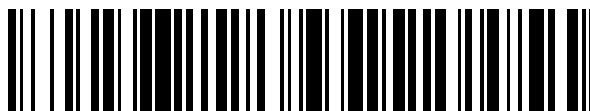


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 950**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/7135 (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/EP2013/075755**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014** **WO14086958**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013** **E 13802596 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020** **EP 2928454**

54 Título: **Triazinas para el tratamiento de enfermedades protozoarias**

30 Prioridad:

07.12.2012 EP 12306546

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.08.2020

73 Titular/es:

CEVA SANTÉ ANIMALE SA (100.0%)
10 Avenue de la Ballastière
33500 Libourne Cedex, FR

72 Inventor/es:

KAREMBE, HAMADI;
KREJCI, ROMAN;
GUYONNET, JÉRÔME y
CILLIERS, HANNELIE

74 Agente/Representante:

MARTÍN DE LA CUESTA, Alicia María

Observaciones:

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

ES 2 778 950 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

Triazinas para el tratamiento de enfermedades protozoarias

La presente invención se refiere a nuevos tratamientos basados en triazina de animales no humanos, como se define en las reivindicaciones. La invención puede usarse con toltrazuril, en cerdos, para proteger contra la coccidiosis.

Introducción

Las triazinas se usan comúnmente en la industria veterinaria para tratar animales no humanos contra una variedad de enfermedades. Las triazinas son antimicrobianos de amplio espectro que inhiben tanto las bacterias gram positivas como las gram negativas, así como también algunos protozoos, como los coccidios. Las triazinas, como el toltrazuril y el ponazuril, son agentes autorizados para proteger contra la coccidiosis, que son enfermedades infecciosas parasitarias frecuentes causadas por protozoos como, por ejemplo, Eimeria o Isospora. Las triazinas son efectivas además contra otros parásitos protozoarios, por ejemplo, Toxoplasma, cryptosporidia o sarcocystis.

Las triazinas se administran esencialmente a los animales no humanos por vía oral.

Con respecto a esto, el documento EP 116175 se refiere a una solución miscible en agua de una triazina 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 por vía oral.

El documento EP2164496 se refiere a productos de combinación de triazina y hierro. El compuesto de triazina se administra por vía oral, como una suspensión.

La administración oral, sin embargo, presenta inconvenientes. De hecho, la administración oral impide un control estricto de la dosis administrada a cada animal no humano. Además, la administración oral no puede combinarse con otros tratamientos que se administran por inyección (por ejemplo, antibióticos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, endectocidas, minerales o vitaminas) y, por lo tanto, implica una manipulación adicional de los animales no humanos.

La administración de triazinas por aplicación transdérmica se propuso en el documento US2010/0179151. La aplicación transdérmica propuesta en el documento US2010/0179151 comprende una formulación para unción puntual que se aplica sobre la piel y se absorbe por absorción percutánea pasiva. Nuevamente, dicha vía de administración no permite un control estricto de la dosis administrada a cada animal no humano. Además, la administración transdérmica no puede combinarse con otros tratamientos que se administran por inyección (por ejemplo, antibióticos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, endectocidas, minerales como hierro o vitaminas).

El documento WO01/26660 y el documento US 6,465,460 se refieren a una sal de sodio de compuestos de triazina y a composiciones para la administración oral o parenteral. De acuerdo con esta patente, la sal de sodio permite el uso de dosis más bajas del compuesto. Aunque se mencionan diferentes vías de administración, toda la sección experimental se limita a la administración intravenosa y oral. Además, la patente indica que se requieren varias administraciones y/o una dosis de liberación sostenida para mantener los niveles sanguíneos apropiados. Particularmente, la patente propone una dosis inicial y varias dosis de mantenimiento, que deben administrarse durante varios días.

A pesar de las investigaciones preliminares en diferentes vías (por ejemplo, transdérmica), la administración oral todavía se prefiere hoy porque se cree que proporciona el perfil farmacocinético más apropiado del fármaco, especialmente en animales jóvenes no humanos. Particularmente, aunque la formulación oral requiere una manipulación sustantiva y no puede proporcionar un control estricto de la dosis, se cree que garantiza una biodisponibilidad y eficacia terapéutica apropiadas de los compuestos de triazina.

Ahora se ha descubierto que las triazinas pueden administrarse por inyección intramuscular o subcutánea. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que puede lograrse la actividad completa con una sola inyección intramuscular de triazinas, y que dicha administración proporciona y mantiene los niveles plasmáticos efectivos requeridos en el agente activo para proteger al animal no humano contra enfermedades infecciosas, particularmente causadas por protozoos tales como los coccidios. En el caso específico del toltrazuril, aunque la aplicación intramuscular modifica el perfil farmacocinético del toltrazuril en sí, ahora se ha descubierto sorprendentemente que dicha aplicación conduce a un perfil farmacocinético optimizado del metabolito activo del mismo, toltrazuril-sulfona. De este modo, la divulgación se refiere a una administración eficiente de triazinas, incluso en etapas muy tempranas del crecimiento de los animales no humanos, y puede combinarse adicionalmente con otros agentes que se administran por inyección, tales como antibióticos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, endectocidas, minerales o vitaminas.

Resumen de la invención

La presente invención es una composición para su uso como se define en las reivindicaciones.

Las composiciones de la invención se administran preferentemente mediante una única inyección al cerdo.

La invención puede usarse para el tratamiento preventivo de la coccidiosis.

La invención es particularmente adecuada para proteger a un cerdo contra la coccidiosis. Puede usarse en cerdos adultos o jóvenes, tales como cerdos desde recién nacidos hasta los 10 días.

Leyenda de las figuras

Figura 1: Puntuación de reacción de lechones tratados y no tratados G1: Intramuscular 20 mg/kg por peso corporal (0,4 ml/kg); G2: Intramuscular 60 mg/kg por peso corporal (1,2 ml/kg).

Figura 2: Aumento de peso promedio de lechones tratados y no tratados: G1: Intramuscular 20 mg/kg por peso corporal (0,4 ml/kg); G2: Intramuscular 60 mg/kg por peso corporal (1,2 ml/kg); G3: Oral 20 mg/kg por peso corporal (0,4 ml/kg); G4: Control, no tratados;

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

Figura 4: Cambio de peso corporal de lechones tratados y no tratados después de una inyección intramuscular de 20 mg/kg por peso corporal (Grupo 1); inyección intramuscular de 40 mg/kg por peso corporal (Grupo 2); administración oral de 20 mg/kg por peso corporal (Grupo 3) o control no tratados (Grupo 4)

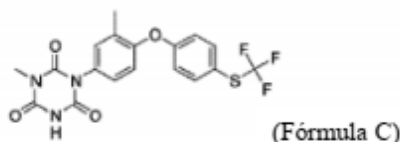
Figura 5: Perfil PK medio de toltrazuril y toltrazuril-sulfona después de la inyección intramuscular de 20 mg/kg por peso corporal (A) o 40 mg/kg por peso corporal (B) de toltrazuril, o después de la administración oral de 20 mg/kg por peso corporal (C) de toltrazuril.

Descripción detallada de la invención

La invención reside en una composición para su uso como se define en las reivindicaciones.

Compuestos de triazina

La triazina específica de la invención es toltrazuril. El toltrazuril (1-metil-3-[3-metil-4-[4-(trifluorometil)tiol] fenoxil] fenil]-1,3,5-triazina(1H,3H,5H)-2,4,6-triona) se usa ampliamente en porcino, ovino, bovino y aviar para la prevención y el tratamiento de la coccidiosis, por administración oral. Actualmente está disponible en el mercado como Cevazuril[®] o Baycox[®]. Los métodos para la preparación del toltrazuril se describen en diversas patentes, tales como US 4,219,552, US 5,219,853, EP 0 201 030 y EP 0 879 057. La estructura química del toltrazuril se representa en la siguiente fórmula (C):



La triazina como se divulga en la presente descripción comprende sus sales como, por ejemplo, sales de sodio.

Tratamiento

Dentro del contexto de la descripción, el término tratamiento incluye, particularmente, el tratamiento preventivo de animales no humanos contra una enfermedad. El tratamiento preventivo de un animal no humano contra una enfermedad designa un tratamiento realizado antes de que el animal no humano haya estado expuesto o en contacto con el agente causante de la enfermedad (por ejemplo, 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, en relación con una población de animales no humanos, designa el tratamiento de todos los miembros de la población incluso después de que se haya detectado la enfermedad en ciertos miembros, para limitar o evitar la propagación y la contaminación a los demás.

En una realización particular, el término tratamiento designa la protección de un animal no humano contra una enfermedad, por ejemplo, contra el efecto de una exposición al agente causante, o contra el desarrollo de la enfermedad en animales no humanos expuestos. La invención es particularmente adecuada para proteger a los cerdos contra una enfermedad infecciosa que es la coccidiosis.

El término tratamiento incluye además un aumento en el bienestar de los animales no humanos tratados, por ejemplo, en el aumento de la producción de carne.

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

Como se discutió anteriormente, la triazina es el toltrazuril.

5 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 el toltrazuril intramuscular, incluso después de una administración única, proporciona un efecto protector efectivo en los animales no humanos tratados, sin la necesidad de inyecciones repetidas o formulaciones de liberación prolongada o a largo plazo. Además, la invención muestra que el toltrazuril intramuscular puede combinarse con agentes activos intramusculares adicionales para obtenerse un tratamiento eficaz sin imponer manipulaciones adicionales a los animales no humanos.

Las composiciones de la invención pueden administrarse mediante inyección(es) intramuscular(es) mediante el uso de técnicas y/o dispositivos conocidos per se en la técnica. Con respecto a esto, la inyección intramuscular puede realizarse con una jeringa, una pistola, un dispositivo de inyección de microagujas, un dispositivo de inyección sin aguja, un dispositivo de pulso, etc. En una realización preferida, la inyección se realiza con un inyector de aguja o una jeringa. En otra realización particular, la inyección se realiza con un dispositivo de inyección sin aguja tal como un sistema sin aguja de pulso, más particularmente un dispositivo accionado por resorte, alimentado por batería o alimentado por gas comprimido. Se describen ejemplos específicos de tecnologías sin aguja, por ejemplo, en los documentos WO2006/058426, WO2007/140610 o WO2009/111794. Un dispositivo de inyección sin aguja preferido para su uso en la presente invención es la tecnología sin aguja AcuShot™ descrita en las patentes internacionales WO2006/058426 y WO2007/140610.

La inyección intramuscular puede realizarse en cualquier músculo. Para los animales de cría, como el ganado vacuno, la inyección intramuscular se realiza preferentemente en el área del cuello, o detrás de la oreja, en lugar de en la extremidad posterior/músculo del pernil o en el pliegue inguinal. Los resultados presentados muestran que las triazinas intramusculares exhiben un potente efecto terapéutico cuando se administran en el área del cuello. Para las especies de aves, la administración se realiza preferentemente en músculos adyacentes al esternón.

En una realización particular, el animal no humano aún no se ha expuesto al agente causante de la enfermedad infecciosa y el método puede usarse para prevenir o reducir la infección. En otra realización, el animal no humano ya se ha expuesto al agente causante y el tratamiento se usa para prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad y los síntomas, o para reducir o curar la enfermedad, o para evitar/limitar la propagación de la enfermedad.

Las composiciones de la invención se administran con mayor preferencia mediante una inyección intramuscular única al cerdo. Los resultados muestran que una inyección intramuscular única es suficiente para proteger a un cerdo contra la coccidiosis.

A este respecto, una realización preferida de la invención reside en una composición que comprende un toltrazuril para su uso para proteger a un cerdo de la coccidiosis, en la que dicha composición se administra mediante una inyección intramuscular única, preferentemente en el cuello o detrás de la oreja para un cerdo.

Una divulgación adicional es un método para proteger a un animal no humano contra una enfermedad infecciosa, en el que el método comprende una inyección intramuscular única, preferentemente en el cuello o detrás de la oreja para un mamífero no humano y en un músculo adyacente al esternón para un ave, de una composición que comprende una cantidad efectiva de una triazina para dicho animal no humano.

Dosis

La dosis de triazina puede variar dependiendo de la especie animal no humana y de la naturaleza de la triazina. Pueden usarse tasas de dosificación convencionales de 1 a 60 mg de triazina por kg de peso corporal (mg/kg) del animal no humano, preferentemente de 5 a 50 mg/kg, y con mayor preferencia de 10 a 30 mg/kg.

Dentro del contexto de la invención, el término "cantidad efectiva de" designa, preferentemente, una dosis del agente activo que produce un beneficio clínico en los animales no humanos tratados. Particularmente, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para reducir la infección, el desarrollo de la enfermedad o para mejorar los síntomas.

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

- cerdos: 20 mg/kg de peso corporal/tratamiento (preferentemente una administración única);
- ganado vacuno: 15 mg/kg de peso corporal/tratamiento (preferentemente una administración única);
- ovejas: 20 mg/kg de peso corporal/tratamiento (preferentemente una administración única);
- aves de corral: 25 mg/kg de peso corporal/tratamiento (preferentemente una administración única).

Con respecto a esto, una realización preferida de la invención reside en una composición que comprende de 1 a 60 mg de toltrazuril por kg de peso corporal para su uso en la protección de un cerdo contra la coccidiosis, en la que dicha composición se administra mediante una inyección intramuscular única, con mayor preferencia en el cuello o detrás de la oreja.

Otro aspecto de la divulgación reside en un método para proteger un animal no humano contra una enfermedad infecciosa, en el que el método comprende una única inyección intramuscular, preferentemente en el cuello o detrás de la oreja para un mamífero no humano y en músculos adyacentes al esternón para un ave, de una composición que comprende de 1 a 60 mg de toltrazuril por kg de peso corporal para dicho animal no humano.

La composición puede formularse como una solución o suspensión, o cualquier forma adecuada para la inyección intramuscular. Las composiciones son preferentemente suspensiones. Las composiciones pueden comprender además excipiente(s) veterinario(s) aceptable(s) tales como disolventes, solubilizantes, tensioactivos, antioxidantes, espesantes, conservantes, agentes antiespumantes, etc. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, agua fisiológicamente aceptable, alcoholes, ésteres, aceites vegetales; y mezclas de estos, en soluciones isotónicas. Los solubilizantes incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona. Ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico, ésteres de ácido gálico, y sulfito; 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, portador de aceite tal como aceite mineral, aceite vegetal, aceite blanco o cualquier otro aceite que sea insoluble en el medio espumante, aceite de silicona, emulsión de simeticona, cera y/o sílice hidrofóbica tal como etilen bis estearamida (EBS), ceras parafínicas, cera de éster, sílice, alcohol graso, jabones o ésteres de ácidos grasos, compuestos de silicona, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol y poliácridatos de alquilo.

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

Un ejemplo específico de una composición en suspensión para su uso en la invención comprende 30 mg de toltrazuril, 3 mg de docusato de sodio, 100 mg de polivinilpirrolidona, 100 mg de etanol y agua para 1 ml.

Como se indicó anteriormente, la composición puede comprender agentes activos adicionales, tales como antibióticos, antihelmínticos, endectocidas, agentes antiinflamatorios, vitaminas y/o mineral(es), para inyección intramuscular única, agrupada, separada o secuencial. Preferentemente, la triazina y el(los) otro(s) agente(s) se combinan en la misma formulación para una inyección intramuscular única.

De acuerdo con la invención, la composición comprende un complejo de hierro que es una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico dextrano (Gleptoferron comercializado bajo la marca comercial Gleptosil® o Ursoferran®).

En una realización preferida adicional, la composición de la invención es una suspensión que comprende toltrazuril y dicho complejo de hierro. Más particularmente, un ejemplo específico y preferido de una composición de la invención es una suspensión que comprende: toltrazuril, dicho complejo de hierro, y un agente antiespumante. Un ejemplo más específico es una suspensión que comprende toltrazuril (preferentemente entre 10 y 30 mg), dicho complejo de hierro, agua, y un agente antiespumante.

A este respecto, se describe una composición que comprende una triazina y un agente activo adicional, para proteger a un animal no humano contra una enfermedad infecciosa, en la que dicha composición se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

Ambos agentes activos se formulan juntos, preferentemente como una suspensión. En una realización más preferida, los dos agentes activos se administran como una inyección intramuscular única.

En una realización más preferida, la composición comprende de 1 a 60 mg/kg de peso corporal de toltrazuril y dicho complejo de hierro, preferentemente en suspensión.

Enfermedades infecciosas

La invención puede usarse para tratar (por ejemplo, proteger, prevenir, retrasar, reducir o curar) la coccidiosis.

La invención puede usarse para tratar la coccidiosis, particularmente para prevenir o proteger a los cerdos contra la coccidiosis.

La invención puede usarse contra la coccidiosis causada por varios protozoos tales como, más particularmente, Mastigophora (Flagellata), Sarcomastigophora (Rhizopoda), Apicomplexa (sporozoa) Myxospora, Microspora, Pneumocystis carinii o ciliophora (ciliado). 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 tales como *Entamoeba histolytica*,

Hartmanellidae, por ejemplo *Acanthamoeba* sp., *Hartmanella* sp. Ejemplos específicos de Apicomplexa (Sporozoa) tales como Eimeridae, por ejemplo, *E. acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabamensis*, *E. anatis*, *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. ellipsoides*, *E. falciformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoiana*, *E. irresidua*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. maxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagrimitis*, *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*, *Leucozytozoon 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 Adeleina, por ejemplo *Hepatozoon canis*, *H. spec.* Ejemplos específicos de Myxospora y Microspora, tales como *Glugea spec.*, *Nosema spec.* Ejemplos específicos de Pneumocystis carinii y Ciliophora tales como *Balantidium coli*, *Ichthyophthirius spec.*, *Trichodina spec.*, *Epistylis spec.*

Deben destacarse especialmente los géneros y especies de protozoos que en los cerdos conducen a infecciones subclínicas o clínicas, particularmente: *Eimeria deblickei*, *E. suis*, *E. scabra*, *E. perminuta*, *E. spinosa*, *E. polita*, *E. porci*, *E. neodeblickei*, *Isospora suis*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis miescheriana*, *S. sui hominis*, *Babesia trautmanni*, *B. perroncitoi*, *Balantidium coli*.

La invención es efectiva contra todas las etapas del desarrollo del patógeno. Además, el término proteger incluye un aumento en el bienestar del animal no humano infectado, por ejemplo, en el aumento de la producción de carne.

Puede hacerse especial hincapié en los cerdos en todas las especies, subespecies y razas.

La invención es particularmente adecuada para tratar a los cerdos. Puede usarse en cerdos adultos o jóvenes, tales como cerdos desde recién nacidos hasta los 10 días.

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

Experimentos

Experimento A - Tolerancia local y general de una inyección intramuscular única de toltrazuril en lechones de 3 días.

Protocolo

Este estudio de seguridad y eficacia en el animal diana se realizó en una granja con antecedentes conocidos de coccidiosis. El objetivo principal fue estudiar la seguridad y la eficacia de la inyección intramuscular de toltrazuril en comparación con la aplicación oral estándar.

Grupo 1: Se inyectó a 8 lechones de 3 días una dosis intramuscular única de toltrazuril (Dosis = 20 mg de toltrazuril por kg de peso corporal equivalente a 0,4 ml/kg de peso corporal) en SD0.
Grupo 2: Se inyectó a 8 lechones de 3 días una vez una dosis intramuscular de toltrazuril (60 mg de toltrazuril por kg de peso corporal equivalente a 1,2 ml/kg de peso corporal) en SD0
Grupo 3: A 8 lechones de 3 días se les dosificó por vía oral la formulación comercial estándar de toltrazuril Cevazuril® (Dosis = 20 mg de toltrazuril por kg de peso corporal equivalente a 0,4 ml/kg de peso corporal) en SD0.
Grupo 4: 12 lechones de 3 días, sin tratamiento.

A los cuatro (4) grupos de lechones se les inyectó en SD0 hierro (Gleptosil®) a una tasa de dosis de 1 ml por lechón.

Resultados

Se evaluaron las tolerancias locales y generales, así como también el desarrollo del peso corporal. Los resultados se presentan en las Figuras 1 y 2 y pueden resumirse a continuación:

- Las dosis intramusculares de hasta 60 mg/kg se toleraron bien
- Sin dolor, reacción local limitada (edema) en algunos lechones inyectados con 1,2 ml/kg de peso corporal, desapareciendo en menos de 1 semana después de la inyección
- El desarrollo del peso corporal fue normal en los lechones tratados.
- Los lechones tratados por vía intramuscular ganaron más que los lechones no tratados de control (+2 kg en SD0+29 días)

Experimento B: Farmacocinética, seguridad y eficacia anticoccidial del toltrazuril intramuscular en lechones de 2 días cuando se aplica una vez.

Protocolo

Grupo 1: Se inyectó a 10 lechones de 2 días una vez una dosis intramuscular de toltrazuril C629 (Dosis = 20 mg de toltrazuril por kg de peso corporal equivalente a 0,4 ml/kg de peso corporal) en SD0
 Grupo 2: Se inyectó a 11 lechones de 2 días una vez una dosis intramuscular de toltrazuril C629 (Dosis = 40 mg de toltrazuril por kg de peso corporal equivalente a 0,8 ml/kg de peso corporal) en SD0
 Grupo 3: A 9 lechones de 2 días se les dosificó por vía oral la formulación comercial estándar de toltrazuril Cevazuril® (Dosis = 20 mg de toltrazuril por kg de peso corporal equivalente a 0,4 ml/kg de peso corporal) en SD0.
 Grupo 4: 8 lechones, sin tratamiento.

A los cuatro (4) grupos de lechones se les aplicó en SD0 una inyección de hierro (Gleptosil®) a una tasa de dosis de 1 ml por lechón. 3 días después del tratamiento (en SD3), se expuso a los lechones por vía oral a una cepa caracterizada de *Isospora suis*.

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

- Tolerancia local y general (para los Grupos 1 y 2)
- Aparición de diarrea y consistencia fecal
- Excreción de oocistos
- Desarrollo del peso corporal
- Concentraciones séricas de toltrazuril y su metabolito toltrazuril sulfona (por ejemplo, ponazuril) en los Grupos 1, 2 y 3.

Resultados

Los resultados se presentan en las Figuras 3 a 5 y en la siguiente Tabla 1. Pueden resumirse como sigue.

- Todas las dosis probadas se toleraron bien
- 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, G3) ganaron más peso que los animales de control (G4).
- El toltrazuril se absorbe bien después de la aplicación intramuscular.
- La cinética de toltrazuril sulfona (por ejemplo, ponazuril) no es estadísticamente diferente en los animales tratados por vía oral (G3) o intramuscular (G1 y G2)

Tabla 1

Farmacocinética Parámetros	Grupo 1 (i.m. 20 mg/kg)	Grupo 2 (i.m. 40 mg/kg)
Tmax (h)	157	171
Cmax (mg/L)	4025	7293
Cmax/Dosis	193	182
AUCinf (mg*h/L)	854714	1362678
AUCinf/Dosis	39551	34067

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende toltrazuril y un complejo de hierro, que es una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico dextrano, para su uso en el tratamiento de la coccidiosis en cerdos, en la que dicha composición se administra mediante inyección intramuscular.
2. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que la composición se administra mediante una inyección única al cerdo.
- 10 3. La composición para su uso de la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición se administra por inyección intramuscular en el cuello o detrás de la oreja en un cerdo.
- 15 4. La composición para su uso de la reivindicación 1, que comprende entre 1 y 60 mg de toltrazuril por kg de peso corporal.
5. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la formulación es una suspensión.
- 20 6. Una composición para su uso en el tratamiento preventivo de un cerdo contra la coccidiosis, en la que la composición es una suspensión que comprende entre 1 y 60 mg de toltrazuril y un complejo de hierro, que es una solución coloidal acuosa de oxihidróxido beta-férrico y ácido glucoheptónico dextrano, y en la que la composición se administra por inyección intramuscular a dicho cerdo.
- 25 7. La composición para su uso de la reivindicación 1 ó 6, en la que el cerdo es un cerdo desde recién nacido hasta los 10 días.



Figura 1

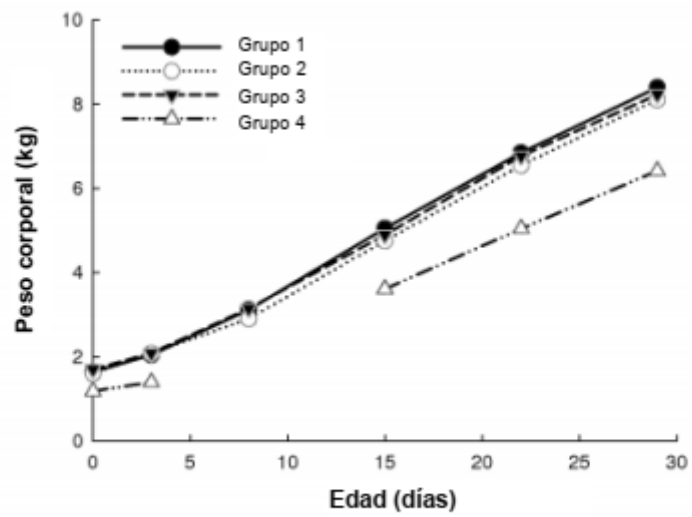


Figura 2

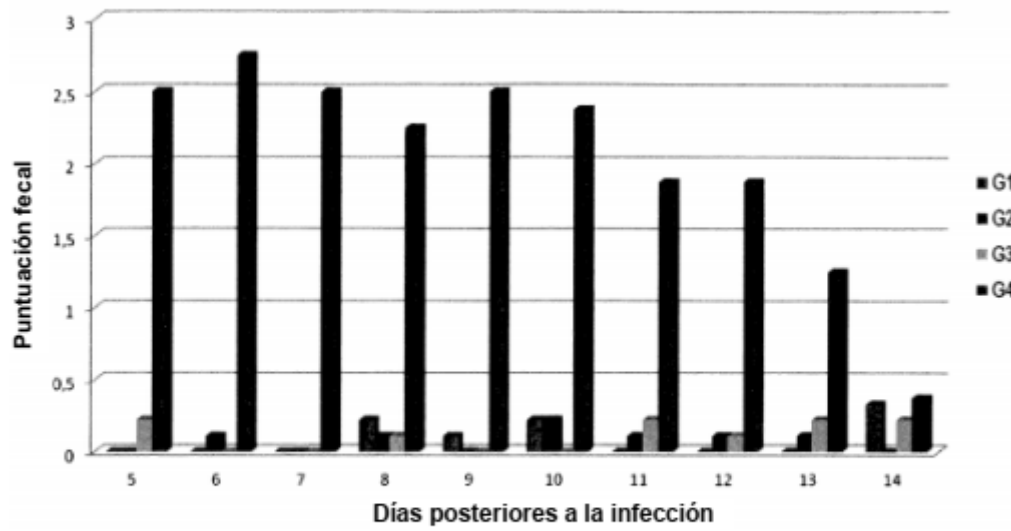


Figura 3

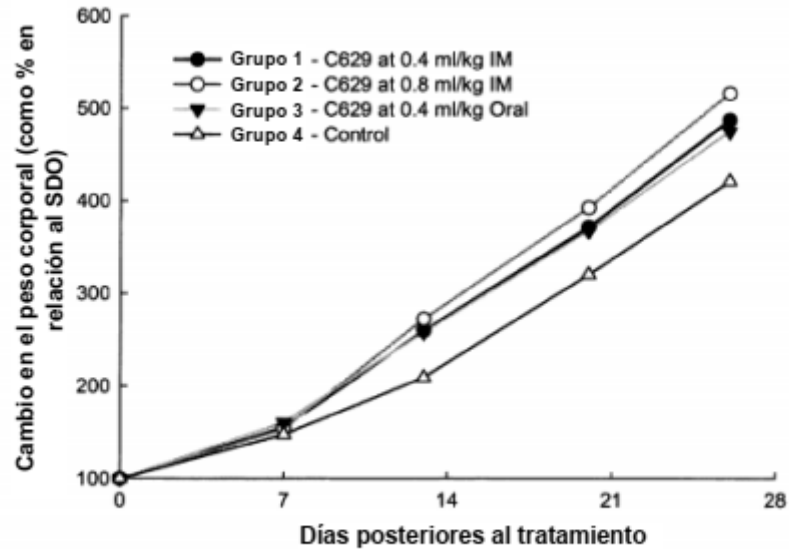
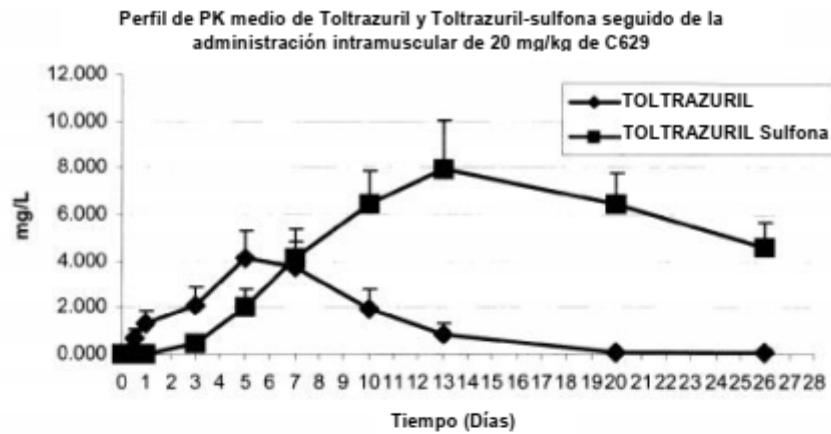
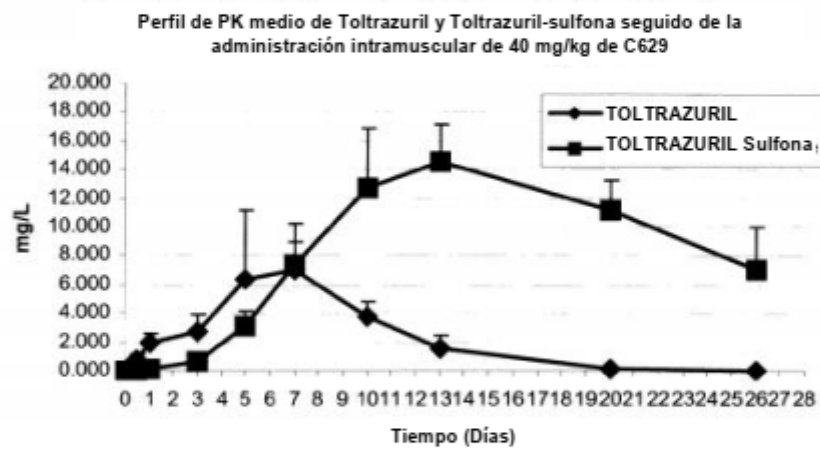


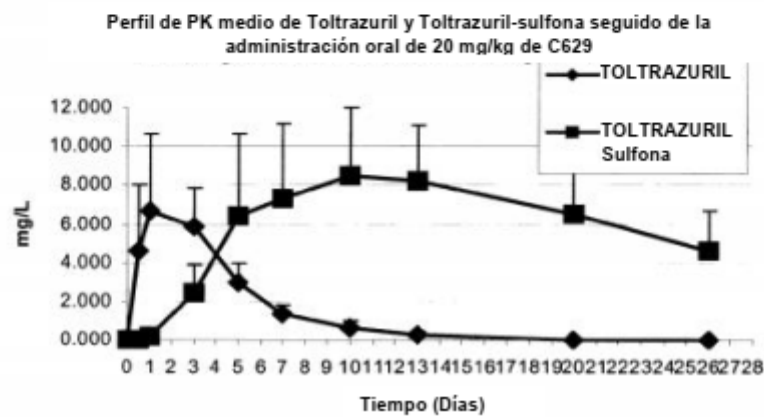
Figura 4



(A)



(B)



(C)

Figura 5