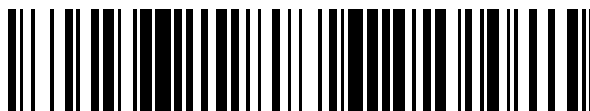


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 685**

51 Int. Cl.:

A61P 15/14 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2012** **PCT/EP2012/052553**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012** **WO12110537**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2012** **E 12703815 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 2675527**

54 Título: **Composición veterinaria antiproláctínica destinada a rumiantes, que contiene cabergolina**

30 Prioridad:

15.02.2011 FR 1151243

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

10.04.2019

73 Titular/es:

CEVA SANTÉ ANIMALE (100.0%)

10 avenue de La Ballastière

33500 Libourne, FR

72 Inventor/es:

ISAKA, NAOMI y

BERTAİM, THIERRY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 708 685 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

Composición veterinaria antiproláctina destinada a rumiantes, que contiene cabergolina

La presente divulgación tiene por objeto uso de una composición veterinaria, así como un método destinados a prevenir y/o reducir los efectos nocivos que se observan tradicionalmente durante la aparición de un período seco acortado en los rumiantes. Estos incluyen principalmente enfermedades metabólicas y trastornos de la reproducción al reanudar la lactancia. El uso de composiciones veterinarias de acuerdo con la invención no afecta a la capacidad de producción y/o la calidad de la leche del rumiante durante la siguiente lactancia.

En los rumiantes, la lactancia dura de 5 a 20 meses en general. Más frecuentemente es 10 meses en la vaca lechera. Después de este período de lactancia, el ordeño se detiene generalmente de un modo abrupto y el rumiante ya no produce leche hasta el parto, el punto de partida de la siguiente lactancia. Este período entre el cese del ordeño y el parto, denominado período seco, se establece generalmente en alrededor de 2 meses para las vacas lecheras.

Aunque sea necesario un período seco para garantizar una producción óptima de leche durante la siguiente lactancia, este período seco requiere varios cambios y transiciones alimentarios para adaptarse a las necesidades fisiológicas de un animal que ya no produce leche. Estos cambios alimentarios inducen numerosos trastornos y estrés fisiológicos en el rumiante, tales como perturbaciones del equilibrio de la flora digestiva, la disminución de la capacidad de ingesta y la absorción de los estómagos con modificaciones del tamaño del rumen y de las vellosidades de la mucosa ruminal. Finalmente, este período seco conduce a un metabolismo en el rumiante muy diferente del observado durante la lactancia. Así, durante la reanudación de la lactancia después del parto, el rumiante se encuentra en un estado de inadaptación metabólica que da como resultado un déficit energético, mientras que las necesidades para la producción de leche son nuevamente máximas.

Además, los cambios y las transiciones alimentarias que imponen un largo período seco hacen que sea más compleja la gestión de los programas alimentarios a nivel del rebaño. Una simplificación de estos programas, debido a un acortamiento del período seco, facilitaría la gestión del rebaño para el ganadero.

Los intentos de reducir la duración del período seco se han realizado en el pasado para disminuir las consecuencias negativas descritas anteriormente. Así, en la vaca, se han intentado períodos secos de 1 mes en lugar de los 2 meses habituales. Sin embargo, se encontró que la práctica de períodos secos acorados empeoró de hecho los desequilibrios metabólicos de los rumiantes y dio lugar a un mayor riesgo de enfermedades metabólicas y trastornos de la reproducción en los primeros meses de la siguiente lactancia. Además de este daño significativo para el rumiante, estas prácticas dan como resultado generalmente una disminución en la producción de leche durante la lactancia.

La solicitud de patente WO2006/117784 describe el uso de un derivado de la caseína para reducir el periodo seco de los rumiantes.

En medicina veterinaria, las composiciones basadas en inhibidores de prolactina, tales como Galastop® (cabergolina, *Ceva Santé Animale*) se pueden administrar como tratamientos para lactancias de pseudo-gestaciones en perras. También se recetan después de un destete precoz, en los abortos o durante la retirada inmediato de la camada después del parto con el fin de detener la subida de la leche y la lactancia. La patente francesa N° FR 2.936.710, expedida el 7 de enero de 2011 a nombre de la firma solicitante, describe la administración de compuestos antiprolácticos agonistas de los receptores de la dopamina a rumiantes durante la gestación para inducir el agotamiento de la lactancia y favorecer la involución mamaria.

La firma solicitante ha descubierto ahora sorprendentemente que la administración de una composición veterinaria que comprende al menos un compuesto antiproláctico agonista de los receptores de la dopamina, y en particular la cabergolina, a rumiantes durante la aparición del período seco y/o durante el período seco, permitió evitar y/o reducir los efectos nocivos asociados con la aparición de un período seco acortado, tales como enfermedades metabólicas y/o trastornos de la reproducción, y permitió también mejorar el estado inmunitario y/o las funciones hepáticas de los rumiantes durante la siguiente lactancia. Sorprendentemente, la administración de las composiciones veterinarias de acuerdo con la presente invención no afecta, sin embargo, a la capacidad de producir leche y/o a la calidad de la leche de los rumiantes tratados.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de una composición veterinaria que comprende cabergolina destinada a ser administrada a un rumiante en un solo tratamiento y/o repetido bien durante la aparición de un período seco acortado de 4 semanas o bien durante la aparición y durante dicho período seco acortado de 4 semanas, para garantizar o mantener la capacidad de producción de leche del rumiante durante la siguiente lactancia.

La presente divulgación se refiere al uso de composiciones veterinarias que comprenden al menos un compuesto antiproláctico agonista de los receptores de la dopamina administrados a rumiantes durante la aparición y/o durante el período seco. Los compuestos antiprolácticos de las composiciones veterinarias de la presente

divulgación se seleccionan entre compuestos agonistas de los receptores de la dopamina procedentes del cornezuelo de centeno o bien entre compuestos agonistas no procedentes de derivados del cornezuelo de centeno.

Según la divulgación, estas composiciones se administran en cantidades terapéuticas eficaces, durante la aparición del período seco y/o durante el período seco de los rumiantes, con el fin de prevenir y/o reducir los efectos nocivos asociados con la aparición de un período seco acortado en los rumiantes. Los efectos nocivos asociados a estos tratamientos incluyen principalmente enfermedades metabólicas, así como trastornos de la reproducción. La administración de las composiciones veterinarias de acuerdo con la presente divulgación permite también mejorar el estado inmunitario y/o las funciones hepáticas de los rumiantes en la reanudación de la lactancia. Las composiciones se administran a los rumiantes al principio y/o durante el período seco, en un solo tratamiento y/o en tratamiento repetido. La administración conjunta de las composiciones veterinarias para la reducción de la duración del período seco no afecta a la capacidad de producción ni/o a la calidad de la leche del rumiante durante la siguiente lactancia.

La presente divulgación también se refiere a un método para tratar y/o prevenir los efectos nocivos asociados a la aparición de un período seco acortado en rumiantes, tales como enfermedades metabólicas y/o trastornos de la reproducción, así como un método para mejorar el estado inmunitario y/o las funciones hepáticas en rumiantes, que comprende la administración según un esquema terapéutico eficaz de las composiciones veterinarias para rumiantes durante la aparición y/o durante el período seco.

Breve descripción de las Figuras

Figura 1: es un gráfico que muestra el ciclo anual de la vaca en un periodo de 12 meses.

Figuras 2A y 2B: son gráficos que muestran el curso de la producción de leche 60 días después del parto (2A), y la diferencia relativa a la producción histórica (305 días de la lactancia precedente) (2B), para los grupos tratados C646-1 y C646-2.

Figura 3: es un gráfico que ilustra la inducción del ARNm transcrito correspondiente a la forma larga del receptor de prolactina durante el período seco y hasta 90 días después del parto en el grupo de vacas que han recibido una inyección de cabergolina (C646-1 y C646-2).

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4.

El presente documento describe una composición veterinaria que comprende al menos un compuesto antiprolactínico agonista de los receptores de la dopamina, administrada en tratamiento único y/o en tratamiento repetido durante la aparición y/o durante el período seco, para su uso en la prevención y/o la disminución de los efectos nocivos asociados a la aparición de un periodo seco acortado en los rumiantes.

El presente documento describe también una composición veterinaria que comprende al menos un compuesto antiprolactínico agonista de los receptores de la dopamina, administrada en tratamiento único y/o en tratamiento repetido durante la aparición y/o durante el período seco, para su uso en la prevención y/o la disminución de enfermedades metabólicas y/o trastornos de la reproducción de los rumiantes al reanudar la lactancia.

Cuando dichas composiciones se administran a los rumiantes durante la aparición y/o durante el período seco, permitiendo estas mejorar el estado inmunitario, así como las funciones hepáticas de los rumiantes en la reanudación de la lactancia, sin afectar, sin embargo, a su capacidad para producir leche o a la calidad de la leche durante la siguiente lactancia.

El presente documento describe también un método para tratar y/o prevenir los efectos nocivos asociados a la aparición de un periodo seco acortado en rumiantes, tales como enfermedades metabólicas y/o trastornos de la reproducción, así como un método para mejorar el estado inmunitario y/o las funciones hepáticas en los rumiantes, que comprende administrar según un esquema terapéutico eficaz las composiciones veterinarias a los rumiantes durante la aparición y/o durante el período seco. Este método no afecta la capacidad de producción ni/o la calidad de la leche del rumiante.

Preferentemente, dichas composiciones veterinarias se administran a rumiantes, tales como la vaca lechera, durante la aparición del periodo seco, tal como se muestra en la Figura 1.

Las composiciones veterinarias antiprolactínicas, así como los métodos de acuerdo con la presente divulgación son atractivos para el ganadero puesto que este último puede, al usarlos, disminuir la duración del período seco, lo que dará como resultado un aumento del período de producción de leche, una gestión simplificada del rebaño, así como un ahorro en los costes de tratamiento de enfermedades en la reanudación de la lactancia.

Como se demuestra en los ejemplos más adelante, se puede administrar un tratamiento único y/o repetido a los rumiantes durante la aparición y/o durante el período seco, con el fin de prevenir y/o reducir las enfermedades metabólicas y los trastornos de la reproducción, y mejorar el estado inmunitario y/o las funciones hepáticas de los

rumiantes en la reanudación de la lactancia. Por ejemplo, las composiciones veterinarias se pueden administrar a la vaca lechera al comienzo del período seco o durante este período seco.

Los períodos secos convencionales suelen ser de 8 semanas. Por lo tanto, según la presente invención, se entiende por período seco acortado un período seco que se reduce en 1 semana o 2 semanas o 3 semanas o incluso 4 semanas. Preferiblemente, el período seco acortado se reduce con relación a los períodos secos convencionales en como máximo 4 semanas, e incluso más preferiblemente, se reduce en 2 a 4 semanas. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, el período seco convencional de 8 semanas se reduce a un período seco acortado, cuya duración está comprendida preferiblemente entre 4 y 6 semanas.

La administración de las composiciones según el presente documento permite así:

- (i) la prevención y/o la reducción de enfermedades metabólicas;
- (ii) la prevención y/o la reducción de trastornos de la reproducción;
- (iii) la mejora del estado inmunitario y de las funciones hepáticas en la reanudación de la lactancia;
- (iv) una mejor salud del recién nacido;
- (v) la ausencia de efectos sobre la capacidad de producir leche y/o sobre la calidad de la leche durante la siguiente lactancia;
- (vi) el alargamiento del período de producción de la lactancia actual; y
- (vii) una mejor gestión de los programas alimentarios durante periodo seco.

Los compuestos antiproláctínicos se eligen entre compuestos agonistas de los receptores de la dopamina procedentes del cornezuelo de centeno y/o entre compuestos agonistas no procedentes de derivados del cornezuelo de centeno.

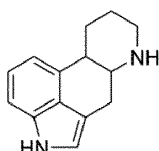
La prolactina es una hormona de la hipófisis que tiene un efecto mamotrofo y lactogénico, es decir, activa el crecimiento de las glándulas mamarias y la secreción de leche. La liberación de la prolactina está bajo la influencia estimulante de la prolactoliberina e inhibidora de la dopamina. La acción inhibidora de la dopamina al nivel de la hipófisis está mediada por receptores postsinápticos de la dopamina, tales como en particular el receptor D2.

Los compuestos se denominan antiproláctínicos cuando inhiben la liberación de la prolactina. Los compuestos dopaminérgicos son agonistas de los receptores de la dopamina, susceptibles de unirse a los receptores de la dopamina presentes particularmente en las células secretoras de prolactina de la hipófisis anterior para inhibir la secreción de prolactina.

Preferiblemente, estos compuestos antiproláctínicos dopaminérgicos se unen a los receptores de la dopamina. Incluso más preferiblemente, estos compuestos se unen específicamente a los receptores D2 de la dopamina. Los compuestos antiproláctínicos dopaminérgicos actúan estimulando la liberación de dopamina en el hipotálamo, lo que conduce a la inhibición de la secreción de prolactina.

La hormona prolactina se une a los receptores membranales (RPRL) presentes en las células tisulares, principalmente en las glándulas mamarias, el sistema inmunitario y el tejido hepático. Los RPRL incluyen un dominio extracelular que interactúa con la hormona, un dominio transmembranal y un dominio citoplasmático implicado en la transmisión de la señal de la prolactina. La transmisión de la señal se realiza por translocación transmembranal de las tirosina-quinazas asociadas. Existen varias isoformas del receptor de la prolactina, comprendiendo todas un dominio extracelular similar, pero que difiere en la longitud de su dominio transmembranal. En la especie bovina, en particular, se han descrito principalmente una forma larga y una forma corta del receptor. La prolactina se une a estos diferentes receptores con afinidad similar, pero la translocación transmembranal es favorecida por la presencia y la cantidad de las formas largas. La co-expresión de las diferentes isoformas de los receptores de la prolactina (forma larga *versus* forma corta) podría modular la señal celular debida a la prolactina.

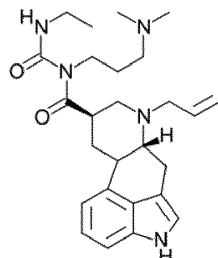
Estos compuestos antiproláctínicos agonistas de los receptores de dopamina se pueden elegir entre compuestos procedentes del cornezuelo del centeno y/o de sus derivados. Estos derivados de la ergolina son bien conocidos en el dominio público y tienen la siguiente estructura general:



Entre estos compuestos antiproláctínicos agonistas derivados del cornezuelo del centeno, se pueden citar como

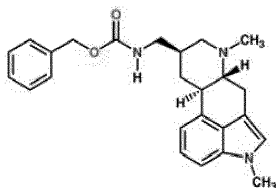
ejemplos, cabergolina, metergolina, lisuridina, bromocriptina, ergometrina, así como todos los derivados de estos compuestos que tengan una actividad antiprolactínica.

La cabergolina usada en la presente invención, cuyo nombre químico es N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)carbonil]-6-(2-propenil)-8g-ergolina-8-carboxamida, es un compuesto antiprolactínico agonista específico de los receptores D2 de la dopamina. Está descrita principalmente en la patente de EE.UU. N° 4.526.892. Su fórmula química desarrollada es la siguiente:

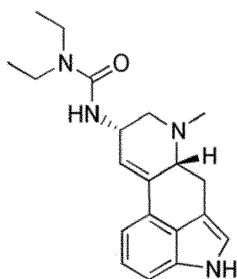


La cabergolina constituye el principio activo de los medicamentos humanos comercializados con las denominaciones Dostinex® y Cabaser®. Igualmente, es el principio activo de base de las composiciones veterinarias comercializadas con la denominación Galastop® destinadas a perras sometidas a lactancia de pseudo-gestación. Ya sea el Dostinex® o el Galastop®, estas composiciones a base de cabergolina no son nunca administradas durante la preñez o la gestación.

La metergolina es un compuesto sintético conocido con el nombre químico carbamato de bencil-((6aR,9S,10aR)-4,7-dimetil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidroindolo-[4,3-fg]quinolin-9-il)metilo. Se trata de un compuesto antiprolactínico que es susceptible de unirse a la vez a los receptores de la dopamina y a los receptores de la serotonina 5HT y de este modo activar la liberación de dopamina y la inhibición de la secreción de prolactina. La metergolina tiene la fórmula química desarrollada siguiente:

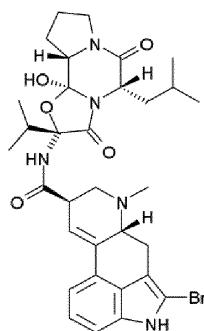


La lisurida igualmente conocida con el nombre químico 1,1-dietil-3-((6aR,9S)-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolin-9-il)urea presenta la fórmula química desarrollada siguiente:



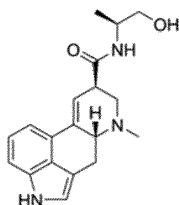
Se trata de un compuesto agonista dopaminérgico inhibidor de la prolactina. Se comercializa con el nombre Arolac® para el tratamiento de las amenorreas y de las hiperprolactinemias en pacientes humanos.

La bromocriptina es conocida con el nombre bromo-2-ergocriptina y con la denominación química ergotaman-3',6',18-triona,2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'alfa-(2-metilpropilo). Su fórmula química desarrollada es la siguiente:



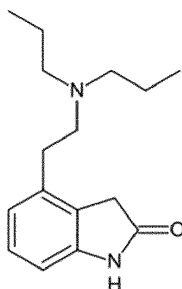
Composiciones como Parlodel® y Bromo-Kin® utilizadas principalmente para los tratamientos de tumores de la glándula hipofisaria y de las hiperprolactinemias o en ginecología como inhibidor de la lactancia después de un parto comprenden una cantidad terapéutica de bromocriptina, un derivado del cornezuelo del centeno agonista dopaminérgico.

La ergometrina o ergonovina, denominada también beta-propanolamida del ácido d-lisérgico se puede incorporar igualmente en composiciones veterinarias como agonista antiprolactínico dopaminérgico. Su fórmula desarrollada es la siguiente:



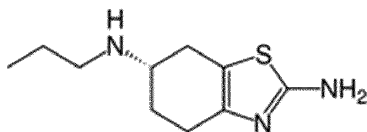
Otros compuestos antiprolactínicos agonistas de los receptores de la dopamina se pueden utilizar igualmente en las composiciones según el presente documento y ser administrados a los rumiantes, particularmente durante el periodo de gestación. Se pueden elegir entre los compuestos agonistas dopaminérgicos antiprolactínicos no procedentes del cornezuelo del centeno. Como ejemplos de estos compuestos se pueden citar ropinirol, pramipexol, rotigotina, quinagolida, así como todos los derivados de estos compuestos que tengan actividad antiprolactínica.

El ropinirol cuyo nombre químico es 4-(2-dipropilaminoetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, actúa como agonista de los receptores D2 y D3 de la dopamina. Su fórmula química desarrollada es la siguiente:



El ropinirol entra en la composición de los productos Requip® y Ropark® prescritos en medicina humana para tratar la enfermedad de Parkinson.

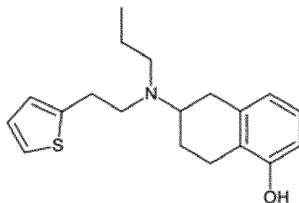
El pramipexol representa otro agonista dopaminérgico que se une más particularmente a los receptores D2 y D3 de la dopamina. Su nombre químico es (6S)-N⁶-propil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2,6-diamina y su fórmula desarrollada es la siguiente:



El pramipexol es muy conocido en el campo farmacéutico humano, puesto que está comercializado con los nombres Mirapex®, Mirapexin® o Sifrol® para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y del síndrome de las piernas inquietas.

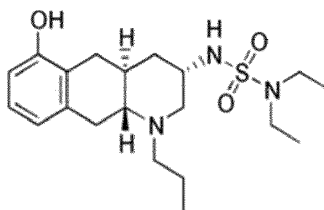
La rotigotina que es conocida igualmente con la denominación química 6-(propil-(2-tiofen-2-iletil)amino)tetralin-1-ol.

Su fórmula química desarrollada es la siguiente:



La rotigotina ha sido aprobada recientemente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en administración transdérmica en forma de parche con la denominación Neupro®.

- 5 La quinagolida o (3*R*,4*aR*,10*aS*)-3-(diethylsulfamoylamino)-6-hidroxi-1-propil-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]-quinolina es igualmente un inhibidor de la secreción de prolactina. Se trata de un agonista específico de los receptores D2 de la dopamina. Su fórmula química desarrollada es la siguiente:



- 10 La quinagolida está comercializada con la denominación comercial Norprolac® (Ferring Pharmaceuticals) para el tratamiento de los macroprolactinomas o las hiperprolactinemias.

Las composiciones veterinarias se pueden administrar en tratamiento único y/o repetido durante la aparición y/o durante el periodo seco.

- 15 Las cantidades o dosis terapéuticas eficaces pueden variar según los rumiantes a tratar y según el método de administración de las composiciones. Las dosis, también llamadas esquemas terapéuticos, se pueden determinar fácilmente por ensayos sistemáticos basados en los ejemplos dados más adelante y están dentro del alcance de los expertos en la técnica. A modo de ejemplos, las dosis terapéuticas eficaces de acuerdo con la presente invención están comprendidas entre 1 y 100 mcg/kg, o entre 5 y 50 mcg/kg, y preferiblemente alrededor de 8 a 10 mcg/kg.

En el caso de vacas lecheras, es posible administrar las composiciones según la invención en la aparición y/o durante el periodo seco, por ejemplo, después de los 11 primeros meses del ciclo anual de la vaca (Figure 1).

- 20 Según la invención, se entiende por rumiantes los mamíferos herbívoros, tales como, por ejemplo, ganado bovino, ovino, caprino, camélido o bóvido. Las composiciones de acuerdo con la invención se administran a mamíferos rumiantes productores de leche, tales como preferiblemente vacas y ovejas lecheras.

- 25 Las composiciones veterinarias se pueden administrar según cualquier vía de administración bien conocida en la técnica y adaptada al tratamiento de cada animal. Preferiblemente, se administran por vía cutánea, oral, intramamaria y parenteral. Incluso más preferiblemente, se administran por vía parenteral, y en particular por inyección intramuscular o subcutánea. Por lo tanto, pueden estar en forma de una solución o suspensión líquida oral, intramamaria o inyectable, o en forma sólida o semisólida, polvos, comprimidos, cápsulas, gránulos, grageas, cápsulas de gelatina, aerosoles, sellos, pastillas, tabletas o pastas.

Ventajosamente, las composiciones veterinarias se pueden administrar en una sola o varias dosis inyectables.

- 30 Dependiendo de las formulaciones de las composiciones usadas, pueden comprender además ingredientes usados convencionalmente en farmacia para la preparación de formulaciones líquidas o sólidas para administración oral, intramamaria o parenteral. Además, en el caso de formulaciones orales, se pueden administrar directamente a rumiantes o ser mezcladas con los alimentos.

- 35 Igualmente, las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender, según el tipo de formulaciones, un disolvente, un agente de fluidez, un lubricante y cualquier excipiente de masa adecuado, tal como lactosa, celulosa o almidones. Como lubricante, se puede usar ácido esteárico, estearato de magnesio, L-leucina o, por ejemplo, tribehenato de glicerol. Como agente disgregante, se pueden usar carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica reticulada o polivinilpirrolidona reticulada. Como agente de fluidez se puede usar sílice pura o dióxido de silicio coloidal. Las formas orales sólidas pueden estar en forma de comprimidos recubiertos de un revestimiento.

- 40 Las preparaciones inyectables se preparan mezclando cantidades terapéuticas eficaces de al menos un compuesto antiprolactínico, tal como se describió previamente con un disolvente, un regulador del pH, un agente tampón, un agente de puesta en suspensión, un agente solubilizante, un estabilizante, un agente de tonicidad y/o un

conservante, y por transformación de la mezcla en una inyección subcutánea o intramuscular de acuerdo con un método convencional. Como disolvente, se pueden mencionar dimetilsulfóxido (DMSO), disolventes oleosos, tales como triglicéridos de cadena media de C₈-C₁₀, o una mezcla de ácido cáprico, ácido caprílico y triglicéridos, tales como los comercializados con la denominación Mygliol®812. Si es apropiado, las preparaciones inyectables se pueden liofilizar de acuerdo con un método convencional. Los ejemplos de agentes de puesta en suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, goma xantán, carboximetilcelulosa sódica y monolaurato de sorbitán polietoxilado. Los ejemplos del agente solubilizante incluyen aceite de ricino solidificado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitán polietoxilado, macrogol y éster etílico del ácido graso de aceite de ricino. Además, el estabilizador incluye sulfito de sodio, metabisulfito de sodio y éter, mientras que el conservante incluye p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, alcohol bencílico, fenol, cresol y clorocresol. Un ejemplo de agente de tonicidad es manitol. Durante la preparación de soluciones o suspensiones inyectables, es conveniente asegurar que sean isotónicas para la sangre.

El presente documento describe también un kit para uso veterinario destinado a prevenir y/o reducir los efectos nocivos asociados a la aparición de un período seco acortado en rumiantes, tales como enfermedades metabólicas y/o trastornos de la reproducción, y para mejorar el estado inmunitario y/o las funciones hepáticas en la reanudación de la lactancia de los rumiantes. Los kits incluyen al menos un compartimento para un acondicionamiento opcionalmente estéril que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto antiprolactínico agonista de los receptores de la dopamina, tal como se describió previamente para la administración a rumiantes. El kit comprende medios que permiten la administración de las composiciones por vía cutánea, oral, intramamaria o parenteral, así como un prospecto de instrucciones sobre el modo de administración de las composiciones o medicamentos veterinarios.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de composiciones veterinarias a base de cabergolina

Preparación de 9 litros de una preparación para solución inyectable que contiene 500 mcg/mL de cabergolina.

Fórmula:

- Principio activo: 4,53 g de cabergolina (de 100% por valoración)
- Excipiente: triglicéridos de cadena media, c. s. para 9 L.

Etapla 1: 4,53 g de cabergolina y 1,5 kg de triglicéridos de cadena media se midieron en un recipiente de capacidad adecuada, y luego la mezcla se agitó con ayuda de un agitador magnético (500 rpm) durante al menos 60 minutos para una disolución completa.

Etapla 2: En un recipiente seco, se midieron 5 kg de triglicéridos de cadena media, se pusieron en funcionamiento el flujo de nitrógeno y el mezclador, y luego se añadió al recipiente la solución concentrada de cabergolina obtenida en la etapa 1. La agitación se mantuvo durante 30 minutos, luego el volumen se llevó hasta el volumen final de 9 litros añadiendo los triglicéridos de cadena media. La agitación se mantuvo durante 30 minutos más y luego la solución se filtró bajo nitrógeno presurizado a través de un cartucho calibrado a 0,45 micrómetros. El filtrado se recogió en un recipiente adecuado previamente desinfectado con vapor de agua y se secó con una corriente de nitrógeno. La solución resultante se esterilizó a 121°C durante 15 minutos, luego se repartió en matraces estériles, exentos de pirógenos, se cerraron con tapones de caucho y cápsulas de aluminio, se lavaron y se trataron en autoclave.

Ejemplo 2: Demostración de ausencia de efectos nocivos sobre la producción de leche en vacas lecheras tratadas con las composiciones veterinarias a base de cabergolina

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de las composiciones veterinarias basadas en cabergolina en vacas lecheras, primíparas (n = 17) o múltiparas (n = 54) de la raza Prim'Holstein, lactantes y gestantes de 8 meses durante la administración, de tal modo que la duración de su período seco se reduce a 1 mes. Las vacas lecheras se mantienen en un establo de acuerdo con las condiciones de crianza usuales.

La experimentación comprende 3 grupos de vacas:

- el grupo de control (n=24 vacas) que recibe dos administraciones de placebo el día 0 (D0) (comienzo del periodo seco por agotamiento) y el día (D10) (10 días después del D0);
- el grupo C646-1 (n=23 vacas) que recibe una dosis única de composición veterinaria a base de cabergolina el D0;
- el grupo C646-2 (n=24 vacas) que recibe dos dosis de composición veterinaria a base de cabergolina el D0 y luego el D10.

La composición veterinaria a base de cabergolina es una solución oleosa inyectable de cabergolina, tal como la descrita en el Ejemplo 1. Se administra por inyección intramuscular en el cuello a una dosis de 5,6 mg/vaca o sea

alrededor de 8 mcg/kg.

Los tres grupos de vacas tratadas se incluyen en el estudio aproximadamente 45 días antes del parto (D-15) y son sometidas a seguimiento durante los tres periodos siguientes:

- al final de la lactancia (n-1) anterior a D0;
- durante el periodo seco de 1 mes: después del agotamiento de leche (D0) hasta el parto (C0 que corresponde alrededor del D30),
- en la lactancia (n) durante los 3 primeros meses siguientes al parto (C0).

Los periodos secos eficaces de los tres grupos se recogen en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1

Grupos	Periodos secos eficaces (desviación típica)
Placebo	31 días (5,0)
C646-1	27 días (4,8)
C646-2	29 días (5,4)

Las producciones de leche 3 meses después del parto (C0) se obtienen para cada vaca tratada y se comparan entre sí teniendo en cuenta las producciones obtenidas durante la lactancia previa (n-1).

El seguimiento de la producción de leche 60 días después del parto (Figura 2A), así como la diferencia relativa con la producción histórica (305 días de lactancia previa), (Figura 2B) muestra que la duración del periodo seco después de tratamientos con las composiciones veterinarias de acuerdo con la presente solicitud no causa efectos nocivos en la capacidad de producir leche por las vacas lecheras tratadas.

Ejemplo 3: Estudio de la eficacia en vacas lecheras de las composiciones veterinarias a base de cabergolina

Los tres grupos de vacas tratadas tales como los descritos en el Ejemplo 2 fueron objeto de exámenes y extracciones siguientes:

- Vigilancia cotidiana clínica general:
 - o Aparición de enfermedades (metabólicas, infecciosas...);
 - o Se anotan todos los signos anormales, tales como principalmente los abortos, así como todas las dificultades durante el parto. Los animales son sometidos a seguimiento hasta el parto con el fin de evaluar el estado de salud de los terneros recién nacidos.
- Extracciones de sangre los D0, D10, D20, C0 (Parto = D30), C10, C30 y C90.
 - o Estas extracciones permiten valorar por PCR principalmente los receptores de prolactina considerados marcadores de la salud de los animales,
- Valoración del calostro (IgG) el C0
- Recuento de células somáticas en la leche producida en C30, C60 y C90.

Los resultados observados muestran que la reducción en la duración del período seco se refleja en particular en un aumento de la expresión de los receptores de forma larga de prolactina en los grupos C646-1 y C646-2 en comparación con el grupo placebo.

La Figura 3 muestra de hecho una inducción de la expresión de la isoforma larga del receptor de prolactina durante el periodo seco y 10 días y luego 30 días después del parto, y esto en el grupo de vacas a las que han recibido una inyección de composición veterinaria de acuerdo con la presente invención.

REIVINDICACIONES

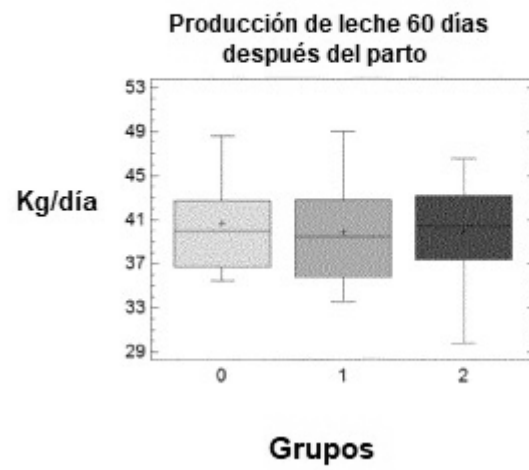
1. Uso de una composición veterinaria que comprende cabergolina destinada a ser administrada a un rumiante en tratamiento único y/o repetido bien durante la aparición de un periodo seco acortado de 4 semanas, o bien en la aparición y durante dicho periodo seco acortado de 4 semanas, para garantizar o mantener la capacidad de producción de leche del rumiante durante la lactancia siguiente.
2. Uso según la reivindicación 1, en el cual la composición está destinada a ser administrada a dosis de aproximadamente 8 a 10 mcg/kg.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que los rumiantes son mamíferos herbívoros elegidos entre ganado bovino, ovino, caprino, camélido o bóvido, en particular una vaca lechera.
4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que dicha composición se administra por vía parenteral, intramamaria, cutánea u oral.

FIGURA 1



FIGURA 2

2A



2B

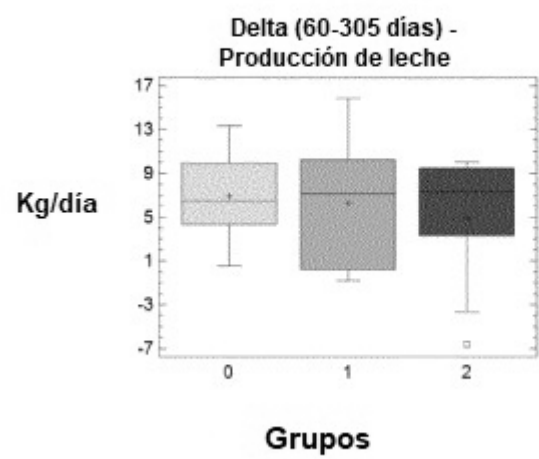


FIGURA 3

