

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 786**

51 Int. Cl.:
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06783947 .2**
96 Fecha de presentación: **14.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1915156**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

54 Título: **Uso de estimulantes psicomotores y composiciones que los contienen en un método de tratamiento de mamíferos placentarios parturientes para reducir agotamiento materno y/o uterino**

30 Prioridad:
15.08.2005 US 707954 P
15.08.2005 EP 05107485

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.10.2012

73 Titular/es:
Provimi Holding B.V.
Veerlaan 17-23
3072 AN Rotterdam , NL

72 Inventor/es:
VAN KEMPEN, Theo

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

ES 2 388 786 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

Uso de estimulantes psicomotores y composiciones que los contienen en un método de tratamiento de mamíferos placentarios parturientes para reducir agotamiento materno y/o uterino

5

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo del parto. Más particularmente, la presente invención se refiere a estimulantes psicomotores y composiciones con estos, para uso en un método de facilitación del proceso de nacimiento de mamíferos placentarios para reducir complicaciones relacionadas con agotamiento durante el proceso de nacimiento que puede afectar negativamente a la salud y al bienestar de la madre y aumentar la incidencia de mortalidad al nacer y/o mortalidad neonatal.

10

Antecedentes de la invención

15

[0002] Un proceso de parto normal se divide en tres estadios. Entre estos estadios, el primer y el segundo estadio están implicados directamente en el parto del feto(s). La primera fase del parto empieza con la aparición de contracciones uterinas rítmicas y termina con la dilatación completa del cérvix. La dilatación completa del cérvix marca el principio de la segunda fase del parto que termina inmediatamente después del nacimiento del neonato(s). La tercera fase del parto se extiende del nacimiento del neonato(s) a la expulsión completa de la placenta.

20

[0003] Este progreso del parto se lleva a cabo por dos tipos de fuerzas de parto. La fuerza primaria se produce por las contracciones involuntarias del músculo uterino. La fuerza secundaria se produce por el aumento de presión intraabdominal a través de contracciones voluntarias de los músculos abdominales y del diafragma. Estas fuerzas causan un aumento de presión intrauterina para proporcionar una fuerza de expulsión crítica en el feto. En seres humanos, dicha fuerza uterina primaria debería generar presiones de 50-60 mm Hg, con contracciones de 50-60 seg de duración y ocurrir con una frecuencia de cada 2-3 min. El diafragma y los músculos abdominales en la segunda fase deberían ser capaces de doblar la presión intrauterina en respuesta a sensaciones expulsivas.

25

[0004] Agotamiento durante el parto puede llevar al debilitamiento de dicha fuerza secundaria y/o primaria, aumentando la duración del parto y finalmente provocando distocia (dificultando el parto). Dos formas de agotamiento han sido identificadas: agotamiento uterino y materno. Agotamiento uterino es también referido como "inercia uterina secundaria", que significa que los músculos uterinos se fatigan y no producen contracciones significativas. Inercia secundaria uterina (SUI) ocurre frecuentemente con contracciones persistentes, como durante distocia fetal. Es también muy posible que ocurra durante el parto de los últimos fetos en una camada grande. Agotamiento materno se refiere a la incapacidad para aumentar suficientemente presión intrauterina por contracciones de los músculos abdominales y del diafragma. Esta incapacidad puede no solo ser afectada por el estado fisiológico de las madres, sino también por su percepción de esfuerzo y agotamiento.

35

[0005] Complicaciones de salud serias pueden surgir en la madre del agotamiento durante el parto. Estas incluyen placenta retenida, hipocalcemia, hipomagnesemia, metritis y cetosis. Esto puede provocar complicaciones de salud que requieren atención médica durante el parto (p. ej., fórceps o extracción al vacío o secciones cesáreas) o después del parto (p. ej., en el caso de hipocalcemia).

40

[0006] En el feto, reducciones serias de respiración pueden ocurrir como consecuencia de agotamiento y estudios clínicos numerosos han correlacionado una duración de parto prolongada y distocia con muchas consecuencias indeseables, incluyendo un índice mayor de mortalidad de bebés, convulsiones neonatales y hemorragia posparto, principalmente como resultado de privación de oxígeno del feto.

45

[0007] Por ejemplo, para algunos fetos el cordón umbilical se rompe antes del momento del nacimiento, por ejemplo, en el puerco se refiere a aproximadamente 20% de los fetos. Si el cordón fue cortado justo antes del nacimiento, tiene normalmente consecuencia pequeña y el neonato nace saludable. Si la madre parturienta está teniendo alguna dificultad pariendo o está agotada, los fetos se expulsan a una velocidad más lenta. Para fetos con cordones rotos, este retraso en partos es frecuentemente fatal mientras interrupciones en el flujo sanguíneo y privación de oxígeno durante periodos de hasta cinco minutos parecen ser tolerados por los fetos, pero más allá de esto, produce daño metabólico que afecta negativamente a la salud y puede finalmente causar muerte al nacer (Randall, 1971).

50

[0008] Otro factor que contribuye a reducciones de respiración del feto se refiere a contracciones uterinas que se intensifican mientras la descendencia se pare. Cada contracción ejerce presión en el cordón umbilical y puede reducir el flujo sanguíneo al feto, reduciendo así la cantidad de oxígeno que llega al feto. Especialmente si el proceso del nacimiento tiende a retardarse o interrumpirse debido a agotamiento materno, el feto no nacido puede morir de sofocación como resultado de estas contracciones y se presenta como mortinato.

60

[0009] Fetos que nacen vivos, pero que han sufrido una reducción prolongada en el flujo sanguíneo umbilical han perturbado metabolismo y respiración, incluyendo niveles elevados de CO₂ dando como resultado una reducción en el pH de la sangre. Randall (1971) mostró que lechones nacidos con un pH sanguíneo umbilical de 7,1 o inferior tuvieron

65

una baja puntuación de viabilidad. En el estudio del Randall, 18,3% de los lechones nacidos tuvieron tal bajo pH sanguíneo sugiriendo que distocia es responsable de una parte grande de mortalidad neonatal [Randall, G.C., *The relationship of arterial blood pH and pCO₂ to the viability of the newborn piglet. Can J Comp Med. 1971 Apr;35(2):141-6*].

5 [0010] Para seres humanos y mamíferos de granja grandes como caballos y ganado bovino, agotamiento típicamente produce intervención humana en el proceso de nacimiento. Por ejemplo, oxitocina, análogos de oxitocina, u
 10 estimulantes de oxitocina se inyectan para estimular contracción uterina, o el feto es extraído usando, por ejemplo, fórceps o extracción al vacío o usando un sección cesárea. En el Reino Unido, en seres humanos, 18% de los partos fue por operación de cesárea, mientras 11,1% requirió partos instrumentales (p. ej., fórceps y parto al vacío). Aunque,
 15 muy probablemente, estas soluciones son las únicas alternativas adecuadas dadas las condiciones, intervenciones mecánicas todavía pueden tener implicaciones serias para la salud de la madre y de la descendencia y estas pueden prevenirse con apoyo apropiado de la madre. Además, inyecciones de oxitocina pueden ser peligrosas en realidad cuando el útero no está debidamente dilatado antes de la administración de la intervención. La oxitocina puede producir espasmo uterino en lugar de contracciones rítmicas dando como resultado muerte fetal en el útero.

[0011] En el caso de complicaciones de animales que expulsan camadas que resultan de agotamiento materno y/o
 20 uterino son incluso más probables que ocurran, mientras que intervenciones pueden estar disponibles menos comúnmente, y en consecuencia el índice de mortalidad al nacer es mucho mayor. Por ejemplo, en el puerco, un 8% estimado de fetos nacen muertos y 12% mueren poco después de nacer. La incidencia de cerdos viables baja (nacidos débiles) y cerdos nacidos muertos (durante el parto) aumentan con orden de nacimiento y con la longitud del parto. Se ha informado de que el último cerdo nacido en una camada tiene un 50% de probabilidad de nacer muerto, mientras un índice de mortalidad perinatal de 11,8 % fue observado en camadas que parieron en menos de 6 horas, en comparación con el índice de mortalidad perinatal 21,3 % en aquellas camadas que parieron en más de 6 horas.

25 [0012] El efecto provechoso de reducción de intervalos de parto en la mortalidad al nacer en cerdas fue demostrado por Rudloff y Bostedt, quienes estudiaron el efecto del antagonista beta-adrenoceptor carazolol (Suacron) en el parto en cerdas. En su estudio, Rudloff y Bostedt mostraron que inyección intravenosa de 0,5 mg/50 kg de peso corporal de carazolol redujo el índice de partos que duran más de seis horas de 14,5 a 11,0%, dando como resultado índice de mortalidad al nacer reducido de 8,3 a 7,1%, menos necesidad de ayuda externa, uso disminuido de oxitocina y
 30 disminución de incidencia trastornos puerperales. [Rudloff PR, Bostedt H., *Effect of the beta blockader carazolol (Suacron) on parturition in sows. Tierarztl Prax. 1984; 12(4):443-449*].

[0013] Prevención o reducción de agotamiento puede proporcionar una herramienta interesante para reducción de la
 35 incidencia de morbilidad o mortalidad después y durante el parto, para reducir complicaciones de salud en la madre que resultan de parto exhaustivo, y/o para reducción de la necesidad de ayuda externa en mamíferos parturientes. La presente invención tiene como objetivo proporcionar un método de tratamiento de mamíferos parturientes como alcanzar estos objetivos.

Resumen de la invención

40 [0014] Los presentes inventores han descubierto ahora que retrasos en el parto como resultado de agotamiento materno y/o uterino se pueden reducir por administración de una cantidad eficaz de uno o más estimulantes psicomotores al mamífero parturiente antes y/o durante parto.

45 [0015] Más en particular, el método de tratamiento proporcionado por la presente invención reduce los síntomas de agotamiento en mamíferos durante el parto por administración de uno o más estimulantes psicomotores seleccionados de xantinas y/o anfetaminas inmediatamente antes y/o durante el parto, de manera que la necesidad para intervenciones posiblemente traumáticas en el proceso de nacimiento se reduce, el índice de supervivencia total de neonatos durante e inmediatamente después del proceso de nacimiento aumenta y complicaciones de salud
 50 relacionadas con el agotamiento en la madre se reducen.

[0016] Las anfetaminas actúan por medio de las mono-aminas de terminales nerviosos en el cerebro. Ni adrenalina y ni
 55 dopamina son los mediadores más importantes en esta conexión, pero liberación de 5-HT también ocurre con algunas anfetaminas. Los efectos farmacológicos principales incluyen estimulación locomotora y euforia y excitación. Además, también las anfetaminas tienen acciones simpaticomiméticas periféricas, produciendo un aumento en la presión sanguínea e inhibición de motilidad gastrointestinal.

[0017] Las xantinas son estimulantes del SNC/psicomotor. A concentraciones altas, pueden también reducir
 60 contractilidad de músculo liso bronquial, vascular y uterino, y estimular respiración, diuresis, vasodilatación de arteria coronaria y periférica, vasoconstricción cerebral y vasodilatación de músculo cardíaco. Algunos grupos han proporcionado los denominados "efectos ergogénicos" de las xantinas, posiblemente implicando efectos de modulación en el metabolismo de carbohidratos y aumentos en la contractilidad de músculo esquelético. Composiciones comprendiendo cantidades sustanciales de una xantina se han descrito en la técnica. Por ejemplo, la US 2004/0180077 describe una banda comestible preparada por secado de una composición comprendiendo agua, 7,95 % de cafeína y
 65 extracto de té verde. La banda se utiliza para promover pérdida de peso y aumento de energía. La WO 2004/073420 describe una bebida comprendiendo creatinina y una metil xantina, para usarse principalmente por atletas para

5 aumentar su rendimiento. La US 2003/0054015 describe una composición fragante con efectos de pérdida de peso para aplicación externa en la piel, la composición comprende, entre otros, cafeína y agua. La US 2004/258765 se refiere a composiciones en gel o pomada para tratamiento tópico de trastornos de la piel, que comprenden cafeína y un producto de abeja. Ninguno de los documentos de la técnica anterior nombra o se refiere a tratamiento de mamíferos parturientes para cualquier fin.

10 [0018] Las xantinas así constituyen una clase de sustancias con propiedades farmacológicas diversas. El uso de xantinas para reducir fatiga, es decir, mejorar rendimiento mental y concentración, es bien conocido. Las xantinas, especialmente teofilina, son también usadas como broncodiladores en ataques asmáticos graves mientras ambas cafeína y teofilina se utilizan para prevenir apnea en bebés prematuros. Los efectos fisiológicos de las xantinas han sido sujeto de mucha investigación y diferentes mecanismos de acción han sido demostrados estar implicados.

15 [0019] Las xantinas son antagonistas de adenosina, un compuesto que puede inhibir ambas actividad y comportamiento neuronal a través de acción postsináptica directa en neuronas y a través de acción indirecta implicando inhibición presináptica de liberación de neurotransmisor. Las xantinas pueden inhibir también fosfodiesterasas, previniendo así inactivación de AMP cíclico y/o GMP cíclico. Niveles elevados de cAMP y cGMP afectan a neurotransmisores excitadores tales como norepinefrina y dopamina. Finalmente, se ha informado de que las xantinas pueden modular la conductancia de diferentes canales iónicos tales como canales Ca^{2+} y Cl. Estos dos efectos de xantinas típicamente ocurren a concentraciones más altas que la primera.

20 [0020] Aunque se concibe generalmente que las xantinas como la cafeína pueden afectar al rendimiento en el ejercicio prolongado hay todavía mucho debate sobre los eventos fisiológicos exactos implicados. Numerosos estudios han examinado los efectos de las xantinas, especialmente de la cafeína, en eventos centrales y periféricos a lo largo de la vía motora, en el metabolismo y en el sistema cardiovascular ambos durante el ejercicio prolongado extenso y durante el ejercicio intenso breve. Por ejemplo, se ha informado de que ingestión de cafeína aumenta la contractilidad de músculo esquelético [Tarnopolsky *et al.*: *J. Appl. Physiol.* 89: 1719-1724, 2000], altera procesos musculares sensoriales y reduce sensación de fuerza (llevando a una "buena disposición" para mantener la actividad muscular cerca de máximo más tiempo [Plaskett *et al.*: *J. Appl. Physiol.* 91: 1535-1544, 2001]), aumenta concentraciones de epinefrina en plasma (aunque el impacto metabólico de este aumento sigue siendo incierto [Jackman *et al.*: *J. Appl. Physiol.* 81(4): 1658-1663, 1996]), y altera la respuesta cardiovascular a ejercicio dinámico por aumento del flujo sanguíneo regional [Daniels *et al.*: *J. Appl. Physiol.* 85: 154-159, 1998].

35 [0021] Las xantinas han demostrado inhibir contracciones uterinas *in vitro* estimuladas por oxitocina, en (entre otros) miometrio embarazado aislado [Berg *et al.*: *Am J. Obstet. Gynecol.* 156(4): 958-962, 1987], [Bird *et al.*: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157(1): 171-177, 1987], [D'Ocon MP; *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 302: 268-279, 1989], [Savineau *et al.*: *Br J Pharmacol.* 99(2): 261-266, 1990]. Por otra parte, teofilina y aminofilina han sido evaluadas y usadas clínicamente como agente tocolítico debido a su acción inhibitoria en contracciones uterinas [Lechner W.; *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1986 Nov-Dec; 190(6):261-5], [Lipschitz J.; *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131: 716-718, 1978]. Lipschitz estudió los efectos de administración de aminofilina (250 mg, más de cinco minutos) por infusión intravenosa a mujeres con contracciones inducidas por oxitocina. Concluyó que aminofilina muestra selectividad uterina pobre con una proporción cardiovascular/tocolítica desfavorable, de manera que este compuesto fue inadecuado para demorar parto prematuro.

45 [0022] A pesar del hecho de que las xantinas han sido consideradas que constituyen tocolíticos adecuados, se acaba de descubrir que estas pueden ventajosamente ser usadas para evitar y/o disminuir retraso en el parto. Sin desear estar atados a la teoría, los presentes inventores plantearon la hipótesis de que estas conclusiones inesperadas residen en el hecho de que para las xantinas, la concentración de plasma requerida para inhibición eficaz de contractilidad uterina de músculo liso es sustancialmente superior a aquellas requeridas para estimulación psicomotora de manera que los efectos tocolíticos desfavorables de las xantinas se superan por los efectos favorables en eventos centrales y periféricos a lo largo de la vía motora, en el metabolismo y/o en el sistema cardiovascular.

50 **Descripción de la figura**

[0023] La figura incluida muestra la relación entre pH sanguíneo umbilical pCO₂ y viabilidad en lechones.

55 **Descripción detallada de la invención**

[0024] Así, un primer aspecto de la presente invención se refiere a estimulantes psicomotores y composiciones con estos, para uso en un método de tratamiento y/o prevención de agotamiento uterino y/o materno en un mamífero parturiente placentario, dicho método comprendiendo administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de uno o más estimulantes psicomotores seleccionados del grupo que consiste en xantinas y anfetaminas.

60 [0025] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que las unidades después de la palabra se incluyen, pero unidades no específicamente mencionadas no se excluyen. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno del elemento esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" significa así normalmente "al menos uno".

[0026] Los términos "agotamiento uterino" e "inercia uterina secundaria", que se consideran como sinónimos y se usan de forma intercambiable aquí, se refieren al fenómeno en el que los músculos uterinos se fatigan y no producen contracciones significativas.

5 [0027] El término "agotamiento materno", como se utiliza en este caso, se refiere al fenómeno en el que la madre es incapaz de aumentar de manera significativa presión intraabdominal a través de contracciones voluntarias de los músculos abdominales y el diafragma.

10 [0028] El término "distocia materna" es también a veces usado para referirse a agotamiento uterino y/o materno. Distocia materna se define normalmente como "parto o parición difícil causados por una anomalía o problema físico en la madre" y no debe confundirse con "distocia fetal (o distocia de hombros)" que es normalmente usada para referirse a un parto difícil debido a "mala presentación fetal", que por sí misma puede causar agotamiento uterino y/o materno.

15 [0029] Como se explica en este documento anteriormente, aplicación del método reducirá la incidencia de morbilidad o mortalidad después y durante el parto, reducirá complicaciones de salud en la madre que resultan de parto exhaustivo y/o reducen la necesidad de ayuda externa en mamíferos parturientes. Así, la presente invención también abarca un estimulante psicomotor para uso en el método como se describe en este documento para reducción de la incidencia de morbilidad o mortalidad después y durante el parto, reduciendo complicaciones de salud en la madre que resultan de parto exhaustivo y/o reduciendo la necesidad de ayuda externa en mamíferos parturientes.

20 [0030] El método puede usarse ventajosamente en cualquier mamífero placentario en necesidad de tal tratamiento. Dicho mamífero puede, por ejemplo, ser seleccionado de seres humanos, primates, equinos, bovinos, ovinos, caprinos, bencinas, camélidos, caninos, felinos y suidos. En una primera forma de realización preferida, el mamífero es un humano. En otra forma de realización igualmente preferida, el mamífero no es humano, más preferiblemente el mamífero es un primate, equino, bovino, ovino, caprino, cervino, camélido, canino, felino, o suido, más preferiblemente un equino, bovino, ovino o suido. En todavía otra forma de realización preferida, el mamífero es un mamífero que lleva camadas, preferiblemente seleccionado de suido, ovino, felino, o canino.

30 [0031] El método comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o más estimulantes psicomotores seleccionados del grupo de xantinas y anfetaminas. El término "xantinas" es comúnmente usado en la técnica para referirse a derivados de xantina. Así, los términos "las xantinas" y "derivados de xantina" se consideran como sinónimos y pueden por lo tanto ser usados de forma intercambiable en este documento. Los derivados de xantina más abundantes y más usados son las metilxantinas. Así, de forma más preferida, según la invención, dichas xantinas son metilxantinas. Ejemplos adecuados de metilxantinas incluyen cafeína, teobromina, teofilina, aminofilina, enprofilina, difilina, pentoxifilina y paraxantina.

35 [0032] El término "anfetaminas", como se utiliza en este caso, se refiere a anfetamina y un grupo de compuestos con propiedades farmacológicas similares a la anfetamina. El término "anfetaminas" incluye así anfetamina, dextroanfetamina, metilfenidato, fenfluramina y metilanfetamina.

40 [0033] La presente invención también abarca sales farmacéuticamente aceptables y/o comestibles, complejos y derivados de los presentes estimulantes psicomotores, precursores de los presentes estimulantes psicomotores que se metabolizan al estimulante psicomotor después de administración al igual que metabolitos bioactivos de los presentes estimulantes psicomotores, para uso en un método tal y como se define anteriormente.

45 [0034] Sales farmacéuticamente aceptables y/o comestibles pueden incluir, por ejemplo, sales de adición ácidas no tóxicas formadas del estimulante psicomotor y un ácido inorgánico u orgánico reconocido en la técnica mientras provisión de una sal de adición ácida no tóxica farmacéuticamente aceptable de estos compuestos que son formadas, por ejemplo, hidrocloreto de teofilina e hidrocloreto de anfetamina. Ya que la solubilidad acuosa de xantinas tiende a ser baja, referencia a las xantinas en este documento también incluye derivados hidrosolubles y complejos de estos. Por ejemplo, el término teofilina incluye el compuesto hidrosoluble de aminofilina, que se forma por la combinación de teofilina con etilendiamina (2:1).

50 [0035] Ejemplos adecuados de sustancias que metabolizan a metanfetamina o anfetamina en el cuerpo incluyen anfetaminil, benzfetamina, clobenzorex, deprenil, dimetilanfetamina, etilanfetamina, famprofazona, fencamine, fenetilina, fenproporex, furfenorex, mafenorex, mesocarbo y prenilamina. Teofilina, teobromina y paraxantina que, como se menciona en este documento anteriormente, son ellas mismas estimulantes psicomotores son también metabolitos de cafeína. Así, donde en la descripción un estimulante psicomotor es mencionado, sus sales y/o precursores, y/o metabolitos bioactivos son también abarcados.

60 [0036] Según una forma de realización preferida, el presente estimulante psicomotor es una xantina, preferiblemente una metilxantina. A diferencia de las anfetaminas, las xantinas no inducen euforia, modelos de comportamiento estereotipados o un estado psicótico. Las xantinas y anfetaminas pueden pasar la barrera placentaria. Tal como se ha mencionado anteriormente, diferentes metilxantinas han sido usadas clínicamente como tocolíticos y efectos secundarios adversos, especialmente con respecto a los recién nacidos no se han informado hasta el momento. Por lo tanto, es particularmente preferido usar una o más metilxantinas según el presente método.

[0037] Por otra parte, cafeína, teofilina y paraxantina son rutinariamente usadas en bebés nacidos (prematuramente) como un medio seguro y eficaz para tratar apnea (p. ej., Gannon; *Neonatal Netw.* 19(8): 33-36, 2000). Transmisión de metilxantinas de la madre a la descendencia debería así no ser considerada un riesgo para el neonato y puede en realidad además mejorar las oportunidades de supervivencia del neonato. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, el método comprende administración de cafeína, teofilina, paraxantina o mezclas derivadas al mamífero parturiente.

[0038] Como se menciona en este documento anteriormente, las xantinas tienen una variedad de efectos farmacológicos, algunos de los cuales pueden ventajosamente contribuir a reducir retrasos en el proceso de nacimiento y algunos de los cuales puede ser descritos como tocolíticos. Se supone que vías diferentes, es decir, mecanismos moleculares diferentes, se implican en estos efectos farmacológicos diferentes, es decir, acciones antagonistas de adenosina y efectos de inhibición de nucleótido fosfodiesterasa. Según la presente invención, se prefiere particularmente usar xantinas que son antagonistas de receptores de adenosina relativamente potentes y/o inhibidores de nucleótido fosfodiesterasa relativamente débiles. Por lo tanto, según una forma de realización preferida el estimulante psicomotor es una xantina seleccionada del grupo de cafeína, teofilina, paraxantina y sus mezclas derivadas. Según una forma de realización más preferida, uno o más estimulantes psicomotores se seleccionan de cafeína, teofilina y sus mezclas derivadas.

[0039] Las potencias relativas de las metilxantinas de origen natural tales como cafeína, teofilina y paraxantina como antagonistas de receptores de adenosina e inhibidores de nucleótido fosfodiesterasa se pueden modular reemplazando los sustituyentes en las posiciones 1-, 3- y 7- de estos. Algunos de estos análogos pueden por lo tanto ser especialmente adecuados para uso en el método. Análogos de cafeína y teofilina que se conocen por ser análogos receptores de adenosina más potentes e inhibidores de fosfodiesterasa relativamente débiles incluyen, por ejemplo, 1,7-dimetil-3-propargilxantina, 3,7-dimetil-1-propargilxantina y 1,3,7-tripropargilxantina [Choi *et al.*; *Life Sci.* 43: 387-98 (1988)]. Tales análogos se abarcan también por la presente invención. Según la invención, el método comprende administrar el presente estimulante psicomotor a dicho mamífero placentario para reducir agotamiento uterino y/o materno durante parto. Como se explica en este documento anteriormente, agotamiento uterino y/o materno se vuelve particularmente relevante hacia el final de la primera fase (dilatación del cérvix) y durante la segunda fase (expulsión del feto) del proceso de nacimiento. Por lo tanto, es particularmente preferido que los niveles de plasma máximos de una o más xantinas y/o anfetaminas se alcancen durante o poco después del periodo entre transición desde la primera a la segunda fase y antes de transición de la segunda a la tercera fase. Por lo tanto, según una forma de realización preferida el método comprende administrar uno o más estimulantes psicomotores durante el intervalo empezando 12 horas antes del comienzo del parto y finalizando en el momento de nacimiento del último feto. Más preferiblemente, el método comprende administrar uno o más estimulantes psicomotores durante el intervalo entre la dilatación del cérvix y el momento de nacimiento del primer neonato.

[0040] Sin desear estar atados por esto, se supone que, debido a las propiedades farmacocinéticas específicas de las xantinas, especialmente cafeína, encontradas en cerdas embarazadas, administrar la cantidad eficaz de una o más xantinas 4-10 horas, o más preferiblemente 6-8 horas antes del comienzo del parto representarían método preferido de tratamiento óptimo más preferido como será ilustrado en los ejemplos de aquí en adelante. No obstante, como será claro al experto en la materia, este régimen óptimo preciso puede ser difícil de cumplir exactamente. Otro, regímenes sub-óptimos pueden por lo tanto ser aplicados sin apartarse del ámbito de la invención.

[0041] Según la presente invención, "una cantidad eficaz" se refiere para una cantidad que es suficiente para suscitar un efecto terapéutico provechoso. En el método, dicho efecto provechoso se refiere a cualquier efecto psicológico y/o fisiológico que lleva a reducción de retrasos o interrupciones del proceso de nacimiento. Tales efectos psicológicos y/o fisiológicos pueden, por ejemplo, implicar la capacidad de la madre para contraer voluntariamente los músculos abdominales y el diafragma, contractilidad uterina y la percepción de las madres de esfuerzo. Especialmente en los mamíferos que llevan camadas, el efecto de agotamiento se puede reconocer por el aumento de los intervalos entre nacimientos posteriores. Será reconocido por el experto en la materia que la cantidad eficaz de uno o más estimulantes usada en el presente método puede variar según factores tales como el estado fisiológico, edad y peso del sujeto, y la capacidad del compuesto activo específico para suscitar una respuesta deseada en el sujeto. Así, regímenes de dosificación se pueden determinar y ajustar por personal veterinario o médico preparado para proporcionar el efecto terapéutico óptimo. Además, una dosificación eficaz es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto activo se supera por los efectos terapéuticamente provechosos.

[0042] Según una forma de realización de la invención, donde el presente estimulante psicomotor es una anfetamina, la concentración de plasma máxima no excede 1 mM, preferiblemente esta no excede 100 μ M. Según una forma de realización particularmente preferida, la concentración de plasma varía de 0,01 μ M - 1 mM, preferiblemente de 0,1 - 100 μ M, de tal manera que la dosificación para ser administrada varía de 0,001 - 10 mg/kg por 5 horas, preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg por 5 horas, más preferiblemente de 0,05 a 0,5 mg/kg por 5 horas.

[0043] En una forma de realización particularmente preferida, el presente estimulante psicomotor es una xantina, más preferiblemente una metilxantina, y una cantidad eficaz es una cantidad que es suficiente para lograr una concentración de plasma en la que los efectos tocolíticos se superan por los efectos ventajosos que resultan de estimulación cardiovascular, contractilidad aumentada de músculo esquelético y/o estimulación de función psicomotora central y

periférica. Todavía más preferiblemente, la cantidad eficaz de una o más metilxantinas no excede una cantidad necesaria para lograr el nivel umbral de plasma para efectos fisiológicos mediados por inhibición fosfodiesterasa.

5 [0044] Por consiguiente, en una primera forma de realización preferida, donde el método comprende administración de cafeína, se prefiere que la concentración de plasma de cafeína y sus metabolitos farmacológicamente activos no exceda de 500 μM , preferiblemente esta no excede de 100 μM . Es incluso más preferido que dicha concentración de plasma varíe de 1 a 50 μM . Así, dicho método preferiblemente comprende administración de cafeína en una dosificación de 0,01-10 mg/kg de peso corporal por 12 horas, más preferiblemente de 0,05-10 mg/kg de peso corporal, de forma más preferida de 0,1-7 mg/kg de peso corporal. Dicha dosificación puede ser dada ambas como una formulación de liberación rápido/inmediata y como una formulación de liberación lento/controlada.

15 [0045] Según otra forma de realización igualmente preferida, donde el método comprende administración de paraxantina, la concentración de plasma de paraxantina y sus metabolitos farmacológicamente activos no excede de 500 μM . Es incluso más preferido que dicha concentración de plasma varíe de 1 a 50 μM . Así, dicho método preferiblemente comprende administración de paraxantina en una dosificación de 0,01-10 mg/kg de peso corporal por 12 horas, más preferiblemente de 0,05-10 mg/kg de peso corporal, de forma más preferida de 0,1-7 mg/kg de peso corporal.

20 [0046] Según todavía otra forma de realización, donde el método comprende administración de teofilina, la concentración de plasma de teofilina y sus metabolitos farmacológicamente activos no excede de 500 μM . Es incluso más preferido que dicha concentración de plasma varíe de 1 a 50 μM . Así, dicho método preferiblemente comprende administración de teofilina en una dosificación de 0,01-10 mg/kg de peso corporal por 12 horas, más preferiblemente de 0,05-10 mg/kg de peso corporal, de forma más preferida de 0,1-7 mg/kg de peso corporal.

25 [0047] Según una forma de realización particularmente preferida, el método comprende la coadministración de una o más ingredientes activos adicionales seleccionados de Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Zn^{2+} , Na^+ , fosfato, sulfato, cloruro, vitamina K, Vitamina E, ácido nicotínico, carnitina, taurina y ácido ascórbico. Según incluso una forma de realización más preferida, la presente invención comprende la coadministración de dos o más, más preferiblemente de tres o más, y de forma más preferida, de cuatro o más de dichos ingredientes activos adicionales. Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Zn^{2+} , Na^+ , fosfato, sulfato y/o cloruro son preferiblemente coadministrados en forma de sus sales, tales como NaCl , KCl , MgSO_4 , CaHPO_4 y ZnSO_4 . Se descubrió que la eficacia del presente estimulante psicomotor en reducción de retrasos en el proceso de nacimiento como resultado de agotamiento materno y/o uterino podría ser además mejorado por la coadministración de estos ingredientes adicionales.

35 [0048] Según una forma de realización particularmente preferida, el método comprende la coadministración de K^+ , Ca^{2+} y/o Mg^{2+} , de forma más preferida, el método comprende la coadministración de K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} .

[0049] Preferiblemente, los ingredientes adicionales mencionados se administran juntos con uno o más estimulantes psicomotores, todavía más preferiblemente, se administran en una única preparación.

40 [0050] Según una forma de realización particularmente preferida, el método comprende la coadministración de NaCl en una cantidad de entre 0,02-20 mg/kg, preferiblemente de 0,1-10 mg/kg de peso corporal, KCl en una cantidad de entre 0,02-20 mg/kg, preferiblemente de 0,1-10 mg/kg de peso corporal, MgSO_4 en una cantidad de 0,1-50 mg/kg, preferiblemente de 0,5-30 mg/kg de peso corporal, CaHPO_4 en una cantidad de entre 0,2-250 mg/kg, preferiblemente de 1-100 mg/kg de peso corporal, ZnSO_4 en una cantidad de 0,01-50 mg/kg, preferiblemente de 0,05-20 mg/kg de peso corporal, ácido ascórbico en una cantidad de entre 0,002-25 mg/kg, preferiblemente de 0,01-5 mg/kg de peso corporal, taurina en una cantidad de entre 0,2-100 mg/kg, preferiblemente de 1-50 mg/kg de peso corporal, carnitina en una cantidad de entre 0,01-25 mg/kg, preferiblemente de 0,05-5 mg/kg de peso corporal, ácido nicotínico en una cantidad de entre 0,002-25 mg/kg, preferiblemente de 0,01-5 mg/kg de peso corporal, vitamina E en una cantidad de entre 0,01-25 mg/kg, preferiblemente de 0,05-5 mg/kg y/o vitamina K en una cantidad de entre 0,001-5 mg/kg, preferiblemente de 0,005-1 mg/kg de peso corporal.

55 [0051] Además se encontró por los inventores que la eficacia del método puede ser incluso además mejorada si creatina se administra a la madre en los días precedentes al parto. La creatina se implica en metabolismo de fosfato de energía alta, que actúa como "tampón de energía" dentro de la célula. Así, energía generada en forma de ATP puede ser temporalmente transferida a creatina formando fosforilcreatina. Esta reserva de energía se puede utilizar en un momento de alta demanda de energía o cuando el suministro de oxígeno se reduce. La creatina así habilita actividad física intensa para persistir durante más tiempo.

60 [0052] Por lo tanto, según una forma de realización particularmente preferida, estimulantes psicomotores para uso en un método de tratamiento y/o prevención de agotamiento materno y/o uterino en un mamífero placentario parturiente se provee, dicho método comprendiendo la carga de la madre con creatina en los días precedentes al parto. Más particularmente, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de creatina en el periodo de 100 días a 1 hora antes del parto, más preferiblemente en el periodo de 50 días a 12 horas antes del parto, de forma más preferida en el periodo de 20 a 1 días antes del parto. Preferiblemente, la cantidad total de creatina administrada durante dicho intervalo varía de 0,01-100 g/kg, más preferiblemente de 0,05-50 g/kg, de forma más preferida de 0,1-10 g/kg.

[0053] Según incluso una forma de realización más preferida, el método comprende administración de creatina en un régimen de dosificación de 0,001 a 10 g/kg por 24 horas, más preferiblemente de 0,01 a 5 g/kg por 24 horas, de forma más preferida de 0,05 a 1 g/kg por 24 horas durante dicho intervalo.

5 [0054] Según la presente invención se prefiere que los presentes uno o más estimulantes psicomotores y opcionalmente uno o más ingredientes adicionales, se administren vía oral, bucal, rectal, transdérmica subcutánea, o intravenosa. De forma más preferida, uno o más estimulantes psicomotores son administrados vía oral. Así, composiciones adecuadas comprendiendo uno o más estimulantes psicomotores para uso en el presente método pueden ser un sólido, un líquido, una pasta, o un gel. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sobres y supositorios. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden también hacer de diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, fuentes de energía, o agentes desintegrantes; este puede también ser un material de encapsulación. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En comprimidos y supositorios el componente activo se mezcla con el portador con las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y el tamaño deseados. Los polvos, comprimidos y supositorios preferiblemente contienen de 0,01% a aproximadamente 70% del componente activo. Portadores adecuados son carbohidratos como lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, o una cera de bajo punto de fusión y similares.

10
15
20 [0055] Preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Agua estéril o soluciones agua-propileno glicol de los compuestos activos se pueden mencionar como ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral: preparaciones líquidas pueden también ser formuladas en la solución de polietilenglicol acuosa.

25 [0056] Soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, agentes aromatizantes, estabilizadores y agentes espesantes según se desee. Suspensiones acuosas para uso oral puede hacerse por dispersión del componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso.

30 [0057] Preferiblemente la formulación tiene la forma de una pasta o un gel, es decir, una composición acuosa espesada o gelificada, dicha composición gelificada o espesada comprendiendo como portador una mezcla de agua y un agente espesante y/o gelificante. Ejemplos adecuados de agentes espesantes y/o gelificantes incluyen sílice pirógeno, glicerina, hidrocoloides polisacáridos tales como carragenina, alginatos, pectinas, agar, celulosa y derivados químicos de la celulosa, gomas, almidones, glucano, curdlano y proteínas espesantes y/o gelificantes tales como gelatina y caseinatos. La proporción de agua y agentes espesantes usados dependerá del tipo específico de agentes espesantes usado y en la viscosidad exacta o resistencia de gel deseado. Típicamente, el portador comprenderá al menos 0,1 % en peso, preferiblemente al menos 0,5 % en peso, más preferiblemente al menos 1,0 % en peso, de forma más preferida al menos 2,5 % en peso de dicho agente espesante y/o gelificante. La cantidad de agua puede variar de 5-99,9 % en peso basado en el peso total del portador.

35
40 [0058] Según una forma de realización particularmente preferida, el ingrediente(s) activo de la presente invención es/son proporcionado(s) en un portador comprendiendo mono-, di- y/o trisacáridos. Mono-, di- y trisacáridos, además proporcionan un portador adecuado en mezcla con agua, pueden al mismo tiempo servir de fuente de energía que puede ayudar además a la eficacia del presente método. Típicamente, en el caso en el que el portador comprenda mono-, di y/o trisacáridos, se incorporan en una cantidad de al menos 1,0 % en peso, preferiblemente 2,5 % en peso, más preferiblemente 5 % en peso, basado en el peso total del portador.

45
50 [0059] El portador puede además comprender ingredientes adicionales tales como conservantes, humectantes, sustancias para mejorar el sabor o agentes de mejora de olor y textura y/o sustancias que mejoran la apariencia de la composición.

[0060] Preferiblemente los presentes componentes activos, es decir, uno o más estimulantes psicomotores, opcionalmente combinados con los ingredientes adicionales activos, al igual que la creatina (opcional), se proveen en preparaciones en la formulación de dosis unitaria. En tal formulación, el ingrediente(s) activo se provee en físicamente unidades específicas adecuadas como dosificación unitaria, cada unidad con una cantidad predeterminada de dichos ingredientes activos. Así, típicamente, una composición comprendiendo el ingrediente(s) activo se divide en las dosis unitarias con cantidades fijas y apropiadas de dicho ingrediente(s) que se empaqueta como unidades específicas. Preparaciones empaquetadas pueden contener una o más de estas cantidades específicas. Ejemplos adecuados incluyen comprimidos o supositorios en un embalaje de ampolla o líquidos, pastas, geles y polvos en viales o ampollas u otros tipos de contenedores. Basado en las dosificaciones descritas aquí anteriormente, el experto en la materia será capaz de determinar cantidades apropiadas, dependiendo del peso corporal (medio) del mamífero para el que la forma de dosificación unitaria se provee.

55
60
65 [0061] Según una forma de realización particularmente preferida, la presente composición es un nutraceutico. El término "nutraceutico" es comúnmente usado en la técnica y es normalmente definido como "un producto aislado o purificado de alimentos y generalmente vendido en formas medicinales no asociado normalmente con alimento y que demuestra tener

un beneficio fisiológico o proporciona protección contra enfermedad crónica". Cafeína, teofilina y teobromina son de origen natural y se pueden encontrar en diferentes especies de plantas. Los presentes nutracéuticos pueden, por ejemplo, comprender extractos de tales plantas.

5 [0062] Según una forma de realización particularmente preferida, la presente composición comprende extracto de té verde (*Camellia sinensis*), preferiblemente con al menos 1% de cafeína.

10 [0063] Una forma de realización particularmente preferida se refiere a una composición en forma de una pasta o un gel, dicha composición comprendiendo 0,01-70 % en peso, más preferiblemente 0,05-50 % en peso, todavía más preferiblemente 0,1-20 % en peso, del presente uno o más estimulantes psicomotores y al menos 30 % en peso, preferiblemente al menos 50 % en peso, más preferiblemente al menos 80 % en peso y de forma más preferida al menos 95 % en peso, de un portador, como se ha descrito anteriormente. Según una forma de realización más preferida, la presente composición comprende además uno o más ingredientes adicionales seleccionados de Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Zn^{2+} , Na^+ , fosfato, sulfato, cloruro, vitamina K, vitamina E, ácido nicotínico, carnitina, taurina y ácido ascórbico, tal y como se define en este documento anteriormente.

20 [0064] Preferiblemente, la composición mencionada está en forma de dosificación unitaria, como se explica en este documento anteriormente. Así, típicamente, la presente composición es una dosis unitaria que incluye al menos 10 mg de uno o más estimulantes psicomotores, preferiblemente al menos 20 mg, más preferiblemente al menos 50 mg.

25 [0065] Incluso una forma de realización más preferida de la presente invención se refiere a una composición como se ha descrito anteriormente para administración para mamíferos placentarios, preferiblemente seleccionados de primates, equinos, bovinos, ovinos, caprinos, cervinos, camélidos, suidos, felinos y caninos. Incluso más preferiblemente, la invención se refiere a una preparación nutracéutica en la formulación de dosis unitaria para administración a animales grandes propensos a distocia tales como equinos, bovinos, ovinos y suidos, de manera que una dosis unitaria comprende uno o más estimulantes psicomotores en una cantidad de al menos 100-2000 mg, preferiblemente de 200-1500 mg, de forma más preferida de 500-1000 mg.

30 [0066] La invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

35 [0067] Una composición nutracéutica según la presente invención fue preparada en forma de una pasta para administración oral, usando extracto de té verde. El nutracéutico fue proporcionado en forma de dosificación unitaria adecuada para uso en el puerco con un peso corporal medio de alrededor de 250 a 400 kg. Así, cada dosis unitaria comprende 4,0 g de extracto de té verde, comprendiendo 10 % en peso de cafeína, este extracto es uniformemente mezclado con 41 g de una composición que contiene portador, basado en el peso total del portador, 57 % en peso de agua, 28 % en peso de glicerina, 5 % en peso de jarabe de glucosa y 10 % en peso de sorbitol. MgSO_4 , CaHPO_4 , KCl y NaCl fueron también incorporados en la composición conforme a la invención. Las dosis unitarias obtenidas fueron empaquetadas en contenedores separados y pueden ser usadas idóneamente según la invención. La dosis unitarias pueden ser a la vez administradas de una vez o en diferentes porciones durante el proceso del parto.

45 [0068] Otra composición nutracéutica conforme a la invención fue preparada de la misma manera, excepto que 1,8 g de un 50 % de extracto de cafeína de té verde fue usado en vez de 4,0 g del extracto con 10 % en peso de cafeína, de manera que cada dosis unitaria comprendió aproximadamente 900 mg de cafeína en vez de 400 mg.

Ejemplo 2

50 [0069] En la producción de puercos comercial, típicamente 8% de los fetos nacen muertos y 12% de los lechones recién nacidos mueren antes del destete (SIVA, 2005). Privación de oxígeno durante el proceso de nacimiento es un factor causal importante para ambos mortalidad al nacer y mortalidad neonatal. Un indicador para privación de oxígeno es pH umbilical (sangre). Este pH es típicamente 7,4, pero sobre privación de oxígeno CO_2 se acumula en la sangre y tejidos dando como resultado una caída del pH. Si esta caída es suficientemente grave, supondrá la muerte del feto. Una caída moderada de pH puede no ser letal, pero puede infligir daño metabólico suficiente, de manera que esto afecta a la salud y al estado físico del recién nacido y así sus oportunidades de supervivencia. Mediciones de pH umbilical (sangre) confirmaron que este pH baja mientras la longitud del parto aumenta. Trabajo previo por Randall (1971) demostró una buena correlación entre pH umbilical y viabilidad de lechones (Figura 1).

60 [0070] Temperatura de radiación infrarroja es otro indicador de salud metabólica de un mamífero. Una correlación fuerte entre temperatura infrarroja y oportunidades de supervivencia para cerdos recién nacidos se ha mostrado. Esta temperatura infrarroja se obtuvo por recolección de lechones al nacimiento, secándolos inmediatamente, y midiendo temperatura infrarroja. En un primer experimento, 7 cerdas recibieron un supositorio comprendiendo cafeína (1-2 mg/kg BW, o 400-600 mg) después del nacimiento del primer lechón en una camada. Los índices de salud de lechón como se describe aquí anteriormente fueron comparados a los de un grupo de control de 6 cerdas. Se descubrió que debido a

administración de cafeína al lechón de cerca, pH umbilical (sangre) aumentó con $0,044 \pm 0,020$ unidades, ($P=0,03$) y temperatura de radiación aumentó con $0,60 \pm 0,29^\circ\text{C}$ ($P=0,04$).

[0071] Intervalo de nacimiento entre lechones posteriores aumentó significativamente por 9 minutos para cada hora en el parto ($P<0,01$) en cerdas de control, mientras no fue afectado por el tiempo de comienzo del parto en cerdas que recibieron cafeína (aumento numérico de 3,6 minutos por cada hora en parto, $P=0,11$).

[0072] Esta prueba así muestra que cafeína mejoró los índices de salud de lechón que mostró previamente estar directamente correlacionado con supervivencia de lechón.

Ejemplo 3

[0073] En un segundo experimento, 19 cerdas recibieron 400 mg de cafeína comprendidos en una pasta para ingestión oral, conforme a la invención, después del nacimiento del primer lechón mientras 19 cerdas sirvieron como controles no tratados.

[0074] Se mostró que la administración de cafeína dio como resultado un intervalo de tiempo acortado entre el nacimiento del primero y el 10º lechón en cada camada, disminuyendo de una media de 159 minutos para los controles a 110 minutos para los animales tratados. Las distribuciones en este parámetro de tiempo fueron significativamente diferentes entre estos dos grupos de animales, con los controles mostrando una distribución sesgada y curtosis fuerte. Prácticamente, algunos animales no tratados dieron a luz su camada convenientemente y con pocos problemas, pero había un número sustancial de madres para quienes el parto se volvió un proceso largo. En los animales tratados, una distribución mucho más cerca a normal y con una media inferior se observó sugiriendo que en parto promedio procedió mucho más rápido pero había también menos cerdas con partos excesivamente largos.

Ejemplo 4

[0075] Composiciones según la invención, que comprendían extracto de té verde o cafeína pura que fueron añadidos como tal, en cantidades suficientes para proporcionar bien 470 o 940 mg de cafeína fueron administrados a 16 cerdas embarazadas (mitad de la gestación). Muestras de sangre fueron recogidas antes de administración y a múltiples puntos de tiempo después de administración a través de un catéter de vena de la oreja, de manera que la absorción de cafeína en la sangre (suero) podría ser modelada. Además del nivel de cafeína, los niveles de sus principales metabolitos paraxantina, teofilina y teobromina fueron determinados.

[0076] Antes de la administración de las composiciones del tratamiento, los animales tuvieron niveles muy bajos de las diferentes metilxantinas en su sangre. Valores medios fueron 0,04 mg/L para cafeína y teobromina y 0,01 mg/L para teofilina. Estos datos sugieren que alimento de puerco convencional contiene cantidades mínimas de metilxantinas.

[0077] Después de administración de las composiciones del tratamiento, una distribución de dos compartimentos de cafeína fue observada: el primer compartimento mostró una absorción muy rápida y pérdida con el tiempo, que se supone que representa la absorción de cafeína de los intestinos en la sangre después de lo cual esto equilibra más lentamente con el resto del cuerpo. Esta agrupación no era modelada. El segundo compartimento mostró una absorción mucho más lenta y deterioro en el tiempo.

[0078] Para el segundo compartimento, concentraciones de sangre de valor máximo fueron observadas 8 horas después de administración. Estas fueron casi $5 \mu\text{M}$ para cafeína y $3 \mu\text{M}$ para té verde cuando 940 mg de cafeína fue administrada (y la mitad para la dosis de 470 mg), sugiriendo que la biodisponibilidad difirió entre composiciones basadas en té verde y en cafeína pura. Basado en la suposición de que la cafeína se distribuyó a sí misma en 60% de la masa corporal de los animales, biodisponibilidad fue estimada a 44% para cafeína y 28% para té verde, la biodisponibilidad para té verde fue igual a aproximadamente el 60% de esto de cafeína.

[0079] Se encontró además que vida media de plasma media de la cafeína fue más larga que la que se había previsto previamente. Vida media de plasma media de cafeína fue estadísticamente la misma para todos los productos a aproximadamente 22 h, que es significativamente más largo que lo informado en la literatura para cerdas no embarazadas. Diferencias en el claro de cafeína bajo influencia hormonal en otras especies de mamífero, por ejemplo, durante el ciclo menstrual, durante embarazo o durante tratamiento hormonal tal como tratamiento anticonceptivo o terapias de sustitución hormonal, han sido proporcionadas previamente. El aumento observado en la vida media de plasma puede, por lo tanto, sin desear estar atados por esta teoría, ser bien atribuible a efectos hormonales.

[0080] Presumiendo que la expulsión de los fetos es el periodo durante el que agotamiento de las cerdas parturientas representa el mayor riesgo, y que la cafeína tiene su mayor efecto durante este proceso, se concluyó que el momento óptimo de administración de la composición del tratamiento es aproximadamente 6 a 8 horas antes el comienzo del parto.

Ejemplo 5

5 [0081] La composición según la presente invención fue además evaluada en la estación de investigación de Provimi en Velddriel, Países Bajos, en tres grupos de parto. En las instalaciones de Velddriel, los partos no se atienden por personal (veterinario) y el parto es así no administrado activamente. Índices de mortalidad al nacer y de mortalidad están así en línea con prácticas comerciales.

10 [0082] Cerdas fueron asignadas a tratamiento basado en paridad. En general, 27 cerdas sirvieron como controles y 29 fueron tratadas conforme a la presente invención cuando se esperaba que parieran en las siguientes 8 horas. A cerdas tratadas se les administró 900 mg de cafeína comprendida en una pasta para ingestión oral, conforme a la invención.

15 [0083] Cerdas de control tuvieron 0,89 mortinatos por camada y 1,15 lechones por camada murieron (sin causa identificable) o se les aplicó la eutanasia por ser débiles poco después del parto. En cambio, en los lechones del grupo tratado, 0,31 por camada nacieron muertos y 0,48 lechones por camada murieron o se les aplicó la eutanasia por ser débiles después del parto.

20 [0084] Para valorar si cafeína fue transferida de la madre a los lechones, muestras de sangre fueron recogidas de diferentes lechones en el momento el nacimiento y muestras de colostro se tomaron. Análisis de estas muestras mostraron que la cafeína se transfiere al lechón en el útero y también vía el colostro. Las concentraciones encontradas fueron dependientes en el tiempo en relación a dosificación de la composición del tratamiento. Para lechones al nacer, fueron aproximadamente 1/4 la concentración la concentración en la madre en ese punto de tiempo, y en la leche fueron aproximadamente 1/6 la concentración en la madre en ese punto de tiempo. Valores observados estuvieron en el intervalo de 0,1 a 1,5 mg/L.

Ejemplo 6

25 [0085] La composición según la presente invención fue además evaluada en una granja bien administrada en Bieganow, Polonia. En esta instalación, los partos se atienden por personal (veterinario) y el parto es administrado activamente. Como resultado, índices de mortalidad al nacer son extremadamente bajos (0,33 de lechones por camada o 3% de los lechones).

30 [0086] En esta granja, 89 cerdas comprendiendo un grupo de parto estuvieron disponibles para la prueba. Estas cerdas fueron asignadas para recibir bien 900 mg de pasta con cafeína conforme a la invención o ningún tratamiento, basado en paridad, condición del cuerpo y rendimiento histórico. La composición del tratamiento fue administrada por vía oral a cerdas seleccionadas cuando se preveía que parieran en las siguientes 8 horas.

35 [0087] Posiblemente como resultado de esta gestión activa, ninguna diferencia estadísticamente significativa en mortinatos se vio entre los dos grupos de tratamiento. No obstante, hubo un índice de asistencia más alta (26%) en el grupo de control que en el grupo tratado (18%). En el grupo de control, siete cerdas requirieron cuidado médico postparto (una de las cuales murió) mientras ninguna cerda requirió asistencia médica en el grupo de control. El grupo tratado se observó que consumía mas comida después del parto. Esto es probablemente el resultado del proceso de parto menos agotador. Este aumento fue del 14% en el primer día postparto y del 10% para los primeros cinco días postparto. En el destete, lechones de cerdas tratadas fueron 9% más pesados que controles, muy probablemente como resultado de esto aumentó el consumo de comida en comparación con el grupo de control.

45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un estimulante psicomotor seleccionado del grupo consistente en xantinas y anfetaminas en la producción de una composición para uso en un método de tratamiento o prevención de agotamiento uterino y/o materno en un mamífero parturiente.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, donde el estimulante psicomotor se selecciona de cafeína, teobromina, teofilina, paraxantina, aminofilina, enprofilina, anfetamina, metilfenidato, fenfluramina, metilamfetamina y mezclas derivadas, preferiblemente cafeína, teofilina, paraxantina y sus mezclas derivadas.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde el estimulante psicomotor se selecciona de cafeína, teofilina y sus mezclas derivadas.
- 20 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el método comprende la administración de dicho estimulante psicomotor a dicho mamífero durante el intervalo que empieza 12 horas antes del comienzo del parto y finaliza en el momento del nacimiento del último feto.
- 25 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de creatina en el periodo de 100 días a 1 hora antes del parto.
- 30 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el método comprende administración oral, bucal, rectal, transdérmica, subcutánea, o intravenosa de la composición, preferiblemente administración oral.
- 35 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el mamífero es un humano.
- 40 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el mamífero es una primate, equino, bovino, ovino, caprino, cervino, camélido, felino, canino, o suido.
- 45 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el mamífero es un mamífero no humano, preferiblemente un mamífero que lleva camada tal como un suido, ovino, felino, o canino.
- 50 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el método comprende la coadministración de uno o más ingredientes adicionales seleccionados de Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Zn^{2+} , Na^+ , fosfato, sulfato, cloruro, vitamina K, vitamina E, ácido nicotínico, carnitina, taurina y ácido ascórbico.
11. Composición comprendiendo un estimulante psicomotor seleccionado del grupo consistente en xantinas y anfetaminas para uso en un método de tratamiento o prevención de agotamiento uterino y/o materno en un mamífero parturiente.
12. Composición para uso según la reivindicación 11, donde el estimulante psicomotor se selecciona de cafeína, teofilina y sus mezclas derivadas.
13. Composición en forma de una pasta o un gel, comprendiendo:
- 0,1-20 % en peso de uno o más estimulantes psicomotores seleccionados de xantinas y anfetaminas;
 - uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Zn^{2+} , Na^+ , fosfato, sulfato, cloruro, vitamina K, vitamina E, ácido nicotínico, carnitina, taurina y ácido ascórbico; y
 - al menos 30 % en peso de un portador comprendiendo una mezcla de agua, un agente espesante y/o gelificante y un mono-, di- y/o trisacárido.
14. Composición según la reivindicación 13, donde el estimulante psicomotor se selecciona de cafeína, teofilina y sus mezclas derivadas.

