



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 183 223**

51 Int. Cl.⁷: A61K 9/00

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97949079.4**

86 Fecha de presentación: **17.12.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 971 690**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2000**

54 Título: **Composición para uso veterinario intramamaria que no contiene agentes antiinflamatorios.**

30 Prioridad: **18.12.1996 IE 960896**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.03.2003

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.03.2003

73 Titular/es: **BIMEDA RESEARCH &
DEVELOPMENT LIMITED
Broomhill Road, Tallaght
Dublin 24, IE**

72 Inventor/es: **McNally, Vincent y
Morgan, James Patrick**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

DESCRIPCION

Composición para uso veterinario intramamaria que no contiene agentes antiinflamatorios.

5 **Introducción**

La invención se refiere a un compuesto veterinario, particularmente para el tratamiento profiláctico de la mastitis en las vacas.

10 La infección bacteriana a través de los pezones de una vaca es el caso más común de la mastitis.

Es conocido el tratamiento de los pezones de una vaca con un antibiótico de larga duración, de liberación lenta, proporcionando una cobertura efectiva solamente mientras se mantienen niveles mínimos de concentraciones inhibitorias (MIC) del antibiótico. Este periodo de cobertura puede variar entre 4 y 10 semanas.

15 También se conoce la infusión en la ubre de un antibiótico con base de cloxicilina, a continuación del último ordeño de la lactancia y antes de que la vaca entre en periodo de secado, seguido inmediatamente de la creación de un sellado para sellar el canal del pezón.

20 GB-A-2273 441 describe un compuesto veterinario para uso intramamario en animales no humanos, el cual comprende una formulación antibiótica y una formulación de sellado.

La invención está dirigida a proporcionar un compuesto veterinario mejorado, particularmente para el tratamiento profiláctico de la mastitis en las vacas secas.

25 **Declaraciones sobre la Invención**

30 Hemos descubierto que si se proporciona una barrera física dentro del canal del pezón y/o del seno inferior del pezón durante el periodo de secado, sin la utilización de antibióticos, la incidencia de desórdenes mamarios se ve reducida substancialmente. Esto es sorprendente en alto grado, ya que todos los tratamientos convencionales llevan implícito el uso de antibióticos. Al no requerirse los antibióticos esto da lugar a ventajas substanciales, sin que haya una disminución significativa en la efectividad.

35 De acuerdo con la invención, se proporciona una formulación de sellado anti infecciosa que comprende una sal metálica pesada no tóxica en un gel base, lo cual proporciona una barrera física en un canal del pezón para la profilaxis de la infección intramamaria.

40 Este enfoque sin antibióticos para la prevención de una nueva infección en el periodo de secado de las vacas lecheras tiene su mayor potencial en la industria láctea, ya que ello da como resultado la reducción de la incidencia de contaminación antibiótica en la producción de leche a principios de la temporada. De esta forma, la invención proporciona una mejora en la calidad de la producción láctea y facilitará que los granjeros cumplan con las preferencias de los consumidores a la hora de reducir el nivel de antibióticos utilizados en la producción alimentaria.

45 Conforme a otro de los aspectos, la invención proporciona el uso de una formulación de sellado anti infecciosa de la invención en la preparación de un medicamento para la creación de una barrera física anti infecciosa en el canal del pezón, para el tratamiento profiláctico de los desórdenes mamarios en animales no humanos durante un periodo de secado del animal.

50 La invención proporciona, además, el uso de una formulación de sellado anti infecciosa de la invención en la preparación de un medicamento para la creación de una barrera física en el canal del pezón, para el control profiláctico de la infección de la glándula mamaria, en animales no humanos, por un organismo causante de la mastitis.

55 Preferiblemente, la sal metálica pesada está presente en una cantidad de entre un 50 % y un 75 % en peso, más preferiblemente, aproximadamente un 65 % en peso. Hemos encontrado que estos son los niveles óptimos de sal metálica pesada para conseguir un sellado efectivo.

60 En una realización preferida de esta invención la sal metálica pesada es el subnitrito de bismuto. Esta es una sal metálica pesada no tóxica particularmente útil.

En una de las realizaciones de la invención la base es un gel con base de estearato de aluminio. Pre-

ES 2 183 223 T3

feriblemente, en este caso, el gel incluye un vehículo, como la parafina líquida. Esta formulación tiene propiedades efectivas de procesado y uso.

5 En otra de las realizaciones de la invención el gel comprende un gel de polietileno. El gel puede tener como base un polietileno de baja densidad o un polietileno de alta densidad.

La invención proporciona también un compuesto veterinario, para su uso en el tratamiento profiláctico de desórdenes mamarios en animales no humanos, durante un periodo de secado del animal.

10 Conforme a otro de los aspectos, la invención proporciona un proceso para la preparación de una formulación de sellado de la invención, el cual comprende los pasos de adición de una sal metálica pesada no tóxica a un gel base en, al menos, dos fases separadas. Este proceso es particularmente efectivo para la producción de las formulaciones de sellado preferidas en la invención.

15 Preferiblemente, se añade una primera porción de la sal metálica pesada al gel base en una primera fase, añadiéndose una segunda porción de la sal metálica pesada al gel base que contiene la primera porción de la sal metálica pesada.

20 En este caso, preferiblemente, la proporción en peso entre la segunda porción de la sal metálica pesada y la primera porción de la sal metálica pesada es, al menos, de 1:1, más preferiblemente de 2:1.

Descripción detallada de la Invención

25 La invención será entendida más claramente conforme a la siguiente descripción de la misma, dada únicamente por medio de ejemplos.

Ejemplo 1

30 Materias Primas: Parafina líquida B.P. 434,8 kg.
Alugel 30 DF (estéril) 69,2 kg.
Subnitrito de Bismuto 936,0 kg.
B.P.C. (estéril)

35 Para preparar una hornada de formulación de sellado, la parafina líquida se deposita primero en una caldera Skerman 800 L. La mezcladora se pone a 20 r.p.m. El Alugel 30 DF (estearato de aluminio) es añadido entonces a través de la abertura de transporte. La mezcladora se apaga entre adición y adición de polvo de Alugel. Se abre la línea de vapor y se permite que la temperatura aumente a 160°-165°C. Se mantiene esta temperatura durante aproximadamente 2 horas con el fin de esterilizar la mezcla. Al final del ciclo de esterilización se abre y retira completamente la válvula de condensación. Entonces se deja que pase el agua de refrigeración a la camisa, con el fin de enfriar el contenido a menos de 40°C. La base así formada es verificada entonces para comprobar su calidad. Si es necesario, la hornada base puede ser homogeneizada durante 10 minutos, usando un Homogeneizador Silverson.

45 A continuación se abre la abertura de carga y se añaden 296 kg de subnitrito de bismuto en lotes de 10 kg. Los contenidos son mezclados durante un minuto a 20 r.p.m. entre adiciones de cada uno de los lotes de 10 kg de subnitrito de bismuto. Se continúa con la mezcla durante aproximadamente 1 hora a 45 r.p.m.

50 Se añaden entonces los 640 kg restantes de subnitrito de bismuto en lotes de 10 kg, conforme se indica más arriba, y se continúa con la mezcla durante 1 hora, siguiendo con las adiciones finales.

Hemos encontrado que la adición de subnitrito de bismuto en dos porciones separadas es importante a la hora de producir un sellado que pueda ser procesado y usado de forma efectiva.

55 Si es necesario, la mezcla es homogeneizada durante 15 minutos utilizando un Homogeneizador Silverson.

60 El producto es entonces transferido a una máquina de llenado Colibrí para el llenado de los tubos inyectoros.

ES 2 183 223 T3

Ejemplo 2

Cinco vacas fueron infundidas en los cuatro cuartos, en el periodo de secado, con la formulación de sellado preparada según es descrito en el Ejemplo 1. Se había determinado previamente que estas vacas no estaban infectadas en ninguno de los cuatro cuartos.

Comenzando con el primer ordeño de la lactancia, estas vacas fueron ordeñadas y la muestra del total de la leche fue recogida para su análisis. Este proceso se repitió durante los 10 primeros ordeños de lactancia. Se recogieron también, de la misma manera, muestras de leche de las 5 vacas no tratadas.

Con el fin de simular el proceso de manipulación de la leche dentro del sistema de ordeño, estas muestras de leche fueron pasadas a través de un material de filtro fibroso utilizado en los filtros de las máquinas ordeñadoras. Las muestras de leche fueron entonces analizadas por espectrometría de masas, con el fin de comprobar la concentración de bismuto.

El nivel promedio de bismuto diluido en la leche en los primeros ordeños fue de 3,3 ppm, disminuyendo a 0,39 ppm en el ordeño n° 10. El máximo nivel registrado para cualquiera de las vacas fue de 8 ppm en el primer ordeño. En las vacas no tratadas los niveles fluctuaron en un rango de 0,001 a 0,03 ppm.

La formulación de sellado descrita en el Ejemplo 1 fue administrada en el periodo de secado y ha demostrado que reduce la incidencia de nuevas infecciones en el periodo de secado de las vacas y en el periodo que rodea la lactancia. Esta reducción parece ser comparable con la conseguida por medio del tratamiento profiláctico con antibióticos. De esta forma, el sellado de esta invención ofrece, de forma muy sorprendente, un enfoque no antibiótico para la profilaxis en el periodo de secado de las vacas.

Ejemplo 3

Evaluación del sellado del Ejemplo 1

- 4 Vacas sin mastitis seleccionadas en el periodo de secado.
- Infusión del sellado en dos de los pezones de cada una de las vacas durante el periodo de secado, dejando el resto de pezones sin tratamiento (día 0).
- Sellados 8 pezones y 8 sin tratamiento (controles).
- 3 Días después (día 3) fueron inoculados todos los pezones a través del canal del pezón (a una profundidad de 4 mm; usando 22 cfu de *Streptococcus dysgalactiae* Código M, y con un volumen de inoculación de 0,1 ml).
- Aparecen nuevas infecciones, causadas por el uso del inóculo, en cinco (5) de los cuartos no tratados, en el periodo comprendido entre el día 3 y el día 13.
- Aparecen nuevas infecciones, causadas por el uso del inóculo, en dos (2) de los cuartos tratados, en el periodo comprendido entre el día 3 y el día 13.
- Las nuevas infecciones aparecidas fueron supervisadas diariamente durante 10 días consecutivos después de la inoculación (hasta el día 13).
- Fueron recogidas, de forma aséptica, muestras de la secreción en los cuartos que mostraban signos de mastitis clínica con anterioridad al tratamiento con antibióticos.
- Se recogieron muestras, de forma aséptica, de todos los cuartos en las cuatro vacas, durante el día 13 (el último día de la prueba). Estas muestras fueron usadas para:
 1. Comprobar la cantidad de sellado que quedaba en los pezones.
 2. Supervisar el nivel de *Str. Dysgalactiae* superviviente en los pezones después de 10 días.

ES 2 183 223 T3

Resultados de la Infección Clínica

CFU ml	Profundidad de inoculación	Control	Sellado
22	4 mm	5 ^a / 8 ^b 63%	2 ^a / 8 ^b 25%

^a Número de nuevas infecciones.

^b Número de cuartos con presencia de *Str. Dysgalactiae*.

Ejemplo 4

20 Evaluación del sellado del Ejemplo 1

- 17 Vacas sin mastitis* seleccionadas en el periodo de secado.
- Infusión del sellado en 2 pezones de cada una de las vacas durante el periodo de secado, y el resto de los pezones sin tratamiento (día 0).
- 32 Pezones sellados y 32 pezones sin tratamiento (controles).
- 3 Días después (día 3) fueron inoculados todos los pezones a través del canal del pezón (a una profundidad de 17 mm; usando 1.190 cfu de *Streptococcus dysgalactiae* Código M, y en un volumen de inoculación de 0,1 ml).
- Aparecen nuevas infecciones, causadas por el uso del inóculo, en veinte (20) de los cuartos sin tratamiento, en el periodo comprendido entre el día 3 y el día 13.
- Aparecen nuevas infecciones, causadas por el uso del inóculo, en ocho (8) de los cuartos tratados, en el periodo comprendido entre el día 3 y el día 13.
- Las nuevas infecciones aparecidas fueron supervisadas diariamente durante 10 días consecutivos después de la inoculación (hasta el día 13).
- Fueron recogidas, de forma aséptica, muestras de la secreción en los cuartos que mostraban signos de mastitis clínica con anterioridad al tratamiento con antibióticos.
- Se recogieron muestras, de forma aséptica, de todos los cuartos en las 17 vacas, durante el día 13 (el último día de la prueba). Estas muestras fueron usadas para:
 1. Comprobar la cantidad de sellado que quedaba en los pezones.
 2. Supervisar el nivel de *Str. Dysgalactiae* superviviente en los pezones después de 10 días.

Resultados de la Infección Clínica

CFU ml	Profundidad de inoculación	Control	Sellado
1.190	17 mm	20 ^a / 32 ^b 63%	8 ^a / 32 ^b 25%

^a Número de nuevas infecciones.

^b Número de cuartos con presencia de *Str. Dysgalactiae*.

* Fueron infectados un total de 4 cuartos en 3 de las vacas, y estos cuartos fueron excluidos del estudio. Por lo tanto, se asignaron 32 cuartos a cada tratamiento.

5
Ejemplo 5

10 Se utilizaron un total de 528 vacas de tres manadas comerciales. Cada manada tenía una historia general de mastitis en periodo de secado. La raza de las manadas era, predominantemente, la Frisona o cruces de Frisona.

Las vacas con al menos tres cuartos sin infección, inmediatamente antes del periodo de secado, fueron identificadas dentro de las tres manadas. Todos los cuartos individuales fueron considerados como unidades independientes. Los tratamientos empleados fueron los siguientes:

- 15
1. Las de Control negativo sin tratamiento: sin infusiones en el periodo de secado, pero el extremo de los pezones fue saneado con esponjas de lana y algodón empapadas de alcohol.
 - 20 2. Las de Control positivo, con tratamiento de larga duración de 250 mg de cefalonium, infundidas en el periodo de secado. Este producto es conocido como CEPRAVIN DRYCOW. Cevravin es una marca registrada de Mallinckrodt Veterinay.
 - 25 3. Antibiótico con Sellado-Cloxacilina Benzatina 600 mg en dosis de una unidad de 4g, infundida en el periodo de secado y seguida inmediatamente de una infusión de 4g de una mezcla de subnitrate de bismuto (66%) y parafina líquida con un 8,5% de Alugel 30DF.
 4. Sellado-Subnitrate de Bismuto 66% w/w en parafina líquida con un 8,5% de Alugel 30DF, en dosis de una unidad de 4g infundida en el periodo de secado.

30 Estos tratamientos fueron realizados de manera aleatoria entre las 528 vacas a las que se les determinó que tenían 3 ó 4 cuartos sin infección en el periodo de secado. Los tratamientos fueron llevados a cabo de manera aleatoria entre los cuartos, con el fin de conseguir, hasta donde fuera posible, el mismo número de cuartos por tratamiento: izquierdo y derecho, delantero y trasero.

35 Fueron comparados los resultados bacteriológicos por cuarto individual en el periodo de secado y en el de lactancia, con el fin de calcular la incidencia de las nuevas infecciones intramamarias (IMI). La prueba chi cuadrado fue utilizada para comprar la incidencia de la nueva infección entre cuartos, los tratamientos y controles.

40 Los resultados de los tratamientos se encuentran resumidos en el Cuadro 1.

45

50

55

60

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

Número de nuevas IMI (cuartos)

	1. Controles Negativos	2. Controles Positivos	3. Antibiótico + Sellado	4. Sellado
Manada ID	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
Nº Total de Cuartos	249 141 138	249 141 138	249 141 138	249 141 138
PERIODO DE SECADO				
IMI Clínica	10 6 2	0 1 1	1 1 0	1 0 0
IMI DE LACTANCIA				
Srep. Spp.	25 21 4	0 4 1	2 1 1	2 2 0
S. Aureus	1 2 0	0 0 0	0 0 0	0 1 0
Coag. Neg. Staph.	2 0 4	0 0 1	1 0 1	4 0 2
Coliformes	1 2 1	1 2 1	1 0 0	0 1 0
Otros organismos	0 2 0	1 1 0	0 1 0	0 0 0
Clínica, sin crecimiento	1 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
IMI de Lactancia Total	30 28 9	2 7 3	4 2 2	6 4 2
IMI Totales	40 34 11	2 8 4	5 3 2	7 4 2
Porcentaje Total IMI (%)	16,1 24,1 8,0	0,8 5,7 2,9	2,0 2,1 1,4	2,8 2,8 1,4
IMI Totales por manadas y periodos				
IMI por Srep. Spp.	68 ^a	7 ^b	6 ^b	5 ^b
Otras rutas de IMI	17 ^c	7 ^d	4 ^d	6 ^d
Todas las rutas de IMI	85 ^e	14 ^f	10 ^g	13 ^h
Total de cuartos en el conjunto de nuevas IMI	528	528	528	528
Porcentaje	16,1%	2,7%	2,5%	1,9%

Tabla 1: Nuevas Infecciones Intramamarias (IMI) identificadas durante el estudio, agrupadas por periodo y por manada. (Dentro de la fila, los valores con diferentes sobrescritos son significativamente diferentes).

ES 2 183 223 T3

Este experimento ha demostrado que la formulación de sellado anti infecciosa de la invención, administrada en el periodo de secado, es sorprendentemente equivalente -en términos de eficacia profiláctica- a un antibiótico de larga duración para las vacas secas. Cada uno de los tres tratamientos redujo la nueva IMI durante el periodo de secado en aproximadamente un 85 %. Sorprendentemente, no hubo
5 diferencia significativa entre los tratamientos con base de antibióticos y los tratamientos sin antibióticos de la invención. De esta forma, este estudio ha mostrado que, sellando físicamente el canal del pezón con un sellado que no tenga acción bacteriostática o bacteriana, puede controlarse sorprendentemente la IMI del periodo de secado. Por lo tanto, la invención tiene el potencial de conseguir la profilaxis a gran escala en el periodo de secado, a un coste por unidad inferior, y sin riesgo de residuos de antibióticos después
10 de la lactancia.

La invención no se limita a las realizaciones anteriormente descritas, las cuales pueden ser variadas en los detalles.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de sellado anti infecciosa que comprende una sal metálica pesada no tóxica en un gel base, que proporciona una barrera física en un canal del pezón para la profilaxis de la infección intramamaria.
5
2. Una formulación, conforme a la reivindicación 1, en donde la formulación de sellado contiene, al menos, un 40 % en peso de la sal metálica pesada.
3. Una formulación, conforme a la reivindicación 2, en donde la formulación de sellado contiene de un 50 % a un 75 % en peso de la sal metálica pesada.
10
4. Una formulación, conforme a la reivindicación 3, en donde la formulación de sellado contiene, aproximadamente, un 65 % en peso de la sal metálica pesada.
5. Una formulación, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 4, en donde la sal es subnitrito de bismuto.
15
6. Una formulación, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, en donde el gel base es un gel con base de estearato de aluminio.
20
7. Una formulación, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, en donde el gel base incluye parafina líquida como vehículo.
8. Uso de una formulación de sellado anti infecciosa, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, la cual no contenga un anti infeccioso, en la preparación de un medicamento para su uso en la creación de una barrera física anti infecciosa en el canal del pezón, para el tratamiento profiláctico de desórdenes mamarios en animales no humanos, durante un periodo de secado de los animales.
25
9. Uso de una formulación de sellado anti infecciosa en la preparación de un medicamento para crear una barrera física en el canal del pezón, para el control profiláctico de la infección de la glándula mamaria, en animales no humanos, por un organismo causante de la mastitis.
30
10. Uso, conforme a las reivindicaciones 8 ó 9, en donde la formulación de sellado comprende una sal metálica pesada no tóxica en un gel base.
35
11. Uso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 10, en donde la formulación de sellado contiene, al menos, un 40 % en peso de la sal metálica pesada.
12. Uso, conforme a la reivindicación 11, en donde la formulación de sellado contiene entre un 50 % y un 75 % en peso de la sal metálica pesada.
40
13. Uso, conforme a la reivindicación 12, en donde la formulación de sellado contiene, aproximadamente, un 65 % en peso de la sal metálica pesada.
14. Uso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 13, en donde la sal es subnitrito de bismuto.
45
15. Uso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 14, en donde la base es un gel con base de estearato de aluminio.
50
16. Uso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 15, en donde la base incluye parafina líquida como vehículo.
17. Un proceso para la preparación de una formulación de sellado anti infecciosa, conforme a la reivindicación 1, que comprende los pasos de adición de una sal metálica pesada no tóxica a un gel base en, al menos, dos fases separadas.
55
18. Un proceso, conforme a la reivindicación 17, en donde una primera porción de la sal metálica pesada es añadida al gel base en una primera fase, y una segunda porción de la sal metálica pesada es añadida al gel base que contiene la primera porción de la sal metálica pesada.
60
19. Un proceso, conforme a la reivindicación 18, en donde la proporción en peso entre la segunda

porción de la sal metálica pesada y la primera porción de la sal metálica pesada es, al menos, de 1:1.

20. Un proceso, conforme a la reivindicación 19, en donde la proporción en peso es, aproximadamente, de 2:1.

5

21. Un proceso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 20, en donde la formulación de sellado contiene, al menos, un 40% en peso de la sal metálica pesada.

10 22. Un proceso, conforme a la reivindicación 21, en donde la formulación de sellado contiene entre un 50% y un 75% en peso de la sal metálica pesada.

23. Un proceso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 22, en donde la formulación de sellado contiene, aproximadamente, un 65% en peso de la sal metálica pesada.

15 24. Un proceso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 23, en donde la sal es subnitrito de bismuto.

25. Un proceso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 24, en donde el gel base es un gel con base de estearato de aluminio.

20

26. Un proceso, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 25, en donde el gel contiene parafina líquida como un vehículo.

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
