



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102215843 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 30

(21) 申请号 200980145820. 7

A61K 31/48(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 10. 07

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

0805544 2008. 10. 07 FR

W0 0054776 A, 2000. 09. 21, 权利要求 1-7,
说明书第 4-5 页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

审查员 陈晏晏

2011. 05. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/063004 2009. 10. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/040765 FR 2010. 04. 15

(73) 专利权人 诗华动物保健股份有限公司

地址 法国利布尔讷

(72) 发明人 A·拉加德 S·弗洛克

T·贝尔塔米

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 罗菊华

(51) Int. Cl.

A61K 31/473(2006. 01)

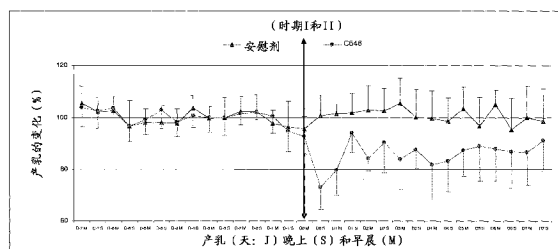
权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54) 发明名称

抗催乳素兽医学组合物在制备药物中的用途

(57) 摘要

本发明的目标在于用于给反刍动物施用的抗催乳素兽医学组合物。该组合物包含至少一种作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素的化合物,并且对于促进泌乳的重大下降、乳房复旧以及治疗和/或预防反刍动物乳房的疾病或感染来说是特别有用的。



1. 兽医学组合物在制备药物中的用途,所述兽医学组合物包含至少一种作为多巴胺受体激动剂的具有抗催乳素活性的化合物,所述药物在反刍动物的妊娠期间施用,从而诱导反刍动物泌乳下降和促进乳房复旧,

其中所述作为多巴胺受体激动剂的化合物选自源自黑麦麦角的激动剂和 / 或其衍生物,并且所述源自黑麦麦角的激动剂化合物选自卡麦角林、甲麦角林、麦角乙脲、溴隐亭、麦角新碱和 / 或其衍生物;或者所述作为多巴胺受体激动剂的化合物选自非源自黑麦麦角的激动剂和 / 或其衍生物,并且所述非源自黑麦麦角的激动剂化合物尤其选自罗匹尼罗、普拉克索、罗替戈汀、喹高利特和 / 或其衍生物。

2. 根据权利要求 1 的用途,其特征在于,以这样的治疗剂量来施用所述兽医学组合物,所述治疗剂量足以诱导泌乳下降 5 至 60%、20 至 50% 或 25 至 35%。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其特征在于,所述兽医学组合物通过肠胃外、皮肤或口服途径进行施用。

4. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其特征在于,所述兽医学组合物通过可注射途径进行施用。

5. 根据权利要求 4 的用途,其特征在于,所述兽医学组合物通过肌肉注射或通过皮下注射以单次进行施用。

6. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其中所述兽医学组合物用于促进反刍动物的福利。

7. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其中所述兽医学组合物用于治疗 and / 或预防反刍动物乳房的疾病和 / 或感染。

8. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其特征在于,所述反刍动物为选自牛类、绵羊类、山羊类或骆驼科动物的植食性哺乳动物。

9. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其特征在于,所述兽医学组合物以每只反刍动物和每次治疗采用单个有效治疗剂量来进行施用。

10. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其特征在于,在用所述兽医学组合物进行治疗后至多 7 天获得所述泌乳下降。

11. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其特征在于,在经处理的反刍动物的第一次挤奶和下一次挤奶之时,出现所述泌乳下降。

抗催乳素兽医学组合物在制备药物中的用途

[0001] 本发明的目标在于用于给反刍动物施用的抗催乳素兽医学组合物。该组合物包含至少一种作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素的化合物,并且对于促进乳房复旧(involution)、乳腺组织的再生和泌乳枯竭(tarissement)状态是特别有用的。此外,根据本发明的组合物可以在妊娠期时进行施用,因为它们对于反刍动物的妊娠不具有有害或流产效应。

[0002] 在反刍动物中,泌乳一般持续 5 至 20 个月,在奶牛中平均为 10 个月。在该泌乳期后,一般突然停止挤奶,并且让母牛休息通常持续 60 天的一段时间(称为干乳期)直至产犊,这是下一次泌乳的起始点。在产奶畜牧业中,已知该干乳期明显地改善反刍动物的健康和福利(bien-être)。提供给乳房的该生理性休息对于乳腺的再生和未来泌乳的准备是必需的。它还限制了在停止挤奶时以及在产犊前后健康紊乱的出现,例如尤其是具有重大经济影响的乳房的炎症和感染的出现。

[0003] 在人类医学中,开出抗催乳素化合物以作为高催乳素血症、垂体腺瘤、帕金森病的治疗,或者以便在某些由于医学原因而不可以哺乳的妇女中引起泌乳停止。此类药物包含催乳素(一种激活乳汁分泌的激素)的垂体分泌的抑制剂作为活性成分。它例如为诸如 **Parlodel[®]**(溴隐亭,Novartis)、**Dostinex[®]**或 **Cabaser[®]**(卡麦角林,Pfizer)的药物,对于它们,明确规定在怀孕期间在任何情况下均不可以服用它们,这是由于其对于胎儿的有害效应。当为了停止哺乳而开药时,建议在分娩后立即施用它们以便在 24 小时内停止奶阵。

[0004] 在兽医医学中,此外还可以施用基于催乳素抑制剂的组合物例如 **Galastop[®]**(卡麦角林,Ceva SantéAnimale)以作为雌猫或雌狗中假妊娠泌乳的治疗。也在早期断奶后、在流产后或者当在分娩后给同胎动物立即撤奶时开出它们。在动物中,与在人患者的情况下一样,由于毒性效应、胎儿畸形的风险以及自然流产的风险,总是在妊娠或怀孕之外开出催乳素分泌抑制剂。

[0005] 在反刍类哺乳动物中,已确定,催乳素对于产犊后乳腺的成熟和泌乳的起动起着重要作用,但在已建立的泌乳过程中对于产乳不具有作用(Karg H. & Shams D., J. Reprod Fertil., 1974 Aug, 39(2), 463-72; Shams 等人, Experientia, 1972, (28): 697-699; Akers 等人, Endocrinology, 1981, (109): 23-30; Plant K. 等人, Domest Anim Endocrinol, 1987, (4), 279-290; Knight, Livestock Production Science, 2001, (70), 87-93; Dalh 等人, J. Anim. Sci., 2003, (81), 增刊 3, 11-17)。

[0006] 与许多这些出版物(其教导,催乳素的减少在主要产奶物种(例如母牛和母山羊)的已建立的泌乳过程中对于产乳没有作用或具有非常小的作用)相反,申请人令人惊讶地发现,单次施用一剂量的作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素化合物引发泌乳的重大下降,并使得能够有效地诱导枯竭的初始阶段,其由乳房复旧组成。

[0007] 同样地并且与所有期望相反,申请人发现,可以给反刍动物施用包含作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素化合物的兽医学组合物,以便诱导泌乳下降,促进乳房复旧和组织枯竭状态,并且这甚至在妊娠期间也是如此,然而并不引起有害或流产效应。

[0008] 这是因为,给反刍动物施用这些兽医学组合物显示出是特别有利的,因为这使得能够显著地减少泌乳并促进乳房复旧,并且这甚至在妊娠期间也是如此,因此导致枯竭状态的改善。此外,根据本发明的兽医学组合物还确保乳房健康的显著改善,乳房中受损害的分泌组织的更好再生,以及在随后的泌乳过程中反刍动物的乳房疾病和 / 或感染或者乳腺炎的频率降低。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及给反刍动物施用的兽医学组合物,其包含至少一种作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素化合物。根据本发明的兽医学组合物的抗催乳素化合物选自源自黑麦麦角的作为多巴胺受体激动剂的化合物,或者选自非源自黑麦麦角衍生物的激动剂化合物。

[0011] 根据本发明,这些组合物以有效治疗量,尤其是以单次治疗进行施用,以便诱导泌乳下降。同样地,甚至可以将这些组合物施用给妊娠的反刍动物,而对于妊娠不造成有害或致流产效应。因此,它们显著地促进反刍动物的福利,并且在乳房复旧、治疗和 / 或预防反刍动物乳房的炎症和感染中是特别有用的。此外,本发明的目标还在于用于促进反刍动物中乳房复旧的方法,以及用于预防和 / 或治疗反刍动物乳房的感染(例如乳腺炎)的方法。最后,本发明的目标在于旨在促进反刍动物的乳房复旧和产乳下降的试剂盒,以及治疗和 / 或预防所述反刍动物的乳腺炎的试剂盒。

[0012] 附图简述

[0013] 图 1 :为这样的图,其显示了在安慰剂组中和在经处理的动物组 (C646) 中,在第 J0 日单次注射 5mcg/kg 的卡麦角林后,在第 J-7 日和第 J7 日之间,早晨和晚上产乳的变化,以百分比表示(相对于 100 的基线而言)。

[0014] 图 2 :为这样的图,其显示了在安慰剂组中和在经处理的动物组 (C646) 中,在第 J0 日单次注射 5mcg/kg 的卡麦角林后,在“时期 I”(J-2 和 J-1) 和“时期 II”(J0 至 J7) 期间每 24 小时观察到的催乳素水平的变化,以百分比表示(相对于 100 的基线而言)。

[0015] 发明详述

[0016] 本发明的目标在于包含至少一种作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素化合物的兽医学组合物,其以单剂量进行施用以便在第一次挤奶以及下一次挤奶之时在经处理的动物中诱导泌乳的枯竭和重大下降。本发明的目标在于以足够的治疗量和以单剂量进行施用的所述兽医学组合物用于诱导泌乳重大下降的用途。

[0017] 催乳素是一种垂体激素,该垂体激素具有激乳腺和生乳效应,即它激活乳腺的生长和乳的分泌。催乳素的释放受到催乳素释放素的刺激性影响和多巴胺的抑制性影响。在垂体范围内多巴胺的抑制作用由多巴胺的突触后受体,例如尤其是 D2 受体来介导。

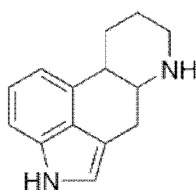
[0018] 当化合物抑制催乳素的释放时,称它们是抗催乳素的。它可以是多巴胺能化合物或 5-羟色胺能化合物。多巴胺能化合物是多巴胺受体的激动剂,其能够与尤其是在垂体前叶的分泌催乳素的细胞上存在的多巴胺受体结合以抑制催乳素的分泌。

[0019] 优选地,这些多巴胺能抗催乳素化合物与多巴胺受体结合。更加优选地,这些化合物与多巴胺 D2 受体特异性地结合。抗 5-羟色胺能抗催乳素化合物通过在下丘脑中刺激多巴胺的释放并由此导致催乳素分泌的抑制而起作用。根据本发明的兽医学组合物优选地包含多巴胺能抗催乳素化合物。

[0020] 这些作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素化合物选自源自黑麦麦角的化合物和 /

或其衍生物。这些麦角灵衍生物是公众领域中所熟知的,并且具有如下的一般结构:

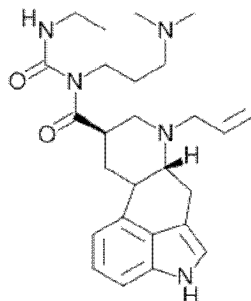
[0021]



[0022] 在这些衍生自黑麦麦角的作为激动剂的抗催乳素化合物中,可以提及例如卡麦角林、甲麦角林、麦角乙脲、溴隐亭、麦角新碱以及这些化合物的具有抗催乳素活性的所有衍生物。

[0023] 其化学名称为“N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-[(乙基氨基)羰基]-6-(2-丙烯基)-8g-麦角灵-8-甲酰胺”的卡麦角林,是多巴胺 D2 受体的特异性的作为激动剂的抗催乳素化合物。它尤其描述在专利 US4,526,892 中。其化学结构式如下:

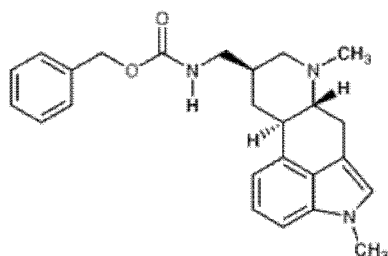
[0024]



[0025] 卡麦角林构成了以名称 **Dostinex[®]** 和 **Cabaser[®]** 进行销售的人用药物的活性成分。同样地,这也是用于易患假妊娠泌乳的雌猫或雌狗的以名称 **Galostop[®]** 进行销售的兽医学组合物的基础活性成分。不论 **Dostinex[®]** 还是 **Galostop[®]**,这些基于卡麦角林的组合物从来不在怀孕或妊娠期间施用。

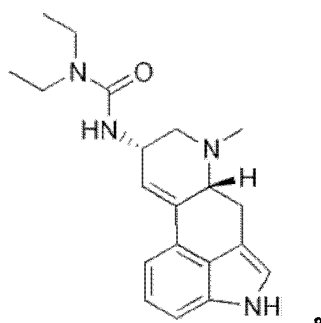
[0026] 甲麦角林是以化学名称“(6aR,9S,10aR)-4,7-二甲基-4,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢吲哚并-[4,3-fg]喹啉-9-基)甲基氨基甲酸苄酯”为人所知的合成化合物。它是这样的抗催乳素化合物,该抗催乳素化合物能够同时与多巴胺受体和与 5-羟色胺受体 5HT 结合并由此激活多巴胺的释放和催乳素分泌的抑制。甲麦角林具有如下的化学结构式:

[0027]



[0028] 以化学名称“1,1-二乙基-3-((6aR,9S)-7-甲基-4,6,6a,7,8,9-六氢吲哚并[4,3-fg]喹啉-9-基)脲”也为人所知的麦角乙脲,具有如下的化学结构式:

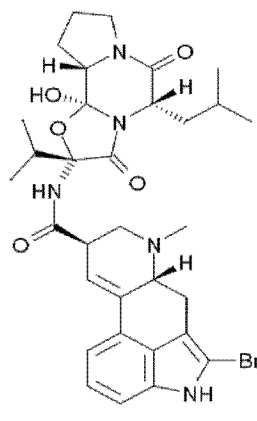
[0029]



[0030] 它是抑制催乳素的多巴胺能激动剂化合物。它以 **Arolac[®]** 的名称进行销售,用于人患者中闭经和高催乳素血症的治疗。

[0031] 溴隐亭以 2-溴麦角隐亭碱的名称和以化学名称“2-溴-12'-羟基-2'-(1-甲基乙基)-5'-α-(2-甲基丙基)-麦角它曼-3',6',18-三酮”为人所知。其化学结构式如下:

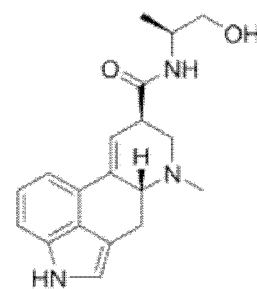
[0032]



[0033] 尤其用于治疗垂体肿瘤和高催乳素血症的,或者在妇科学中用作分娩后泌乳的抑制剂的组合物,例如 **Parlodel[®]** 和 **Bromo-Kin[®]**, 包含治疗量的溴隐亭,其是作为多巴胺能激动剂的黑麦麦角衍生物。

[0034] 麦角新碱(也称为 d-麦角酸 β-丙醇酰胺)也可以作为多巴胺能抗催乳素激动剂而掺入到兽医学组合物中。其结构式如下:

[0035]

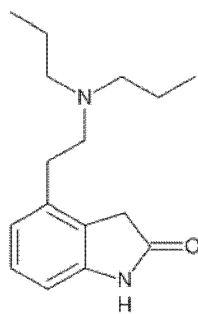


[0036] 其他作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素化合物也可以在根据本发明的组合物中使用,并且给反刍动物施用,特别是在妊娠期期间。它们可以选自非源自黑麦麦角的抗催乳素多巴胺能激动剂化合物。作为这些化合物的例子,可以提及罗匹尼罗、普拉克索、罗替戈汀、喹高利特以及这些化合物的具有抗催乳素活性的所有衍生物。

[0037] 其化学名称为“4-(2-二丙基氨基乙基)-1,3-二氢吡啶-2-酮”的罗匹尼罗,作为

多巴胺 D2 和 D3 受体的激动剂起作用。其化学结构式如下：

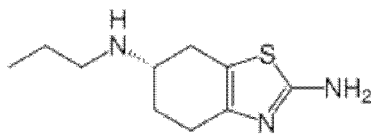
[0038]



[0039] 罗匹尼罗包括在在人类医学中为治疗帕金森病所开出的产品 **Requip[®]**和 **Ropark[®]**的组合物之中。

[0040] 普拉克索代表了另一种多巴胺能激动剂,其更特别地与多巴胺 D2 和 D3 受体结合。其化学名称为“(6S)-N⁶-丙基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2,6-二胺”,并且其结构式如下：

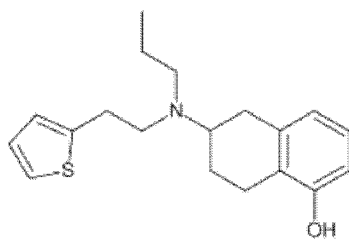
[0041]



[0042] 普拉克索在人类药学领域中是熟知的,因为它以 **Mirapex[®]**、**Mirapexin[®]**或 **Sifrol[®]**的名称进行销售,以用于治疗帕金森病和多动腿综合征。

[0043] 罗替戈汀以“6-(丙基-(2-噻吩-2-基乙基)氨基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇”的化学名称也为人所知。其化学结构式如下：

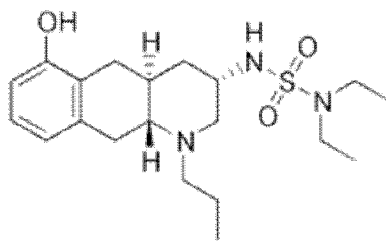
[0044]



[0045] 最近,罗替戈汀被批准用于以名称 **Neupro[®]**通过以贴剂的形式透皮施用来治疗帕金森病。

[0046] 喹高利特或 (3R,4aR,10aS)-3-(二乙基氨磺酰基氨基)-6-羟基-1-丙基-3,4,4a,5,10,10a-六氢-2H-苯并[g]喹啉也是催乳素分泌的抑制剂。它是多巴胺 D2 受体的特异性激动剂。其化学结构式如下：

[0047]



[0048] 喹高利特以商业名称 **Norprolac**[®] (Ferring Pharmaceuticals) 进行销售,以用于治疗大催乳瘤或高催乳素血症。

[0049] 迄今,所有这些化合物仍然在怀孕期和妊娠期之外进行施用。

[0050] 然而,申请人令人惊讶地发现,当以单次施用和以有效治疗量给反刍动物施用这些化合物时,它们实际上诱导泌乳的显著下降,从而促进乳房复旧和改善泌乳枯竭。与迄今所知的相反,这些化合物经证明是特别有益的,因为它们允许尤其是在反刍动物的妊娠期间有效地使产乳枯竭,而不引起有害和流产效应。最后,根据本发明的化合物确保了经如此处理的反刍动物的乳腺炎出现风险的显著降低。

[0051] 如在下面实施例中所证明的,可以给非人动物施用单剂量以促进乳房复旧和泌乳枯竭状态,不论是在妊娠期中还是在产犊后。有效治疗量或剂量可依照待处理的反刍动物和根据组合物的施用方式而变化。在本领域技术人员的能力范围内,基于下面的实施例通过系统试验可以容易地确定剂量。作为例子,根据本发明的有效治疗剂量为5至50mcg/kg,或5至25mcg/kg。

[0052] 优选地,根据本发明,所述组合物以每次治疗和每只动物采用单个剂量来进行施用,以便在施用组合物后1天、2天、3天、4天、5天、6天和直至7天的持续时间内获得5至60%、20至50%、或者25至35%的泌乳的重大下降。如在实施例2中所证明的,泌乳下降在第一次挤奶之时是显著的,但在下一次挤奶时也是显著的。

[0053] 可能的是,在妊娠时,更确切而言在妊娠的后三分之二过程中,给反刍动物施用根据本发明的组合物,而不造成有害或流产效应。作为例子,可以从奶牛的妊娠的第3个月及其后开始施用根据本发明的所述兽医学组合物。优选地,可以在妊娠的第3个月和第8个月之间给妊娠的反刍动物施用这些组合物。

[0054] 根据本发明,“反刍动物”是指植食性哺乳动物,例如牛类、绵羊类、山羊类、骆驼科动物或牛科动物。给产奶的反刍类哺乳动物,例如优选地奶牛和母羊,施用根据本发明的组合物。

[0055] 根据本发明,可以在妊娠期期间或者在妊娠之外施用所述组合物。它们促进泌乳下降,并且作用于一系列激素的、形态学的和生理学的混乱,这些混乱在枯竭期间尤其影响乳房,并且尤其是在枯竭的初始阶段之时就影响乳房复旧,在所述乳房复旧过程中分泌组织被破坏并萎缩。令人惊讶地,当在反刍动物妊娠期间施用这些组合物时,没有观察到任何毒性、胎儿畸形的有害效应,或者任何流产效应。

[0056] 所述兽医学组合物可以根据本领域中熟知的所有施用途径进行施用,并且可以适合于每种这些动物的治疗。优选地,通过皮肤、口服和肠胃外途径来施用这些组合物。更加优选地,通过肠胃外途径,尤其是通过肌肉或皮下注射来施用这些组合物。因而,它们以根据所希望的施用方式而合适的所有形式存在。因此,它们可以以口服或可注射的溶液或液体悬浮液的形式,或者以粉剂、片剂、胶囊(capsule)、颗粒剂、糖衣丸剂(dragée)、明胶胶

囊 (gélule)、喷雾剂、扁囊剂、丸剂、糯米纸囊剂 (tablette) 或糊剂的固体或半固体形式。

[0057] 有利地,所述兽医学组合物以可注射的单剂量进行施用。

[0058] 根据所使用的组合物和药物的制剂,它们此外还可以包含有在制药学中对于制备用于通过口服或肠胃外途径进行施用的液体或固体制剂常规使用的成分。此外,在口服制剂的情况下,可以直接给反刍动物施用它们,或者将它们与食物相混合。

[0059] 同样地,根据制剂的类型,根据本发明的组合物可以包含溶剂、流动剂、润滑剂和任何适宜的增量赋形剂 (excipient de masse),例如乳糖、纤维素或淀粉。作为润滑剂,可以使用硬脂酸、硬脂酸镁、L-亮氨酸或例如三山嵛酸甘油酯。作为崩解剂,可以使用羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠或交联聚乙烯吡咯烷酮。作为流动剂,可以使用纯二氧化硅或胶态二氧化硅。这些固体口服形式可以以覆盖有包衣的片剂的形式。

[0060] 通过下列方式来制备可注射制剂:将有效治疗量的至少一种前面所描述的抗催乳素化合物与溶剂、pH 调节剂、缓冲剂、悬浮剂、增溶剂、稳定剂、张力剂和 / 或防腐剂相混合,并根据常规方法将该混合物转变为皮下或肌肉注射剂。作为溶剂,可以提及油性溶剂,例如具有 C_8-C_{10} 中等链的甘油三酯,或者癸酸、辛酸和甘油三酯的混合物,例如以名称 **Mygliol[®] 812** 进行销售的那些。在需要时,可以根据常规方法将可注射制剂冻干。悬浮剂的例子包括甲基纤维素、聚山梨醇酯 80、羟乙基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素钠和聚乙氧基化的脱水山梨糖醇单月桂酸酯。增溶剂的例子包括通过聚氧乙烯固化的蓖麻油、聚山梨醇酯 80、烟酰胺、聚乙氧基化的脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙二醇和蓖麻油脂肪酸的乙基酯。此外,稳定剂包括亚硫酸钠、焦亚硫酸钠和醚,而防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、山梨酸、苄醇、苯酚、甲酚和氯甲酚。张力剂的例子为甘露醇。在制备可注射溶液或悬浮液时,希望的是注意它们是与血液等渗的。

[0061] 有利地,根据本发明的兽医学组合物或药物可以与反刍动物乳腺炎的标准治疗相联合地进行施用。作为乳腺炎的标准治疗或预防性组合物的例子,可以提及乳头的局部消毒组合物,抗生素例如 M 组的青霉素、头孢菌素、庆大霉素或黏菌素,或者酶例如溶菌酶或胞壁酸酶。

[0062] 此外,本发明的目标还在于有效治疗量的至少一种前面所描述的作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素化合物在制备兽医学组合物或药物中的用途,所述兽医学组合物或药物用于在妊娠期期间或者之外给反刍动物施用以便改善其福利和其健康,促进产乳的枯竭以尤其是促进乳房复旧,以及预防和 / 或治疗乳房的炎症或感染。当在妊娠期期间以与维持妊娠相容的治疗剂量施用所述兽医学组合物或药物时,它们不呈现有害或流产效应。

[0063] 此外,本发明还涉及使产乳枯竭的方法,以及治疗和 / 或预防乳腺炎的方法,其包括以有效治疗量通过皮肤、口服或肠胃外途径给反刍动物施用前面所描述的兽医学组合物。根据本发明的方法是特别有利的,因为它们促进反刍动物 (甚至是妊娠的反刍动物) 的乳房复旧和泌乳枯竭,而不造成有害或流产效应。

[0064] 此外,本发明的目标还在于供兽医学应用的试剂盒,其用于促进反刍动物的产乳下降,改善这些反刍动物的福利和健康,以及促进乳房复旧、治疗和 / 或预防与乳房疾病 (尤其是乳腺炎) 相关的情况。根据本发明的试剂盒包含至少一个用于进行包装 (任选地无菌包装) 的隔间,其包含有效治疗量的至少一种前面所描述的作为多巴胺受体激动剂的抗催乳素化合物,以用于给反刍动物施用。所述试剂盒包含允许通过皮肤、口服或肠胃外途

径来施用组合物的工具,以及关于根据本发明的兽医学组合物或药物的施用方式的指导卡片。

实施例

[0065] 实施例 1:基于卡麦角林的兽医学组合物的制备

[0066] 制备 9 升的用于可注射溶液的制备物,其包含 500mcg/ml 的卡麦角林。

[0067] 配方:

[0068] - 活性成分:4.53g 卡麦角林(滴定 100%)

[0069] - 赋形剂:中等链甘油三酯,对于 9 升而言足量。

[0070] 步骤 1:在具有足够容量的容器中称量 4.53g 卡麦角林和 1.5kg 中等链甘油三酯,随后借助于磁力搅拌器(500 转/分钟)来搅拌该混合物至少 60 分钟以完全溶解。

[0071] 步骤 2:在干燥的容器中,称量 5kg 中等链甘油三酯,开动氮气流和混合器,随后将在步骤 1 中获得的处于浓缩溶液中的卡麦角林添加到该容器中。维持搅拌 30 分钟,随后通过添加中等链甘油三酯而将体积带至 9 升的最终体积。继续维持搅拌 30 分钟,随后在加压的氮气中通过孔径为 0.45 微米的过滤元件来过滤该溶液。将滤液收集在预先用蒸汽消毒并用氮气流干燥的合适的罐中。将获得的溶液在 121°C 下灭菌 15 分钟,随后将其分配在无菌和无致热原的烧瓶中,所述烧瓶用橡胶瓶塞和铝瓶盖封闭,进行了洗涤,并且经过高压灭菌器。

[0072] 实施例 2:在反刍动物中,基于卡麦角林的兽医学组合物的效力的临床研究

[0073] 该研究的目标在于评价在已泌乳至少 6 个月的 8 只 Prim'Holstein 品种的经营母牛中产乳的下降。这些母牛的年龄为 3 至 9 岁,并且在该研究开始时具有 20 至 31kg/天的生产水平。根据交叉设计(2 种处理 × 2 个时期)来安排该研究。

[0074] 在该研究中使用在实施例 1 中所描述的制剂,其包含 500mcg/ml 的卡麦角林,在可注射溶液中。

[0075] 测试处理(C646):500mcg/ml 的卡麦角林的可注射溶液,1 个以 5mcg/kg 的剂量进行的肌肉单次注射为 1ml,对于 100kg 的活重而言。

[0076] 对照处理(安慰剂):用于可注射制备物的水,1 个以与测试处理相同的体积进行的肌肉注射为 1ml,对于 100kg 而言。

[0077] 使处理顺序随机化(A-B 或 B-A),其中在所述 2 种处理之间具有一个 3 周的清洗(wash-out)期。在从处理前 7 天至处理后 7 天的时间段内,在每次挤奶时追踪观察个体的产乳状况。在从处理前 2 天至处理后 7 天的时间段内,每天进行血液取样,以追踪催乳素的血浆浓度的变化。

[0078] 图 1 中呈现的结果显示,以 5mcg/kg 的剂量进行的测试处理注射引起产乳的降低:

[0079] - 在测试处理注射后的第一次挤奶(12 小时)之时,产乳的降低平均为 27%,其中根据个体可以高达 42%。

[0080] - 在测试处理后 7 天的追踪期内,产乳的总降低平均为 15%,其中根据个体可以高达 27%。

[0081] 通过归纳关于母牛群体的结果,这些结果使得能够估计,在第一次挤奶之时,产乳

的降低根据个体而在 5 和 60% 之间变化。在测试处理注射后产乳的降低在下一次挤奶之时很可能为 25 至 35%。该减少维持大约 2 天。然后观察到产乳的逐步恢复,但 1 周后没有重回其初始水平。

[0082] 平行地,如图 2 所显示的,催乳素血浆浓度减少。催乳素血浆浓度的该减少是快速的,在注射后 24 小时之时,并且在处理后一周仍然存在。催乳素的该下降根据个体而从 10 至 80% 变化。

[0083] 卡麦角林的该单次施用证明了产乳的显著下降与血浆催乳素的下降之间的相关性。

[0084] 实施例 3:在反刍动物中,基于卡麦角林的兽医学组合物的安全性的临床研究

[0085] 该研究旨在表明,当在妊娠的反刍动物中使用卡麦角林时,甚至在相对于根据本发明而规定的使用剂量而言所述基于卡麦角林的兽医学组合物过量的情况下,不存在流产风险和胎儿毒性。处于不同妊娠阶段的母牛的组以不同剂量接受处理:

[0086] - 妊娠 3 个月 (6 只动物):15mcg/kg 的剂量——以 48 小时的间隔进行 2 次注射;

[0087] - 妊娠 7 至 8 个月 (5 只动物):15mcg/kg 的剂量——以 48 小时的间隔进行 2 次注射;

[0088] - 妊娠 6.5 至 7.5 个月 (11 只动物):25mcg/kg 的剂量——以 48 小时的间隔进行 2 次注射。

[0089] 在该研究中使用在实施例 1 中所描述的制剂,其包含 500mcg/ml 的卡麦角林,在可注射溶液中。

[0090] 在从处理前 7 天至处理后 15 天的时间段内进行定期的临床检查:

[0091] - 一般的和流产的每日临床监测,

[0092] - 生殖道的临床检查,包括经直肠触诊和回波描记术,以评价胎儿的痛苦和活力。

[0093] 在处理前 1 天和处理后 15 天进行血液取样,以追踪作为胎盘和胎儿健康的指示的各种不同激素和蛋白质例如孕酮、硫酸雌酮和 PAG (妊娠相关糖蛋白 (Pregnancy Associated Glycoprotein)) 的血浆浓度。对动物进行追踪直至产仔,以评价新生小牛的健康状态。

[0094] 结果显示,直至 25mcg/kg 的剂量,以 48 小时的间隔进行的两次卡麦角林注射既没有引起流产,也没有引起对于妊娠、新生小牛的活力和健康的有害效应。没有观察到作为胎盘或胎儿毒性的指示的激素的与以不同剂量进行的处理相关的任何变化。

[0095] 此外,一般地,动物很好地耐受了所述处理。总之,单次地或以 48 小时重复地施用卡麦角林 (直至 25mcg/kg) 至少在妊娠的母牛中是没有风险的。

[0096] 实施例 4:在反刍动物中,基于喹高利特的兽医学组合物的效力和流产安全性的临床研究

[0097] 在该研究中包括具有大约 18kg 的产乳水平的、妊娠大约 7 个月的 9 只 Prim' Holstein 品种的经营母牛 (大约 600kg)。将该研究安排成“交叉”:2 种处理 × 2 个时期,其中具有一个 3 周的“清洗期”。

[0098] 基于合适的可注射制剂,动物通过肌肉途径接受测试处理。

[0099] 测试处理:0.5mg/ml 的喹高利特的可注射溶液,1 个以 1 至 3mg/母牛的剂量进行的肌肉单次注射为 1ml,对于 100kg 的活重而言。

[0100] 对照处理（安慰剂）：用于可注射制备物的水，1个以与测试处理相同的体积进行的肌肉注射为 1ml，对于 100kg 而言。

[0101] 对于每个时期，在处理那一天之前和之后 7 天安排对于产乳的追踪，并且在该研究的整个持续时间期间进行与在实施例 3 中所描述的相似的对于流产的监测。

[0102] 实施例 5：在反刍动物中，基于溴隐亭的兽医学组合物的效力和流产安全性的临床研究

[0103] 在该研究中包括具有大约 18 此的产乳水平的、妊娠大约 7 个月的 9 只 Prim' Holstein 品种的经产母牛（大约 600kg）。将该研究安排成“交叉”：2 种处理 × 2 个时期，其中具有一个 3 周的“清洗期”。

[0104] 基于合适的可注射制剂，动物通过肌肉途径接受测试处理。

[0105] 测试处理（溴隐亭）：10mg/ml 的溴隐亭的可注射溶液，1 个以 100 至 200mcg/kg 的剂量进行的肌肉单次注射为 1ml，对于 100 至 50kg 的活重而言。

[0106] 对照处理（安慰剂）：用于可注射制备物的水，1 个以与测试处理相同的体积进行的肌肉注射为 1ml，对于 100kg 而言。

[0107] 对于每个时期，在处理那一天之前和之后 7 天安排对于产乳的追踪，并且在该研究的整个持续时间期间进行与在实施例 3 中所描述的相似的对于流产的监测。

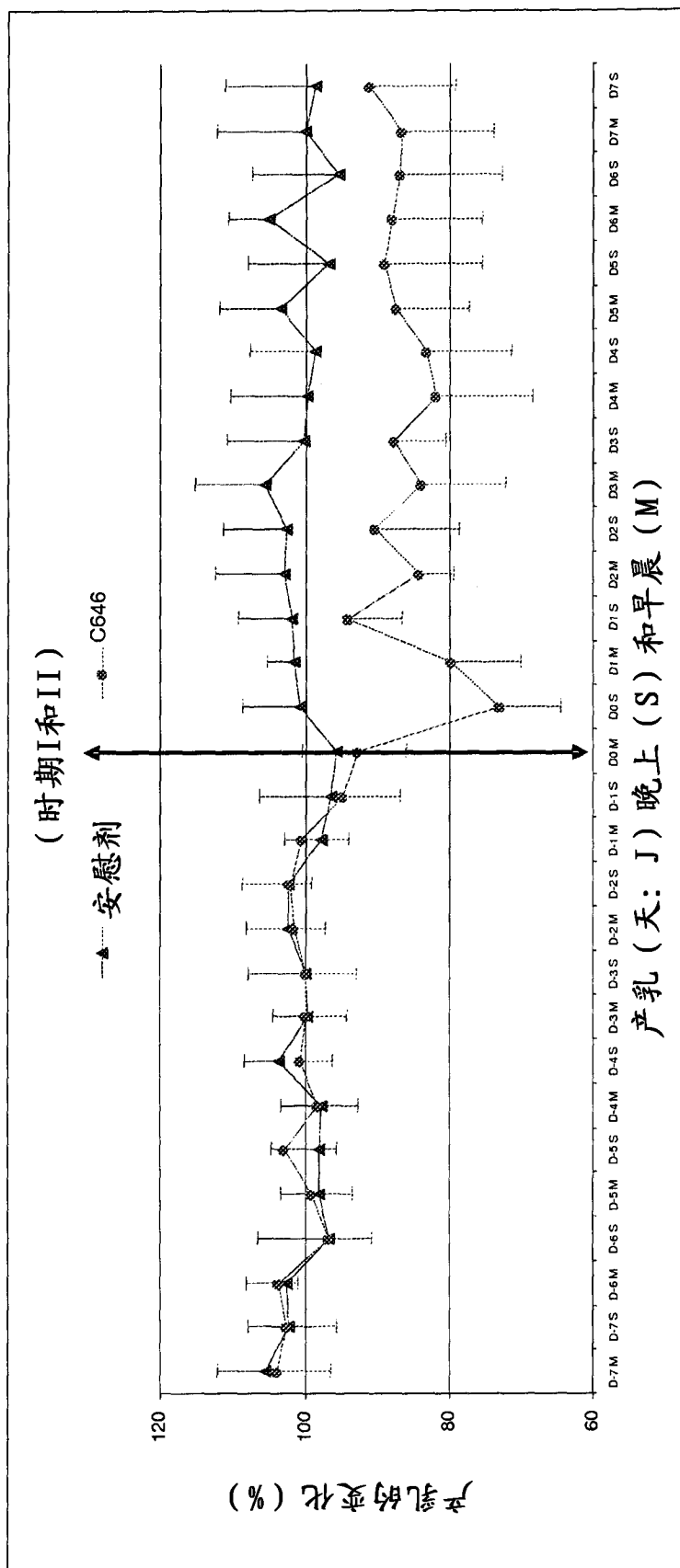


图 1

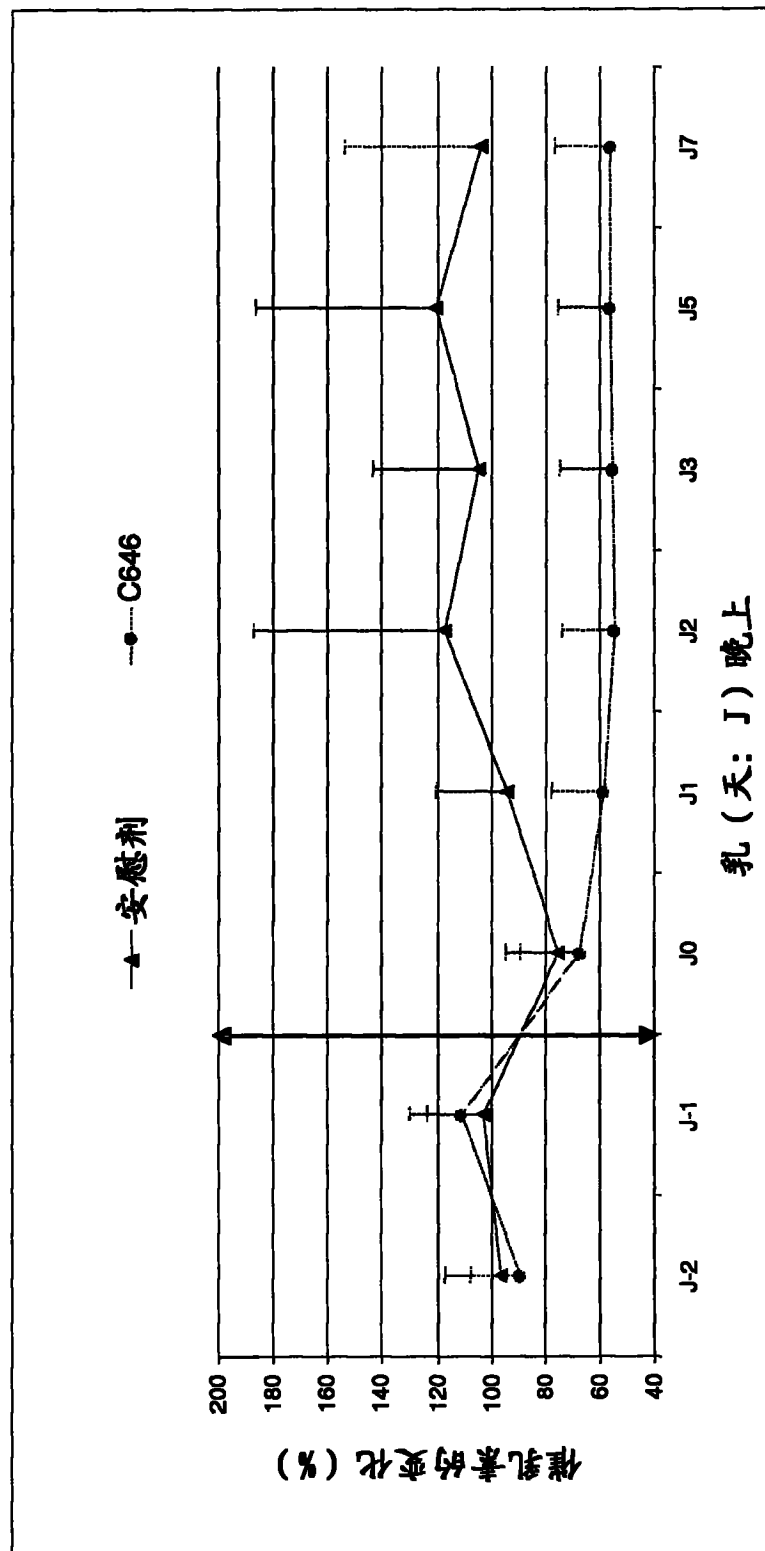


图 2