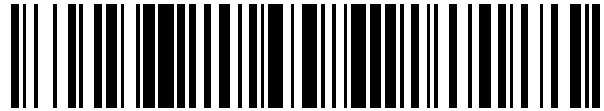


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 868**

21 Número de solicitud: 201700478

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.03.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

28.09.2018

71 Solicitantes:

MUINELO GONZÁLEZ, Jesús (100.0%)
San Roque 66, 4º A
27002 Lugo ES

72 Inventor/es:

MUINELO GONZÁLEZ, Jesús

74 Agente/Representante:

ÁLVAREZ FLORES, Alberto

54 Título: **Dinoprost Trometamina para incrementar la probabilidad de gestación en terneras**

57 Resumen:

Dinoprost trometamina para incrementar la probabilidad de gestación en terneras.

Uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario destinado al tratamiento de infertilidad de animales mamíferos hembra, como terneras que nunca han parido, incrementando su probabilidad de gestación en el momento de la inseminación.

ES 2 683 868 A1

DESCRIPCIÓN

**DINOPROST TROMETAMINA PARA INCREMENTAR LA PROBABILIDAD
DE GESTACIÓN EN TERNERAS**

5 OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención está en el estado de la técnica del uso del principio activo dinoprost trometamina en el campo veterinario.

10

Más específicamente la presente invención se refiere al uso terapéutico veterinario del principio activo dinoprost trometamina para la gestación de animales mamíferos hembra incrementando la probabilidad de gestación en terneras o novillas.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El principio activo dinoprost trometamina (según nomenclatura INN) es un análogo estructural de la prostaglandina F₂α (PGF₂α). La PGF₂α es un derivado de los ácidos grasos insaturados producida de forma natural por células del organismo de los mamíferos. Los sistemas metabólicos asociados al dinoprost existen ya en el organismo y son los mismos que siguen la PGF₂α orgánica. La PGF₂α se distribuye rápido por todo el organismo y a su paso a través de los pulmones se elimina más del 90% de la circulación. El hígado y los riñones degradan los metabolitos y productos finales que se eliminan por bilis y orina respectivamente.

30

El dinoprost trometramina provoca la inducción del celo en hembras de ciclo estral normal o cuerpo lúteo persistente, y en estados de gestación induce al parto o al aborto. Su efecto espasmódico sobre la musculatura lisa también provoca efectos secundarios tales como, 5 constricciones, aumento de la presión sanguínea y estimulación de la musculatura lisa intestinal y urinaria en algunas especies de mamíferos. La mayoría de las prostaglandinas naturales son susceptibles al 10 metabolismo.

La tasa de gestación, y por tanto de reproducción, en las terneras es un factor determinante en la gestión de explotaciones ganaderas, como las de vacas de leche. Por 15 tanto, son numerosos los métodos que intentan detectar, inducir e incluso sincronizar en el tiempo el celo de las terneras para maximizar la probabilidad de gestación. Muchos de estos métodos utilizan el principio activo dinoprost trometamina, que es un agente 20 luteolítico que provoca la regresión morfológica y funcional del cuerpo lúteo, la estimulación de la musculatura lisa uterina y un efecto relajante sobre el cérvix de las terneras.

25 El dinoprost ha sido autorizado por las autoridades sanitarias de varios países para los siguientes usos o indicaciones terapéuticas veterinarias en varias especies de destino:

30 Vacas:

- Celos silentes.

ES 2 683 868 A1

- Tratamiento coadyuvante de endometritis crónica y piometra.
 - Inducción al parto.
- 5
- Inducción al aborto.
 - Inducción y sincronización del estro (IATF).
- 10
- Para el control de la reproducción en vacas lecheras cíclicas:
 - Sincronización del estro
- 15
- Sincronización de la ovulación en combinación con GnRH o análogos de GnRH como parte de los protocolos de inseminación a tiempo fijo.
- 20
- Cerdas:
- Inducción del parto.
 - Reducción de los intervalos destete-celo y destete
- 25
- /cubrición fértil.
 - Incremento del número de lechones nacidos vivos en el siguiente parto.
- 30
- Yeguas:
- Tratamiento de cuerpo lúteo persistente.

- Inducción del estro.

Existe numerosa literatura científica y patente basada en el uso de dinoprost para los usos autorizados
5 listados más arriba. Por ejemplo, la patente CN104873298 propone la inyección de PGF2 α dos horas antes de la inseminación en una vaca que está en celo (*0,2 mg en 2 ml de prostaglandina es succionada en el conducto seminífero e inyectado en el cuello uterino; dos horas*
10 *más tarde, se realiza la inseminación artificial*). Otras patentes describen el uso de prostaglandina para incrementar el ratio de inseminación o para la inducción y sincronización del estro (usos autorizados por la agencia del medicamento para el dinoprost): la patente
15 CN105613423 describe el uso de prostaglandina inyectado en un procedimiento para incrementar el ratio de fertilidad de la inseminación artificial de vacas; la patente US2002128313 describe una invención que permite reducir el número de intentos de inseminación artificial
20 mediante la mezcla de dinoprost junto al semen; y la patente española ES2235654 describe aspectos del uso de dinoprost en un método de inducción y sincronización del estro (de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado caprino).

25

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Un primer aspecto de la presente invención se refiere al
30 uso terapéutico veterinario del principio activo dinoprost trometamina para la gestación de animales mamíferos hembra, especialmente terneras, en el momento de su inseminación.

Este primer aspecto se refiere al uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario destinado al tratamiento de infertilidad de animales mamíferos hembra.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al producto dinoprost trometamina para incrementar la probabilidad de que un animal mamífero hembra quede gestante, se usa este producto dinoprost trometamina con un método que comprende la siguiente sucesión de etapas: detección de que el animal está en celo, seguidamente inseminación natural o artificial del animal, y finalmente suministro por vía parenteral de dinoprost trometamina.

Estos aspectos de la invención se consiguen gracias a la actuación del dinoprost sobre la musculatura uterina provocando contracciones naturales que produce la propia ternera gracias a las hormonas estrógeno y oxitocinam haciendo que el esperma inseminado se mueva más rápido y mejor. De esta forma, como se han comprobado en los estudios de campo en los que se ha probado este método, se asegura una alta tasa de gestación.

El animal mamífero hembra es preferiblemente una ternera o novilla sin defectos morfológicos o genéticos que tenga un celo natural, y que no haya parido nunca.

Así, el inventor de la presente invención ha desarrollado y comprobado, mediante pruebas de campo, que un método o protocolo de tratamiento, típicamente utilizando una inyección intramuscular de dinoprost

trometamina inmediatamente a continuación de la inseminación natural o artificial de una ternera en celo, es efectivo para incrementar sensiblemente las probabilidades de que las terneras o novillas tratadas
5 queden gestantes en el momento de dicha inseminación. En el resto de las edades tiene un efecto similar pero no es tan evidente y exponencial por una mayor masa uterina.

10 Para aplicar un fármaco por vía parenteral será necesario atravesar la piel, de forma que la medicación pase al torrente sanguíneo directamente o a través de los diferentes tejidos donde se administra. Más específicamente, en la presente invención, la forma de
15 suministro del dinoprost trometamina preferida es por vía de una monodosis de 25 mg (usando la presentación con concentración de 5 mg/ml) inyectada de forma intramuscular en la parte superior, preferiblemente la parte derecha, de la grupa del animal, por mayor
20 proximidad al útero bovino. Existe la presentación de 12,5 mg/ml, con lo cual la dosis a aplicar sería de 2 ml (lo importante es que la dosis final sea de 25 mg de dinoprost, con independencia de su concentración).

25 Así, en el ciclo estral que dura aproximadamente 21 días se suceden una serie de procesos hormonales, los estrógenos son los primeros que hacen que el animal salga en celo, los cuales se producen en el folículo maduro. Después de esto, en el sitio del folículo
30 crecerá el cuerpo lúteo que produce progesterona y prepara el útero para la gestación y evita que el animal retorne al celo al inhibir la producción de FSH (folículo estimulante) y la LH (hormona luteinizante).

Después de esto, si el animal no había sido inseminado queremos que vuelva el celo. Así, entre los días 16 y 18 del ciclo estral si el útero no detecta la presencia del embrión (no está gestante) comienza a producir la prostaglandina en su "primera oleada" y destruye el cuerpo lúteo para cesar de producir la progesterona. Además, la glándula pituitaria aumenta la secreción de gonadotropinas estimulando el folículo para producir estrógenos y hacer regresar el animal al celo, completando así el ciclo estral. Así, se aplica el producto dinoprost trometamina en un animal que ya está en celo, el dinoprost no tiene que actuar sobre el cuerpo lúteo y así todo el principio activo se centra en las contracciones uterinas provocando un efecto como una "segunda oleada" de efectos típicos de la prostaglandina PGF₂α (que en condiciones normales no tienen) y que provoca las contracciones de la musculatura lisa uterina.

El método arriba indicado se ejecuta con el producto dinoprost trometamina y es especialmente ventajoso para el veterinario y el ganadero, pues consigue:

- Disminuir el tiempo que tardan las novillas en producir, por varias repeticiones de celos.

- Permite utilizar dosis de semen de mayor valor económico y por lo tanto genético, sin arriesgar a que no queden gestantes las terneras tratadas perdiendo tiempo e inversiones. Esto es de especial utilidad si la monta o inseminación es artificial; o incluso para no desperdiciar semen del animal mamífero macho que realiza la monta.

- Evita en un gran número de casos el tener que sacrificar novillas porque no queden gestantes con la consiguiente pérdida económica.

5

- En términos de salubridad, el principio activo utilizado tiene un periodo de supresión en carne de dos días y en leche de menos de un día.

- 10
- Se trata de un procedimiento fácil de ejecutar y que no requiere control o planificación a lo largo de varias semanas o días.

15 **REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION**

El inventor de la presente invención lleva realizando durante más de diez años estudios de campo desarrollando los aspectos reivindicados en la presente invención.

20

Por ejemplo, se ejecuta el siguiente procedimiento con el producto dinoprost trometamina en un conjunto de 104 novillas que no han parido nunca, y durante 11 meses:

- 25
- Se detectan aquellas que tienen celo por cualquier método conocido en el estado de la técnica.

- Se realiza una inseminación o monta natural de las novillas a las que se les detecta el celo.

30

- A cada novilla inseminada se le suministra una monodosis de 25mg (presentación con una concentración de 5 mg/ml) del producto dinoprost trometamina por

ES 2 683 868 A1

vía de una inyección intramuscular en la parte superior derecha de la grupa.

Los resultados observados son: de esas 104 novillas, 95
5 quedan gestantes en la primera aplicación del procedimiento, 8 quedan gestantes en la segunda aplicación, y una no queda gestante tras varios intentos.

10 En general, se ha observado que el 95% de las novillas quedan gestantes en su primera inseminación, gran parte del 5% restante en el siguiente celo.

En otra prueba de campo alternativa, observando 9
15 novillas muy repetidoras (con un número de inseminaciones previas elevadas, pero que nunca han parido) y que nunca han sido tratadas con dinoprost trometamina, en su siguiente inseminación y usando el método de la primera prueba de campo arriba descrita, se
20 consiguen tasas gestación elevadísimas: 7 en la primera aplicación y las 2 restante en la segunda.

En ambas pruebas de campo se observó que el reducido tanto por ciento de novillas que no quedaron gestantes
25 después del tratamiento, tenían algún tipo de problema genético o morfológico como el freemartinismo, aplasias, etc que se confirmaron más tarde.

Otros derivados de la prostaglandina dinoprost
30 trometamina como el cloprostenol o cloroprostenol no han alcanzado los resultados deseados en las pruebas de campo realizadas. Ello sería debido a que su modo de acción es muy diferente, pues el dinoprost trometamina

(administrado como se ha descrito más arriba) al tener una vida media más corta, una vez inyectado, actúa de forma más rápida y contundente sobre la musculatura lisa uterina.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario destinado al tratamiento de infertilidad de animales mamíferos hembra.
- 10 2. Uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario destinado al tratamiento de infertilidad de animales mamíferos hembra, según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** dicho tratamiento se produce
- 15 en el momento de la inseminación del animal.
3. Uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario destinado al tratamiento de infertilidad de animales mamíferos hembra, según cualquiera de las reivindicaciones
- 20 anteriores, **caracterizado por** que dicho animal mamífero hembra no ha parido previamente.
4. Uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario destinado al
- 25 tratamiento de infertilidad de animales mamíferos hembra, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por** que dicho animal mamífero hembra es una ternera.
- 30 5. Uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario destinado al tratamiento de infertilidad de animales mamíferos

hembra, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por** que dicho dinoprost trometamina es administrado en una dosis de 25 mg.

- 5 6. Uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario destinado al tratamiento de infertilidad de animales mamíferos hembra, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por** que dicho tratamiento
- 10 es mediante administración inyectable.
7. Producto que comprende dinoprost trometamina, **caracterizado por que** se administra por vía parental tras la detección de que el animal está en celo y de
- 15 su inseminación natural o artificial.
8. Producto según la reivindicación anterior, **caracterizado por** que dicha administración por vía parenteral es administrada en una monodosis de 25 mg
- 20 inyectada de forma intramuscular en la parte superior, preferiblemente la parte derecha, de la grupa del animal.



- ②¹ N.º solicitud: 201700478
 ②² Fecha de presentación de la solicitud: 28.03.2017
 ③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: **A61K31/5575** (2006.01)
A61P15/08 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 0204006 A2 (UPJOHN CO et al.) 17/01/2002, todo el documento; en particular, reivindicaciones 1, 2, 5 y 6 y pág. 3, líneas 18-23 y 31-32.	1-8
X	BADER H et al.: "EFFECT OF THE ADMINISTRATION OF PGF2 ALPHA SYNCHRONOUSLY WITH INSEMINATION ON THE PREGNANCY RATE IN MARES IN AN INSEMINATION PROGRAM". Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere, febrero 1999, Vol. 27, Nº 1, Páginas 54-60. Resumen (MEDLINE) [en línea][recuperado el 15/11/2017]. Recuperado de Internet: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10077816 .	1-8
X	PEÑA F J et al.: "EFFECT OF VULVOMUCOSAL INJECTION OF PGF2ALPHA AT INSEMINATION ON SUBSEQUENT FERTILITY AND LITTER SIZE IN PIGS UNDER FIELD CONDITIONS". Animal Reproduction Science, 30/06/1998, Vol. 52, Nº 1, páginas 63-69, ISSN 0378-4320, todo el documento; ver, por ejemplo, resumen y página 65, líneas 13-15.	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.11.2017

Examinador
A. Maquedano Herrero

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE, INTERNET.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.11.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4, 5 y 8	SI
	Reivindicaciones 1-3, 6 y 7	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-8	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 0204006 A2 (UPJOHN CO et al.)	17.01.2002
D02	BADER H et al.: "EFFECT OF THE ADMINISTRATION OF PGF2 ALPHA SYNCHRONOUSLY WITH INSEMINATION ON THE PREGNANCY RATE IN MARES IN AN INSEMINATION PROGRAM". Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere, Vol. 27, Nº 1, Páginas 54-60 [en línea][recuperado el 15/11/2017]. Recuperado de Internet: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10077816	Feb 1999
D03	PEÑA F J et al.: "EFFECT OF VULVOMUCOSAL INJECTION OF PGF2ALPHA AT INSEMINATION ON SUBSEQUENT FERTILITY AND LITTER SIZE IN PIGS UNDER FIELD CONDITIONS". Animal Reproduction Science June 30, 1998. Vol. 52, Nº 1, Páginas 63-69, ISSN 0378-4320	30.06.1998

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud reivindica el uso de dinoprost trometamina para la preparación de un medicamento de uso veterinario que incremente la probabilidad de gestación en terneras o novillas.

El principio activo (dinoprost) es una forma comercial de la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}). La solicitud reivindica un segundo uso de este principio activo. En el estado de la técnica ya son conocidos sus usos veterinarios para la inducción del parto, la inducción al aborto, inducción y sincronización del estro, etc. Se ha utilizado preferentemente en hembras de vaca, cerdo y caballo.

En el caso de la solicitud, el medicamento veterinario a base de dinoprost, se administra de forma simultánea a la inseminación de la hembra. Como consecuencia de este tratamiento, las opciones de gestación deberían aumentar. D01-D03 representan el estado de la técnica anterior.

D01 reivindica un método de tratamiento y una composición para mejorar la eficiencia de la inseminación en rebaños de animales como el cerdo. El método consiste en administrar PGF_{2α} o sus análogos naturales o sintéticos a la hembra junto con el semen en el momento de la inseminación o, de forma separada, inmediatamente antes o inmediatamente después.

D02 estudia el efecto que tiene sobre la preñez la administración de PGF_{2α} mezclada con el semen o administrada vía intramuscular simultáneamente a la inseminación artificial en el caso de yeguas.

D03 hace referencia a la inyección en la vulva de hembras de cerdo de PGF_{2α} simultáneamente a su inseminación para mejorar la tasa de fertilidad.

El contenido de la reivindicación independiente 1 no difiere de lo revelado en D01 y D02 por lo que esta reivindicación carece de novedad. Por otro lado, las reivindicaciones dependientes 2, 3, 6 y 7 se verían igualmente anticipadas en su novedad por lo revelado en estos dos documentos: el uso de dinoprost para la preparación de un medicamento veterinario que se aplica a animales mamíferos hembra en el momento de la inseminación de dicho animal mediante administración inyectable.

Aunque en D01 (5º párrafo de la página 4) se menciona la posibilidad de aplicar el método ya descrito de administrar PGF_{2α} a vacas de forma simultánea a su inseminación, lo cierto es que sólo se describe detalladamente su uso en hembras de cerdo. De forma análoga, D02 y D03 hacen referencia a la administración de este principio activo a yeguas y a hembras de cerdo respectivamente. De esta forma, no se ha encontrado ningún documento que ilustre con ejemplos el uso de este principio activo en terneras. Así pues, la reivindicación dependiente 4 sería nueva al reivindicar el empleo del medicamento en terneras.

Las reivindicaciones dependientes 5 y 8 reivindican unas características técnicas tales como la concentración de principio activo y la forma de administración del medicamento (forma y lugar) que no se han encontrado en el estado de la técnica para este uso, por lo que estas reivindicaciones son nuevas.

Por otro lado, las reivindicaciones carentes de novedad (1-3, 6 y 7) consecuentemente tampoco tienen actividad inventiva. Del mismo modo, las reivindicaciones dependientes 4, 5 y 8 que sí tienen novedad, carecen de actividad inventiva a la vista de lo revelado por D01-D03, ya que las características técnicas que definen estas reivindicaciones no son muy distintas de las ya conocidas de la técnica anterior. Esto es especialmente claro en el caso de las reivindicaciones 4 y 8. En el caso de la reivindicación 5, la dosis utilizada en la solicitud es más alta que la conocida del estado de la técnica anterior. Sin embargo y dado que en D02 se explica que el uso de concentraciones claramente inferiores de PGF2 α no tiene efecto sobre las tasas de fecundación en yeguas, un experto en la materia utilizaría concentraciones superiores de este principio activo de forma obvia para intentar obtener algún resultado positivo sobre la proporción de fecundaciones a la vista de lo revelado en D02.

Por todo ello, se considera que las reivindicaciones 4, 5 y 8 de la solicitud cumplen el requisito de novedad en el sentido del artículo 6.1 de la Ley 11/1986, pero no las reivindicaciones 1-3, 6 y 7. Por otro lado, las reivindicaciones 1-8 no cumplen el requisito de actividad inventiva en el sentido del artículo 8.1 de la Ley 11/1986.