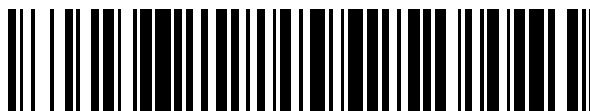


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 844**

51 Int. Cl.:

A61K 31/48 (2006.01)

A61P 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2009** **PCT/EP2009/063004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010** **WO10040765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2009** **E 09783801 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019** **EP 2349272**

54 Título: **Composición veterinaria antiproláctica para rumiantes**

30 Prioridad:

07.10.2008 FR 0805544

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

16.07.2019

73 Titular/es:

CEVA SANTÉ ANIMALE SA (100.0%)

10, avenue de la Ballastière

33501 Libourne Cedex, FR

72 Inventor/es:

LAGARDE, ANOUCK;

FLOCH, STEPHANE y

BERTAİM, THIERRY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 719 844 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 para rumiantes

La presente invención tiene por objeto una composición veterinaria antiprolactina para administrar a rumiantes. Esta composición comprende cabergolina como compuesto antiproláctico agonista de receptores de dopamina, y en particular útil para favorecer la involución mamaria, la regeneración del tejido mamario y las condiciones de periodo seco de la lactación. Las composiciones según la presente invención se administran además en periodo de gestación puesto que no presentan efecto nocivo u abortivo en la gestación de los rumiantes.

En los rumiantes la lactación dura de 5 a 20 meses en general, y es de media de 10 meses en la vaca lechera. Después de este periodo de lactación, en general se detiene repentinamente el ordeño, y la vaca se pone en reposo durante un periodo que dura tradicionalmente 60 días (el llamado periodo seco) hasta el parto, punto de inicio de la siguiente lactación. En las granjas lecheras, se reconoce que este periodo seco mejora sensiblemente la salud y bienestar de los rumiantes. Este reposo fisiológico de la ubre es necesario para la regeneración de la glándula mamaria y la preparación de futuras lactaciones. Limita también la aparición de problemas de salud cuando se detiene el ordeño y alrededor del parto, tales como en especial la aparición de inflamaciones e infecciones de las ubres que tienen un impacto económico importante.

Se prescriben compuestos antiprolácticos en medicina humana como tratamiento de hiperprolactinemias, adenomas hipofisarios, enfermedad de Parkinson, o incluso para producir la detención de la lactación en algunas mujeres que no pueden amamantar por razones médicas. Dichos medicamentos contienen como principios activos inhibidores de la secreción hipofisaria de prolactina, una hormona que activa la secreción láctea. Se trata, por ejemplo, de medicamentos como Parlodel® (bromocriptina, Novartis), Dostinex® o Cabaser® (cabergolina, Pfizer) para los cuales se especifica explícitamente que en ningún caso se pueden tomar durante el embarazo por sus efectos nocivos sobre el feto. En el caso de una prescripción para detener la lactación, se recomienda administrar inmediatamente después del parto con el fin de detener la subida de leche en las 24 h.

En medicina veterinaria, las composiciones basadas en inhibidor de prolactina tales como Galastop® (cabergolina, Ceva Santé Animale) se pueden administrar además como tratamientos de lactaciones de pseudogestaciones en gatos o perros. También se prescriben después de un destete temprano, en abortos o al retirar inmediatamente la camada después del parto. En los animales, como en el caso de los pacientes humanos, los inhibidores de la secreción de prolactina se han prescrito siempre fuera de la gestación o el embarazo por los efectos de toxicidad, riesgos de malformaciones del feto, así como de los riesgos de abortos espontáneos.

En los mamíferos rumiantes, está establecido que la prolactina tiene una función importante para la maduración de la glándula mamaria y el inicio de la lactación después del parto, pero no actúa sobre la producción de leche en el momento que se establece la lactación (Karg H. y Shams D., *J. Reprod Fertil* 1974 Aug; 39 (2), 463-72. - Shams et al., *Experientia*, 1972 (28) 697-699. - Akers et al., *Endocrinology*, 1981; (109): 23-30 - Plant K. et al., *Domest Anim Endocrinol*, 1987; (4); 279-290 - Knight, *Livestock Production Science*, 2001, (70); 87-93 - Dalh et al., *J ; Anim. Sci.*, 2003; (81), supl3; 11-17). G. Leitner et al., *Livestock Science* 110 (2007) 292-297, describen el uso de hidrolizados de caseína para mejorar el bienestar de vacas lecheras en el momento en que se detiene el ordeño.

Contrariamente a un buen número de estas publicaciones que enseñan que la disminución de prolactina no tiene acción o tiene una acción muy pequeña en la producción de leche después de establecerse la lactación en las principales especies lecheras, tales como las vacas y las cabras, los autores de la invención han descubierto de forma sorprendente que la administración única de una dosis de un compuesto antiproláctico agonista de receptores de dopamina, tal como la cabergolina, provocaba una disminución sustancial de la lactación y permitía inducir eficazmente la fase inicial del periodo seco que consiste en la involución mamaria.

Igualmente, y al contrario de lo que se esperaba, los autores de la invención han descubierto que se pueden administrar composiciones veterinarias que comprenden compuestos antiprolácticos agonistas de receptores de dopamina a los rumiantes con el fin de inducir la disminución de la lactación, favorecer la involución mamaria y las condiciones de secado del tejido, y esto incluso durante la gestación sin causar, no obstante, efectos nocivos o abortivos.

La administración de estas composiciones veterinarias a los rumiantes ha demostrado ser en efecto particularmente ventajosa, puesto que permite reducir significativamente la lactación y favorecer la involución mamaria, y esto incluso durante la gestación, dando así como resultado una mejora notable de las condiciones del periodo seco. Las composiciones veterinarias según la invención aseguran además una mejora notable de la salud de la ubre, una mejor regeneración de los tejidos secretores dañados en la ubre, así como una reducción de la frecuencia de enfermedades y/o infecciones de la ubre o de las mastitis de los rumiantes durante las siguientes lactaciones.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a composiciones veterinarias que comprenden cabergolina, administradas a rumiantes en gestación para usar para inducir un periodo seco de la lactación y favorecer la involución mamaria de forma que se favorezca su bienestar o para tratar y/o prevenir enfermedades y/o infecciones de sus ubres.

De acuerdo con la invención, estas composiciones se administran en cantidades terapéuticas eficaces, en particular en tratamiento único, de modo que se induzca la disminución de la lactación. Igualmente, estas composiciones se pueden administrar también a rumiantes gestantes sin producir efecto nocivo o abortivo en la gestación. Favorecen así de forma significativa el bienestar de los rumiantes, y son particularmente útiles en la involución mamaria, el tratamiento y/o prevención de inflamaciones e infecciones de las ubres de los rumiantes. La presente invención tiene además por objeto métodos para favorecer la involución mamaria en los rumiantes, así como métodos de prevención y/o tratamiento de infecciones de las ubres de los rumiantes como por ejemplo las mastitis. La presente invención tiene finalmente por objeto kits que se dirigen a favorecer la involución mamaria, y la disminución de la producción de leche de los rumiantes, así como kits de tratamiento y/o prevención de mastitis de dichos rumiantes.

10 Breve descripción de las figuras

Figura 1: es una gráfica que muestra la variación en porcentaje de la producción de leche por la mañana y por la tarde entre el día D-7 y el día D7 (con respecto a un nivel base de 100) después de una inyección única de 5 mcg/kg de cabergolina el día D0, en un grupo placebo y en un grupo de animales tratados (C646).

Figura 2: es una gráfica que representa la variación en porcentaje de la tasa de prolactina observada cada 24 h durante el periodo I (D-2 y D-1) y el periodo II (entre el D0 y D7) con respecto a un nivel base de 100, después de una inyección única de 5 mcg/kg de cabergolina el día D0, en un grupo placebo y en un grupo de animales tratados (C646).

Descripción detallada de la invención

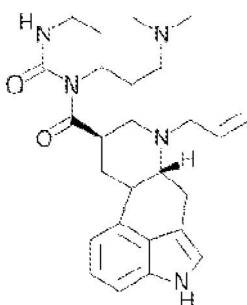
La presente invención tiene por objeto una composición veterinaria que comprende cabergolina, administrada en una sola dosis con el fin de inducir el periodo seco y una disminución sustancial de la lactación en el animal tratado desde el primer ordeño así como el ordeño siguiente. La presente invención tiene por objeto el uso de dicha composición veterinaria administrada en una cantidad terapéutica suficiente y en una sola dosis, para inducir una disminución sustancial de la lactación.

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

Los compuestos se llaman antiprolactínicos cuando inhiben la liberación de prolactina. Pueden ser compuestos dopaminérgicos o de compuestos serotoninérgicos. Los compuestos dopaminérgicos son agonistas de receptores de la dopamina, que se pueden unir a los receptores de la dopamina presentes en especial en las células secretoras de la prolactina de la antehipófisis con el fin de inhibir la secreción de prolactina.

Preferiblemente, estos compuestos antiprolactínicos dopaminérgicos se unen a los receptores de dopamina. De forma incluso más preferida, estos compuestos se unen de forma específica a los receptores D2 de la dopamina. Los compuestos antiprolactínicos antiserotoninérgicos actúan estimulando la liberación de dopamina en el hipotálamo, conduciendo así a una inhibición de la secreción de prolactina. Las composiciones veterinarias según la presente invención comprenden cabergolina como compuesto antiprolactínico dopaminérgico.

La cabergolina, cuyo nombre químico es la 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. Se describe en especial en la patente US 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 base de las composiciones veterinarias comercializadas con la denominación Galostop® para gatos o perros expuestos a lactaciones de pseudogestación. Sea Dostinex® o Galostop®, estas composiciones basadas en cabergolina no se administran nunca durante el embarazo o la gestación.

Hasta ahora la cabergolina se ha administrado siempre fuera del embarazo o gestación.

Sin embargo, los autores de la invención han constatado de forma sorprendente que este compuesto cuando se administraba a rumiantes, en administración única y en una cantidad terapéuticamente eficaz, inducía de hecho una disminución significativa de la lactación, para favorecer la involución mamaria y mejorar el periodo seco de la lactación. Al contrario de lo que se conocía hasta ahora, este compuesto ha demostrado ser particularmente

5 beneficioso ya que permite secar de forma eficaz la producción de leche, en especial durante la gestación de los rumiantes sin producir efectos nocivos o abortivos. Finalmente, el compuesto según la invención aseguraría una disminución significativa de riesgos de aparición de mastitis de los rumiantes así tratados.

Como se demuestra en los ejemplos más adelante, se puede administrar una sola dosis a animales no humanos con el fin de favorecer la involución mamaria y las condiciones del periodo seco de la lactación, ya sea esto en periodo

10 de gestación o después del parto. Las cantidades o dosis terapéuticas eficaces pueden variar en función de los rumiantes que se van a tratar y según el modo de administración de las composiciones. Las dosis se pueden determinar fácilmente mediante ensayos sistemáticos basados en los siguientes ejemplos, al alcance del experto en la técnica. A modo de ejemplos, las dosis terapéuticas eficaces según la presente invención están comprendidas entre 5 y 50 mcg/kg o entre 5 y 25 mcg/kg.

Preferiblemente según la invención, las composiciones se administran en una dosis única por tratamiento y por animal para así obtener una disminución sustancial en la lactación comprendida entre 5 y 60%, entre 20 y 50%, o incluso entre 25 y 35%, durante un período que va de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días y hasta 7 días después de la administración de la composición. Como se demuestra en el ejemplo 2, la disminución de la lactación es significativa desde el primer ordeño, pero también en el siguiente ordeño.

15

Las composiciones según la invención se pueden administrar a rumiantes gestantes y más específicamente durante los dos últimos tercios de la gestación, sin producir, no obstante, efectos nocivos o abortivos. A modo de ejemplo, dichas composiciones veterinarias según la invención se pueden administrar a partir del 3^{er} mes y más, de la gestación de las vacas lecheras. Preferiblemente, se pueden administrar a los rumiantes gestantes entre el 3^{er} mes y el 8^o mes de gestación.

20

Según la invención, se entiende por rumiantes los mamíferos herbívoros tales como, por ejemplo, bovinos, ovinos, caprinos, camélidos o los bóvidos. Las composiciones según la invención se administran a mamíferos rumiantes productores de leche, tales como preferiblemente vacas lecheras y ovejas.

25

Según la invención, las composiciones se pueden administrar durante el periodo de gestación o fuera de la gestación. Favorecen la disminución de la lactación y actúan sobre la sucesión de trastornos hormonales, morfológicos y fisiológicos que afectan en especial a la ubre durante el periodo seco, y en especial a partir de la fase inicial del periodo seco, la involución mamaria, durante la cual el tejido secretor se desorganiza y atrofia. Sorprendentemente, no se ha observado ningún efecto nocivo de toxicidad, malformaciones fetales o incluso cualquier efecto abortivo cuando se administran durante la gestación de los rumiantes.

30

Las composiciones veterinarias se pueden administrar de acuerdo con cualquiera de las vías de administración bien conocidas en la técnica y adecuadas al tratamiento de cada animal. Preferiblemente, se administran por vía cutánea, oral y parenteral. Incluso más preferiblemente, se administran por vía parenteral, y en especial por inyección intramuscular o subcutánea. Se presentan entonces en todas las formas adecuadas según los modos de administración deseados. Por lo tanto, pueden estar en forma de una disolución o una suspensión líquida oral o inyectable, o en forma sólida o semisólida, de polvos, comprimidos, cápsulas, gránulos, grageas, cápsulas duras, pulverizadores, sellos, píldoras, pastillas o pastas.

35

De forma ventajosa, la composición veterinaria se administrará en una sola dosis inyectable.

Según las formulaciones de las composiciones y medicamentos usados, estas pueden comprender además ingredientes usados convencionalmente en farmacia para la preparación de formulaciones líquidas o sólidas para administración por vía oral o parenteral. Además, en el caso de formulaciones orales, estas se pueden administrar

45

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

50

Las preparaciones inyectables se preparan mezclando cantidades terapéuticas eficaces de al menos un compuesto antiprolactínico como se ha descrito previamente con un disolvente, un regulador de pH, un agente de tamponamiento, un agente de suspensión, un agente solubilizante, un estabilizante, un agente de tonicidad y/o un conservante, y transformando la mezcla en una inyección subcutánea o intramuscular de acuerdo con un método convencional. Como disolvente, se pueden mencionar 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. Cuando sea adecuado, las preparaciones inyectables se pueden liofilizar según un

55

procedimiento convencional. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, goma xantana, 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 estabilizante incluye sulfito de sodio, metasulfito 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 un agente de tonicidad es el manitol. Cuando se preparan las disoluciones o suspensiones inyectables, es conveniente asegurarse de que sean isotónicas con la sangre.

De forma ventajosa, las composiciones o medicamentos veterinarios según la invención se pueden administrar en combinación con los tratamientos convencionales de mastitis de rumiantes. A modo de ejemplos de tratamientos convencionales o composiciones profilácticas de mastitis, se pueden citar composiciones locales desinfectantes de pezones, antibióticos tales como penicilinas del grupo M, cefalosporinas, gentamicina o colistina, o incluso enzimas tales como lisozima o muramidasa.

La presente invención tiene por objeto además el uso de cantidades terapéuticas eficaces de al menos un compuesto antiprolactínico agonista de receptores de dopamina, tal como se ha descrito previamente, para la preparación de composiciones o medicamentos veterinarios para administrar a rumiantes durante o fuera del período de gestación, con el fin de mejorar su bienestar y su salud, favorecer el periodo seco de la producción de leche con el fin, en particular de favorecer la involución de la mama, y prevenir y/o tratar las inflamaciones o infecciones de las ubres. Cuando las composiciones o medicamentos veterinarios se administran durante el período de gestación en dosis terapéuticas compatibles con el mantenimiento de la gestación, estos no presentan efectos nocivos o abortivos.

La presente invención se refiere además a métodos de secado de la producción de leche, así como a métodos de tratamiento y/o prevención de mastitis, que comprenden la administración por vía cutánea, oral o parenteral a rumiantes, de composiciones veterinarias descritas anteriormente, en cantidades terapéuticas eficaces. Los métodos según la presente invención son particularmente ventajosos puesto que favorecen la involución mamaria y el periodo seco de la lactación de rumiantes incluso gestantes, sin producir efectos nocivos y abortivos.

La presente invención tiene además por objeto un kit de uso veterinario dirigido a favorecer la disminución de la producción de leche de rumiantes, mejorar el bienestar y la salud de estos rumiantes, así como favorecer la involución mamaria, tratar y/o prevenir los casos asociados a enfermedades de las ubres y en especial las mastitis. Los kits según la presente invención contienen al menos un compartimento para un acondicionamiento opcionalmente estéril que comprende una cantidad terapéutica eficaz de cabergolina como compuesto antiprolactínico agonista de receptores de dopamina, como se ha descrito previamente, para administrar a los rumiantes. El kit comprende los medios que permiten la administración de las composiciones por vía cutánea, oral o parenteral, así como una hoja de instrucciones relativas al modo de administración de las composiciones o medicamentos veterinarios según la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de composiciones veterinarias basadas en cabergolina

Preparación de 9 litros de una preparación para disolución inyectable que contiene 500 mcg/ml de cabergolina.

Fórmula:

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

Etapa 1: se midieron 4,53 g de cabergolina y 1,5 kg de triglicéridos de cadena media en un recipiente de capacidad adecuada, después la mezcla se agitó con un agitador magnético (500 revoluciones por minuto) durante al menos 60 minutos para su completa disolución.

Etapa 2: en un recipiente seco, se midieron 5 kg de triglicéridos de cadena media, se pusieron en marcha el flujo de nitrógeno y la mezcladora, y después se añadió al recipiente la cabergolina en disolución concentrada, obtenida en la etapa 1. La agitación se mantuvo durante 30 minutos, después el volumen se llevó al volumen final de 9 litros añadiendo triglicéridos de cadena media. La agitación se mantuvo todavía durante 30 minutos y después la disolución se filtró bajo nitrógeno presurizado a través de un cartucho calibrado de 0,45 micrómetros. El filtrado se recogió en un bidón adecuado previamente desinfectado con vapor y secado con una corriente de nitrógeno. La disolución obtenida se esterilizó a 121°C durante 15 minutos, y después se repartió en matraces estériles y apirógenos cerrados con tapones de caucho y cápsulas de aluminio, lavados y pasados por el autoclave.

Ejemplo 2: Estudio clínico de eficacia en rumiantes de composiciones veterinarias basadas en cabergolina

Este estudio tiene el objetivo de evaluar la disminución de la producción de leche en 8 vacas multíparas de la raza Prim'Holstein en lactación durante al menos 6 meses. Estas vacas tienen entre 3 y 9 años de edad y tienen un nivel de producción que varía entre 20 y 31 kg por día al inicio del estudio. El estudio se organizó de acuerdo con un diseño cruzado (2 tratamientos x 2 períodos).

- 5 Se usó en este estudio la formulación descrita en el ejemplo 1, que contiene 500 mcg/ml de disolución inyectable de cabergolina.

Tratamiento de ensayo (C646): disolución inyectable de cabergolina de 500 mcg/ml, 1 inyección intramuscular única en la dosis de 5 mcg/kg, es decir 1 ml por 100 kg de peso corporal.

- 10 Tratamiento testigo (Placebo): agua para preparación inyectable, 1 inyección intramuscular en un volumen idéntico al del tratamiento de ensayo, es decir, 1 ml por 100 kg.

- 15 La secuencia de tratamiento era aleatorizada (A-B o B-A) con un período de lavado de 3 semanas entre los 2 tratamientos. Se siguió la producción individual de leche en cada ordeño durante un período que iba de 7 días antes del tratamiento a 7 días después del tratamiento. Se llevaron a cabo extracciones de sangre diariamente con el fin seguir la evolución de las concentraciones plasmáticas de prolactina, en un periodo que iba de 2 días antes de tratamiento a 7 días después de tratamiento.

Los resultados representados en la figura 1, muestran que la inyección del tratamiento de ensayo en una dosis de 5 mcg/kg produce una reducción de la producción lechera:

- 20 - Desde el 1^{er} ordeño después de la inyección del tratamiento de ensayo (12 h), la reducción de la producción de leche era de media 27%, pudiendo llegar hasta 42% según los individuos.
- 20 - En el periodo de seguimiento de 7 días después del tratamiento de ensayo, la reducción global de la producción de leche era de media 15%, pudiendo llegar hasta 27% según los individuos.

- 25 Generalizando estos resultados a una población de vacas, estos resultados permiten calcular que la reducción de producción lechera desde el 1^{er} ordeño varía entre 5 y 60% según los individuos. La reducción de producción lechera después de inyección del tratamiento de ensayo está probablemente comprendida entre 25 y 35% desde el ordeño siguiente. Esta disminución se mantenía durante aproximadamente 2 días. Después se ha observado una recuperación progresiva de la producción de leche, sin, no obstante, recuperar su nivel inicial después de 1 semana.

- 30 Paralelamente, las concentraciones plasmáticas de prolactina disminuyen como muestra la figura 2. La disminución de la concentración plasmática de prolactina era rápida, desde las 24 h después de la inyección, y todavía estaba presente una semana después del tratamiento. Esta disminución de prolactina varía de 10 a 80% según los individuos.

La administración única de cabergolina ha puesto de manifiesto la correlación entre la disminución significativa de la producción de leche y la disminución de la prolactina plasmática.

Ejemplo 3: Estudio clínico de seguridad en rumiantes de las composiciones veterinarias basadas en cabergolina

- 35 Este estudio se dirige a mostrar la ausencia de riesgo de aborto o de fetotoxicidad cuando se usa la cabergolina en rumiantes gestantes incluso en el caso de una sobredosis de la composición veterinaria basada en cabergolina con respecto a la posología prescrita según la presente invención. Grupos de vacas en diferentes estados de gestación reciben el tratamiento en diferentes dosis:

- 3 meses de gestación (6 animales), dosis de 15 mcg/kg - 2 inyecciones en un intervalo de 48 horas
- 7 a 8 meses de gestación: (5 animales), dosis de 15 mcg/kg - 2 inyecciones en un intervalo de 48 horas
- 40 - 6,5 a 7,5 meses de gestación: (11 animales), dosis de 25 mcg/kg - 2 inyecciones en un intervalo de 48 horas

Se usa en este estudio la formulación descrita en el ejemplo 1, que contiene 500 mcg/ml de cabergolina en disolución inyectable.

Los exámenes clínicos regulares se llevan a cabo durante un período que va de 7 días antes de tratamiento a 15 días después de tratamiento:

- 45 - Vigilancia clínica diaria general y de los abortos.
- Examen clínico del tracto genital que incluye palpación transrectal y una ecografía, con el fin de evaluar el dolor y la viabilidad fetal.

- 50 Se llevan a cabo extracciones de sangre 1 día antes del tratamiento y 15 días después del tratamiento para el seguimiento de las concentraciones plasmáticas de diferentes hormonas y proteínas indicadoras de la salud de la placenta y el feto, tales como la progesterona, sulfato de estrona y PAG (glicoproteína asociada a la gestación). Se

lleva a cabo el seguimiento de los animales hasta el parto con el fin de evaluar el estado de salud de los terneros recién nacidos.

- 5 Los resultados muestran que dos inyecciones de cabergolina en intervalos de 48 horas hasta la dosis de 25 mcg/kg no causan abortos, ni efectos adversos sobre la gestación, la viabilidad y la salud de los terneros recién nacidos. No se ha observado ninguna variación de las hormonas indicadoras de una toxicidad placentaria o fetal en relación con los tratamientos en las diferentes dosis.

Además, en general, los animales toleraron bien los tratamientos. En conclusión, una administración única o repetida a las 48 horas de cabergolina hasta 25 mcg/kg es segura en vacas gestantes.

- 10 Ejemplo 4 (ejemplo de referencia): Estudio clínico de eficacia y seguridad del aborto en rumiantes de composiciones veterinarias basadas en quinagolida:

Se incluyen en el estudio 9 vacas multíparas de raza Prim'Holstein (aproximadamente 600 kg) gestantes de aproximadamente 7 meses de edad, con un nivel de producción de leche de aproximadamente 18 kg. El estudio se organiza de forma "cruzada": 2 tratamientos x 2 períodos, con un período de "lavado" de 3 semanas.

- 15 Los animales reciben el tratamiento de ensayo por vía intramuscular a partir de formulaciones inyectables adecuadas.

Tratamiento de ensayo: disolución inyectable de 0,5 mg/ml de quinagolida, 1 inyección intramuscular única en una dosis de 1 a 3 mg/vaca, es decir 1 ml por 100 kg de peso corporal.

Tratamiento testigo (Placebo): agua para preparación inyectable, 1 inyección intramuscular en un volumen idéntico al del tratamiento de prueba, es decir, 1 ml por 100 kg.

- 20 El seguimiento de la producción de leche se organiza 7 días antes y después del día de tratamiento para cada período, así como, se lleva a cabo una vigilancia de abortos de forma similar a la descrita en el ejemplo 3 durante toda la duración del estudio.

Ejemplo 5 (ejemplo de una referencia): Estudio clínico de eficacia y seguridad del aborto en rumiantes de composiciones veterinarias basadas en bromocriptina:

- 25 Se incluyen en el estudio 9 vacas multíparas de raza Prim'Holstein (aproximadamente 600 kg) gestantes de aproximadamente 7 meses de edad, con un nivel de producción de leche de aproximadamente 18 kg. El estudio se organiza de forma "cruzada": 2 tratamientos x 2 períodos, con un período de "lavado" de 3 semanas.

Los animales reciben el tratamiento de ensayo por vía intramuscular a partir de formulaciones inyectables adecuadas.

- 30 Tratamiento de ensayo (bromocriptina): disolución inyectable de 10 mg/ml de bromocriptina, 1 inyección intramuscular única en una dosis de 100 a 200 mg/kg, es decir 1 ml por de 100 a 50 kg de peso corporal.

Tratamiento testigo (Placebo): agua para preparación inyectable, 1 inyección intramuscular en un volumen idéntico al del tratamiento de prueba, es decir, 1 ml por 100 kg.

- 35 El seguimiento de la producción de leche se organiza 7 días antes y después del día de tratamiento para cada período, así como, se lleva a cabo una vigilancia de abortos de forma similar a la descrita en el ejemplo 3 durante toda la duración del estudio.

REIVINDICACIONES

1. Composición veterinaria que comprende cabergolina para usar para inducir un periodo seco de la lactación y favorecer la involución mamaria en rumiantes en gestación, de forma que se favorezca su bienestar o para tratar y/o prevenir enfermedades y/o infecciones de sus ubres.
- 5 2. Composición para un uso según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición se administra en una dosis suficiente para inducir un periodo seco o una disminución de la lactación comprendido entre 5 y 60%, 20 y 50%, o entre 25 y 35%.
3. Composición para un uso según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que dicha composición se administra en una dosis eficaz sin producir efecto nocivo o abortivo en la gestación de los rumiantes.
- 10 4. Composición para un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que dicha composición se administra por vía parenteral, cutánea u oral.
5. Composición para un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que dicha composición se administra por vía inyectable, más en particular en una sola vez por inyección intramuscular, o incluso por inyección subcutánea.
- 15 6. Composición para un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que los rumiantes son mamíferos herbívoros seleccionados entre bovinos, ovinos, caprinos, camélidos o bóvidos.
7. Composición para un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que dicha composición se administra en una sola dosis eficaz por rumiante y por tratamiento.
- 20 8. Composición para un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que la disminución de lactación o el periodo seco de la lactación se obtiene hasta 7 días después de tratamiento con dicha composición o se produce en el primer ordeño y el siguiente ordeño de los rumiantes tratados.
9. Kit de uso veterinario que comprende una composición veterinaria que comprende cabergolina, para usar para favorecer el bienestar, favorecer la involución mamaria, o para tratar y/o prevenir los casos asociados con enfermedades de las ubres, de los rumiantes gestantes.
- 25 10. Kit para un uso según la reivindicación 9, para el tratamiento y/o la prevención de mastitis de rumiantes gestantes.

FIGURA 1

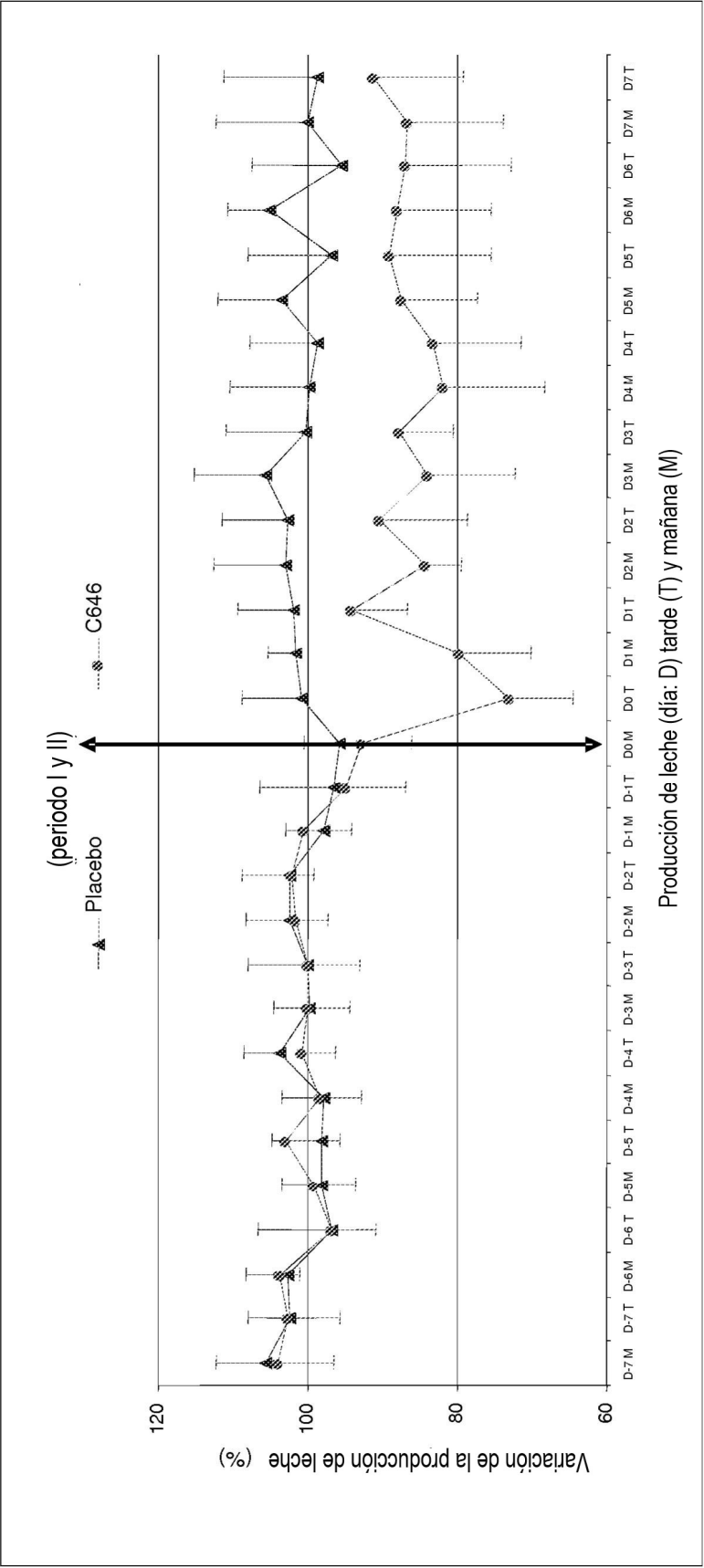


FIGURA 2

