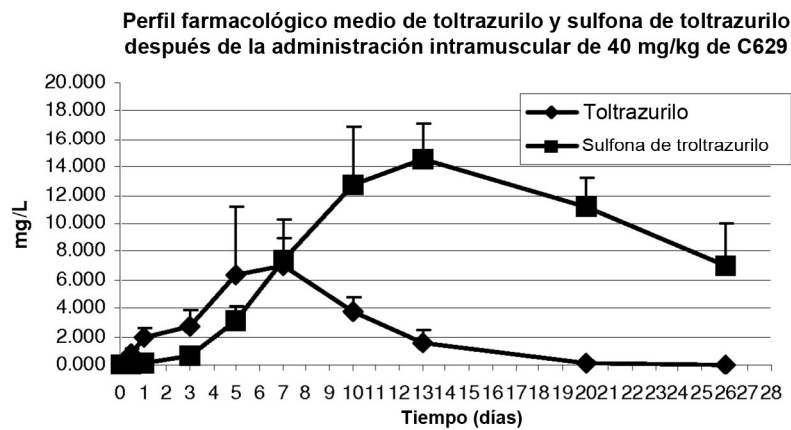


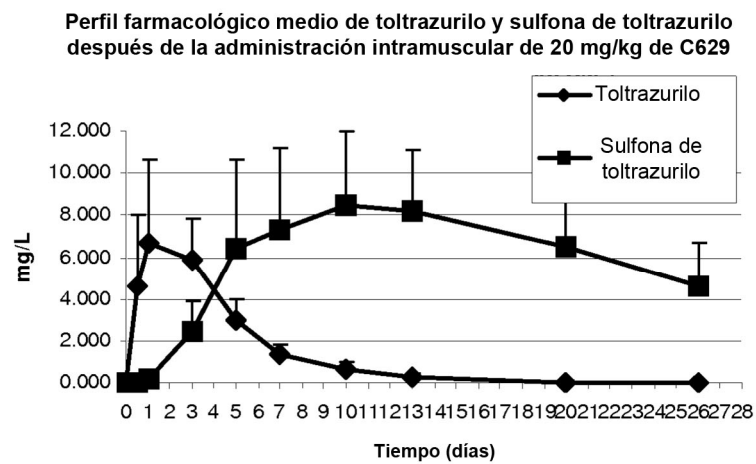
Fig 4



(A)



(B)



(C)

Fig 5

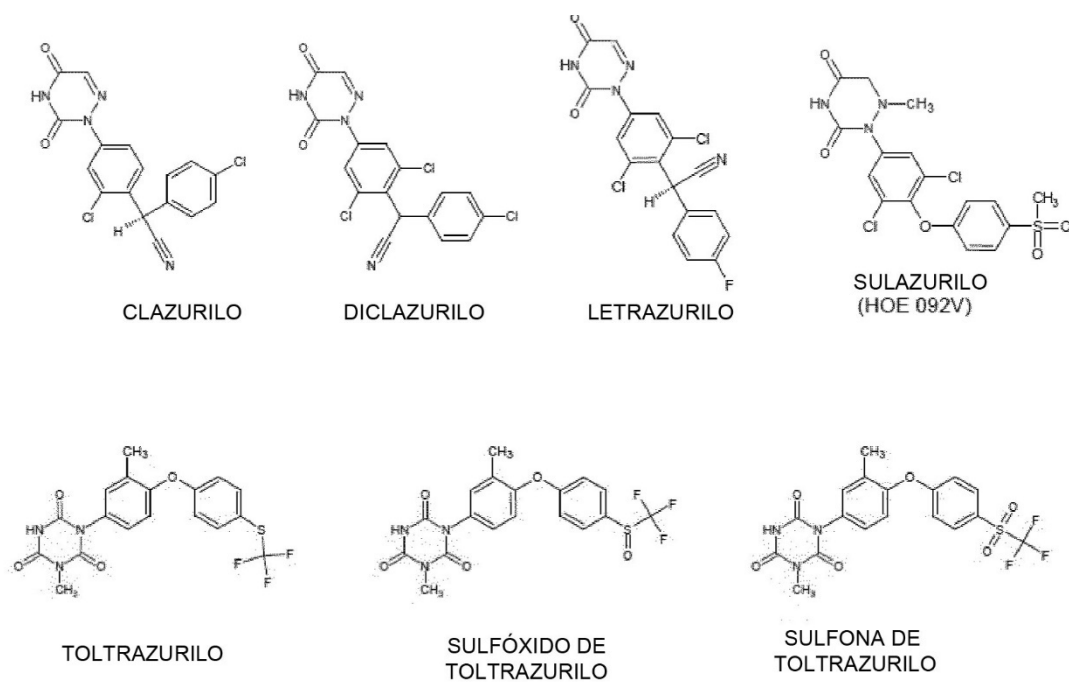


Fig 6