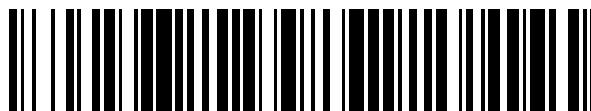


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 038**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2005 E 05707421 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **15.11.2006 EP 1720554**

54 Título: **Uso de meloxicam para el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos**

30 Prioridad:

23.02.2004 EP 04004054

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

16.01.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**LANG, INGO ULRICH y
PAPATSAS, IOANNIS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 394 038 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 meloxicam para el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO TÉCNICO

10 La invención se refiere al uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos provocadas por un virus.

2. INFORMACIÓN ANTECEDENTE

15 La enfermedad respiratoria en el cerdo pertenece a los problemas sanitarios más importantes en la producción de porcinos. La enfermedad respiratoria porcina es causada principalmente por agentes infecciosos, pero los factores ambientales tienen una fuerte influencia. Los patógenos relevantes incluyen micoplasmas, bacterias y virus (p. ej., Christensen, G., Sorensen, V., & Mousing, J. (1999). Diseases of the respiratory system. En *Diseases of swine*, eds. Straw, B. E., D'Allaire, S., Mengeling, W. L., & Taylor, D. J., pp. 913-940. Iowa State University Press, Ames, Iowa).

20 Las medidas más importantes para el control de la enfermedad respiratoria porcina son mejorar el manejo de la manada y las condiciones de alojamiento e introducir un programa de vacunación. No obstante, si los cerdos han contraído la enfermedad respiratoria, deberán ser tratados.

La terapia actual de la enfermedad respiratoria porcina incluye el tratamiento con antibióticos. Se describe el uso exitoso de diversos tipos de antibióticos, incluyendo las β -lactamas, quinolonas y tetraciclinas (p. ej., Lang, I., Rose, M., Thomas, E., & Zschiesche, E. (2002). A field study of cefquinome for the treatment of pigs with respiratory disease. *Revue Med Vet* **8-9**, 575-580).

Se sabe que la Ciclooxygenasa 2 (COX-2) cumple una función importante en la patofisiología de la pleuroneumonía porcina causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Los macrófagos alveolares porcinos aislados aumentan su actividad de COX-2 tras la exposición a *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Cho, W. S. & Chae, C. (2003b). "In vitro effects of *Actinobacillus pleuropneumoniae* on inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in porcine alveolar macrophages". *Am.J Vet Res.* **64**, 1514-1518). Asimismo, la hibridación in situ (Cho, W. S. & Chae, C. (2003a). "Expression of cyclooxygenase-2 in swine naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*." *Vet Pathol.* **40**, 25-31) y la inmunohistoquímica (Cho, W. S. & Chae, C. (2002). "Immunohistochemical detection of cyclooxygenase-2 in lungs of pigs naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*." *J Comp Pathol.* **127**, 274-279) demostraron un aumento en la expresión de COX-2 en los pulmones de cerdos naturalmente infectados con *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Además, se sabe que el ácido acetilsalicílico (aspirina) se puede utilizar para el tratamiento de cerdos con enfermedades respiratorias. No obstante, existe poca información sobre estudios clínicos controlados. Para un análisis, véase Laval, A. (1992). Utilisation des anti-inflammatoires chez le porc. *Rec Méd Vét* **168** (8/9), 733-744. El ketoprofeno y, en un grado menor, la flunixin, disminuyeron la fiebre inducida por infección experimental con *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Swinkels, J. M., Pijpers, A., Vernooij, J. C., Van Nes, A., & Verheijden, J. H. (1994). Effects of ketoprofen and flunixin in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Vet Pharmacol Ther* **17**, 299-303). No obstante, no se observaron efectos sobre las lesiones pulmonares. El ketoprofeno fue también probado en un estudio de campo clínico controlado, ciego (De Jong, M. F., Sampimon, O., Arnaud, J. P., Theunissen, G., Groenland, G., & Werf, P. J. A clinical study with a non steroid antiinflammatory drug. *14*, 659. 1996. IPVS). En este estudio, el ketoprofeno no tuvo ningún efecto sobre el puntaje clínico, la tasa de recidiva o de cura.

50 La indometacina alivió la insuficiencia cardíaca inducida por endotoxina experimental en cerdos (Olson, N. C., Brown, T. T., Anderson, J. R., & Anderson, D. L. (1985). Dexamethasone and indomethacin modify endotoxin-induced respiratory failure in pigs. *J.Appl.Physiol.* **58**, 274-284).

El meloxicam es un compuesto antiinflamatorio no esteroideo que pertenece a la clase oxicam y ejerce una potente actividad antiinflamatoria, antiexudativa y antipirética. La eficacia del meloxicam como terapia complementaria en el tratamiento de infecciones respiratorias en ganado ha sido ampliamente comprobada. Recientemente, el meloxicam fue aprobado para el tratamiento de MMA (Hirsch, A. et al. (2003). *J Vet Pharmacol Therap* **26**, 355-360) y trastornos locomotores en cerdos (Friton, G. et al. (2003) *Berl Münch Tierärztl Wschr* **116**: 421-426).

60 Un artículo de reseña (Lees, P. (1991). The pharmacokinetics of drugs used in the treatment of respiratory diseases in cattle and pigs. 67-74. Hatfield, U.K. Proc. Royal Vet. Coll.) se concentra en la farmacocinética utilizada en el tratamiento de la enfermedad respiratoria en ganado y cerdos. La publicación explica que para fármacos antiinflamatorios no esteroideos prácticamente se carece de datos en cerdos y únicamente menciona datos para ganado que incluyen meloxicam.

El uso de meloxicam junto con antibióticos en la enfermedad respiratoria bovina está bien establecido y registrado en la (Schmidt, H., Philipp, H., Salomon, E., & Okkinga, K. (2000). Effekte der zusätzlichen Gabe von Metacam (Meloxicam) auf den Krankheitsverlauf bei Rindern mit Atemwegserkrankungen. *Der praktische Tierarzt* **81**, 240-244) Unión Europea. Sin embargo, a la fecha no hay información públicamente disponible sobre el uso de meloxicam en cerdos con enfermedad respiratoria.

Ya que la farmacocinética en cerdos y ganado difiere sustancialmente para meloxicam (el tiempo medio en plasma en ganado es de 26 horas mientras que en cerdos es de 2,5 horas), no hay expectativa de que el uso exitoso de meloxicam en ganado pueda ser beneficio en cerdos.

A su vez, los agentes causales de la enfermedad respiratoria bovina y porcina difieren sustancialmente.

El problema que subyace a la presente invención es proveer una medicación para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos, uno de los problemas sanitarios más importantes en la producción de porcinos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha descubierto que el meloxicam se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos provocadas por virus.

Por consiguiente, la invención se refiere al uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos provocadas por virus.

La patente describe, además, una preparación veterinaria que contiene meloxicam, como también por lo menos un antibiótico seleccionado entre el grupo que consiste en β -lactamas, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles y macrólidos.

Otro aspecto de la descripción es un sistema de dos componentes listo para usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos, en el que

- (a) un componente contiene meloxicam y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
- (b) el otro componente contiene por lo menos un antibiótico seleccionado entre el grupo que consiste en β -lactamas, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles y macrólidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Todavía otro aspecto de la descripción es un artículo de fabricación que comprende dentro material de envasado, que es una composición que consiste en meloxicam y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y una etiqueta que indica que dicha composición se puede utilizar para tratar o prevenir enfermedades respiratorias en cerdos provocadas por virus.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

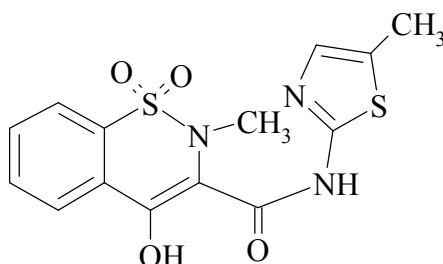
La Fig. 1 muestra la incidencia de fiebre (temperatura rectal $\geq 40,56$ °C) en porcentaje tras el primer tratamiento en un grupo de cerdos tratados con oxitetraciclina y meloxicam ($\blacklozenge$), en un grupo de cerdos tratados con oxitetraciclina sola ($\circ$), y en el control no tratado (Δ).

La Fig. 2 muestra la eficacia del meloxicam en agua potable, reduciendo lesiones causadas por la infección del Virus de la Gripe Porcina (Swine Influenza Virus o SIV) experimental en los días 7 y 14 del estudio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Preferentemente, la invención se refiere al uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica en una forma adecuada para administración sistémica u oral para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos provocadas por virus.

Meloxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido) de fórmula



es una sustancia activa que pertenece al grupo de los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos). El meloxicam y su sal de sodio y meglumina (sal de N-metil-D-glucamina) se describen en la publicación internacional EP-A-0 002 482.

5 El meloxicam se puede utilizar de acuerdo con la invención en la forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable. Por sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables se entiende, de acuerdo con la invención, la sal de meglumina, sodio, potasio o amonio, preferentemente la sal de meloxicam meglumina.

10 En otra realización preferida, la composición farmacéutica se administra correspondiente a una dosis diaria de meloxicam comprendida entre 0,01 mg/kg y 5,0 mg/kg, preferentemente entre 0,1 mg/kg y 3,5 mg/kg, en particular entre 0,2 y 2,0 mg/kg.

15 La composición farmacéutica se administra preferentemente en una forma adecuada para inyección, en particular para inyección intramuscular, o en la forma de gránulos hidrosolubles para administración vía agua potable o como aderezo en la alimentación.

Una formulación para inyección adecuada se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 25 de la publicación internacional EP-A-0 002 482, que se incorpora a la presente por referencia.

20 Además, dichas disoluciones para inyección pueden además contener excipientes seleccionados entre ácido cítrico, lecitina, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido fosfórico y EDTA o sus sales, tal como se describe en los Ejemplos 1 a 5 de la solicitud de patente internacional WO 01/97813.

25 Asimismo, una disolución para inyección de meloxicam para inyecciones sin aguja se describe en la solicitud de patente internacional WO 03/049733.

Gránulos hidrosolubles adecuados para administración vía agua potable o como aderezo en la alimentación se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional PCT/EP03/11802.

30 En una realización preferida de la invención, los gránulos de meloxicam contienen un aglutinante que se puede seleccionar entre hidroxipropil-metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, almidón y polietilenglicoléter, preferentemente hidroxipropil-metilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicoléter, más preferentemente hidroxipropil-metilcelulosa y polivinilpirrolidona.

35 En otra realización preferida de la invención, los gránulos de meloxicam contienen un edulcorante, que se puede seleccionar entre sacarina sódica, aspartamo y Sunett®, preferentemente sacarina o aspartamo.

40 Se prefieren particularmente de acuerdo con la invención los gránulos de meloxicam que contienen un agente saborizante que se puede seleccionar entre vainilla, saborizante de miel, saborizante de manzana y *contramarum*, preferentemente saborizante de miel y saborizante de manzana.

También se prefieren particularmente los gránulos de meloxicam en los que el vehículo se selecciona entre lactosa, glucosa, manitol, xilitol, sacarosa y sorbitol, preferentemente glucosa, lactosa o sorbitol, más preferentemente glucosa o lactosa, más preferentemente glucosa.

Los más preferidos son los siguientes gránulos de meloxicam:

Ejemplo A

50 0,6% gránulos de meloxicam

Receta:

	g/100 g
Meloxicam	0,6
Meglumina	0,42
55 Hidroxipropilmetilcelulosa	3,00

	Povidona	2,00
	Glucosa monohidratada	93,98

	Ejemplo B	
5	<u>1,2% gránulos de meloxicam</u>	
	Meloxicam	1,2
	Meglumina	0,84
	Hidroxipropilmetilcelulosa	3,00
	Colidona 25	2,0
10	Glucosa monohidratada	92,96

	Ejemplo C	
	<u>0,6% gránulos de meloxicam</u>	
	Meloxicam	0,6
15	Meglumina	0,42
	Pharmacoat 606	4,0
	Macrogol 6000	1,0
	Acesulfamo K	0,3
20	Lactosa	93,68

	Ejemplo D	
	<u>0,6% gránulos de meloxicam</u>	
	Meloxicam	0,6
	Meglumina	0,42
25	Pharmacoat 606	4,75
	Macrogol 6000	0,25
	Acesulfamo K	0,3
	Saborizante líquido de vainilla	0,05
30	Lactosa	93,63

Se prefieren particularmente los gránulos de meloxicam en los que el contenido de meloxicam está comprendido entre 0,05% y 4%, preferentemente entre 0,1 y 2%, preferentemente entre 0,3% y 1,8%, más preferentemente entre 0,4% y 1,5%, más preferentemente 1,2%. Se prefieren también particularmente los gránulos de meloxicam que contienen meglumina y meloxicam en una relación molar de aproximadamente 9:8 a 12:8, preferentemente 10:8.

El meloxicam se puede utilizar para tratar o prevenir enfermedades respiratorias en cualquier raza de porcinos. Preferentemente, los cerdos seleccionados entre las razas porcinas American Landrace, American Yorkshire, Angeln Saddleback, Arapawa Island, Ba Xuyen, Bantu, Bazna, Beijing Black , Belarus Black Pied , Belgian Landrace, Bentheim Black Pied, Berkshire, Black Slavonian, British Landrace, British Lop, Bulgarian White, Cantonese, Chester White, Czech Improved White, Danish Landrace, Dermantsi Pied, Duroc, Dutch Landrace, Fengjing, Finnish Landrace, French Landrace, German Landrace, Gloucestershire Old Spots, Guinea Hog, Hampshire, Hereford, Hezuo, Iberian, Italian Landrace, Jinhua, Kele, Krskopolje, Kunekune, Lacombe , Large Black, Large Black-white, Large White, Lithuanian Native, Mangalitsa, Meishan, Middle White, Minzhu , Mong Cai , Mukota, Mora Romagnola, Moura, Mulefoot, Neijiang, Ningxiang, Norwegian Landrace, Ossabaw Island, Oxford Sandy and Black, Philippine Native , Pietrain, Poland China, Red Wattle, Saddleback, Spots, Swabian-Hall, Swedish Landrace, Tamworth, Thuoc Nhieu, Tibetan, Turopolje, Vietnamese Potbelly, Welsh y Wuzhishan, en particular American Landrace, Belgian Landrace, British Landrace, Danish Landrace, Dutch Landrace Finnish Landrace, French Landrace, German Landrace, Italian Landrace y Pietrain se pueden tratar con meloxicam de acuerdo con la presente invención.

El medicamento de acuerdo con esta invención se utiliza para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos provocadas por virus, en particular Virus de la Gripe Porcina, Virus de *Aujetzky*, Virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino, Circovirus Porcino y Coronavirus Respiratorio Porcino.

El medicamento de acuerdo con la descripción se puede utilizar para la prevención o el tratamiento del Complejo Respiratorio Porcino en cerdos en crecimiento o engorde; o para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos causadas por micoplasmas, en particular *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*, para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos causadas por bacterias, en particular *Actinobacillus* spp., en particular *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus* spp y *Staphylococcus* spp.

Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar el uso de meloxicam. Se pretende que sean sólo procedimientos posibles descritos como ejemplo.

Ejemplo 1 (no abarcado por las reivindicaciones)

Eficacia de meloxicam en cerdos con infección *Actinobacillus pleuropneumoniae* experimental

5 El estudio fue un estudio exploratorio, controlado, aleatorizado y ciego bajo condiciones experimentales con un diseño de grupo paralelo.

10 Se expusieron cerdos híbridos de aproximadamente 10 semanas de vida a una única inoculación intranasal de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Al día siguiente, los cerdos fueron incluidos en el estudio y se trataron si cumplían con los siguientes criterios de inclusión: temperatura rectal $\geq 40^\circ\text{C}$ y síntomas clínicos de enfermedad respiratoria infecciosa aguda o subaguda.

15 Se incluyeron veinticuatro cerdos (12 machos castrados y 12 hembras) y se asignaron aleatoriamente a tres grupos de tratamiento con 8 cerdos por grupo. Los grupos de tratamiento fueron:

Grupo	Tratamiento
1	Sin tratar
2	Oxitetraciclina
3	Oxitetraciclina y meloxicam

20 Se administró meloxicam como disolución al 0,5%, a 0,5 mg/Kg diarios durante tres días consecutivos, oxitetraciclina como disolución de acción prolongada al 20%(Oxytet® 200) a 20 mg/Kg como única inyección.

Los criterios relevantes para la evaluación de eficacia fueron la incidencia de fiebre, parámetros clínicos de enfermedad respiratoria, muertes y lesiones pulmonares en la autopsia 10 días después del primer tratamiento o después de la muerte espontánea. Se calculó el porcentaje de tejido pulmonar afectado por lóbulo y se promedió para el pulmón total.

25 La inoculación con *Actinobacillus pleuropneumoniae* condujo a pleuroneumonía grave dentro de las 12 horas.

La incidencia de fiebre (temperatura rectal $\geq 40,56^\circ\text{C}$) tras el primer tratamiento fue menor en el grupo 3 (♦) que en los grupos 1 (Δ) y 2 (o) (cp. Fig. 1).

30 La mejor respuesta al tratamiento en los parámetros clínicos se observó en el grupo 3. La cantidad de cerdos que murieron durante los tres días posteriores al primer tratamiento se exhibe a continuación.

Grupo (n=8 por grupo)	Muertes
1	7
2	1
3	0

35 La media del grado de lesiones pulmonares fue menos grave en el grupo 3 que en otros grupos (véase a continuación).

Grupo	Lesiones pulmonares (%)
1	60
2	35
3	14

40 El meloxicam, además del tratamiento con antibiótico, redujo eficazmente la fiebre, los síntomas clínicos de enfermedad respiratoria, las muertes y el grado de lesiones pulmonares en cerdos con infección experimental de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Ejemplo 2

45 **Eficacia del meloxicam en agua potable en infección del Virus de la Gripe Porcina experimental**

El objetivo de este estudio fue probar la eficacia de los gránulos de meloxicam disueltos en agua potable en cerdos experimentalmente infectados con el Virus de la Gripe Porcina (SIV).

50 El estudio fue un estudio de laboratorio abierto, aleatorizado con control negativo que se llevó a cabo en un sitio de acuerdo con las Prácticas Clínicas Adecuadas (Good Clinical Practice o GCP).

Se ofreció a los cerdos gránulos de meloxicam que contenían 6 mg de meloxicam por gramo en los grupos de tratamiento (A+B) vía agua potable en una concentración de 1 g gránulos por litro de agua potable a voluntad durante 7 días consecutivos. Esto produjo una ingesta real de meloxicam de 0,8 mg por kg de peso corporal por día. Los cerdos del grupo de control (C) recibieron agua potable municipal a voluntad.

Se infectaron 30 cerdos con SIV en el día 0 del estudio. Se asignaron 10 cerdos a cada uno de los tres grupos A, B y C. El tratamiento (grupos A y B) comenzó después de la inoculación con SIV ese mismo día.

Los animales del estudio fueron examinados clínicamente a diario en los días 0–7 y 14 del estudio. Se pesaron en los días 7 y 14 del estudio. A todos los animales del grupo A y a 5 animales del grupo C se les practicó eutanasia y autopsia en el día 7 del estudio, el resto de los animales del estudio del grupo B y los 5 animales del estudio del grupo C en el día 14 del estudio.

El principal hallazgo de este estudio es que los gránulos de meloxicam administrados continuamente en agua potable en una dosis diaria aproximada de 0,8 mg/kg de peso corporal alivian significativamente el desarrollo de lesiones pulmonares por infección experimental con SIV durante la primera semana siguiente a la inoculación. La Fig. 2 muestra la cantidad de lesiones pulmonares por lóbulo pulmonar en los días 7 y 14 del estudio.

En el día 7 del estudio, el porcentaje de tejido pulmonar afectado con lesiones relacionadas con el SIV (mediana) fue de 8,9% en el grupo A de meloxicam y 23,8% en el grupo de control (5 animales del grupo C del estudio).

Además, los cerdos tratados con meloxicam alcanzaron aumentos de peso significativamente mayores durante las dos semanas posteriores a la infección que los controles no tratados. La media de aumento de peso diario en los días del estudio 0–7 fue de 557 g en el grupo A de meloxicam y 257 g en el control (5 animales del grupo C del estudio). En el día 0–14 del estudio, la media de aumento de peso diario fue de 629 g en el grupo B de meloxicam y 486 g en el control (5 animales del grupo C del estudio).

El área bajo la curva del puntaje de índice clínico (Clinical Index Score o CIS), una suma de los parámetros clínicos relevantes, en comparación con los días del estudio 0–7 fue significativamente más pequeña en los grupos A y B que en el grupo C.

Por lo tanto, el tratamiento oral con gránulos de meloxicam en una dosis de 0,8 mg de meloxicam por kg de peso corporal por día durante 7 días consecutivos fue un tratamiento eficaz para la infección del SIV.

Ejemplo 3 (no abarcado por las reivindicaciones)

Ensayo de campo en relación con el efecto de meloxicam en el Complejo Respiratorio Porcino (PRDC) en cerdos en crecimiento/engorde

Materiales y Métodos:

Se seleccionó una granja de mediana escala (560 cerdos), con antecedentes previos de episodios de PRDC recurrentes. Se llevó a cabo un estudio aleatorizado doble ciego con la selección de 162 animales en crecimiento con una edad promedio de 90 días al inicio de los signos clínicos de PRDC. Los animales se asignaron aleatoriamente a 8 corrales y se dividieron en dos grupos de tratamiento, con respecto a una relación de sexo equivalente, las mismas condiciones de alojamiento y alimentación, y antecedentes genéticos. El **Grupo 1 (PC)** recibió 800 ppm clorotetraciclina en la alimentación durante 8 días consecutivos más una única inyección IM de placebo (disolución salina isotónica) a d0 (comienzo del ensayo, n = 82). El **Grupo 2 (M)** recibió 800 ppm clorotetraciclina en la alimentación durante 8 días consecutivos más una única inyección IM de 0,4 mg/Kg de peso corporal de meloxicam (Metacam® 2%, Boehringer Ingelheim GmbH) a d0 (n = 80). Se evaluaron los parámetros clínicos como el Puntaje Respiratorio diario (**RS**), usando un puntaje de 3 puntos (0 = ausencia de signos a 3 = respiración abdominal y estado general con trastornos) durante 8 días consecutivos y la cantidad total de medicamentos inyectables adicionales (**AIM**) requeridos. Los datos de desempeño del crecimiento para cada grupo incluyeron el Aumento Diario Promedio (**ADG**) durante los siguientes períodos de ensayo: d90 a d117, d117 a d170 (sacrificio) y d90 a d170 de edad. También se calculó la mortalidad durante estos períodos de tiempo. Los registros de matadero por grupo incluyeron el porcentaje de cada superficie pulmonar (**LS**) afectada por lesiones respiratorias crónicas y agudas.

Se utilizaron la prueba de la t de Student y la prueba de la ji al cuadrado de Pearson para las comparaciones consecuentes de medias y frecuencias entre los grupos de ensayo.

Resultados y análisis

El RS y los AIM en el grupo de meloxicam fueron significativamente inferiores ($p < 0,05$) en comparación con el grupo de control.

Lo mismo se aplica para la LS afectada por lesiones agudas ($p < 0,01$), mientras que no se observaron diferencias para la LS en casos crónicos (Tabla 1).

- 5 El análisis de datos del desempeño del crecimiento reveló diferencias significativas entre los grupos en d90 a d117 ($p < 0,05$, Tabla 2).

Tabla 1 RS, LS: Media (SD); Cantidad de AIM (%)

	Grupo de tratamiento		Significación
	PC	M	
RS	0,70 (0,63) ^a	0,50 (0,51) ^b	$p = 0,0289$
AIM (%)	10/82(12,2%) ^a	2/80(2,5%) ^b	$\chi^2 = 4,226$
LS (crónica)	5,96 (2,28) ^a	5,91 (2,32) ^a	$p = 0,893$
LS (aguda)	3,71 (1,81) ^a	2,64 (2,03) ^b	$p = 0,0007$

^{a,b} Los valores en una fila con diferentes supraíndices difieren significativamente

10

Tabla 2 ADG: Media (SD)

Grupo	Período de ensayo		
	d90 a d117	d117 a d170	d90 a d170
PC	0,64 (0,09) ^a	0,89 (0,06) ^a	0,81 (0,03) ^a
M	0,67 (0,10) ^b	0,89 (0,06) ^a	0,82 (0,03) ^a

Tabla 3 Mortalidad: Cantidad de animales/grupo (%)

Grupo	Período de ensayo		
	d90 a d117	d117 a d170	d90 a d170
PC	6/82 (7,32%) ^a	1/76 (1,22%)	7/82 (8,54%)
M	0/80 (0,00%) ^b	1/80 (1,25%)	1/80 (1,25%)

^{a,b} Los valores en una columna con diferentes supraíndices difieren significativamente ($p < 0,05$; Tablas 2 y 3)

15

Bajo las condiciones de este estudio, la reducción de la prevalencia de signos respiratorios, como también de la cantidad total de medicamentos antibióticos inyectables requeridos es indicativa de una potente actividad antiinflamatoria del meloxicam. Este último podría convertirse en una medida complementaria valiosa, especialmente cuando la disnea se asocia con una notable reducción de la ingesta de alimentos. Las diferencias iniciales en el desempeño del crecimiento y en la tasa de mortalidad podrían explicarse mediante el hecho de que el meloxicam, cuando se combina con medicación antimicrobiana adecuada, contribuye a una recuperación más veloz de una inflamación respiratoria y a una restauración más veloz de la tasa de crecimiento distorsionada en los animales infectados. Se requiere más investigación de la evaluación de la ingesta de alimentos y el uso de meloxicam en episodios recurrentes de PRDC.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Meloxicam para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos provocadas por virus.
2. Meloxicam para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el virus se selecciona del grupo que consiste en Virus de la Gripe Porcina, Virus de *Aujeszky*, Virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino, Circovirus Porcino y Coronavirus Respiratorio Porcino.
- 10 3. Meloxicam para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque meloxicam se administra en una forma adecuada para administración sistémica u oral.
4. Meloxicam para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque meloxicam se administra en una dosis diaria comprendida entre 0,01 mg/kg y 5,0 mg/kg.
- 15 5. Meloxicam para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque meloxicam está en una forma adecuada para inyección o en forma de gránulos solubles para administración vía agua potable o aderezo de alimentos.

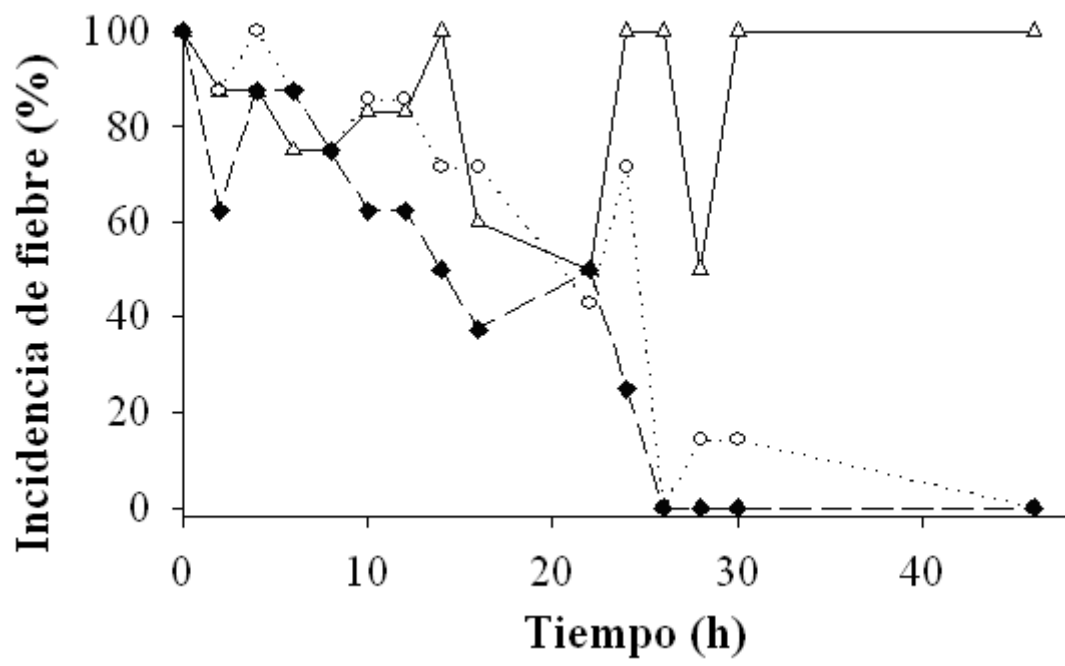


Fig. 1

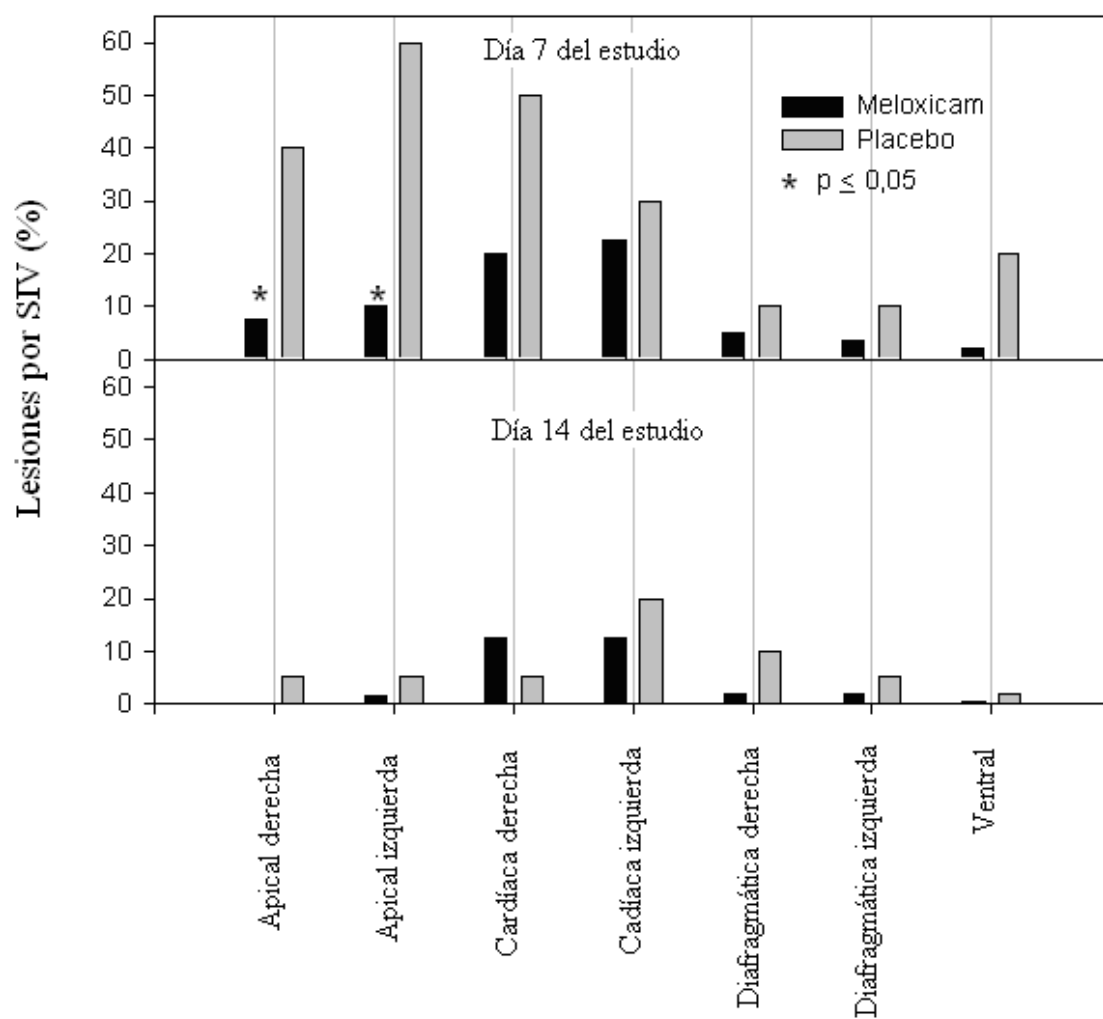


Fig. 2