

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 794**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2008 PCT/EP2008/004040**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2008 WO08145281**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2008 E 08758648 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2164496**

54 Título: **Formulaciones que contienen triazinonas y hierro**

30 Prioridad:

01.06.2007 DE 102007025908

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
 (100.0%)
 SEIDENWEBERSTRASSE 7
 40764 LANGENFELD, DE**

72 Inventor/es:

**HOFMANN, STEFAN;
 HEEP, IRIS;
 MUNDT, HANS-CHRISTIAN y
 TORRES ISLAS, JUAN, AGUSTIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 624 794 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

Formulaciones que contienen triazinonas y hierro

La invención se refiere a formulaciones que contienen triazinona y compuestos de hierro (sales y compuestos complejos de hierro), de acuerdo con la reivindicación 1, que son adecuados para combatir simultáneamente coccidiosis y deficiencias de hierro en animales.

Las granjas de producción de carne económicamente exitosas se caracterizan en los últimos tiempos por explotaciones altamente intensivas, es decir, por la crianza de un gran número de animales especialmente seleccionados para la optimización con fines de cría. Son características, por ejemplo, una alta utilización de maquinaria, la alimentación complementaria con suplementos dietéticos y un gasto de personal lo menor posible. En el caso de granjas de cría de lechones, esto significa que se cría un gran número de cerdas que crían un alto número de lechones por camada en establos correspondientemente espaciosos. La optimización del pienso y la correspondiente selección de crianza posibilitan un rápido crecimiento de los lechones.

Este tipo de crianza animal produce a menudo una acumulación de enfermedades y deficiencias típicas conocidas. Además del estrés, al que particularmente los cerdos en crianza intensiva son muy susceptibles, son estas en cerdos jóvenes, entre otras, infecciones por protozoos (coccidiosis) y deficiencias de hierro, que frecuentemente deben eliminarse ya mediante la utilización de medicamentos profilácticos.

Las coccidiosis representan en los animales enfermedades infecciosas parasitarias de aparición frecuente. Así, por ejemplo los protozoos de los géneros *Eimeria*, *Isospora*, *Neospora*, *Sarkosporidien* y *Toxoplasma* causan coccidiosis extendidas mundialmente. Son económicamente significativas, por ejemplo: infecciones de cerdos por coccidios del género *Isospora* o de ganado bovino por coccidios del género *Eimeria*. Las infecciones por *Isospora suis* se han reconocido solo en los últimos años como causa de diarrea de lechones e investigado intensamente. Generalmente, la infección se realiza desde el medio ambiente los lechones o de lechón a lechón mediante ovoquistes que contienen respectivamente dos esporoquistes con dos esporozoítos cada uno. La propagación de los estados de parásitos se realiza en las células epiteliales de las microvellosidades del intestino delgado. Perteneció al aspecto clínico de la enfermedad una destrucción inflamatoria necrótica de las células del epitelio intestinal con atrofia de las microvellosidades, y por tanto alteraciones de la digestión y resorción. Son características de una enfermedad aguda una diarrea acuosa blanquecina a amarilla que aparece en su mayoría en la 2ª a 3ª semana de vida. Los lechones infectados tienen una ganancia de peso reducida. El tratamiento y la terapia de la enfermedad se han resuelto de manera insuficiente hasta ahora. Los antibióticos son ineficaces, las sulfonamidas sí están aprobadas para el tratamiento de coccidiosis, pero su efecto es cuestionable y, en cualquier caso, una administración para repetir a menudo es inadecuada en la práctica. Otras posibilidades de tratamiento son conflictivas: mediante la administración, por ejemplo, de monensina, amprolio o furazolidona, podría no impedirse la enfermedad en lechones infectados experimentalmente. En investigaciones recientes, pudo identificarse *Isospora suis* en algunas granjas, a pesar de la buena higiene, en hasta un 92% de todas las camadas. Este tipo de enfermedad no está limitado a los cerdos, sino que aparece también en muchas otras especies animales, por ejemplo, en la cría de aves de corral, en terneras, corderos o en animales pequeños (conejos).

Es un ejemplo de deficiencia un déficit de hierro en lechones recién nacidos. Producido por el rápido crecimiento en los primeros días después del nacimiento, se llega a un agotamiento rápido de las reservas de hierro endógenas, que deben compensarse mediante fuentes externas. Por el alto número de lechones, esta sustitución puede no realizarse en suficiente medida mediante la absorción de la leche de la cerda madre. Además, si la crianza tiene lugar en suelos de hormigón o plástico, los lechones no pueden absorber tampoco compuestos de hierro mediante hozado del suelo de tierra. Los lechones se vuelven anémicos. Se presenta un estado anémico clínicamente significativo si el contenido de hemoglobina de la sangre cae a menos de 80 g/l. En la recomendación del NRC (National Research Council, Nutrient Requirements of Domestic Animals, n.º 2, Nutrient Requirements of Swine, National Academy of Sciences, Washington DC, 1973), se dan 90 g/l como valor mínimo de hemoglobina con el que los lechones crecen sanos y no muestran signos de anemia. Los síntomas ostensibles como pérdida de peso o enanismo aparecen solo la mayoría de las veces si el contenido de hemoglobina de la sangre cae por debajo de valores de 80 g/l. Otros indicadores del suministro de hierro son el valor de hematocrito y el número de glóbulos rojos por unidad de volumen. La anemia ferropénica grave conduce igualmente a la muerte de los cerdos jóvenes.

Para combatir las enfermedades y deficiencias citadas se han puesto ya a disposición preparados.

La coccidiosis puede combatirse exitosamente mediante la administración de principios activos del grupo de las triazinonas. Aquí, se diferencia entre las triazindionas - son representantes, por ejemplo, los principios activos clazurilo, diclazurilo, letrazurilo - y las triazintrionas con los principios activos toltrazurilo, toltrazurilo-sulfóxido y ponazurilo. Las triazinonas, particularmente toltrazurilo, ponazurilo o diclazurilo, así como su efecto sobre los coccidios, son conocidas por una serie de publicaciones, véanse entre otros los documentos DE-OS 2.718.799 y DE-OS 2.413.722. Por el documento WO 99/62519 son conocidos preparados acuosos semisólidos de toltrazurilo-sulfona (ponazurilo). Es también conocido que, particularmente el toltrazurilo, es adecuado para el tratamiento de coccidiosis (por ejemplo *Isospora suis*) en cerdos. Véanse también, por ejemplo, las siguientes publicaciones: "Don't forget coccidiosis, update on Isosporosis in piglets. Parte I, Pig Progress" volumen 17, N°2, 12-14; Mundt., H.-C., A.

Dauguschies, V. Letkova (2001): "Be aware of piglet coccidiosis diagnostics. Part II, Pig Progress" volumen 17, n.º 4, 18-20; Mundt, H.-C., G.-Pl Martineau, K. Larsen (2001): "Control of coccidiosis Parte III, Pig Progress" volumen 17, No 6, 18-19.

5 Las coccidiosis en ganado vacuno mediante infecciones con distintas *Eimeria spp.* patogénicas (por ejemplo, *E. bovis* y *E. zürnii*) se manifiestan mediante enfermedades diarreicas de distinto grado de gravedad hasta diarreas con sangre con mortalidad.

En los documentos WO 96/38140, DE 10049468, DE 19958388, WO 00/19964, WO 99/62519 o WO 00/37063, así como DE 102006038292.7, se describen agentes contra la coccidiosis en animales. Además de otros tipos de administración, se menciona allí de forma general también la administración oral.

10 En el documento DE 19603984, están cubiertos gránulos para administración oral. En el documento DE 19824483, se describen preparados acuosos (pastas) para el tratamiento de animales. El documento EP 0116175 describe soluciones administrables por vía oral.

15 En el campo de la cría de aves de corral, se utilizan frecuentemente preparados solubles en el agua de beber o soluciones de bebida, mientras que en granjas de animales grandes se añaden los principios activos primero al pienso o se administran por vía oral en forma de suspensión mediante un aplicador (poción). Tienen aquí importancia en el mercado, por ejemplo, diclazurilo (2,6-dicloro- α -(4-clorofenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)bencenoacetnitrilo; nº CAS 101831-37-2) (CLINACOX™ 0,5%, Janssen Animal Health; VECOXAN™, Biokema SA) para mezclado con pienso y toltrazurilo (1-metil-3-[3-metil-4-[4-[(trifluorometil)tio]fenoxi]fenil]-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona; nº CAS 69004-03-1). El toltrazurilo está disponible en el mercado, por ejemplo, en forma de formulación de agua de beber para aves de corral y de formulación en suspensión para el tratamiento de, entre otros, lechones. Se recomienda administrar al lechón una dosis de 20 mg/kg de peso corporal el 3º-5º día después del nacimiento.

25 Es desventajosa la cantidad de trabajo relativamente alta en la administración oral de los anticoccídicos mencionados (a veces designados también inapropiadamente como coccidiostáticos): los lechones deben capturarse para ello y recibir el producto con ayuda de un aplicador o administrarles una pistola dosificadora en la garganta. El procedimiento causa además un estrés considerable en el lechón.

30 Para prevenir la anemia ferropénica, hay disponible toda una serie de preparados de hierro bastante distintos que se diferencian tanto en el tipo de compuesto como en el modo de administración y la biodisponibilidad. Se diferencian (I) sales de orgánicas sencillas de Fe(2+), (IIa) compuestos complejos de Fe(2+) con ligandos orgánicos, por ejemplo, con ácido láctico, o (IIb) de hierro Fe(3+), por ejemplo, con ácido cítrico, y (III) compuestos complejos de tipo polimérico de un complejo de oxohidroxo-Fe(3+) β -FeO(OH) de tipo akaganeita con hidratos de carbono/polisacáridos, especialmente con compuestos de hidrato de carbono oligoméricos o poliméricos como, por ejemplo, con dextrano o con dextrina/polimaltosa. En adelante, se entienden por hidratos de carbono/compuestos de hidrato de carbono poliméricos y por polisacáridos tanto compuestos oligoméricos como poliméricos.

35 Son conocidos habitualmente y desde hace tiempo preparados para administración oral de tipo (I) como, por ejemplo, el uso de sales de hierro como aditivos de pienso. En estos compuestos, el hierro se presenta en forma de iones de hierro (2+), por ejemplo, como sulfato de hierro FeSO₄. Estos productos pueden añadirse tanto al pienso de la cerda de cría como alimentarse a los lechones directamente por vía oral. La mayoría de las veces, se administran a los lechones varias dosis individuales en los primeros días de vida durante el periodo de crecimiento para compensar la relativamente baja biodisponibilidad. Es un modo alternativo de evitar la administración múltiple la toma posterior de pienso complementario que contiene hierro (pienso de prearranque y de arranque). Mientras que en las sales inorgánicas de hierro (2+) los iones de hierro se liberan rápidamente mediante disociación, la liberación en los compuestos complejos de hierro (2+) está algo retardada. La resorción de iones Fe(2+) libres desde sales de hierro tiene lugar en el intestino delgado superior. La solubilidad del Fe(2+) es, dependiendo de las condiciones fisiológicas del intestino delgado superior, varias potencias de diez superior a la del Fe(3+) (Forth, W., en: "Dünndarm, Handbuch der inneren Medizin", vol. 3 "Verd. Org." parte 3(A); W.F. Caspary, Ed.; Springer 1983). Los iones de hierro (3+) libres se reducen además a Fe(2+) en medio de contenido intestinal por cisteína, glutatión y ácido ascórbico entre otras sustancias, y se absorben como tal por las células epiteliales de la mucosa intestinal. Si esta reducción es un prerequisite necesario para la absorción en las células de mucosa, es sin embargo debatido. Probablemente, el gradiente de concentración debido a la mayor solubilidad del Fe (2+) es la razón de su mayor biodisponibilidad. Según la opinión actual, la unión de los iones de Fe (2+) se realiza en primer lugar a la proteína mobilferrina, en la que se reoxidan a Fe(3+) y se unen a la proteína de almacenamiento mucosa ferritina. En caso de necesidad de hierro del cuerpo, se liberan estos Fe(3+) en el plasma sanguíneo, donde se reducen de nuevo por una ferroxidasa a Fe(2+) y se unen a la proteína apotransferrina, la proteína de transporte de unión a hierro del organismo. Es debatido si la transferrina se encuentra ya en las células de mucosa y recibe allí al menos parcialmente el hierro. La constante de formación de complejo de la transferrina es, a un log K de aprox. 30-31, tan alta que no puede existir en ningún sitio del organismo hierro libre mientras no se supere la capacidad de unión a hierro de la transferrina. En esto se basa la razón de los efectos tóxicos que pueden aparecer por un exceso repentino de sales de hierro, que suponen una desventaja en su uso. Mediante la sangre y los vasos linfáticos, se lleva el hierro entonces a los lugares de síntesis de hemoglobina en la médula ósea (véanse. E. Kolb, U. Hofmann

- “Anwendungen von Eisenverbindungen beim Schwein“ Tierärztl. Umschau 60, (2005) 365-371 y Forth, W. “Eisen und Eisenversorgung des Warmblüterorganismus”, Naturwissenschaften 74, (1987) 175-180, así como John, A.; “Neue Möglichkeiten der Eisenversorgung neugeborener Ferkel unter Beachtung biochemischer Aspekte” en: “Trächtigkeit und Geburt beim Schwein”, 8. Bernburger Biotechnik-Workshop 2002 , 89-94). El hierro innecesario permanece almacenado en las células de mucosa, pero después de su muerte ya no está disponible. Por tanto, es comprensible que la biodisponibilidad de los compuestos de hierro orales dependa en gran medida de otros factores como la necesidad real de hierro, el estado de alimentación (leche calostrala) y el estado de salud (diarrea: pérdida prematura de células de mucosa superior). La comprensión del mecanismo es importante para poder comprender y valorar las ventajas y desventajas de determinados preparados de hierro.
- Además, se usan compuestos del segundo grupo (II) de compuestos de Fe(2+) y Fe(3+) complejados de tipo quelato. Estos forman complejos de hierro relativamente estables que se descomponen solo parcialmente en los iones por los ácidos gástricos. La biodisponibilidad está determinada en un desarrollo posterior porque el hierro se intercambia parcialmente con los ligandos sobre o en las células de mucosa, lo que depende de las constantes de formación de los complejos. Los complejos no descompuestos pueden atravesar el sistema de membrana del epitelio debido a la alta lipofilia, y deben metabolizarse. Esto aclara por qué los complejos orgánicos de bajo peso molecular son biodisponibles más lentamente, pero muestran en cambio un efecto más prolongado (H. Dietzfelbinger; “Bioavailability of Bi- and Trivalent Oral Iron Preparations”; *Arzneim.-Forsch. / Drug. Res.* 37(1), n.º 1a, (1987) 107-112 y E.B. Kegley *et al.*, “Iron Methionin as a Source of Iron for the Neonatal Pig”, *Nutrition Research* 22 (2002) 1209-1217).
- El tercer grupo de compuestos que se administra principalmente por vía parenteral y solo en pequeña medida por vía oral, está compuesto por compuestos bastante estables de tipo poli-β-FeO(OH) con hidratos de carbono poliméricos unidos a complejo. Aquí, adquieren importancia comercial principal, pero no exclusivamente, hierro (III)-dextrano (nº CAS 9004-66-4), hidróxido de hierro (III)-polimaltosa (hidróxido de hierro (III)-dextrina; nº CAS 53858-86-9), hierro (III)-sacarosa (súcrosa de hierro (III), “hierro (III)-azúcar” nº CAS 8047-67-4) y complejo de gluconato-sodio-hierro (III) en solución de sacarosa (nº CAS 34089-81-1). En la bibliografía, se encuentran distintas denominaciones de estos compuestos. Por compuestos como hierro (III)-dextrano, -polimaltosa, -dextrina, -sacarosa, -gluconato, -azúcar, se entienden aquí complejos de iones de hierro (3+) con iones hidróxido (OH⁻), grupos de agua (H₂O) y oxígeno (O) que se presentan en forma oligomérica y polimérica, y asociados con uno o varios de los compuestos de hidrato de carbono oligoméricos o poliméricos citados en su esfera de coordinación. Por esta razón, se designan los compuestos también como hidróxido de hierro (III)-polisacárido u oxihidróxido de hierro (III)-polisacárido, en los que el polisacárido representa los compuestos de hidrato de carbono oligoméricos y poliméricos citados anteriormente o sus derivados o en general compuestos del grupo de hidratos de carbono oligoméricos o poliméricos.
- Se describen complejos de hierro (III) polinucleares de este tipo, por ejemplo, en (D.S. Kudasheva *et al.* “Structure of Carbohydrate-bound Polynuclear Oxyhydroxide Nanoparticles in Parenteral Formulation”, *J. Inorg. Biochem.* 98 (2004) 1757-1769; I. Erni *et al.* “Chemical Characterization of Iron(III)-Hydroxide-Dextrin Complexes” *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II) (1984) 1555-1559; F. Funk *et al.* “Physical and Chemical Characterization of Therapeutic Iron Containing Materials”, *Hyperfine Interactions* 136 (2001) 73-95; E. London “The Molecular Formula and Proposed Structure of the Iron-Dextran Complex, IMFERON”, *J. Pharm. Sci.* 93 (2004) 1838-1846; A. John “Neue Möglichkeiten der Eisenversorgung neugeborener Ferkel unter Beachtung biochemischer Aspekte“, *Trächtigkeit und Geburt beim Schwein: 8. Bernburger Biotechnik-Workshop, Bernburg* (2002) 89-94.). Puesto que la composición de estos compuestos no se describe cuantitativamente en muchos casos, y dentro de los compuestos puede variar también según el tipo de preparación, deben entenderse por compuestos de hierro (III)-polisacárido polinucleares todos los complejos familiares para el experto de las clases de compuesto descritas.
- Estos compuestos de hierro encuentran uso casi exclusivamente en la preparación de preparados de inyección para medicina humana y veterinaria. Sin embargo, en la medicina veterinaria son de aplicación también algunos pocos preparados de administración oral. Estos complejos se caracterizan en general por una alta estabilidad y se diferencian principalmente en su peso molecular, que puede variar de 30 kDa hasta 400 kDa, así como en la fuerza de la unión de complejo. En solución acuosa, se presentan en forma de dispersiones coloidales con tamaño de partícula de 7-35 nm. Es decisivo para la biodisponibilidad en el caso de administración oral, por un lado, la magnitud de la formación de precipitado y de la hidrólisis del núcleo de hierro bajo la influencia de los ácidos gástricos, por otro lado, la estabilidad de los complejos en condiciones reductoras ácidas. Los mecanismos de absorción en el organismo y de conversión en compuestos de hierro biológicos no están todavía totalmente aclarados y son debatidos todavía en parte en la bibliografía. Sin embargo, pueden encontrarse algunas afirmaciones generales sobre el mecanismo de acción. Cuanto más estable es el complejo, más alta es la proporción de compuesto que pasa por el conducto gástrico sin cambios y menor es la proporción de iones hierro libres. La estabilidad de los complejos depende de nuevo del procedimiento de síntesis. El hierro (III)-polimaltosa y hierro (III)-dextrano de alto peso molecular han probado ser bastante estables. Por otro lado, existe la necesidad de suministrar hierro a las proteínas del medio de transporte. Esta transferencia es naturalmente tanto menor cuanto más estables son los compuestos. Estas asociaciones se han apoyado por distintos ensayos con ácidos, agentes reductores y con formadores de complejo (R. Lawrence “Development and Comparison of Iron Dextran Products”; *PDA J. Pharm. Sci. Techn.* 52(5) (1998) 190-197; F. Funk *et al.* “Physical and Chemical Characterization of Therapeutic Iron Containing Materials”; *Hyperfine Interactions* 136 (2001) 73-95; I. Erni *et al.* “Chemical

Characterization of Iron(III)-Hydroxide-Dextrin Complexes" *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II) 11 (1984) 1555-1559).

A partir de estas consideraciones, surge la teoría de que los compuestos de Fe(3+) en general, y particularmente los compuestos polinucleares como hierro (III)-dextrano, no son adecuados para administración oral (H. Dietzfelbinger "Bioavailability of Bi- and Trivalent Oral Iron Preparations" *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 37(I), n.º 1(a) (1987) 107-112).

Otra razón para el escepticismo frente al uso oral de complejos de Fe(3+) polinucleares, particularmente hierro (III)-dextrano, es el modo de absorción especial de los complejos de β -FeO(OH) en el tracto intestinal. Estos compuestos se absorben en las células epiteliales de la mucosa intestinal mediante pinocitosis y deben suministrarse después al organismo por las corrientes linfáticas, almacenarse en los nódulos linfáticos y finalmente volver a transportarse a la corriente sanguínea (véase también el artículo ya citado de Kolb, Hofmann; Forth; John). Puesto que, como se afirma, son bastante estables, la biodisponibilidad depende en el desarrollo posterior del metabolismo y la degradación enzimática de los complejos por enzimas lisosómicas. A partir de ensayos con polivinilpirrolidona, dextrano y hierro (III)-dextrano marcado con colorante de peso molecular respectivamente distinto, es conocido que puede realizarse en lechones la absorción de estos complejos poliméricos por pinocitosis por las células epiteliales del duodeno y del intestino delgado superior en los primeros días de vida (R.M. Clarke, R.N. Hardy "Histological Changes in the Small Intestine of the Young Pig and Their Relation to Macromolecular Uptake"; *J. Anat.* 108(1), (1971) 63-7; K. Thoren-Tolling, L. Jönsson "Cellular Distribution of Orally and Intramuscularly Administered Iron Dextran in Newborn Piglets", *Can. J. Comp. Med.* 41 (1977) 318-325; K. Martinsson, L. Jönsson "On the Mechanism of Intestinal Absorption of Macromolecules in Piglets Studied with Dextran Blue", *Zbl. Vet. Med. A* 22 (1975) 276-282). Es sin embargo igualmente conocido que esta transferencia de compuestos de alto peso molecular desde las células de mucosa a la corriente linfática y sanguínea del lechón es solo posible sin impedimentos inmediatamente después del nacimiento. Este mecanismo garantiza que el suministro a lechones de inmunoglobulinas y anticuerpos pueda tener lugar por la absorción de la leche calostroal de la cerda justo después del nacimiento. Una vez se garantiza este suministro, desaparece este mecanismo de transporte. Este bloqueo de la mucosa ("cierre intestinal") en el desarrollo posterior del crecimiento es biológicamente razonable para evitar infecciones por microorganismos y toxinas (K. Martinsson, L. Jönsson "The Uptake of Macromolecules in the Ileum of Piglets after Intestinal Closure", *Zbl. Vet. Med. A* 23 (1976) 277-282). El periodo entre el nacimiento y el bloqueo de la mucosa es por tanto altamente dependiente del estado de alimentación del lechón. En lechones subalimentados, esta transferencia puede no tener lugar hasta cuatro días después del nacimiento (J.G. Lecce, D.O. Morgan "Effect of Dietary Regimen on Cessation of Intestinal Absorption of Large Molecules (Closure) in the Neonatal Pig and Lamb", *J. Nutrition* 78 (1962) 263-268). Pero puesto que las condiciones generales de crianza en las granjas de cría posibilitan naturalmente la succión, está actualmente reconocido médicamente en general y en el estado de la ciencia que es razonablemente posible un suministro suficiente de complejos de hierro de alto peso molecular a lechones por vía oral solo en las primeras horas después del nacimiento, si se quisieran evitar las administraciones múltiples. Los pocos autores que han investigado sistemáticamente la eficacia de hierro (III)-dextrano dependiendo del punto temporal de administración oral, informan de una eficacia claramente reducida en el caso de administrar hierro (III)-dextrano 24-72 h después del nacimiento. (L. Blomgren, N. Lanneck "Prevention of Anaemia in Piglets by a Single Oral Dose of Iron Dextran", *Nord. Vet.-Med.* 23 (1971) 529-536). Dependiendo de las condiciones de crianza y alimentación, pueden conseguirse sin embargo resultados suficientemente buenos también con una administración el 2º día de vida (S. Kadis, "Relationship of Iron Administration to Susceptibility of Newborn Pigs to Enterotoxic Colibacillosis"; *Am. J. Vet. Res.* 45(2), (1984) 255-259). Por otro lado, a una administración de hierro-dextrano 72-96 h después del nacimiento, la efectividad está ya altamente reducida (Ueda H. "Prevention of Piglet Anemia by Oral Administration of Iron Dextran", *Nicchiku Kaiho* 56(11), 1985, 872-877). Por tanto, se han puesto en el mercado solo unos pocos preparados orales de sustitución de hierro con complejos de hierro polinucleares (Ursoferran 150 oral; compañía Serumwerke Bernburg –hierro (III)-dextrano; Ferrum Hausmann Syrup® Hausmann Laboratories Inc., St. Gallen; –hidróxido de hierro (III)-polimaltosa. En preparados de hierro-dextrano modernos para uso oral en lechones de cría, se une el hierro-dextrano a emulsionantes en gotitas de microemulsión de 1-2 μ m de tamaño para mejorar la biodisponibilidad (Bioveyxin FeVit™, compañía Veyx-Pharma GmbH, Schwarzenborn; SintaFer™, compañía Sinta GmbH, Schwarzenborn). Este estado finamente dispersado y la conexión con portadores lipófilos deben potenciar la absorción en las células epiteliales y la transferencia en el organismo. Incluso para estos preparados, se recomienda sin embargo por el fabricante una administración de hasta 8-10 h después del nacimiento como máximo para conseguir un efecto óptimo. Esto implica a su vez un control continuo de la cerda de cría, lo que significa un empleo elevado de personal.

Generalmente, se recomienda para preparados orales de hierro una dosificación de 100-200 mg de hierro activo por lechón y dosis unitaria para garantizar una eficacia suficiente. Sin embargo, solo las dosis mayores posibilitan en la práctica contentarse con una administración única.

Para evitar las imponderabilidades descritas en una administración oral, es más habitual en la cría de cerdos administrar mediante inyección intramuscular complejos de hierro (III) polinucleares. Esto se realiza generalmente mediante una inyección de 100-200 mg de hierro activo el 3º día después del nacimiento. La evacuación desde el sitio de inyección se realiza mediante el sistema linfático y las células del sistema reticulohistiocítico. El almacenamiento del complejo tiene lugar en hígado y bazo, donde según la necesidad se libera y se metaboliza enzimáticamente. Finalmente, se une de nuevo el Fe(3+) libre a la transferrina y se pasa a los sitios de uso en la

médula ósea.

5 Pero también esta forma de administración parenteral presenta una serie de desventajas: una desventaja clara de la administración i.m. (inyección intramuscular) a cerdos jóvenes es que aparecen frecuentemente efectos dañinos. En los sitios de inyección, se causan a menudo hemorragias musculares, alteraciones de las fibras musculares, inflamaciones y formaciones de edema. Estos son daños locales. Sin embargo, se observan también alteraciones del músculo cardíaco, particularmente debido a la carencia simultánea de vitamina E. En estos casos, puede determinarse un fuerte aumento del contenido de potasio del plasma sanguíneo que daña en gran medida el músculo cardíaco y puede conducir hasta la muerte del lechón. Desde una perspectiva actual, son pequeñas cantidades de iones Fe(2+) libres las responsables de la formación de compuestos radicálicos con moléculas orgánicas, por ejemplo, los compuestos peróxido lipídicos que acompañan al alto contenido de potasio en la sangre. La vitamina E actúa como secuestrante de radicales y puede tamponar estas reacciones dañinas de modo sabido, sin embargo, la capacidad endógena frecuentemente se sobrecarga. (A los preparados orales ya mencionados en los que el hierro (III)-dextrano está unido a gotitas de microemulsión, se les añade por tanto vitamina E). La administración intramuscular mantiene sin embargo en otro aspecto una desventaja: después de la administración de hierro (III)-dextrano, ha de contarse con una limitación sabida de la capacidad de rendimiento del sistema inmunitario, puesto que los macrófagos en la sangre se cargan con los complejos de hierro polinucleares. La capacidad de defensa de infecciones bacterianas está reducida. Se encuentra en la bibliografía un resumen de las desventajas descritas de la administración i.m. (E. Kolb, U. Hofmann "Zur Frage der zweckmäßigen Form der Anwendung von Fe-Dextran, seiner Verwertung sowie des Mechanismus einer möglichen Schädigung der Ferkel"; Mh. Vet.-Med. 44 (1989) 497-501).

En resumen, puede determinarse entonces que los procedimientos disponibles actualmente en el mercado para la profilaxis de anemia en lechones presentan respectivamente una serie de desventajas:

- 25 1. En la administración oral de compuestos de hierro (II) de tipo (I) y (II), ha de observarse según la bibliografía en la mayoría de casos una biodisponibilidad claramente menor. Se recomienda administrar estos preparados varias veces, lo que es costoso de personal en la crianza animal intensiva y constituye una desventaja económica.
- 30 2. Una administración oral de compuestos de Fe(III) polinucleares de tipo (III), particularmente hierro (III)-dextrano, conduce de hecho a mejores resultados. Una dosificación única de aproximadamente 200 mg de hierro activo basta generalmente para garantizar un suministro de hierro suficiente al lechón. Sin embargo, es una desventaja decisiva aquí que se consigue entonces una eficacia suficiente según la teoría actual solo si puede administrarse a los lechones el hierro (III)-dextrano durante las primeras 8-10 horas de vida. Esto se garantizaría solo con un control continuo de los nacimientos en la granja de cría, lo que a menudo no es posible por la gran necesidad de personal. Si se pierde este punto temporal, las consecuencias son frecuentemente grandes tasas de pérdida de lechones.
- 35 3. Los preparados de hierro de administración intramuscular son ventajosos en la aplicación, puesto que una administración en el periodo del día 1 al día 3 después del nacimiento conduce a resultados muy buenos. Sin embargo, es desventajoso su potencial de dañar al lechón por los efectos secundarios tóxicos y la debilitación a corto plazo del sistema inmunitario. Los preparados orales no muestran esta desventaja.
- 40 4. Si se tiene en cuenta además el tratamiento de coccidiosis a menudo necesario, por ejemplo, con toltrazurilo o compuestos similares, son claramente necesarias para una cría de lechones exitosa muy frecuentemente dos etapas de trabajo: (1) captura del lechón el día 1 después del nacimiento y administración de, por ejemplo, hierro (III)-dextrano, captura adicional del lechón el día 3 y administración oral de una formulación en suspensión comercial de toltrazurilo o (2) captura del lechón el día 3 y administración separada de la suspensión comercial de toltrazurilo para administración oral, así como una formulación de inyección de hierro (III)-dextrano (con las desventajas descritas).

Sería por tanto una gran ventaja poner a disposición preparados que hicieran posible combinar ambas etapas de trabajo sin las desventajas descritas, es decir, sin efectos secundarios dañinos con una eficacia más fiable y mayor. Un preparado adecuado podría ser, por ejemplo, una formulación del principio activo toltrazurilo y de hierro (III)-dextrano para administración oral a lechones en el intervalo de vida de 1-3 días después del nacimiento. Los preparados que deberían combinar ambas etapas de trabajo satisfacen sin embargo una serie de condiciones:

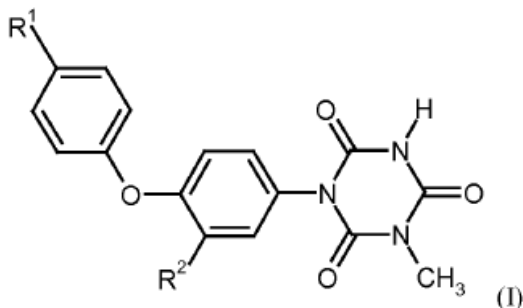
- 55 • Suficiente cantidad de principio activo: En una dosis unitaria debe estar contenida una cantidad suficiente de un anticoccídico para eficacia farmacológica, habitualmente 20-70 mg, por ejemplo, 30 mg, 44 mg o 50 mg de toltrazurilo, y al menos 100 mg, mejor sin embargo al menos 150 mg, preferiblemente 200-250 mg de hierro activo (correspondiente, por ejemplo, a 400-600 mg de un complejo de hierro (III) polinuclear) para la profilaxis de la anemia, correspondiente a dosificaciones recomendadas de 20 mg de toltrazurilo/kg de peso corporal y 200 mg de hierro activo por lechón. Esto corresponde a una concentración de 2-7% m/V del anticoccídico y 10-25% m/V de hierro activo en la formulación (en la que por % m/V ha de entenderse la masa del componente referido en g por 100 ml de volumen).

- Bajo volumen de dosis para administración oral: Por ejemplo, es óptimo en lechones un volumen de dosis de aproximadamente 1 ml, puesto que a volúmenes claramente mayores, a menudo no se asegura una absorción completa por el lechón. Mayores cantidades de líquido se salen a menudo de la boca o se vomitan.
- Consistencia adecuada: La viscosidad debería encontrarse en un intervalo que posibilitara la administración mediante pistola dosificadora o pulverizador, por ejemplo, entre 10 y 2.500 mPa.s. Si la consistencia es demasiado líquida, el preparado podría salirse de la boca después de la administración, si es demasiado alta, es demasiado trabajosa para el usuario una administración masiva mediante pulverización o pistolas dosificadoras y los animales, particularmente lechones, tienen dificultades para tragar.
- Calidad de la formulación: Deben garantizarse la estabilidad física y química y la eficacia farmacológica. Así, debería asegurarse, por ejemplo, que los iones de hierro no afectaran a la estabilidad química del anticoccidíaco. Además, debería asegurarse que, en caso de una formulación en suspensión, se obtenga una distribución lo más finamente dispersada posible del principio activo, la coagulación o incluso aglutinación de las partículas dispersadas de principio activo es desventajosa. De este modo, podría afectarse, por ejemplo, la eficacia farmacológica, puesto que la velocidad de disolución, y por tanto la liberación de principio activo de las partículas en el intestino, se reduce por la menor superficie.
- Eficacia en la administración en un periodo amplio después del nacimiento: Es deseable una eficacia suficiente frente a coccidiosis y anemia en la administración en el periodo del día 1 al día 3 después del nacimiento, particularmente en administración única.
- Profilaxis de anemia suficiente en la administración única: La cantidad de hierro en el bajo volumen de dosis mencionado del preparado de combinación para administrar debería bastar para poder cubrir suficientemente la necesidad de hierro del lechón después de una administración única en condiciones de crianza normales.

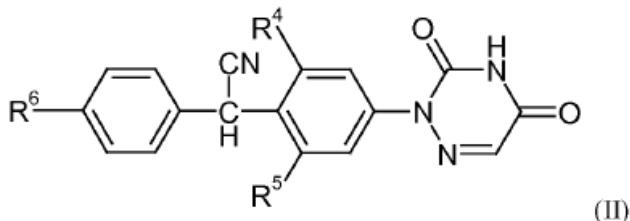
La combinación de triazinonas y preparados de hierro en una formulación adecuada no se había descrito todavía hasta ahora.

La invención se refiere a:

1. Un agente que contiene triazinonas de fórmulas (I) o (II)



o



en las que

- R¹ representa R³-SO₂- o R³-S-,
- R² representa alquilo, alcoxi, halógeno o SO₂N(CH₃)₂ y
- R³ representa haloalquilo
- R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno o Cl y
- R⁶ representa flúor o cloro,

- o sus sales fisiológicamente compatibles
- y
- compuestos complejos de hierro (III)-polisacárido polinucleares.

En las fórmulas (I) y (II), los sustituyentes individuales tienen los siguientes significados preferidos y especialmente preferidos:

- 5 R^2 representa preferiblemente alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono respectivamente o flúor, cloro, bromo o $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; R^2 representa con especial preferencia alquilo C_{1-4} .
 R^3 representa preferiblemente fluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con especial preferencia trifluorometilo.

Las triazinonas son bien conocidas *per se* como principios activos contra infecciones por coccidios, se citan triazintronas como, por ejemplo, toltrazurilo y ponazurilo, así como triazindionas como, por ejemplo, clazurilo, diclazurilo y letrazurilo.

Las triazindionas se reproducen por la fórmula (II):

- 10 Clazurilo ($R^4 = \text{Cl}$, $R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{Cl}$ en la fórmula (II))
 Letrazurilo ($R^4 = \text{Cl}$, $R^5 = \text{Cl}$, $R^6 = \text{F}$ en la fórmula (II)) y
 Diclazurilo ($R^4 = \text{Cl}$, $R^5 = \text{Cl}$, $R^6 = \text{Cl}$ en la fórmula (II)).

De estas 1,2,4-triazindionas, el diclazurilo es la más preferida.

Son especialmente preferidas como principios activos según la invención las triazintronas de fórmula (I) en la que

- 15 R^2 y R^3 tienen los siguientes significados preferidos y especialmente preferidos:
 R^2 representa preferiblemente alquilo o alcoxi de hasta 4 átomos de carbono respectivamente, con especial preferencia metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.
 R^3 representa preferiblemente perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, con especial preferencia trifluorometilo o pentafluoroetilo.

20 Las triazintronas preferidas se reproducen por la fórmula (I):

- Toltrazurilo ($R^1 = R^3\text{-S-}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CF}_3$)
 Ponazurilo ($R^1 = R^3\text{-SO}_2\text{-}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CF}_3$)

25 La dosificación de la triazinona puede variar, como se ilustra anteriormente, según la especie animal. Las dosificaciones habituales se encuentran de 1 a 60 mg de principio activo por kg de peso corporal (mg/kg) del animal a tratar al día, preferiblemente de 5 a 40 mg/kg y con especial preferencia de 10 a 30 mg/kg.

El toltrazurilo se dosifica habitualmente en administración oral como sigue:

- | | | |
|----|-----------------|---------------------------|
| 30 | Cerdo: | 20 mg/kg de peso corporal |
| | Bovino: | 15 mg/kg de peso corporal |
| | Oveja: | 20 mg/kg de peso corporal |
| | Aves de corral: | 15 mg/kg de peso corporal |

Aparte de las aves de corral, se administra el toltrazurilo por tratamiento solo una vez, de modo que, por ejemplo, en cerdo, bovino y oveja, las dosificaciones dadas son válidas tanto por día como por tratamiento.

35 Por compuestos complejos de hierro (III)-polisacárido polinucleares se entienden aquí complejos de ión de hierro (3+) con iones hidróxido (OH^-), grupos agua (H_2O) y oxígeno (O) que se presentan en forma oligomérica o polimérica, y asociados con uno o varios de los compuestos hidrato de carbono oligoméricos y poliméricos citados en su complejo de esfera de coordinación. Por esta razón, los compuestos se designan también como hidróxido de hierro (III)-polisacárido u oxihidroxido de hierro (III)-polisacárido, en los que el polisacárido representa los compuestos hidrato de carbono oligoméricos y poliméricos referidos o sus derivados. Se describen complejos de hierro (III) polinucleares de este tipo, por ejemplo, en (D.S. Kudasheva *et al.* "Structure of Carbohydrate-bound Polynuclear Oxyhydroxide Nanoparticles in Parenteral Formulation", *J. Inorg. Biochem.* 98 (2004) 1757-1769; I. Erni *et al.* "Chemical Characterization of Iron(III)-Hydroxide-Dextrin Complexes" *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 34 (II) (1984) 1555-1559; F. Funk *et al.* "Physical and Chemical Characterization of Therapeutic Iron Containing Materials", *Hyperfine Interactions* 136 (2001) 73-95; E. London "The Molecular Formula and Proposed Structure of the Iron-Dextran Complex, IMFERON", *J. Pharm. Sci.* 93 (2004) 1838-1846; A. John "Neue Möglichkeiten der Eisenversorgung neugeborener Ferkel unter Beachtung biochemischer Aspekte", *Trächtigkeit und Geburt beim Schwein: 8. Bernburger Biotechnik-Workshop, Bernburg (2002) 89-94.*). Puesto que la composición exacta de estos compuestos no se describe cuantitativamente en muchos casos, y dentro de los compuestos puede variar también según el tipo de preparación, deben entenderse por estos compuestos de polisacárido de hierro (III) polinuclear todos los compuestos que el experto asigne a esta clase de compuestos.

50

Como ejemplos de compuestos complejos de hierro (III)-polisacárido polinucleares reivindicados se citan: compuestos complejos de hierro (III)-polisacárido polinucleares en los que el complejo nuclear β -FeO(OH) polinuclear contiene asociados compuestos poliméricos de hidrato de carbono en los sitios de coordinación libres, por ejemplo, hierro (III)-dextrano, hidróxido de hierro (III)-polimaltosa (hierro (III)-dextrina), compuestos no estequiométricos de β -FeO(OH) con sacáridos y oligosacáridos "hierro (III)-sacarosa/sucrosa", "hierro (III)-azúcar".

Como ejemplo especialmente preferido se menciona hierro (III)-dextrano.

Son preparados adecuados para animales de las formulaciones según la invención, por ejemplo, soluciones, suspensiones o pastas y geles. Se prefieren suspensiones o pastas.

Se preparan las soluciones disolviendo el principio activo o los principios activos en disolventes o mezclas de disolventes adecuados. Eventualmente, se añaden coadyuvantes adicionales como solubilizantes, antioxidantes, conservantes, espesantes, adhesivos, sustancias reguladoras del valor de pH, sustancias fotoprotectoras o colorantes.

Se citan como disolventes: disolventes fisiológicamente compatibles como agua, alcoholes como, por ejemplo, alcanoles monohidroxílicos (por ejemplo, etanol o n-butanol), alcoholes polihidroxilados como glicoles (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol, tetraglicol/glicofurol), polietilenglicoles, polipropilenglicoles, glicerina; alcoholes aromáticos sustituidos como alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, oleato de etilo; éteres como alquilenglicolalquiléteres (por ejemplo, dipropilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonobutiléter); cetonas como acetona, metiletilcetona; hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites vegetales o sintéticos; gliceroformal, solcetal (2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano), *N*-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida, glicofurol, dimetilisorbital, lauroglicol, carbonato de propileno, octildodecanol, dimetilformamida, así como mezclas de los disolventes citados.

Se citan como solubilizantes: disolventes que potencian la disolución del principio activo en el disolvente principal o que impiden su precipitación. Son ejemplos polivinilpirrolidona, aceite de ricino polioxiethylado, éster de sorbitán polioxiethylado.

Son antioxidantes sulfitos o metabisulfitos como metabisulfito de potasio o sodio, disulfito de sodio o potasio, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, palmitato del ácido ascórbico, éster de ácido gálico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o tocoferoles.

Pueden ser sinergistas de estos antioxidantes: aminoácidos (por ejemplo, alanina, arginina, metionina, cisteína), ácido cítrico, ácido tartárico, ácido edético o sus sales, derivados de ácido fosfórico o polialcoholes (polietilenglicol).

Son conservantes: alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, triclorobutanol, éster del ácido p-hidroxibenzoico, n-butanol, clorocresol, cresol, fenol, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido sórbico.

Son espesantes: espesantes inorgánicos como bentonita, sílice coloidal, estearatos de aluminio, espesantes orgánicos como derivados de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa 4000, alcoholes polivinílicos y sus copolímeros, xantano, acrilatos y metacrilatos, carboximetilcelulosa y sus sales.

Son adhesivos, por ejemplo: derivados de celulosa, derivados de almidón, poliacrilatos, polímeros naturales como alginatos y gelatina.

Los adhesivos que tienen también propiedades espesantes pueden utilizarse igualmente como espesantes.

Las sustancias reguladoras del valor de pH son ácidos o bases farmacéuticamente habituales. Se cuentan entre las bases hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, NaOH, KOH), sales básicas como, por ejemplo, cloruro de amonio, aminoácidos básicos como, por ejemplo, arginina, colina, meglumina, etanolamina o también tampones como, por ejemplo, tris(hidroximetil)aminometano, tampón citrato o fosfato. Pertenecen a los ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido adípico, ácido metanosulfónico, ácido octanoico, ácido linoléico, gluconolactona, así como aminoácidos ácidos como, por ejemplo, ácido aspártico.

Son agentes fotoprotectores, por ejemplo, sustancias de la clase de benzofenonas o ácido novantisol.

Son colorantes todos los colorantes permitidos para aplicación en animales o personas que pueden disolverse o suspenderse.

Se preparan suspensiones suspendiendo el principio activo o principios activos en un líquido portador eventualmente con adición de coadyuvantes adicionales como humectantes, colorantes, sustancias potenciadoras de la resorción, espesantes, adhesivos, conservantes, antioxidantes, agentes fotoprotectores o antiespumantes.

Como líquidos portadores se citan todos los disolventes y mezclas de disolventes homogéneos.

Como humectantes (dispersantes) se citan:

Tensioactivos (incluyendo emulsionantes y humectantes) como

1. tensioactivos aniónicos como laurilsulfato de Na, étersulfatos de alcohol graso, sal de monoetanolamina de éster del ácido mono/dialquilpoliglicoleterortofosfórico, sulfonatos de lignina o sulfosuccinato de dioctilo,
2. tensioactivos catiónicos como cloruro de cetiltrimetilamonio,
3. anfóliticos como *N*-lauril- β -iminodipropionato de disodio o lecitina,
4. no ionogénicos, por ejemplo, aceite de ricino polioxetilado, monooleato de sorbitán polioxetilado, monoestearato de sorbitán, alcohol etílico, monoestearato de glicerol, estearato de polioxetileno, alquilfenolpoliglicoléter, Pluronic®.

Como antiespumantes, se tienen en cuenta preferiblemente aquellos basados en silicona, por ejemplo, dimeticona o simeticona.

Como coadyuvantes adicionales se citan adicionalmente los dados anteriormente.

Se prefieren suspensiones y pastas, en las que las pastas son preferiblemente de baja viscosidad. En las pastas, se trata habitualmente de suspensiones de viscosidad correspondientemente alta. Las suspensiones y pastas se administran preferiblemente por vía oral.

Las formulaciones según la invención contienen el principio activo de triazinona a una concentración del 0,1 al 30% (m/V) correspondiente a 1 a 300 mg/ml, preferiblemente del 2 al 25% (m/V) correspondiente a 20 a 250 mg/ml, con especial preferencia del 3 al 15% (m/V) correspondiente a 30 a 150 mg/ml, particularmente del 3 al 7% (m/V) correspondiente a 30-70 mg de la triazinona en 1 ml.

Debido a la mala solubilidad de las triazinonas, se presentan estas a menudo en las formulaciones según la invención en forma finamente dividida. A este respecto, la triazinona dispersada presenta un tamaño de partícula (medido con difracción láser, Malvern Mastersizer® 2000) de $d(v,90) \leq 30 \mu\text{m}$, preferiblemente $d(v,90) \leq 20 \mu\text{m}$, con especial preferencia $d(v,90) \leq 10 \mu\text{m}$, y con muy especial preferencia $d(v,90)$ menor o igual a $7 \mu\text{m}$.

En el sentido de esta invención, se entiende por $d(v,90)$ una distribución de tamaño de partícula referida al volumen en la que un 90% de todas las partículas presentan una dimensión (diámetro) menor o igual a este valor. Habitualmente, se designa este dato como $d(90)$, pero para indicar claramente que se trata de una distribución de tamaño de partícula referida al volumen, puede elegirse igualmente la denominación más exacta $d(v,90)$. Han de entenderse correspondientemente las denominaciones $d(v,50)$, $d(v,10)$ y demás. Los tamaños de partícula dados aquí se determinaron con el procedimiento de difracción láser con el aparato Mastersizer 2000 (unidad de dispersión Hydro 2000G) de la compañía Malvern y el modo de evaluación de difracción Fraunhofer, puesto que los índices de ruptura de la partícula de principio activo no son conocidos. Se predispersa a este respecto una cantidad adecuada de solución de ensayo con 2-3 ml de un medio de dispersión (0,1% de solución acuosa de sulfosuccinato de diocilsodio) con agitación. La dispersión se añade después con agitación (300 rpm) y bombeo (900 rpm) a la unidad de dispersión del aparato y se mide. El software de evaluación proporciona los tamaños de partícula en forma de valores de $d(0,5)$, $d(0,9)$ y demás.

Se administran estos compuestos de hierro en formulaciones orales para el tratamiento de deficiencias de hierro en granjas de animales grandes habitualmente a concentraciones de 100 mg de hierro activo a 200 mg de hierro activo por dosis unitaria en forma de administración única o en varias veces. En las soluciones de bebida para el suministro de hierro en granjas de cebado de aves de corral, la dosis puede ascender también a menos de 100 mg de hierro activo por dosis unitaria.

En las formulaciones según la invención, los compuestos de hierro están contenidos habitualmente a concentraciones del 10% (m/V) al 30% (m/V) de hierro activo correspondiente a 100 a 300 mg de hierro activo en 1 ml, preferiblemente del 11,4% (m/V) al 25% m/V correspondiente a 114 mg a 250 mg de hierro activo en 1 ml, pero con especial preferencia del 20% m/V al 25% m/V correspondiente a 200 mg a 250 mg de hierro activo en 1 ml de formulación. Por hierro activo, se designa el porcentaje de hierro que está contenido en forma de complejo de hierro en la formulación. Los compuestos de hierro se presentan generalmente en las formulaciones disueltos o disueltos coloidales. Son menos preferidos en las formulaciones según la invención los compuestos de hierro finamente divididos.

Se prefieren las formulaciones según la invención "basadas en agua". Esto significa que contienen generalmente del 10 al 90% en peso, preferiblemente del 20 al 80% en peso, con especial preferencia del 30 al 50% en peso, de agua. Por ejemplo, las formulaciones como se citan anteriormente pueden contener otros disolventes miscibles con agua. Como tales se citan preferiblemente, por ejemplo, alcoholes alifáticos polihidroxilados como etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol y glicerina; de estos se prefiere especialmente el propilenglicol. Aquellos

disolventes miscibles con agua adicionales están contenidos habitualmente a concentraciones del 1 al 45% en peso, preferiblemente del 1 al 20% en peso, con especial preferencia del 5 al 10% en peso. La adición de dichos alcoholes alifáticos polihidroxilados tiene también la ventaja de que reducen el punto de congelación de la formulación.

5 La cantidad de formulación a administrar por aplicación depende de cuánta triazinona y hierro deba administrarse respectivamente. Se pretenden volúmenes relativamente pequeños fácilmente administrables por vía oral que varían según la especie animal; por ejemplo, se pretenden volúmenes de administración para lechones de 0,3 a 2 ml, preferiblemente de 0,5 a 1 ml.

10 Es ventajoso si las formulaciones según la invención permiten una administración sencilla, por ejemplo, con los coadyuvantes habituales como, por ejemplo, una jeringuilla, un aplicador o una pistola dosificadora, y por ello presentan una consistencia líquida, ligeramente espesa o ligeramente pastosa que se manifiesta porque la viscosidad, medida mediante el promediado de valores de viscosidad medidos a 20°C a velocidades de cizallamiento de 128 s⁻¹ y 256 s⁻¹ con una disposición de cono/placa de un reómetro (Thermo Scientific RheoStress 600; diámetro de cono 35°; ángulo de cono 4°; modo de velocidad constante), se encuentra en el intervalo de 20 a 1.500 mPas, con especial preferencia en el intervalo entre 50 y 500 mPas y con muy especial preferencia entre 20 y 250 mPas.

15 Para el ajuste del intervalo de viscosidad adecuado, las formulaciones según la invención contienen eventualmente sustancias adecuadas (espesantes), como adicionalmente ya se han nombrado anteriormente.

Habitualmente, las formulaciones según la invención tienen un valor de pH de 3 a 8, preferiblemente de 4 a 7, con especial preferencia de 4 a 6. Se han dado adicionalmente ya anteriormente ejemplos de sustancias adecuadas para la regulación del valor de pH. Para el ajuste del valor de pH, se utilizan preferiblemente ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido tartárico, ácidos minerales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico diluido, por ejemplo HCl 0,1 n, o bases como, por ejemplo, lejía de sosa (por ejemplo, NaOH 1 N).

20

Además, las formulaciones según la invención pueden contener conservantes como se dan anteriormente eventualmente en combinación con los denominados sinergistas. Los conservantes están contenidos habitualmente a concentraciones del 0,01-5% en peso, y especialmente del 0,05-1% en peso.

25 Como antioxidantes, pueden utilizarse en caso necesario en las formulaciones citadas preferiblemente BHA o BHT. Los conservantes pueden utilizarse para una conservación suficiente individualmente o en combinación también con los denominados sinergistas. Los sinergistas como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico o la sal de sodio del ácido edítico están contenidos habitualmente a concentraciones del 0,01-1% en peso, especialmente del 0,05-0,15% en peso.

30 Las formulaciones según la invención pueden contener eventualmente antiespumantes habituales a concentraciones del 0,01 al 1% en peso.

Se prefiere preparar las formulaciones según la invención disponiendo el disolvente, preferiblemente agua, y predisolviendo o dispersando en él eventualmente coadyuvantes y/o aditivos como, por ejemplo, codisolventes, conservantes, antioxidantes y aditivos reguladores de la viscosidad. En procedimientos preferidos, se introduce en una segunda etapa la triazinona, opcionalmente en forma de un concentrado de dispersión prefabricado, utilizando un dispositivo de homogeneización eficiente en esta presolución y homogeneizando hasta que se alcanza una suspensión finamente dividida. Entonces, se introduce el compuesto de hierro, preferiblemente en forma de polvo, en esta dispersión, homogeneizándose de nuevo. En la última etapa, se ajusta finalmente el valor de pH deseado mediante la adición de sustancias reguladoras del valor de pH adecuadas. Pueden añadirse eventualmente también coadyuvantes y/o aditivos individuales o todos después de la última etapa de homogeneización, esto puede ser recomendable, por ejemplo, con determinados espesantes cuya estructura se destruye por la homogeneización.

35

40

Las formulaciones según la invención son adecuadas para combatir de manera combinada coccidios y deficiencias de hierro, particularmente en animales. Con las formulaciones, pueden alimentarse simultáneamente las triazinonas eficaces contra coccidios y el hierro a los animales de manera más sencilla. Las formulaciones pueden encontrarse en la explotación y cría de animales útiles, de cría, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y mascotas. El espectro de acción de las triazinonas es básicamente bien conocido. Como coccidios, se citan aquí detalladamente:

45

Mastigophora (Flagellata) como, por ejemplo, *Trypanosomatidae*, por ejemplo, *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, *T. equinum*, *T. lewisi*, *T. percae*, *T. simiae*, *T. vivax*, *Leishmania brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica*, como, por ejemplo, *Trichomonadidae*, por ejemplo, *Giardia lamblia*, *G. canis*.

50

Sarcocystis (Coccidia) como *Entamoebidae* z.B. *Entamoeba histolytica*, *Hartmannellidae* z.B. *Acanthamoeba sp.*, *Hartmannella sp.*

Apicomplexa (Sporozoa) como *Eimeridae*, por ejemplo, *Eimeria 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. crandallii*, *E. deblickei*, *E. dispersa*, *E. ellipsoidales*, *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*,

55

5 *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*, *I. canis*, *I. felis*, *I. ohioensis*, *I. rivolta*, *I. spec.*, *I. suis*, *Neospora caninum*, *N. hugesi*, *Cystisopora spec.*, *Cryptosporidium spec.* como *Toxoplasmodidae*, por ejemplo, *Toxoplasma gondii*, como *Sarcocystidae*, por ejemplo, *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovihominis*, *S. neurona*, *S. ovicanis*, *S. ovifelis*, *S. spec.*, *S. sui hominis*, como *Leucozoidae*, por ejemplo, *Leucozytozoon simondi*, como *Plasmodiidae*, por ejemplo, *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. spec.*, como *Piroplasma* z.B. *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. spec.*, *Theileria parva*, *Theileria spec.*, como *Adeleina*, por ejemplo, *Hepatozoon canis*, *H. spec.*

Además, *Myxospora* y *Microspora*, por ejemplo, *Glugea spec.* *Nosema spec.*

10 Además, *Pneumocystis carinii*, así como *Ciliophora (Ciliata)* como, por ejemplo, *Balantidium coli*, *Ichthyophthirius spec.*, *Trichodina spec.*, *Epistylis spec.*

15 Se destacan muy especialmente aquellos protozoos de los géneros y especies que conducen a infecciones subclínicas o clínicas en el cerdo, 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*.

20 Pertenecen a los animales útiles y de cría mamíferos como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, asnos, conejos, gamos, renos, animales de peletería como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, aves como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas, avestruces, especies de aves para cría doméstica y en zoológico. Además, pertenecen a ellos peces útiles y ornamentales. Se destacan especialmente a este respecto cerdos, vacas, ovejas y perros de todas las especies, subespecies y razas.

Pertenecen a los animales de laboratorio y ensayo ratones, ratas, conejillos de indias, hámsteres dorados, perros y gatos.

Pertenecen a las mascotas perros y gatos.

Se prefiere especialmente la aplicación en cerdos.

25 La aplicación de las formulaciones según la invención se realiza preferiblemente en animales jóvenes, particularmente poco después del nacimiento, preferiblemente en lechones. Habitualmente, se administran las formulaciones según la invención (preparado de combinación de hierro/triazinona) solo una vez. Las formulaciones especialmente preferidas según la invención permiten un tratamiento oral de lechones de tal manera que puede alcanzarse un suministro suficiente de hierro al lechón en las primeras cuatro semanas de vida con una
30 administración oral única de 0,7 ml-1,3 ml, preferiblemente 0,7-1,0 ml de la formulación, también el tercer día después del nacimiento, en las que puede considerarse como indicador de un suministro suficiente un valor de hemoglobina de al menos 8 g/100 ml de sangre, preferiblemente de más de 9 g/100 ml de sangre. Adicionalmente, mediante la porción de triazinona deben combatirse eficazmente los coccidios.

35 Las composiciones según la invención pueden contener principios activos o componentes adicionales, solos o en combinaciones adecuadas, como por ejemplo constituyentes entre los que se cuentan, por ejemplo, vitaminas, minerales y compuestos de fósforo adecuados como estimulantes del metabolismo y el sistema inmunitario:

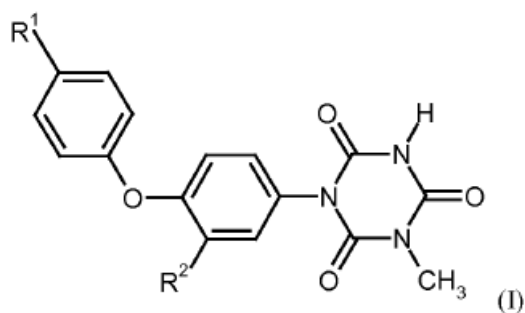
Vitaminas como, por ejemplo, vitamina E, vitaminas del grupo B como, por ejemplo, vitamina B12, vitamina C.

Minerales, preferiblemente sales de calcio o magnesio, particularmente por ejemplo gluconato de calcio, glucoheptonato de calcio o sacarato de calcio.

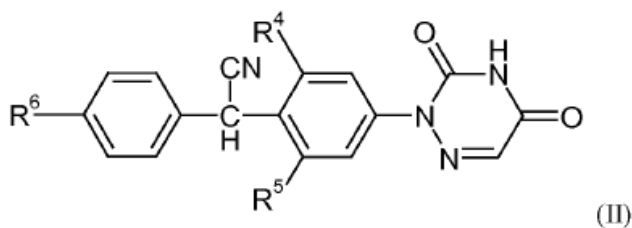
40 Compuestos de fósforo, particularmente derivados de fósforo orgánicos farmacológicamente compatibles que son adecuados como estimulantes del metabolismo y tónicos. Como ejemplos preferidos se citan los compuestos ya conocidos desde hace tiempo toldimfos y particularmente butafosfano.

Son objeto y formas de realización preferidas de la invención:

1. Formulación que contiene triazinonas de fórmulas (I) o (II)



o



en las que

- 5 R¹ representa R³-SO₂- o R³-S-,
 R² representa alquilo, alcoxi, halógeno o SO₂N(CH₃)₂ y
 R³ representa haloalquilo
 R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno o Cl y
 R⁶ representa flúor o cloro

- 10 o sus sales fisiológicamente compatibles
 y
 compuestos complejos de hierro (III)-polisacárido polinucleares

2. Formulación según el punto 1 que contiene del 1 al 30% (m/V), preferiblemente del 3-7 % (m/V) de triazinona.

- 15 3. Formulación según uno de los puntos anteriores, en la que la triazinona dispersada presenta un tamaño de partícula d(v,90) menor o igual a 30 μm, preferiblemente un d(v,90) menor o igual a 20 μm y con especial preferencia un d(v,90) menor o igual a 10 μm.

4. Formulación según uno de los puntos anteriores con concentración de compuesto de hierro del 10% (m/V) al 30% (m/V) de hierro activo, preferiblemente del 11,4% (m/V) al 25% (m/V), pero con especial preferencia del 20% m/V al 25% (m/V).

- 20 5. Formulación según uno de los puntos anteriores con una viscosidad, medida mediante el promediado de valores medidos en un reómetro a velocidades de cizallamiento de 128 s⁻¹ y 256 s⁻¹ con una disposición de cono/placa, que se encuentra en el intervalo de 10 a 2500 mPas, preferiblemente en el intervalo de 20 a 1500 mPas.

6. Formulación según el punto 1 basada en agua.

7. Formulación según el punto 1 que contiene al menos un alcohol alifático polihidroxilado.

- 25 8. Formulación según uno de los puntos anteriores que contiene un compuesto complejo de hierro (III)-polisacárido polinuclear del grupo (c), cuyo núcleo de hierro polinuclear está compuesto por unidades de β-FeO(OH) y que contiene moléculas de polisacárido en la esfera de coordinación adicional.

- 30 9. Formulación según el punto 8, que contiene un compuesto complejo de hierro (III)-polisacárido polinuclear seleccionado de: hierro (III)-dextrano, hidróxido de hierro (III)-polimaltosa/ hierro (III)-dextrina y un compuesto no estequiométrico de β-FeO(OH) polinuclear y sacarosa y oligosacáridos.

10. Formulación según uno de los puntos anteriores que contiene como triazinona una triazintriona.

11. Formulación según el punto 10 que contiene como triazintriona toltrazurilo, ponazurilo o toltrazurilo-sulfóxido.

12. Formulación según uno de los puntos 1 a 8 y 10 a 11, en la que la triazinona es toltrazurilo y el compuesto complejo de hierro (III)-polisacárido polinuclear es hierro (III)-dextrano.
13. Formulación según uno de los puntos 1 a 8, que contiene como triazinona una triazindiona, particularmente clazurilo, diclazurilo o letrazurilo.
- 5 14. Uso de formulaciones según uno de los puntos anteriores para la preparación de medicamentos.
15. Uso según el punto 14 para la preparación de medicamentos para el tratamiento simultáneo de infecciones por coccidios y deficiencias de hierro.
16. Uso según el punto 14 o 15 para la preparación de medicamentos para tratamiento oral.
17. Uso según el punto 16 para la preparación de medicamentos para el tratamiento oral de lechones.
- 10 18. Uso según uno de los puntos 16 o 17 para la preparación de medicamentos para el tratamiento oral de lechones en el periodo desde el nacimiento hasta 10 días después del nacimiento, preferiblemente en un periodo desde el nacimiento hasta 3 días después del nacimiento.
19. Formulaciones según uno de los puntos 1 a 13, que contienen adicionalmente uno o más constituyentes.
20. Formulación según el punto 19 que contiene adicionalmente una sal de calcio o magnesio
- 15 21. Formulación según el punto 19 o 20 que contiene butafosfano.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar la invención pero sin limitarla:

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

Uso de polvo de hierro (III)-dextrano al 38,4% m/m

- 20 Mezcla de reacción para la preparación de 10 l de una dispersión de hierro-dextrano/toltrazurilo (22,8% m/V de hierro activo + 5% m/V de toltrazurilo) para administración oral a lechones

Ingrediente	Masa / g
Concentrado de suspensión de toltrazurilo (30%)	1666,67
Propionato de sodio (conservante)	17,00
Benzoato de sodio (conservante)	17,00
Propilenglicol	1000,00
Ácido cítrico anhidro	87,10
Hierro (III)-dextrano en polvo al 38,4% m/m	5937,50
Agua hasta 10 litros	5138,00
Coadyuvante(s) regulador(es) de la viscosidad	-
Masa total	13863,27

- 25 Se pesan 17,00 g de cada uno de los conservantes propionato de sodio y benzoato de sodio en un recipiente separado con 1000,00 g del disolvente propilenglicol y se disuelven con agitación. Se dispone la proporción acuosa total en un recipiente de acero inoxidable (Koruma Disho; tipo de instrumento: DH V 100/45). Según la necesidad y la viscosidad deseada del producto final, puede disolverse en o incorporarse a esta cantidad de agua un coadyuvante regulador de la viscosidad (un denominado espesante). En este ejemplo 1, se renuncia a ello. Se añade la premezcla de propilenglicol a la muestra en el recipiente de acero inoxidable y se homogeneiza con agitación (20-40 min). En la siguiente etapa, se añade a la mezcla de reacción la cantidad anteriormente pesada de
- 30 1666,67 g de concentrado de dispersión de toltrazurilo al 30%, se agita durante 30-40 min y se homogeneiza simultáneamente con un homogeneizador con recirculación (sistema rotor/estator) a 2500 rpm durante 20 minutos. Los tiempos de agitación y homogeneización citados pueden también alargarse o acortarse, según el aspecto de la suspensión. Es ventajoso mantener la temperatura de la mezcla a 20-30°C mediante sistemas de refrigeración adecuados. En la siguiente etapa, se añaden a la dispersión en varias porciones 6015,83 g de polvo de hierro (III)-

- dextrano. Durante la adición, debe agitarse continuamente y homogeneizarse con el homogeneizador con recirculación a 2500 rpm. La temperatura se mantiene a este respecto a 20-30°C mediante la activación de la refrigeración. Después de completada la adición del polvo de hierro (III)-dextrano, se añade a la mezcla ácido cítrico (85,90 g) y se disuelve. Se ajusta el pH a 4,1-4,4. Después de incorporar todos los componentes, se agita de nuevo durante 20 minutos y simultáneamente se homogeneiza posteriormente a 2500 rpm. Durante esta fase de agitación posterior, se mantiene la temperatura de la dispersión a temperatura ambiente mediante refrigeración. Se transfiere la dispersión preparada mediante un tamiz de malla 0,1 mm desde el recipiente de acero inoxidable a envases de almacenamiento adecuados. El valor de pH aumenta a valores entre 4,8 y 5,2 después de poco tiempo de almacenamiento.
- 5
- 10 Para la determinación de la calidad de la dispersión, se recurre a los valores de pH, distribución del tamaño de partícula (medida con difracción láser en Malvern Mastersizer 2000) y viscosidad. La viscosidad se mide con un dispositivo de medida de cono/placa a una velocidad de cizallamiento de 128 y 256 s⁻¹ (RheoStress 600; Thermo Haake). Se recurre al valor medio de los valores de viscosidad medidos como valor de referencia. Estos datos de viscosidad se han probado adecuados para caracterizar la resistencia al flujo de una de dichas suspensiones en el vaciado mediante una pistola de dosificación. A este respecto, se pretende básicamente una dispersión lo más finamente dispersada posible para mantener alta la biodisponibilidad de la sustancia activa. La suspensión preparada como se describe proporciona a este respecto los siguientes valores:
- 15

Compuesto de hierro	Viscosidad / mPas	pH después de preparación	pH después de almacenamiento	Tamaño de partícula d(v,50) / μm	Tamaño de partícula d(v,90) / μm	Porcentaje de partículas < 10 μm	Porcentaje de partículas < 30 μm
Poivo de hierro (III)-dextrano al 38,4% m/m	133	4,4	5,1	2,3	4,1	100 %	100 %

Ejemplo 2Uso de polvo de hierro (III)-dextrano al 36,8% m/m

Mezcla de reacción para la preparación de 1000 ml de una dispersión de hierro-dextrano/toltrazurilo (23,6% m/V de hierro activo + 5,3% m/V de toltrazurilo) para administración oral a lechones.

Ingrediente	Masa / g
Concentrado en suspensión de toltrazurilo (30%)	177,34
Propionato de sodio (conservante)	1,89
Benzoato de sodio (conservante)	1,89
Propilenglicol	106,38
Ácido cítrico anhidro	7,59
Polvo de hierro (III)-dextrano al 36,8% m/m	639,98
Agua	464,67
Coadyuvante(s) regulador(es) de la viscosidad	-
Masa total	1399,74

5

Se pesan 1,89 g de cada uno de los conservantes propionato de sodio y benzoato de sodio en un recipiente separado con 106,38 g del disolvente propilenglicol y se disuelven con agitación. Se dispone la proporción acuosa total en un recipiente (vaso de precipitados de 1 l). Según la necesidad y la viscosidad deseada del producto final, puede disolverse en o incorporarse a esta cantidad de agua un coadyuvante regulador de la viscosidad (un denominado espesante). En este ejemplo 2, se renuncia a ello. Se añade la premezcla de propilenglicol a la muestra en el vaso de precipitados y se homogeneiza con agitación (10 min). En la siguiente etapa, se añade a la mezcla de reacción la cantidad anteriormente pesada de 177,34 g del concentrado de dispersión de toltrazurilo al 30% y se agita durante 30-40 min con ayuda de un disco disolvedor. Los tiempos de agitación citados pueden también alargarse o acortarse, según el aspecto de la suspensión. En la siguiente etapa, se añaden a la dispersión en varias porciones 639,98 g del polvo de hierro (III)-dextrano con agitación y después de completada la adición se agita la suspensión durante 20 minutos adicionales con ayuda del disco disolvedor. Después de completada la adición del polvo de hierro (III)-dextrano, se añade a la mezcla el ácido cítrico (7,59 g) y se disuelve. Se ajusta el pH a 4,1-4,4. El valor de pH aumenta a valores entre 4,8 y 5,2 después de poco tiempo de almacenamiento.

20

Compuesto de hierro	Viscosidad / mPas	pH después de prepa-ración	pH después de almacenamiento	Tamaño de partícula d(v,50) / μm	Tamaño de partícula d(v,90) / μm	Porcentaje de partículas < 10 μm	Porcentaje de partículas < 30 μm
Polvo de hierro (III)-dextranso al 36,8% m/m	277	4,4	4,9	3,2	6,4	99 %	100 %

Ejemplo 3Uso de solución de hierro (III)-dextrano al 27,5% m/V

Mezcla de reacción para la preparación de 10 l de una dispersión de hierro-dextrano/toltrazurilo (21,0% m/V de hierro activo + 5% m/V de toltrazurilo) para administración oral a lechones

Ingrediente	Masa / g
Concentrado de suspensión de toltrazurilo (30%)	1666,67
Propionato de sodio (conservante)	17,00
Benzoato de sodio (conservante)	17,00
Propilenglicol	1000,00
Ácido cítrico anhidro	150,35
Solución de hierro (III)-dextrano al 27,5% m/V	11229,00
Coadyuvante(s) regulador(es) de la viscosidad	-
Masa total	14080,02

5

Se pesan 17,00 g de cada uno de los conservantes propionato de sodio y benzoato de sodio en un recipiente separado con 1000,00 g del disolvente propilenglicol y se disuelven con agitación. Se dispone la cantidad total de 11229,00 g de solución de hierro (III)-dextrano en un recipiente de acero inoxidable (Koruma Disho; tipo de instrumento: DH V 100/45). Según la necesidad y la viscosidad deseada del producto final, puede disolverse en o incorporarse a esta muestra un coadyuvante regulador de la viscosidad (un denominado espesante). En este ejemplo 2, se renuncia a ello. Se añade a la muestra en el recipiente de acero inoxidable la premezcla de propilenglicol y se homogeneiza con agitación (20-40 min). Los tiempos de agitación citados pueden también acortarse o alargarse, según el aspecto de la suspensión. En la siguiente etapa, se añade a la mezcla de reacción la cantidad anteriormente pesada de 1666,67 g de concentrado de dispersión de toltrazurilo al 30%, se agita durante 30-40 min y simultáneamente se homogeneiza durante 20 min a 2500 rpm con un homogeneizador con recirculación (sistema rotor/estator). Es ventajoso mantener la temperatura de la mezcla a 20-30°C mediante sistemas de refrigeración adecuados. En la siguiente etapa, se añade ácido cítrico (150,35 g) y se disuelve. Durante la adición, se conecta el homogeneizador a una velocidad de giro de 1800 rpm, igualmente se mantiene la temperatura a este respecto a temperatura ambiente mediante la activación de la refrigeración. El pH se ajusta a 4,1-4,4. Los tiempos de agitación y homogeneización son valores medios y pueden acortarse o alargarse según el aspecto de la suspensión. La refrigeración permanece activada a este respecto. La dispersión preparada se transfiere por un tamiz de malla 0,1 mm desde el recipiente de acero inoxidable a envases de almacenamiento adecuados. Se equilibra el valor de pH durante varios días a semanas a 4,8-5,2.

25

Compuesto de hierro	Viscosidad / mPas	pH después de preparación	pH después de almacenamiento	Tamaño de partícula d(v,50) / μm	Tamaño de partícula d(v,90) / μm	Porcentaje de partículas < 10 μm	Porcentaje de partículas < 30 μm
Solución de hierro (III)-dextrano al 27,5% m/V	96	4,4	4,8	2,5	4,7	100 %	100 %

Ejemplo 4Uso de polvo de hierro (III)-azúcar al 35,9% m/m

Se usó el compuesto designado como hierro (III)-azúcar (compañía Dr. Paul Lohmann GmbH KG), en el que se trata de un complejo de (hidróxido de) hierro (III)-sacarato.

- 5 Mezcla de reacción para la preparación de 10 l de una dispersión de hierro-azúcar/toltrazurilo (22,8% m/V de hierro activo + 5% m/V de toltrazurilo) para administración oral a lechones:

Ingrediente	masa / g
Concentrado de suspensión de toltrazurilo (30%)	1666,67
Propionato de sodio (conservante)	17,00
Benzoato de sodio (conservante)	17,00
Propilenglicol	1000,00
Ácido cítrico anhidro	400,00
Polvo de hierro (III)-azúcar al 35,9% m/m	6350,98
Agua hasta 10 l	4543,73
Coadyuvante(s) regulador(es) de la viscosidad	-
Masa total	13995,38

- Se pesan 17,00 g de cada uno de los conservantes propionato de sodio y benzoato de sodio en un recipiente separado con 1000,00 g del disolvente propilenglicol y se disuelven con agitación. Se dispone la proporción acuosa total en un recipiente de acero inoxidable (Koruma Disho; tipo de instrumento: DH V 100/45). Según la necesidad y la viscosidad deseada del producto final, puede disolverse en o incorporarse a esta cantidad de agua un coadyuvante regulador de la viscosidad (un denominado espesante). En este ejemplo 3, se renuncia a ello. Se añade a la muestra la premezcla de propilenglicol en el recipiente de acero inoxidable y se homogeneiza con agitación (20-40 min). En la siguiente etapa, se añade a la mezcla de reacción la cantidad anteriormente medida de 1666,67 g de concentrado de dispersión de toltrazurilo al 30%, se agita durante 30-40 min y simultáneamente se homogeneiza con un homogeneizador con recirculación (sistema rotor/estator) a 2500 rpm durante 20 min. Es ventajoso mantener la temperatura de la mezcla a 20-30°C mediante sistemas de refrigeración adecuados. En la siguiente etapa, se añaden en porciones 6350,98 g del polvo de hierro (II)-azúcar a la dispersión. Durante la adición, debe agitarse continuamente y se homogeneiza con el homogeneizador con recirculación a 2500 rpm. Los tiempos de agitación y homogeneización de la suspensión citados pueden alargarse o acortarse según el aspecto de la formulación. La temperatura se mantiene a este respecto a 20-30°C mediante la activación de la refrigeración. Después de completada la adición del polvo de hierro (III)-azúcar, se añade ácido cítrico (400,00 g) a la mezcla y se disuelve con agitación. Después de incorporar todos los componentes, se agita de nuevo durante 20 minutos y se homogeneiza posteriormente a 2500 rpm. Durante esta fase de agitación posterior, se mantiene la temperatura de la dispersión a temperatura ambiente mediante refrigeración. Después de poco tiempo, se alcanza un valor de pH de 5. Se transfiere la dispersión preparada por un tamiz de malla 0,1 mm desde el recipiente de acero inoxidable a envases de almacenamiento adecuados.

Compuesto de hierro	Viscosidad / mPas	pH después de preparación	pH después de almacenamiento	Tamaño de partícula d(v,50) / μm	Tamaño de partícula d(v,90) / μm	Porcentaje de partículas < 10 μm	Porcentaje de partículas < 30 μm
Polvo de hierro (III)-azúcar 35,9% m/m	1312	5,0	-	2,1	4,3	100 %	100 %

Ejemplo 5Uso de polvo de hierro (III)-polimaltosa al 32,0% m/m

Mezcla de reacción para la preparación de 10 l de una dispersión de hierro-azúcar/toltrazurilo (22,8% m/V de hierro activo + 5% m/V de toltrazurilo) para administración oral a lechones.

Ingrediente	masa / g
Concentrado de suspensión de toltrazurilo (30%)	1666,67
Propionato de sodio (conservante)	17,00
Benzoato de sodio (conservante)	17,00
Propilenglicol	1000,00
Ácido cítrico anhidro	604,69
Polvo de hierro (III)-polimaltosa al 32,0 % m/m	7125,00
Agua hasta 10 litros	3927,21
Coadyuvante(s) regulador(es) de la viscosidad	-
Masa total	14357,57

5

Se pesan 17,00 g de cada uno de los conservantes propionato de sodio y benzoato de sodio en un recipiente separado con 1000,00 g del disolvente propilenglicol y se disuelven con agitación. Se dispone la proporción acuosa total en un recipiente de acero inoxidable (Koruma Disho; tipo de instrumento: DH V 100/45). Según la necesidad y la viscosidad deseada del producto final, puede disolverse en o incorporarse a esta cantidad de agua un coadyuvante regulador de la viscosidad (un denominado espesante). En este ejemplo 5, se renuncia a ello. Se añade la premezcla de propilenglicol a la muestra en el recipiente de acero inoxidable y se homogeneiza con agitación (20-40 min). En la siguiente etapa, se añade a la mezcla de reacción la cantidad anteriormente pesada de 1666,67 g de concentrado de dispersión de toltrazurilo al 30%, se agita durante 30-40 min y simultáneamente se homogeneiza a 2500 rpm durante 20 min con un homogeneizador con recirculación (sistema rotor/estator). Es ventajoso mantener la temperatura de la mezcla a 20-30°C mediante sistemas de refrigeración adecuados. En la siguiente etapa, se añaden en porciones a la dispersión 7125,00 g del polvo de hierro (III)-polimaltosa. Durante la adición, debe agitarse continuamente y se homogeneiza con el homogeneizador con recirculación a 2500 rpm. La temperatura se mantiene a este respecto a 20-30°C mediante activación de la refrigeración. Después de completada la adición del polvo de hierro (III)-polimaltosa, se añade ácido cítrico (604,69 g) a la mezcla y se disuelve con agitación. Después de incorporar todos los componentes, se agita de nuevo durante 20 minutos y simultáneamente se homogeneiza posteriormente a 2500 rpm. Los tiempos de agitación y homogeneización citados pueden alargarse o acortarse, según el aspecto de la formulación. Durante la fase de agitación posterior, se mantiene la temperatura de la dispersión a temperatura ambiente mediante refrigeración. Se transfiere la dispersión preparada por un tamiz de malla 0,1 mm desde el recipiente de acero inoxidable a envases de almacenamiento adecuados. El valor de pH aumenta después de varios días a semanas de tiempo de almacenamiento a valores de 4,8-5,2.

10

15

20

25

Compuesto de hierro	Viscosidad / mPas	pH después de preparación	pH después de almacenamiento	Tamaño de partícula d(v,50) / μm	Tamaño de partícula d(v,90) / μm	Porcentaje de partículas < 10 μm	Porcentaje de partículas < 30 μm
Polvo de hierro (III)-polimaltosa al 32,0% m/m	1226	4,4	5,0	1,9	3,3	100 %	100 %

Ejemplo 6Uso de polvo de hierro (III)-dextrano al 37,9% m/m con utilización de un coadyuvante regulador de la viscosidad

Mezcla de reacción para la preparación de 10 l de una dispersión de hierro-azúcar/toltrazurilo (22,8% m/V de hierro activo + 5% m/V de toltrazurilo) para administración oral a lechones

Ingrediente	masa / g
Concentrado de suspensión de toltrazurilo (30%)	1666,67
Propionato de sodio (conservante)	17,00
Benzoato de sodio (conservante)	17,00
Propilenglicol	1000,00
Ácido cítrico anhidro	70,00
Polvo de hierro (III)-dextrano al 37,9 % m/m	6015,83
Bentonita (Veegum) para regulación de la viscosidad	20,00
Goma xantana para regulación de la viscosidad	30,00
Agua hasta 10 litros	3290,00
Masa total	12126,50

5

Se pesan 17,00 g de cada uno de los conservantes propionato de sodio y benzoato de sodio en un recipiente de acero inoxidable separado con 1000,00 g del disolvente propilenglicol y se disuelven con agitación. Cuando se disuelven los conservantes, se añaden 30,0 g de goma xantana y se agita de nuevo durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador con recirculación (sistema rotor/estator; Labor Ultra-Turrax) a 13.500 rpm durante aproximadamente 5 minutos, de modo que se libera la dispersión de grumos.

10

Se dispone la proporción acuosa total de 3290,0 g en un recipiente de acero inoxidable (Koruma Disho; tipo de instrumento: DH V 100/45). A continuación, se dispersan 20 g de bentonita. Se calienta entonces a 78°C esta mezcla de reacción y se agita ligeramente (50 rpm del agitador con recirculación). La temperatura debe mantenerse aproximadamente durante 5-10 minutos a 78°C, después se enfría a 35°C con agitación y conexión del sistema de refrigeración. Se sigue agitando durante 20-40 minutos y simultáneamente se homogeneiza posteriormente con refrigeración continua durante 20 minutos con el homogeneizador con recirculación a 2500 rpm. Se añade con agitación continua la dispersión de goma xantana en propilenglicol a continuación de ello a la mezcla de bentonita/agua. Se homogeneiza posteriormente después mediante otros 20-40 minutos de agitación a 50 rpm, así como simultáneamente durante 10 minutos con el homogeneizador con recirculación a 2500 rpm. También aquí, los tiempos de agitación y homogeneización pueden alargarse o acortarse según el aspecto de la dispersión.

15

20

En la siguiente etapa, se añade a la mezcla de reacción la cantidad anteriormente pesada de 1666,67 g de concentrado de dispersión de toltrazurilo al 30%, se agita durante 30-40 min y simultáneamente se homogeneiza con el homogeneizador con recirculación a 2500 rpm durante 20 minutos. Es ventajoso mantener la temperatura de la mezcla durante la adición a 20-30°C mediante una refrigeración eficaz. En la siguiente etapa, se añaden en varias porciones 6015,83 g de polvo de hierro (III)-dextrano a la dispersión. Durante la adición, debe agitarse continuamente y se homogeneiza con el homogeneizador con recirculación a 2500 rpm. Se mantiene la temperatura a este respecto a 20-30°C mediante activación de la refrigeración. Después de completada la adición del polvo de hierro (III)-dextrano, se añade a la mezcla el ácido cítrico (70,0 g) con agitación y homogeneización y se disuelve. Se ajusta el pH a 4,1-4,4. Después de la incorporación de todos los componentes, se agita de nuevo durante 20 minutos y se homogeneiza posteriormente a 2500 rpm. Durante esta fase de agitación posterior, se mantiene la temperatura de la dispersión a temperatura ambiente mediante refrigeración. Se transfiere la dispersión preparada por un tamiz de malla 0,1 mm a partir del recipiente de acero inoxidable a envases de almacenamiento adecuados.

25

30

Compuesto de hierro	Viscosidad / mPas	pH después de preparación	pH después de almacenamiento	Tamaño de partícula d(v,50) / μm	Tamaño de partícula d(v,90) / μm	Porcentaje de partículas < 10 μm	Porcentaje de partículas < 30 μm
Polvo de hierro (III)-dextrano al 37,9% m/m	1365	4,5	-	1,7	3,5	100 %	100 %

Ejemplo 7Uso de polvo de hierro (III)-dextrano al 38,6% m/m con utilización de un coadyuvante regulador de la viscosidad

Mezcla de reacción para la preparación de 1 l de una dispersión de hierro-dextrano/toltrazurilo (20% m/V de hierro activo + 3% m/V de toltrazurilo) para administración oral a lechones

Ingrediente	masa / g
Concentrado de suspensión de toltrazurilo (30%)	100,00
Propionato de sodio (conservante)	1,80
Benzoato de sodio (conservante)	1,80
Propilenglicol	100,00
Ácido cítrico anhidro	8,67
Polvo de hierro (III)-dextrano al 38,6 % m/m	518,13
Bentonita (Veegum) para regulación de la viscosidad	1,33
Goma xantana para regulación de la viscosidad	2,00
Agua hasta 1 litro	606,42
Masa total	1340,15

5

Se pesan 1,80 g de cada uno de los conservantes propionato de sodio y benzoato de sodio en un vaso de precipitados separado con 100,00 g del disolvente propilenglicol y se disuelven con agitación. Cuando se disuelven los conservantes, se añaden 2,00 g de goma xantana y se agita de nuevo durante aproximadamente 10 minutos, de modo que se libera la dispersión de grumos.

- 10 Se disponen aproximadamente 100 g de la proporción acuosa en un vaso de precipitados y se calienta a 70-80°C. A continuación, se dispersan 1,33 g de bentonita y se mantiene la temperatura durante aproximadamente 5-10 minutos. Se enfría la pasta de bentonita generada con refrigeración y a continuación se añade la proporción acuosa restante de 506,42 g. Se agita la mezcla de bentonita/agua con ayuda de un disco disolvedor a 270 rpm y se añade a la dispersión goma xantana en propilenglicol con agitación continua. Se homogeneiza posteriormente la mezcla de reacción después durante 5-10 minutos con agitación. También aquí, los tiempos de agitación citados pueden alargarse o acortarse según la necesidad y el aspecto de la dispersión.

- 20 En la siguiente etapa, se añade la cantidad anteriormente pesada de 100,00 g de concentrado de dispersión de toltrazurilo al 30% a la mezcla de reacción y se agita durante 30-40 min a una velocidad de giro de 460 rpm. A continuación, se añaden 518,13 g del polvo de hierro (III)-dextrano en varias porciones a la dispersión. Después de completada la adición del polvo de hierro (III)-dextrano, se añade a la mezcla ácido cítrico (8,67 g) con agitación y se disuelve. Se ajusta el pH a 4,1-4,4. Después de la incorporación de todos los componentes, se homogeneiza posteriormente la suspensión durante 20 minutos con ayuda de un homogeneizador rotor-estator a 9500 rpm. Se transfiere la dispersión preparada a un matraz de PE adecuado.

Compuesto de hierro	Viscosidad / mPas	pH después de preparación	pH después de almacenamiento	Tamaño de partícula d(v,50) / μm	Tamaño de partícula d(v,90) / μm	Porcentaje de partículas < 10 μm	Porcentaje de partículas < 30 μm
Polvo de hierro (III)-dextrano al 38,6% m/m	108	4,2	-	1,9	3,6	100 %	100 %

Los resultados de medida de las dispersiones de los ejemplos 1-7 muestran que las formulaciones según la invención pueden prepararse con una proporción de sólidos muy fina. No se observa una formación indeseada de aglomerado. Además, en las suspensiones de los ejemplos se encuentran los ingredientes necesarios para administración a lechones de 35-44 mg de toltrazurilo y 200 mg de hierro activo en 0,9 ml de dispersión.

- 5 La viscosidad de las dispersiones de los ejemplos 1-7 puede ajustarse en un amplio intervalo de 10–2500 mPas. Es ventajoso un intervalo menos viscoso de 20-1500 mPas, preferiblemente de 50-500 mPas y con muy especial preferencia de 20-250 mPas, ya que causa a los lechones menos problemas al tragar.

Ejemplos biológicos

Resultados de ensayos clínicos con formulaciones de los ejemplos 2 y 3

- 10 Se pusieron a disposición para un ensayo clínico 30 cerdas de cría que parieron en total 270 lechones. Se realizó la distribución en cuatro grupos en los que se dividieron las camadas y se dividieron cada uno de los distintos grupos a la mitad. Se asignaron así entre 60 y 75 lechones a un grupo de tratamiento condicionado por números y fechas de camada ligeramente distintos. Se administraron respectivamente por vía oral 0,9 ml de formulaciones a los lechones el día 3 después del nacimiento. El día de la administración, así como después de 7, 14 y 21 días, se tomaron
- 15 muestras de sangre a los lechones. Se recurrió al número de glóbulos rojos (millón de RBC/ μ l), al valor de hematocrito (%Ht), al valor de hemoglobina (g de Hb/100 ml), así como al peso del lechón en kg como criterios para la eficacia de las formulaciones. Se compararon los resultados con los que se habían obtenido de un grupo de control al que se administró un preparado de inyección comercial de hierro (III)-dextrano (Hierrox 200) el día 3 después del nacimiento. Los resultados se representan en la Tabla 5.

- 20 Ambas formulaciones administradas por vía oral según el ejemplo 2 (preparada a partir de polvo de hierro (III)-dextrano) y según el ejemplo 3 (preparada a partir de solución de hierro (III)-dextrano) provocaron un valor de hemoglobina > 9 g/100 ml los días 7, 14 y 21 después del nacimiento y se probaron por tanto eficaces para evitar cualquier deficiencia anémica. El valor de > 10 g/100 ml los días 14 y 21 después del nacimiento apoya además la muy buena biodisponibilidad de las formulaciones. Los criterios RBC, valor de HT y aumento de peso no permitieron
- 25 reconocer además ninguna desventaja frente al preparado de inyección.

Puede mostrarse por tanto que la administración oral única de 200 mg de hierro activo de hierro (III)-dextrano en combinación con toltrazurilo en las formulaciones según la invención posibilita sorprendentemente, en contra de la teoría y el estado de la técnica hasta ahora, incluso con la administración el día 3 después del nacimiento, una buena prevención frente a síntomas de deficiencia anémicos en lechones.

- 30 Un análisis de ovoquistes en las heces de lechón proporcionó un resultado consistentemente negativo. Por tanto, se demuestra que las formulaciones citadas son igualmente eficaces frente a agentes patógenos de coccidiosis.

Además, no pudo detectarse ningún epifenómeno negativo como, por ejemplo, diarrea, como puede observarse frecuentemente en la administración oral de altas dosis de compuestos de hierro. Las formulaciones preparadas según la invención se probaron por tanto muy compatibles.

35

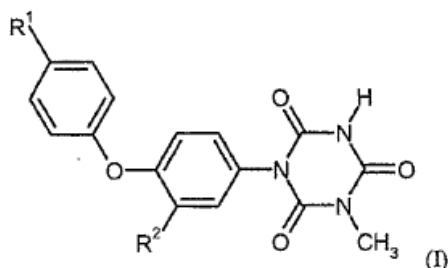
Tabla: Resultados de los ensayos clínicos

Formulación según el ejemplo	Día	n.º de lechones N	RBC [10 ⁶ / μ l]	E.E.	HT [%]	E.E.	Hb [g/100ml]	E.E.	Día	n.º de lechones N	Peso [kg]	E.E.
2 (oral)									3	70	2,192	0,051
3 (oral)									3	74	2,116	0,050
Inyección i.m.									3	64	2,006	0,053
2 (oral)	7	67	4,29	0,24	33,71	0,72	10,05	0,18	7	70	3,154	0,084
3 (oral)	7	71	4,53	0,23	31,91	0,70	9,41	0,17	7	74	3,045	0,082
Inyección i.m.	7	62	4,18	0,25	33,22	0,75	9,75	0,19	7	64	2,955	0,084
2 (oral)	14	67	5,41	0,40	39,74	0,82	11,37	0,32	14			
3 (oral)	14	72	6,09	0,39	41,85	0,78	12,16	0,31	14			
Inyección i.m.	14	61	5,61	0,42	43,53	0,85	12,84	0,33	14			
2 (oral)	21	64	5,48	0,11	35,66	3,33	10,78	0,36	21	68	7,061	0,146
3 (oral)	21	72	5,69	0,10	38,71	3,10	11,61	0,34	21	73	7,173	0,141
Inyección i.m.	21	60	5,96	0,11	40,32	3,44	12,51	0,37	21	63	6,974	0,152

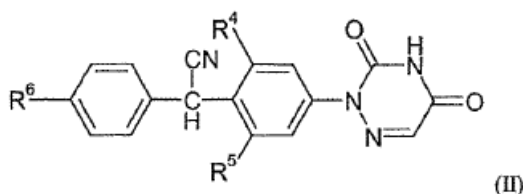
Se recurrió al número de glóbulos rojos (millón de RBC/ μ l), al valor de hematocrito (%Ht), al valor de hemoglobina (g Hb/100 ml), así como al peso del lechón en kg como criterios para la eficacia de las formulaciones.

REIVINDICACIONES

1. Formulación que contiene triazinonas de fórmulas (I) o (II)



o



5

en las que

- R¹ representa R³-SO₂- o R³-S-,
- R² representa alquilo, alcoxi, halógeno o SO₂N(CH₃)₂ y
- R³ representa haloalquilo
- R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno o Cl y
- R⁶ representa flúor o cloro,

10

o sus sales fisiológicamente compatibles y compuestos complejos de hierro (III)-polisacárido polinucleares.

15

2. Formulación según la reivindicación 1, que contiene del 1 al 30 % (m/V), preferiblemente el 3-7 % (m/V) de triazinona.

3. Formulación según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la triazinona dispersada presenta un tamaño de partícula d(v,90) menor o igual a 30 μm, preferiblemente un d(v,90) menor o igual a 20 μm, y con especial preferencia un d(v,90) menor o igual a 10 μm.

20

4. Formulación según una de las reivindicaciones anteriores con una concentración de compuesto de hierro del 10 % (m/V) al 30 % (m/V) de hierro activo, preferiblemente del 11,4 % (m/V) al 25 % (m/V), con especial preferencia sin embargo del 20 % m/V al 25% (m/V).

5. Formulación según una de las reivindicaciones anteriores con una viscosidad, medida mediante promediado de valores medidos a velocidades de cizallamiento de 128 s⁻¹ y 256 s⁻¹ con un dispositivo de cono/placa de un reómetro, que se encuentra en el intervalo de 10 a 2500 mPas, preferiblemente en el intervalo de 20 a 1500 mPas.

25

6. Formulación según la reivindicación 1 a base de agua.

7. Formulación según la reivindicación 1, que contiene al menos un alcohol alifático polihidroxilado.

8. Formulación según una de las reivindicaciones anteriores que contiene un compuesto complejo de hierro (III)-polisacárido polinuclear, cuyo núcleo de hierro polinuclear está compuesto por unidades de β-FeO(OH) y que contiene moléculas de polisacárido en la esfera de coordinación adicional.

30

9. Formulación según la reivindicación 8, que contiene un compuesto complejo de hierro (III)-polisacárido polinuclear seleccionado de: hierro (III)-dextrano, hidróxido de hierro (III)-polimaltosa/hierro (III)-dextrina y un compuesto no estequiométrico de β-FeO(OH) polinuclear y sacarosa y oligosacáridos.

10. Formulación según una de las reivindicaciones anteriores que contiene como triazinona una triazintriona.

35

11. Formulación según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la triazinona es toltrazurilo y el compuesto complejo de hierro (III)-polisacárido polinuclear es hierro (III)-dextrano.

12. Formulaciones según una de las reivindicaciones 1 a 11, que contienen uno o más constituyentes.

13. Uso de las formulaciones según una de las reivindicaciones anteriores para la preparación de medicamentos.
14. Uso según la reivindicación 13 para la preparación de medicamentos para el tratamiento simultáneo de infecciones por coccidios y deficiencias de hierro.
15. Uso según las reivindicaciones 13 o 14 para la preparación de medicamentos para tratamiento oral.
- 5 16. Uso según la reivindicación 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento oral de lechones.
17. Uso según una reivindicación 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento oral de lechones en el intervalo desde el nacimiento hasta 10 días después del nacimiento, preferiblemente en un intervalo desde el nacimiento hasta 3 días después del nacimiento.