

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 031**

51 Int. Cl.:

A23K 20/111 (2006.01)

A23K 20/137 (2006.01)

A23K 50/10 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2021** **PCT/EP2021/051766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2021** **WO21151897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2021** **E 21702016 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2023** **EP 4096428**

54 Título: **Composición antiprolactina veterinaria para rumiantes usada por administración intramamaria**

30 Prioridad:

27.01.2020 EP 20305066

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2024

73 Titular/es:

CEVA SANTÉ ANIMALE (100.0%)
10 Avenue de La Ballastière
33500 Libourne, FR

72 Inventor/es:

BERTAIM, THIERRY y
DEFLANDRE, AUDREY

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 969 031 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 antiprolactina veterinaria para rumiantes usada por administración intramamaria

5 La presente invención se refiere a una composición veterinaria y a un kit para reducir la producción de leche en rumiantes lecheros de acuerdo con una manera más eficiente y segura, especialmente al inicio del período seco (es decir, interrupción abrupta de ordeño). Consiste en administrar dicha composición por vía intramamaria (IMM) en el momento que se detiene el ordeño, es decir, después del último ordeño.

10 En los rumiantes lecheros, la lactación dura generalmente de 5 a 20 meses. En las vacas lecheras dura frecuentemente 10 meses. Después de este período de lactación, se detiene el ordeño, generalmente repentinamente, y se supone que el rumiante lechero no produce más leche hasta el parto, cuando comienza la próxima lactación. Este período entre el cese del ordeño y la próxima lactación, siendo esta última generalmente durante el parto, conocido como “período seco”, generalmente se establece en aproximadamente 2 meses (es decir, 45-70 días) en las vacas lecheras.

15 Aunque es necesario un período seco para garantizar una producción óptima de leche durante la siguiente lactación, este período seco requiere varios cambios dietéticos y transiciones para adaptarse a las necesidades fisiológicas de un animal que ya no produce leche. Estos cambios dietéticos causan numerosas interrupciones fisiológicas y tensiones en los rumiantes. Este período seco conduce a un metabolismo en los rumiantes lecheros que es muy diferente al observado durante la lactación. La transición de la lactancia al estado no lactante favorece el resultado de la interrupción transitoria de la homeostasis de las vacas lecheras.

20 Durante el período seco, y más particularmente dentro de las primeras 24 horas después de la interrupción del ordeño, la síntesis de leche en la glándula mamaria continúa, especialmente con rumiantes lactantes que tienen un alto nivel de producción de leche. En consecuencia, la necesidad de la transferencia de calcio desde la sangre a la leche de ubre persiste durante estas primeras 24 horas. Además, en la implementación del período seco, los ganaderos disminuyen muy a menudo la cantidad de alimentos que disminuye aún más el suministro de calcio y su nivel en la circulación sanguínea. Además, los productos antiprolactínicos, para ayudar al secado, tienen también un efecto conocido que disminuye la absorción intestinal del calcio que proviene del alimento, cuando generalmente se administra por vía parenteral como intramuscular (IM). Todo ello contribuye a aumentar el riesgo de hipocalcemia en el momento del secado de la lactancia.

25 Durante el secado, algunas vacas lecheras que reciben la composición veterinaria por vía intramuscular después del último ordeño, pueden experimentar por tanto hipocalcemia dentro de las 24 horas posteriores a la administración del tratamiento. La hipocalcemia en algunos casos puede causar el decúbito de la vaca que requiere una terapia apropiada administrada por el veterinario. Una forma de saber si las vacas lecheras están experimentando hipocalcemia consiste en analizar la sangre para determinar la concentración de calcio dentro de los primeros 1 a 2 días después del último ordeño. Las vacas lecheras con concentraciones de calcio en la sangre iguales o inferiores a 8,8 mg/dl (2,2 mmol/l) pero que no muestran signos clínicos se consideran subclínicamente hipocalcémicas. Este último estado también se considera perjudicial para la salud de la vaca, que puede favorecer aún más los resultados de diferentes trastornos metabólicos para la vaca.

30 Mientras tanto, existe la necesidad de un tratamiento que reduzca la producción de leche de manera eficiente, de modo que la glándula mamaria se detiene rápidamente de su síntesis de leche, sin un exceso de brillo excesivo debido a la acumulación de leche y la estasis. Esto ayudará a evitar los impactos negativos en la salud de la vaca lechera. De hecho, una menor reducción de la ubre se asocia con una reducción en las fugas de leche que es un factor de alto riesgo para nuevas infecciones intramamarias en la vaca lechera. También reduce el dolor y la incomodidad de la vaca durante el día después del secado. Por último, mejora la involución de la glándula mamaria durante el período seco, un proceso fisiológico clave para la salud y la regeneración de la glándula para la siguiente lactancia.

35 En la medicina veterinaria, las composiciones basadas en inhibidores de la prolactina tales como Galastop® (cabergolina, Ceva Santé Animale) se pueden administrar como tratamientos para la lactación durante falsas preñeces en perras. También se prescriben para detener la producción de leche en los rumiantes. El documento WO2010040765, a nombre del solicitante, describe la administración de compuestos agonistas del receptor de la dopamina antiprolactina, tales como la cabergolina, a rumiantes durante la gestación con el fin de inducir el secado de la lactación y promover la involución mamaria, especialmente mediante administración intramuscular. Sin embargo, tal administración intramuscular de cabergolina puede inducir posiblemente hipocalcemia en vacas lecheras, en particular durante las primeras 24 horas después de la administración después del secado, por las razones explicadas en las secciones anteriores.

40 El solicitante ha descubierto ahora, sorprendentemente, que la administración de una composición veterinaria que comprende cabergolina a rumiantes a través de la ruta intramamaria en el momento en que se implementa el secado puede reducir la producción de leche de manera más eficiente. Sorprendentemente, la administración intramamaria de las composiciones veterinarias según la presente invención mejora la biodisponibilidad de cabergolina en rumiantes, lo que permite así una eficacia más satisfactoria en términos de reducción de la producción de leche y/o reducción de la distensión de las ubres. Además, y sorprendentemente, se ha descubierto que la administración intramamaria de cabergolina permite la prevención y/o reducción de hipocalcemia en comparación con cabergolina usada por vía intramuscular, especialmente dentro de las primeras 24 horas después del último ordeño.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición veterinaria que comprende cabergolina para el uso en el tratamiento para reducir la lactación o producción lechera de un rumiante lechero, en donde dicha composición se administra al rumiante lechero por vía intramamaria, preferiblemente en el momento de la implementación del período seco, es decir, en el momento en que se realiza el secado.

Según la invención, dichas composiciones se administran por vía intramamaria en cantidades terapéuticas eficaces, preferiblemente en el momento de la implementación del período seco de rumiantes lecheros, para inducir una reducción de la producción de leche en los rumiantes lecheros.

Las composiciones se administran por vía intramamaria a los rumiantes lecheros en un solo tratamiento y/o en tratamientos repetidos, preferiblemente en un solo tratamiento.

La administración intramamaria de composiciones veterinarias según la invención no afecta la capacidad de producción de leche y/o la calidad de la leche del rumiante durante la lactación posterior.

La presente invención también se refiere a kits para reducir la producción de leche de los rumiantes lecheros que comprenden una composición veterinaria como se ha definido anteriormente, y opcionalmente medios para la administración intramamaria de cabergolina.

Descripción de las figuras

Figura 1: Producción de leche (L) en el ordeño por la mañana del tratamiento de D2 a D9 - Cabergolina en el ordeño por la noche D4 (flecha). Media del grupo.

Figura 2: Perímetro entre ubre (cm) desde el día de tratamiento D0 hasta D9 después del tratamiento. Medios por grupo. (control: curva superior; vacas tratadas: curva inferior)

Figura 3: Perímetro inter-ubre Delta (ITP) (cm) desde el día de tratamiento D0 a D9 (+ 216 h) postratamiento. Medias por grupo. (control: curva superior; vacas tratadas: curva inferior)

Figura 4: perfiles de concentración plasmática media y DT (pg/mL)-tiempo (horas) de administración intramamaria de cabergolina

Figura 5: perfiles de concentración plasmática media y DT (pg/mL)-tiempo (horas) de administración intramuscular de cabergolina (estudio comparativo)

Figuras 6A y 6B: La concentración media de Ca de la sangre (mmol/L) (gráfico A: vacas de control “ctrl” frente a las vacas “cab IMM” tratadas con caberolina) y la diferencia relativa al tratamiento previo con referencia (0h) con respecto al tiempo (hora) (gráfico B: vacas de control “ctrl” frente a vacas tratadas con caberolina IMM “cab IMM”).

Figura 7: comparación de concentraciones medias de Ca en sangre según el tiempo, entre diferentes estudios: Estudio IMM (curva superior) y estudios de IM (2 curvas inferiores, denominados estudios de IM 1 y 2).

Descripción detallada de la invención

Las frases “período seco” incluyen el período de tiempo entre el último ordeño del período de lactación y la lactación siguiente del período de lactación posterior, que comienza generalmente en el parto. El período seco generalmente dura aproximadamente 2 meses, más específicamente de 56 a 70 días, en las vacas lecheras.

En el contexto de la invención, los términos “último ordeño”, “secado” o “cese del ordeño” pueden usarse indistintamente. Se corresponden con el momento de la implementación del período seco.

La presente invención se refiere a composiciones veterinarias que comprenden cabergolina para su uso en un tratamiento que reduce la producción de leche, en donde dicha composición se administra mediante vía intramamaria a rumiantes lecheros, preferiblemente en el momento de la implementación del período seco.

La presente invención también se refiere a una composición veterinaria que comprende cabergolina administrada mediante vía intramamaria en un solo tratamiento y/o en tratamientos repetidos, preferiblemente en el momento de la implementación del período seco, para su uso para reducir la producción de leche.

Las composiciones usadas según la invención también permiten reducir la producción de leche, inducir la involución mamaria en rumiantes, evitando, por lo tanto, infecciones intramamarias o inflamaciones.

Además, es interesante señalar que tal administración intramamaria de las composiciones de la invención permite mejorar la biodisponibilidad de cabergolina en rumiantes, lo que hace posible la administración de una dosis más baja de cabergolina en comparación con una administración intramuscular obteniendo resultados y/o eficacia similares o la representación posible de la administración de una dosis de cabergolina similar a una dosis de cabergolina por administración intramuscular obteniendo resultados y/o eficacia más altos.

Además, los inventores apreciaron sorprendentemente que la composición veterinaria que comprende cabergolina administrada mediante vía intramamaria también permite prevenir o reducir la hipocalcemia en rumiantes durante el período seco, especialmente dentro de las primeras 24 horas después del cese del ordeño en comparación con cabergolina cuando se administra por vía IM.

Cuando dichas composiciones se administran vía intramamaria a rumiantes en el momento de la implementación del período seco, hacen posible mantener una concentración de calcio en la sangre superior o igual a 2,1 mmol/l o preferiblemente a 2,2 mmol/l en rumiantes, incluso sin ninguna dieta específica y más específicamente incluso sin ningún régimen de dieta con el objetivo de mantener una concentración satisfactoria de calcio en la sangre en rumiantes (tal como dietas con cantidades adecuadas de magnesio y equilibrar estas dietas para proporcionar una DCAD). Las composiciones usadas según la invención previenen así la hipocalcemia o disminuyen el riesgo de desarrollar hipocalcemia, especialmente dentro de las primeras 24 horas después del secado, es decir, cuando el riesgo de desarrollar hipocalcemia es alto cuando se usa cabergolina por vía IM.

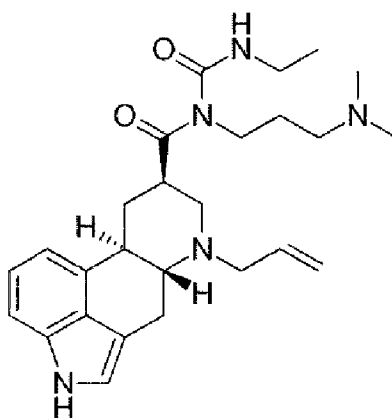
Descrito en el presente documento, pero no se reivindica, es un método para reducir la producción de leche de los rumiantes lecheros, que comprende una administración intramamaria según un régimen terapéutico eficaz de las composiciones veterinarias a rumiantes, preferentemente en el momento de la implementación del período seco.

Preferiblemente, dichas composiciones veterinarias se administran a vacas lecheras.

Las composiciones veterinarias para su uso según la invención son administradas vía intramamaria, más específicamente, en el momento del secado, después del último ordeño. En una realización particular, las composiciones veterinarias se administran vía intramamaria, preferiblemente después del último ordeño, y más preferiblemente dentro de las primeras 5, las primeras 4 o las primeras 2 horas después del último ordeño, preferiblemente dentro de los primeros 30 minutos (como 15-20 minutos) después del último ordeño.

Las composiciones veterinarias según la presente invención son atractivas para los ganaderos a medida que su uso es sencillo de implementar, lo que permite un cese rápido de la producción de leche en las glándulas mamarias, sin inducir la distensión de las ubres. También pueden mantener una concentración de calcio en sangre satisfactoria, sin preocuparse por un régimen de aumento de la concentración de calcio en sangre específico en comparación cuando se usa cabergolina por vía IM. El tratamiento de la invención da como resultado una gestión de manada simplificada y un ahorro en términos de costes de tratamiento de enfermedades cuando se reanuda la lactancia. La administración de las composiciones según la presente invención permite una mejor gestión de los programas dietéticos durante el período seco.

La cabergolina, cuyo nombre químico es N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)carbonil]-6-(2-propenil)-8g-ergolina-8-carboxamida, es un compuesto agonista de la prolactina específico para los receptores de la dopamina D2. En particular, se describe en la patente US-4.526.892. Su fórmula estructural química es la siguiente:



La cabergolina es el ingrediente activo de los fármacos para uso humano comercializados con los nombres Dostinex® y Cabaser®. Además, es el principio activo básico en las composiciones veterinarias comercializadas con el nombre Galastop® para perras propensas a lactaciones de embarazo fantasma. Ninguna de estas composiciones basadas en cabergolina, Dostinex® o Galastop®, se administra mediante vía intramamaria.

Es probable que las cantidades eficaces o las dosis terapéuticas de cabergolina a administrar según la invención varíen según los rumiantes que se han de tratar. Las dosificaciones, también llamadas regímenes terapéuticos, pueden determinarse fácilmente mediante pruebas sistemáticas basándose en los ejemplos a continuación y están dentro de las competencias de los expertos en la técnica. Según una realización particular de la invención, las dosis terapéuticas eficaces según la presente invención están entre 1 y 50 µg/kg, o entre 5 y 50 µg/kg, preferiblemente aproximadamente de 5 a 11 µg/kg, y más preferiblemente aproximadamente de 6 a 9 µg/kg.

Más preferiblemente, la cantidad de cabergolina que se administra vía intramamaria es de 0,25 a 7 mg, preferiblemente de 0,3 a 6 mg, y más específicamente 1- 6 mg, por rumiante lechero.

Más preferiblemente, la cantidad de cabergolina que se administra vía intramamaria es de 2 a 7 mg, preferiblemente de 3 a 6 mg, y más específicamente 5-6 mg, por vaca lechera.

Según una realización particular, la cantidad de cabergolina administrada vía intramamaria es de 2 a 4 mg, preferiblemente de 3 a 3,5 mg, por rumiante lechero, y preferiblemente por vaca lechera.

Según la invención, el término “rumiantes” se refiere a mamíferos herbívoros tales como, por ejemplo, bovinos, ovinos, caprinos, camélidos o bóvidos. Las composiciones según la invención se administran a mamíferos rumiantes que producen leche (o lecheros), preferiblemente tales como vacas, ovejas y cabras lecheras, y más preferiblemente vacas lecheras.

Ventajosamente, las composiciones veterinarias de la presente invención pueden administrarse en asociación con tratamientos estándar para tratar y/o prevenir inflamaciones intramamarias e infecciones intramamarias (tales como mastitis) de rumiantes. Los ejemplos de atención estándar o composiciones profilácticas de mastitis son desinfectantes locales para las ubres, antibióticos tales como penicilinas, cefalosporinas, gentamicina o selladores de pezones.

Como se mencionó anteriormente, la hipocalcemia es causada por una deficiencia temporal de calcio en la sangre que generalmente ocurre alrededor del momento del parto, cuando se reanuda la lactancia, pero puede ocurrir en otro período, especialmente dentro de las primeras 48 horas, y más frecuentemente dentro de las primeras 24 horas, después del secado del rumiante lechero después de la administración de cabergolina por vía IM. Según una realización particular de la invención, prevenir y/o reducir la hipocalcemia en un rumiante lechero se refiere a un tratamiento en el que el rumiante presenta o logra una concentración de calcio en la sangre satisfactoria que es generalmente mayor o igual a 2,1 mmol/l, preferiblemente 2,2 mmol/l.

Las composiciones veterinarias se administran por vía intramamaria. Para este fin, la composición veterinaria se administra en una o más cuartos de las glándulas mamarias mediante la introducción de la composición mediante infusión, implantación, inyección o una combinación de las mismas. La administración generalmente se lleva a cabo a través del canal del pezón mediante infusión intramamaria. La implantación puede estar en forma de un sólido, pasta, gel o suspensión. La infusión o inyección descrita en el presente documento puede ser por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis con un conservante añadido opcionalmente. Las composiciones pueden ser suspensiones, soluciones o emulsiones en medios aceitosos o acuosos.

Preferentemente, la composición se administra en uno o más, preferentemente todos, los cuartos de la glándula mamaria del rumiante. Por ejemplo, en una vaca lechera, se administra en 1, 2, 3 o 4 cuartos, preferiblemente en los 4 cuartos de la ubre.

Según la formulación de las composiciones usadas, pueden comprender además ingredientes usados convencionalmente en farmacia para la preparación de formulaciones líquidas o sólidas para la administración intramamaria.

Además, según el tipo de formulaciones, las composiciones según la invención pueden comprender, un disolvente, un deslizante, un lubricante y cualquier excipiente de masa adecuada, tal como lactosa, celulosa o almidones. Se puede usar ácido esteárico, estearato de magnesio, L-leucina o, por ejemplo, tribehenato de glicerol como lubricante. Como agente disgregante, se pueden usar carboximetilamidona de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada o polivinilpirrolidona reticulada. Como deslizantes, se puede usar sílice pura o dióxido de silicio coloidal. Las formas orales sólidas pueden estar en forma de comprimidos recubiertos.

Las preparaciones inyectables se preparan mezclando cantidades terapéuticas eficaces de al menos un compuesto anti prolactina como se describió anteriormente con un disolvente, un regulador de pH, un agente tampón, un agente de suspensión, un agente solubilizante, un estabilizador, un agente de tonicidad y/o un conservante, y transformando la mezcla en una inyección subcutánea o intramuscular según un método convencional. Como disolvente, se pueden mencionar el dimetilsulfóxido (DMSO), disolventes oleosos tales como los triglicéridos de cadena media, o una mezcla de ácido cáprico, ácido caprílico y triglicéridos tal como la comercializada con el nombre Mygliol® 812. Según sea necesario, las preparaciones inyectables pueden liofilizarse según un método convencional. Como ejemplos de agentes de suspensión se incluyen la metilcelulosa, el polisorbato 80, la hidroxietilcelulosa, la goma xantana, la carboximetilcelulosa y el monolaurato de sorbitán polietoxilado. Como ejemplos de agentes solubilizantes se incluyen el aceite de ricino endurecido con polioxietileno, el polisorbato 80, la nicotinamida, el monolaurato de sorbitán polietoxilado,

el macragol y el éster etílico de ácido graso del aceite de ricino. Además, los estabilizadores incluyen sulfito de sodio, metilsulfito de sodio y éter, mientras que los conservantes incluyen 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.

La presente invención se refiere además a un kit para uso veterinario, más particularmente para su uso en la reducción de la producción de leche de los rumiantes lecheros. Los kits, según la presente invención, pueden incluir al menos un compartimento para un envase opcionalmente estéril que incluye una cantidad terapéutica eficaz de cabergolina como se describió anteriormente, para la administración intramamaria a rumiantes. El kit también puede incluir los medios que permiten la administración de la composición por vía intramamaria y/o instrucciones relacionadas con el modo y el tiempo de administración de las composiciones veterinarias o fármacos según la invención.

Todas las realizaciones descritas anteriormente para la composición y el uso de dicha composición también se aplican al kit y al método de la presente invención.

A continuación, se describen ejemplos. Estos ejemplos son ilustrativos y de ninguna manera limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto de Cabergolina por vía intramamaria (IMM) en la producción de leche en el contexto de la vaca lechera (en un contexto de la continuación del ordeño)

La composición de cabergolina es una solución que comprende cabergolina con dimetilsulfóxido y triglicéridos de cadena media, como excipientes. Esta se corresponde con la del producto denominado Velactis™ (cabergolina 1,12 mg/ml).

En el estudio se incluyeron 5 vacas de la raza Prim'holsstein en lactancia, con las siguientes características:

- Multipara: partos de 2 a 4
- Rendimiento de leche diaria (L): 17,4 +/- 2,8
- Días de lactación (d): 251 +/- 51
- Peso corporal (kg): 686 +/- 29

La Cabergolina se administró como una solución oleosa como se describió anteriormente, con una cánula intramamaria insertada en el canal del pezón y ajustada en la punta de una jeringa que contiene la solución. Un volumen de 10 mL se depositó directamente en la cisterna de la ubre de cada cuarto. Velactis™ (cabergolina 1,12 mg/mL) se diluyó con su excipiente, justo antes de la administración, según la dosis probada.

Las vacas se ordeñaron dos veces al día, por la mañana y por la tarde, a aproximadamente las 07:00 horas y 17:00 horas, respectivamente.

Se midió la producción de leche (ordeño por la mañana) durante los días de antes (inicial) y después del tratamiento. En el estudio D0, 3/5 vacas fueron tratadas solo con el excipiente, y mostraron que el excipiente no tiene efecto sobre la producción de leche.

Las 5 Vacas se trataron con una dosis de 1,34 mg/cuarto en los 4 cuartos (dosis total de 5,4 mg/vaca, correspondiente a ~7,5 µg/kg cuando se expresan de acuerdo con kg de peso corporal, después del ordeño (D4) de la tarde, es decir 15-20 minutos después del final del ordeño.

Todas las 5 vacas exhibieron una fuerte disminución de la producción de leche de menos 6 L de media en el siguiente ordeño por la mañana (D5), que representa una disminución media de -54 % (sd=10, min-38 %, max-62 %) en relación con el valor inicial de producción de leche (D2 a D4). Después, la producción de leche aumentó progresivamente a lo largo de los siguientes días (alrededor del -15 % de la línea base, 3 días después del tratamiento), véase la figura 1.

Estos resultados obtenidos por vía IMM se compararon favorablemente con los resultados obtenidos por vía IM (intramuscular) obtenida de otro estudio realizado anteriormente. En este estudio anterior, se ensayaron diferentes dosis de IM, con el fin de establecer la relación dosis-efecto de cabergolina en la reducción de la producción de leche. Los resultados obtenidos son los siguientes:

Tabla 1 (resultados comparativos)

<i>Estudio (Velactis™, solución oleosa de vía IM 1,12 mg/ml)</i>			
Dosis probadas (µg/kg) (N/grupo = 6)	Reducción de producción de leche (%)		
	Media	(DT)	[min, máx]
0	-4	(6)	[+2, -16]
1,33	- 19	(36)	[+26, -77]
4	- 35	(31)	[+2, -83]
12	- 53	(34)	[+9, -87]

La extrapolación de la relación dosis-efecto, con una dosis IM de 7,5 µg/kg proporcionó un efecto pronosticado sobre la reducción de la producción de leche del -43 %. Este resultado se confirmó por otro estudio (estudio controlado por campo, n=106) donde se encontró una disminución de la producción de leche en aproximadamente el -40 % en las vacas tratadas en comparación con el grupo de control.

Por lo tanto, se concluye que el cabergolina administrada por vía IMM a una dosis de 1,34 mg/cuarto en los cuatro cuartos presenta un mejor efecto sobre la reducción de la producción de leche en comparación con una dosis total similar de 5,6 mg/vaca (es decir ~7,5 µg/kg) administrada por vía IM que es la dosis registrada para Velactis™. Este mejor efecto fue similar al efecto observado a una dosis de IM más alta de cabergolina (12 µg/kg). Sin embargo, esta alta dosis (12 µg/kg) por vía IM no se usa realmente en rumiantes. Esta conclusión también está respaldada por los resultados de farmacocinética obtenidos en un estudio detallado a continuación, que muestra la proporcionalidad del efecto en la reducción de producción de leche relacionada con la exposición sistémica de cabergolina (véase el ejemplo 2.2). Además, la reducción de la producción de leche obtenida por la ruta IMM parecía ser más fiable y reproducible, como DT, los valores mínimos y máximos eran menos dispersos en comparación con la administración vía IM.

Ejemplo 2: Farmacocinética de Cabergolina por vía IMM y efectos sobre la distensión de ubre y las concentraciones de calcio en sangre en el secado de vacas lecheras.

En este estudio se incluyeron 10 Vacas de lactancia (9 Prim'holstein y 1 Brown Swiss). Las vacas se asignaron a 2 grupos:

- Grupo de control negativo (n=5): sin tratamiento a D0-secado.
- Grupo de ensayo (n = 5) tratamiento con cabergolina IMM a D0 en seco, después del último ordeño (1,34 mg/cuarto en las 4 cuartos de las mismas modalidades que en el Ejemplo 1)

Las características de los animales fueron las siguientes:	control	cabergolina
- Multiparoso	parto 3 a 5	parto 2 a 3
- Rendimiento de leche diaria (L):	17,2 +/- 1,3	17,6 +/- 2,1
- Días de ordeño (d):	242 +/- 47	229 +/- 38
- Peso corporal (kg):	728 +/- 31	689 +/- 69

No se puso ninguna restricción de alimentación dentro de las 3 semanas anteriores a los D0 de secado y después. Los animales tuvieron acceso libre a agua y heno durante todo el estudio. Cada vaca recibió 7 kg/día de una alimentación concentrada libre de antibióticos para vacas lecheras hasta D0 en seco. Después del secado, cada vaca recibió 7 kg/día de un concentrado libre de antibióticos para ganado de engorde. La composición de concentrado se proporciona a continuación:

Tabla 2

Nombre de alimentación	Rumis L Pak (EVIALIS®)	Patural Argent (EVIALIS®)
	Alimento concentrado para vacas lactantes	Alimentación concentrada para ganado de engorde
Proteína cruda	18,0 %	18,0 %
Celulosa bruta	13,0 %	13,0 %
Geniza cruda	5,9 %	7,0 %
Grasa cruda	4,5 %	3,0 %
Sodio	0,30 %	0,28 %
Calcio	0,7 %	1,0 %
Fósforo	0,65 %	0,5 %
Unidades de Forraje de Leche (UFL)	0,95	0,90

En D0 de secado, se realizó un cese abrupto de ordeño.

El perímetro interpezones (ITP) se consideró representativo del volumen de la ubre y la distensión, y se midió antes del tratamiento de ubre, tanto antes como después del ordeño, y luego uniformemente después del tratamiento hasta 9 días después del tratamiento.

- 5 Se recogió sangre y se evaluaron las concentraciones de cabergolina y calcio en diferentes momentos de tiempo: antes del tratamiento y hasta 6 días después del tratamiento con respecto a cabergolina y hasta 3 días después del tratamiento con respecto al calcio.

2.1 Efecto sobre ITP (distensión de ubre):

- 10 El ITP de la vaca tratada aumentó menos que el del grupo de control durante las primeras 48 horas después del tratamiento, y siempre fue más bajo que el grupo de control durante el seguimiento posterior al secado, como se ilustra en la figura 2.

- 15 Los resultados también son demostrativos cuando se expresan como la diferencia de ITP (Δ ITP), es decir, calculados restando el valor ITP después del ordeño en D0 del valor ITP en cada momento después del secado, y como se ilustra en la Figura 3.

- 20 Estos resultados delta ITP obtenidos por vía IMM están en el mismo intervalo de eficacia, o algo mejor, como aquellos por vía IM.

En otro estudio con la misma dosis total por vía IM y en condiciones experimentales similares, los resultados delta ITP obtenidos pueden compararse con los resultados IMM de la siguiente manera:

Tabla 3

Grupos		Antes del tratamiento promedio Δ ITP antes/después del ordeño	Después del tratamiento Media Δ ITP a+ 24 h
Estudio IMM	Cabergolina (n=5)	13,1 cm	8,3 cm
	Control (n=5)	12,7 cm	14,8 cm
Estudio de IM	Cabergolina (n = 130)	10,7 cm	9,2 cm
	Control (n=133)	11,4 cm	15,7 cm

2.2 Concentraciones en sangre de Cabergolina

- 35 Después de la administración intramamaria (IMM) de 5,4 mg/ubre de cabergolina, los perfiles de concentración plasmática media y DT de cabergolina fueron como se muestra en la Figura 4.

- 40 En un estudio comparativo, cabergolina (Velactis™, 1,12 mg/ml) administrados por vía intramuscular a dosis equivalente (5,6 mg/vaca), mostraron los perfiles de tiempo de concentración plasmática representados en la figura 5 (estudio comparativo).

Los parámetros farmacocinéticos de ambos estudios se comparan en la siguiente tabla:

Tabla 4

Media parámetros PK (DT)	Vía IMM (n=5) (DT)	Vía IM (n=6) (DT)
Cmax (pg/ml)	114 (33)	150 (22)
Tmax (h)	8,4 (8.8)	3,0 (0)
AUC _{0-inf} (pg*h/ml)	4746 (1423)	2488 (257)
MRT (h)	36,3 (7,1)	22,7(3,6)
AUC _{0-inf} : área debajo de la concentración del fármaco en plasma frente al tiempo del tiempo cero hasta la infinidad; C _{máx} : concentración máxima observada del fármaco T _{máx} : tiempo en el que se observa la C _{máx} MRT: medio de permanencia del fármaco en el compartimento de plasma DT: desviación estándar		

- 60 Se puede concluir que a una dosis equivalente de 5,4 mg/vaca (~7,5 pg/kg) la biodisponibilidad de cabergolina de la sangre es mayor por vía IMM que por vía IM, según lo evaluado por una relación $AUC_{Vía IMM} / AUC_{Vía IM}$ alrededor de 1,9.

Curiosamente, en el estudio de efecto dosis, como se describe en el Ejemplo 1, AUC_{0-inf} fueron los siguientes:

Tabla 5 (comparativo)

(Velactis™, Solución oleosa 1,12 mg/ ml vía IM):	
Dosis probadas (µg/kg) (N/grupo = 6)	AUCo-inf (pg*h/ml) Media (DT)
0	/
1,33	243 (83)
4	1095 (422)
12	4999 (967)

Juntos, estos resultados de PK mostraron la buena proporcionalidad lineal entre las dosis de cabergolina (que van desde 1,33 hasta 12 µg/kg) y su AUC, y en consecuencia entre el AUC y el efecto de cabergolina en la reducción de la producción de leche. También mostró que una exposición a la dosis de 7 a 8 µg/kg por vía IMM es equivalente a la exposición a la dosis de una dosis a 12 µg/kg por vía IM, y explicó el mejor efecto observado en comparación con 7 a 8 µg/kg de ruta IM.

Se concluye que la vía IMM representa un método para mejorar la eficacia de la cabergolina en comparación con la vía parenteral (IM).

2.3 Concentración de calcio en sangre

En comparación con las vacas de control (es decir, sin tratamiento con cabergolina, véanse las características del animal, ejemplo 2), las vacas tratadas con cabergolina vía IMM exhibieron solo una ligera disminución de la concentración de calcio en sangre (-0,2 mmol/L de media) y se limitaron solo a +6 horas de punto de tiempo. No se observó una disminución en el punto de tiempo antes (+3h) y después (+12 h, +24 horas y adelante).

La figura 6 ilustra la evolución de las concentraciones de calcio en sangre en ambos grupos en el tiempo. Estos resultados son sorprendentes cuando se comparan con la concentración de calcio en sangre después del tratamiento con cabergolina vía IM a la misma dosificación total (5,6 mg/vaca), y además, vía IMM exhibió una mayor exposición sistémica que la vía IM como se explicó anteriormente (por ejemplo. 2,2).

A partir de estudios realizados previamente mediante el uso de una dosis de 5,6 mg/vaca de cabergolina por vía IM, se observó una disminución más importante del calcio en la sangre en el tiempo y en la extensión. Dichos estudios se realizaron en comparación con un grupo de control negativo, y la disminución de calcio en sangre se monitorizó y se identificó con rigor: Se observó una disminución de calcio tan pronto como de 2 a 3 horas después del tratamiento, máximo entre 6 y 12 horas y regresó a niveles normales después de 24 horas.

La Figura 7 ilustra la diferencia de calcio en sangre media en relación con los valores iniciales del pretratamiento según el tiempo entre el estudio IMM (curva superior) como se detalla anteriormente y los estudios de IM (2 curvas inferiores, denominados estudios de IM 1 y 2 en la leyenda de la Figura 7):

Es importante señalar que, en el estudio del ejemplo 2, se obtuvo el beneficio con respecto a una menor disminución de la concentración de calcio en sangre, a pesar de una menor cantidad de calcio suministrado por los alimentos, en comparación con los estudios de IM 1 y 2. En estos últimos 2 estudios de IM, se proporcionaron 150 g de calcio/día/vaca a través de una ración mixta total o parcial, mientras que en el estudio IMM del ejemplo 2 solo se proporcionaron 50 g de calcio a través del concentrado (7 kg/día/vaca al 0,7 % de Ca) y una parte restante a través del heno administrado ad libitum. Aunque la cantidad exacta de Ca proporcionada por el heno fue desconocida, fue menor que en los estudios de 2 IM, porque,

i) el contenido de calcio en el heno es generalmente inferior a los concentrados, generalmente alrededor del 0,3 %

ii) la ingesta real de materia seca de heno podría estimarse alrededor de 13 a 15 kg para las vacas incluidas en el ejemplo 2

La cantidad de calcio proporcionada podría estimarse aproximadamente alrededor de 100 g/d/vaca en el ejemplo 2, por lo que es claramente menos de los 150 g de calcio de los dos estudios de IM (dos curvas inferiores, denominados estudios de IM 1 y 2 en la Figura 7).

El uso de Cabergolina por vía IMM tiene la sorprendente capacidad de la homeostasis de calcio menos perturbadora en la vaca lechera en comparación con la vía IM en la misma dosificación, e incluso en un contexto de recomendaciones de calcio menos rigurosas para proporcionar en el alimento.

Por lo tanto, el uso de cabergolina por vía IMM tiene un mejor perfil de seguridad con respecto al riesgo de decúbito de la vaca debido a cualquier hipocalcemia relacionada con el tratamiento con cabergolina, mientras que mantiene la misma o mejor eficacia en comparación con la vía IM (según la dosis IMM elegida para administrarse) para el secado de vacas lecheras.

- 5 En conclusión, la ruta IMM es un método para mejorar la seguridad y eficacia de cabergolina para el secado en vacas lecheras en comparación con la ruta IM conocida para esta indicación. La administración de cabergolina vía IMM permite reducir la producción de leche de manera más eficiente que por vía IM, que se explica mediante una mayor biodisponibilidad de cabergolina de la sangre. La administración de cabergolina IMM también permite prevenir la hipocalcemia en los rumiantes durante el período seco, y más específicamente después del secado (en particular dentro de las primeras 24 horas después del último ordeño).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición veterinaria que comprende cabergolina para su uso en un tratamiento que reduce la producción de leche de un rumiante lechero, en donde dicha composición se administra en dicho rumiante lechero por vía intramamaria.
2. La composición veterinaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra en el momento de la implementación del período seco.
- 10 3. La composición veterinaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra en el momento del secado, después del último ordeño, preferentemente dentro de las primeras 5, primeras 4 o primeras 2 horas después del último ordeño.
- 15 4. La composición veterinaria para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis terapéutica de cabergolina se administra entre 1 y 50 µg/kg, o entre 5 y 11 µg/kg, y más preferiblemente aproximadamente de 6 a 9 µg/kg.
- 20 5. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición se administra en una o más cuartos de la glándula mamaria mediante la introducción de la composición mediante infusión, implantación, inyección o una combinación de las mismas.
- 25 6. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición se administra a todos los cuartos de la glándula mamaria del rumiante.
- 30 7. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de cabergolina administrada vía intramamaria es de 0,25 a 7 mg, preferiblemente de 0,3 a 6 mg, y más específicamente 1-6 mg, por rumiante lechero.
8. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-6, en donde la cantidad administrada de cabergolina es de 2 a 7 mg, preferiblemente de 3 a 6 mg, y más específicamente 5-6 mg, por vaca lechera.
- 35 9. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** los rumiantes son mamíferos herbívoros seleccionados de bovinos, ovinos, caprinos, camélidos o bóvidos.
- 40 10. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los rumiantes son mamíferos rumiantes que producen leche, preferiblemente vacas, ovejas o cabras lecheras, y más preferiblemente vacas lecheras.
- 45 11. Un kit para su uso en un tratamiento que reduce la producción de leche de un rumiante lechero, en donde dicho kit incluye al menos un compartimento para un envase que incluye una cantidad terapéutica eficaz de cabergolina, para la administración intramamaria a rumiantes.
12. El kit para su uso según la reivindicación 11, que también incluye los medios que permiten la administración de la composición de cabergolina por vía intramamaria y/o instrucciones relacionadas con el modo y el tiempo de administración de las composiciones veterinarias.

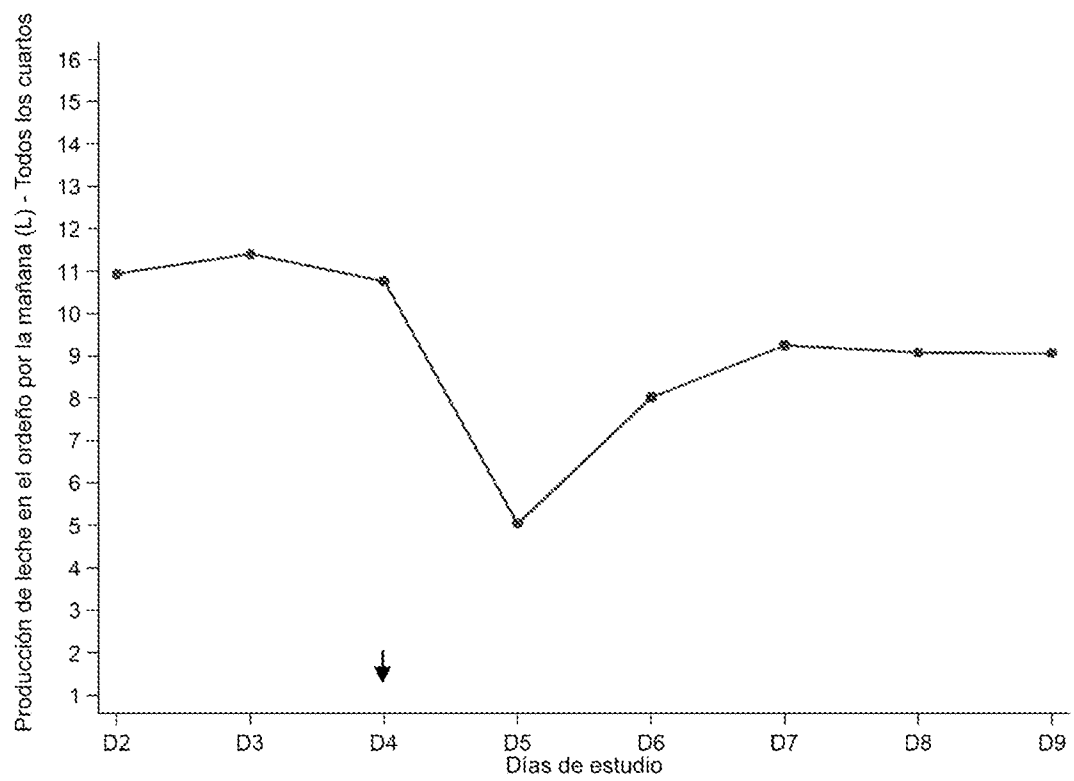


Figura 1

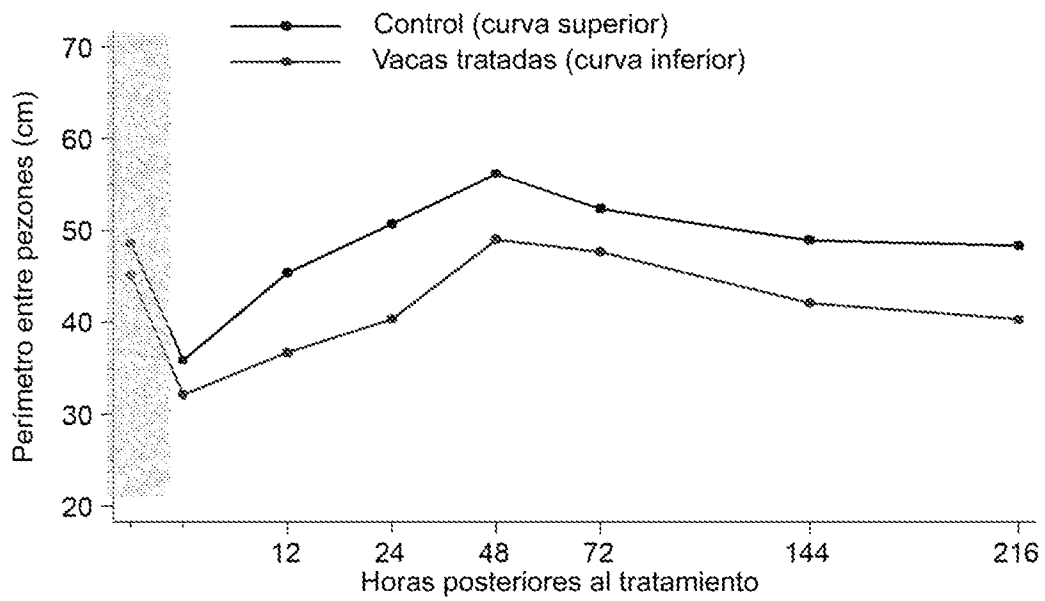


Figura 2

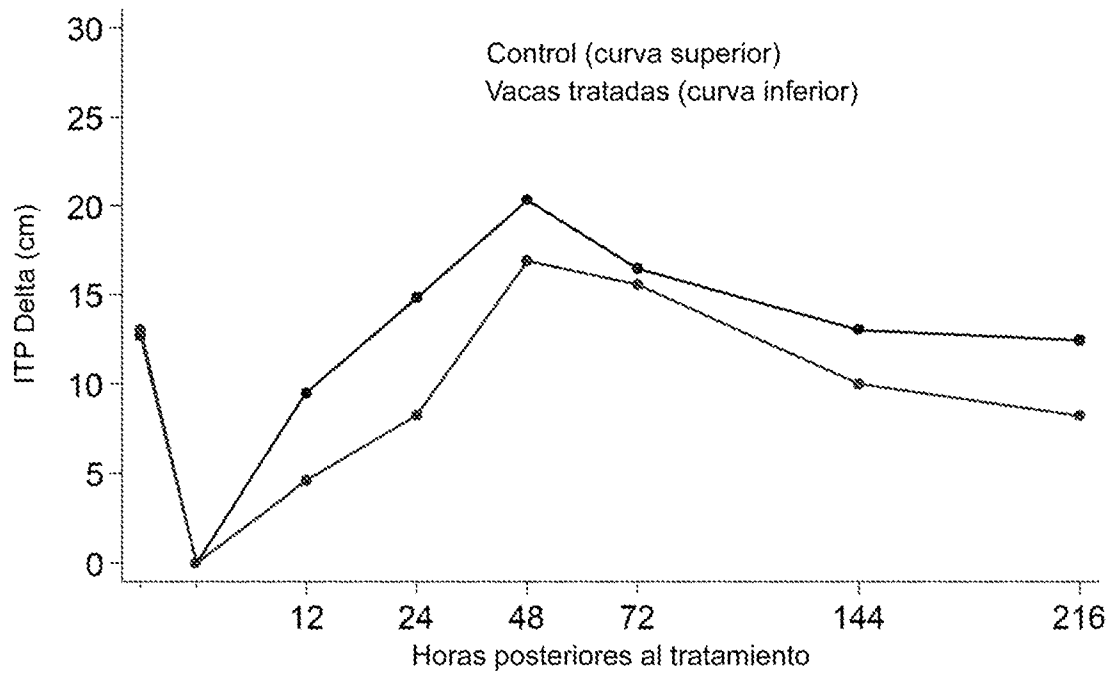


Figura 3

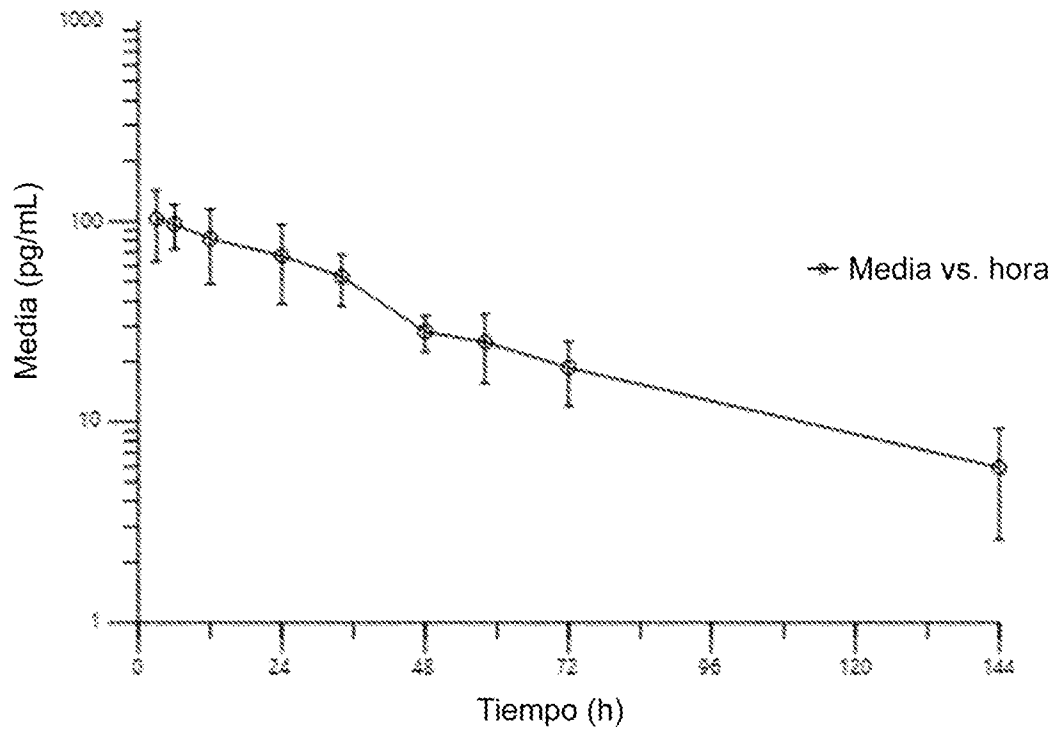


Figura 4

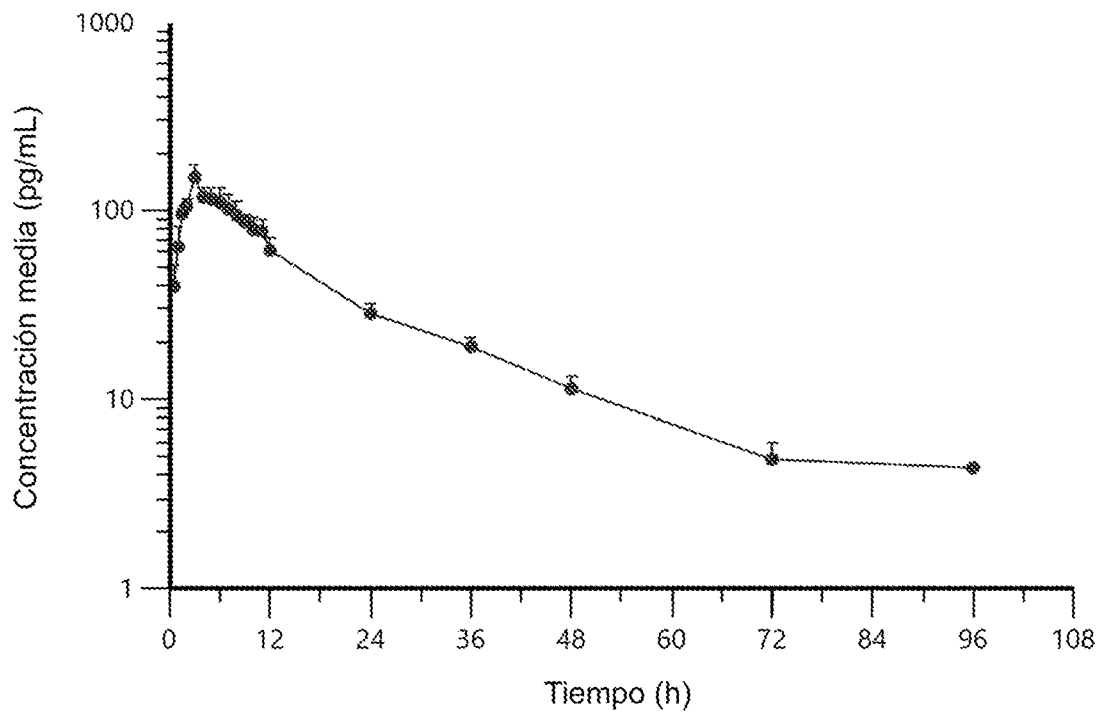


Figura 5

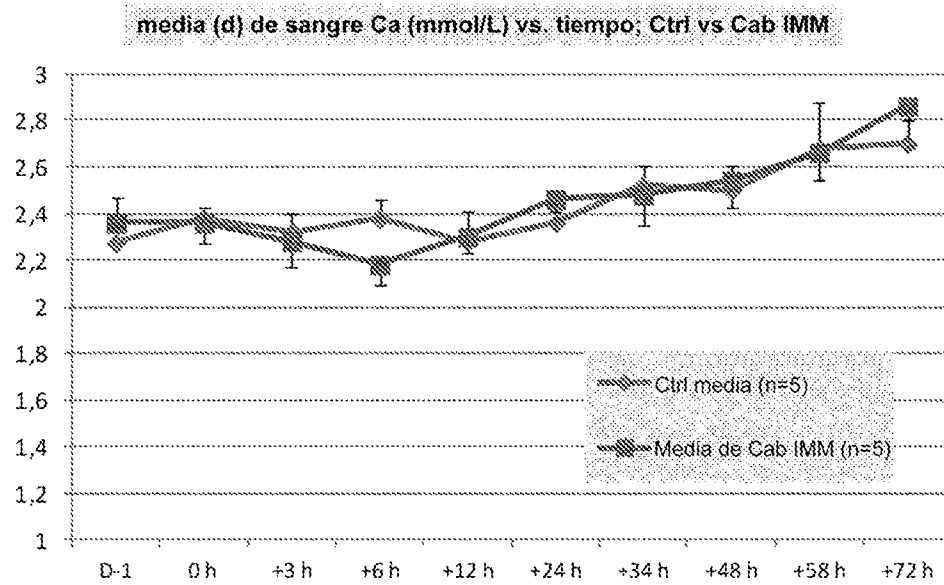


Figura 6A

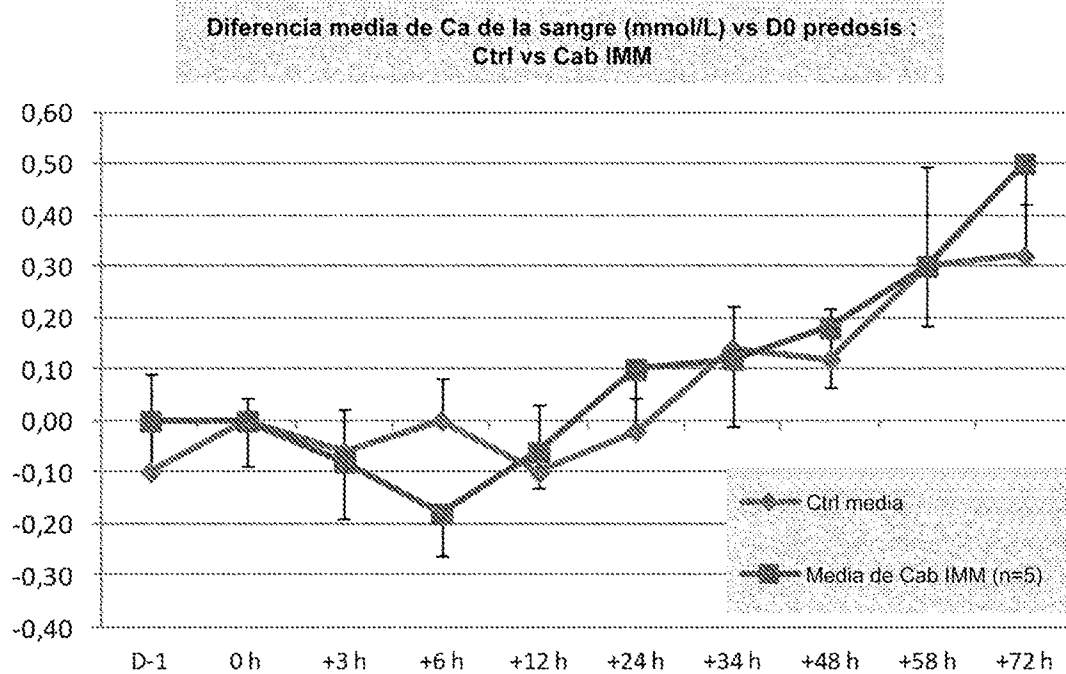


Figura 6B

Figura 6

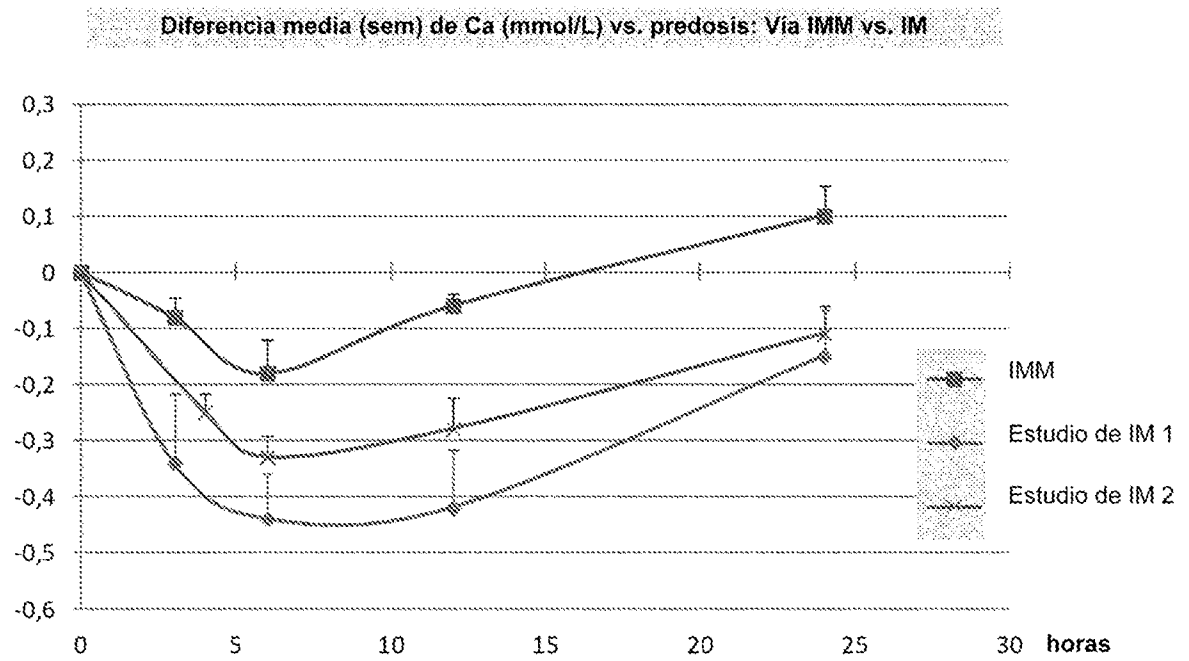


Figura 7