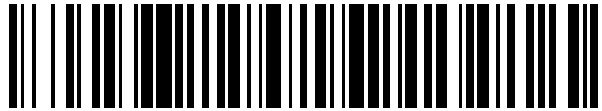


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 183 223**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.1997 E 97949079 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **01.04.2015 EP 0971690**

54 Título: **Composición intramamaria para uso veterinario que no contiene agentes antiinflamatorios**

30 Prioridad:

**18.12.1996 IE 960896**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:  
**07.05.2015**

73 Titular/es:

**BIMEDA RESEARCH & DEVELOPMENT LIMITED  
(100.0%)  
BROOMHILL ROAD, TALLAGHT  
DUBLIN 24, IE**

72 Inventor/es:

**MCNALLY, VINCENT y  
MORGAN, JAMES, PATRICK**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 183 223 T5

**DESCRIPCION**

Composición intramamaria para uso veterinario que no contiene agentes antiinflamatorios.

5 La invención se refiere a el uso de una formulación de sellado en la preparación de un medicamento para la formación de una barrera física en un canal del pezón, particularmente para el tratamiento profiláctico de la mastitis en las vacas.

10 La infección bacteriana a través de los pezones de una vaca es el caso más común de la mastitis.

Es conocido el tratamiento de los pezones de una vaca con un antibiótico de larga duración, de liberación lenta, proporcionando una cobertura efectiva solamente mientras se mantienen niveles mínimos de concentraciones inhibitoras (MIC) del antibiótico. Este periodo de cobertura puede variar entre 4 y 10 semanas.

15 También se conoce la infusión en la ubre de un antibiótico con base de cloxicilina, a continuación del último ordeño de la lactancia y antes de que la vaca entre en periodo de secado, seguido inmediatamente de la creación de un sellado para sellar el canal del pezón.

20 GB-A-2273 441 describe un compuesto veterinario para uso intramamario en animales no humanos, el cual comprende una formulación antibiótica y una formulación de sellado.

La invención está dirigida al uso de una formulación de sellado en la preparación de un medicamento para la formación de una barrera física en un canal del pezón, particularmente para el tratamiento profiláctico de la mastitis en las vacas secas.

25

**Exposición de la invención**

30 Hemos descubierto que si se proporciona una barrera física dentro del canal del pezón y/o del seno inferior del pezón durante el periodo de secado, sin la utilización de antibióticos, la incidencia de desórdenes mamarios se ve reducida substancialmente. Esto es sorprendente en alto grado, ya que todos los tratamientos convencionales llevan implícito el uso de antibióticos. Al no requerirse los antibióticos esto da lugar a ventajas substanciales, sin que haya una disminución significativa en la efectividad.

35 Este enfoque sin antibióticos para la prevención de una nueva infección en el periodo de secado de las vacas lecheras tiene su mayor potencial en la industria láctea, ya que ello da como resultado la reducción de la incidencia de contaminación antibiótica en la producción de leche a principios de la temporada. De esta forma, la invención proporciona una mejora en la calidad de la producción láctea y facilitará que los granjeros cumplan con las preferencias de los consumidores a la hora de reducir el nivel de antibióticos utilizados en la producción alimentaria.

40 La invención proporciona el uso de una formulación de sellado que comprende subnitrito de bismuto, pero ningún otro anti-infeccioso, en un gel base en la preparación de un medicamento para la creación de una barrera física en el canal del pezón, para el control profiláctico de la infección de la glándula mamaria, en un animal no humano, por un organismo causante de la mastitis, donde dicha profilaxis no implica el uso de un antibiótico.

45 Preferiblemente, una formulación de sellado que contiene al menos un 40%, preferiblemente entre un 50% y un 75%, más preferiblemente, aproximadamente un 65% en peso del subnitrito de bismuto. Hemos encontrado que estos son los niveles óptimos de sal metálica pesada para conseguir un sellado efectivo.

50 En una de las realizaciones de la invención la base es un gel con base de estearato de aluminio. Preferiblemente, en este caso, el gel incluye un vehículo, como la parafina líquida. Esta formulación tiene propiedades efectivas de procesado y uso.

55 En otra de las realizaciones de la invención el gel comprende un gel de polietileno. El gel puede tener como base un polietileno de baja densidad o un polietileno de alta densidad.

**Descripción detallada de la Invención**

60 La invención será entendida más claramente conforme a la siguiente descripción de la misma, dada únicamente por medio de ejemplos.

**EJEMPLO 1**

65 Materias Primas: Parafina líquida B.P. 434,8 kg.  
Alugel 30 DF (estéril) 69,2 kg.  
Subnitrito de Bismuto 936,0 kg.  
B.P.C. (estéril)

Para preparar una hornada de formulación de sellado, la parafina líquida se deposita primero en una caldera Skerman 800 L. La mezcladora se pone a 20 r.p.m. El Alugel 30 DF (estearato de aluminio) es añadido entonces a

través de la abertura de transporte. La mezcladora se apaga entre adición y adición de polvo de Alugel. Se abre la línea de vapor y se permite que la temperatura aumente a 160°-165° C. Se mantiene esta temperatura durante aproximadamente 2 horas con el fin de esterilizar la mezcla. Al final del ciclo de esterilización se abre y retira completamente la válvula de condensación. Entonces se deja que pase el agua de refrigeración a la camisa, con el fin de enfriar el contenido a menos de 40° C. La base así formada es verificada entonces para comprobar su calidad. Si es necesario, la hornada base puede ser homogeneizada durante 10 minutos, usando un Homogeneizador Silverson.

A continuación se abre la abertura de carga y se añaden 296 kg de subnitrate de bismuto en lotes de 10 kg. Los contenidos son mezclados durante un minuto a 20 r.p.m. entre adiciones de cada uno de los lotes de 10 kg de subnitrate de bismuto. Se continúa con la mezcla durante aproximadamente 1 hora a 45 r.p.m.

Se añaden entonces los 640 kg restantes de subnitrate de bismuto en lotes de 10 kg, conforme se indica más arriba, y se continúa con la mezcla durante 1 hora, siguiendo con las adiciones finales.

Hemos encontrado que la adición de subnitrate de bismuto en dos porciones separadas es importante a la hora de producir un sellado que pueda ser procesado y usado de forma efectiva.

Si es necesario, la mezcla es homogeneizada durante 15 minutos utilizando un Homogeneizador Silverson.

El producto es entonces transferido a una máquina de llenado Colibrí para el llenado de los tubos inyectores.

## EJEMPLO 2

Cinco vacas fueron infundidas en los cuatro cuartos, en el periodo de secado, con la formulación de sellado preparada según es descrito en el Ejemplo 1. Se había determinado previamente que estas vacas no estaban infectadas en ninguno de los cuatro cuartos.

Comenzando con el primer ordeño de la lactancia, estas vacas fueron ordeñadas y la muestra del total de la leche fue recogida para su análisis. Este proceso se repitió durante los 10 primeros ordeños de lactancia. Se recogieron también, de la misma manera, muestras de leche de las 5 vacas no tratadas.

Con el fin de simular el proceso de manipulación de la leche dentro del sistema de ordeño, estas muestras de leche fueron pasadas a través de un material de filtro fibroso utilizado en los filtros de las máquinas ordeñadoras. Las muestras de leche fueron entonces analizadas por espectrometría de masas, con el fin de comprobar la concentración de bismuto.

El nivel promedio de bismuto diluido en la leche en los primeros ordeños fue de 3,3 ppm, disminuyendo a 0,39 ppm en el ordeño nº 10. El máximo nivel registrado para cualquiera de las vacas fue de 8 ppm en el primer ordeño. En las vacas no tratadas los niveles fluctuaron en un rango de 0,001 a 0,03 ppm.

La formulación de sellado descrita en el Ejemplo 1 fue administrada en el periodo de secado y ha demostrado que reduce la incidencia de nuevas infecciones en el periodo de secado de las vacas y en el periodo que rodea la lactancia. Esta reducción parece ser comparable con la conseguida por medio del tratamiento profiláctico con antibióticos. De esta forma, el sellado de esta invención ofrece, de forma muy sorprendente, un enfoque no antibiótico para la profilaxis en el periodo de secado de las vacas.

## EJEMPLO 3

Evaluación del sellado del Ejemplo 1.

- 4 Vacas sin mastitis seleccionadas en el periodo de secado.
- Infusión del sellado en dos de los pezones de cada una de las vacas durante el periodo de secado, dejando el resto de pezones sin tratamiento (día 0).
- Sellados 8 pezones y 8 sin tratamiento (controles).
- 3 Días después (día 3) fueron inoculados todos los pezones a través del canal del pezón (a una profundidad de 4 mm; usando 22 cfu de Streptococcus dysgalactiae Código M, y con un volumen de inoculación de 0,1 ml).
- Aparecen nuevas infecciones, causadas por el uso del inóculo, en cinco (5) de los cuartos no tratados, en el periodo comprendido entre el día 3 y el día 13.
- Aparecen nuevas infecciones, causadas por el uso del inóculo, en dos (2) de los cuartos tratados, en el periodo comprendido entre el día 3 y el día 13.
- Las nuevas infecciones aparecidas fueron supervisadas diariamente durante 10 días consecutivos después de la inoculación (hasta el día 13).
- Fueron recogidas, de forma aséptica, muestras de la secreción en los cuartos que mostraban signos de mastitis clínica con anterioridad al tratamiento con antibióticos.
- Se recogieron muestras, de forma aséptica, de todos los cuartos en las cuatro vacas, durante el día 13 (el último día de la prueba). Estas muestras fueron usadas para:

## ES 2 183 223 T5

1. Comprobar la cantidad de sellado que quedaba en los pezones.
2. Supervisar el nivel de *Str. Dysgalactiae* superviviente en los pezones después de 10 días.

Resultados de la Infección Clínica:

5

CFU ml	Profundidad de inoculación	Control	Sellado
22	4 mm	5 <sup>a</sup> / 8 <sup>b</sup> 63%	2 <sup>a</sup> / 8 <sup>b</sup> 25%

<sup>a</sup> Número de nuevas infecciones.

<sup>b</sup> Número de cuartos con presencia de *Str. Dysgalactiae*.

10

### EJEMPLO 4

Evaluación del sellado del Ejemplo 1.

15

- 17 Vacas sin mastitis\* seleccionadas en el periodo de secado.
- Infusión del sellado en 2 pezones de cada una de las vacas durante el periodo de secado, y el resto de los pezones sin tratamiento (día 0).
- 32 Pezones sellados y 32 pezones sin tratamiento (controles).
- 3 Días después (día 3) fueron inoculados todos los pezones a través del canal del pezón (a una profundidad de 17 mm; usando 1.190 cfu de *Streptococcus dysgalactiae* Código M, y en un volumen de inoculación de 0,1 ml).
- Aparecen nuevas infecciones, causadas por el uso del inóculo, en veinte (20) de los cuartos sin tratamiento, en el periodo comprendido entre el día 3 y el día 13.
- Aparecen nuevas infecciones, causadas por el uso del inóculo, en ocho (8) de los cuartos tratados, en el periodo comprendido entre el día 3 y el día 13.

20

25

- Las nuevas infecciones aparecidas fueron supervisadas diariamente durante 10 días consecutivos después de la inoculación (hasta el día 13).
- Fueron recogidas, de forma aséptica, muestras de la secreción en los cuartos que mostraban signos de mastitis clínica con anterioridad al tratamiento con antibióticos.
- Se recogieron muestras, de forma aséptica, de todos los cuartos en las 17 vacas, durante el día 13 (el último día de la prueba). Estas muestras fueron usadas para:
  1. Comprobar la cantidad de sellado que quedaba en los pezones.
  2. Supervisar el nivel de *Str. Dysgalactiae* superviviente en los pezones después de 10 días.

30

Resultados de la Infección Clínica:

35

CFU ml	Profundidad de inoculación	Control	Sellado
1.190	17 mm	20 <sup>a</sup> / 32 <sup>b</sup> 63%	8 <sup>a</sup> / 32 <sup>b</sup> 25%

<sup>a</sup> Número de nuevas infecciones.

<sup>b</sup> Número de cuartos con presencia de *Str. Dysgalactiae*.

40

\*Fueron infectados un total de 4 cuartos en 3 de las vacas, y estos cuartos fueron excluidos del estudio. Por lo tanto, se asignaron 32 cuartos a cada tratamiento.

### EJEMPLO 5

45

Se utilizaron un total de 528 vacas de tres manadas comerciales. Cada manada tenía una historia general de mastitis en periodo de secado. La raza de las manadas era, predominantemente, la Frisona o cruces de Frisona.

50

Las vacas con al menos tres cuartos sin infección, inmediatamente antes del periodo de secado, fueron identificadas dentro de las tres manadas. Todos los cuartos individuales fueron considerados como unidades independientes. Los tratamientos empleados fueron los siguientes:

55

1. Las de Control negativo sin tratamiento: sin infusiones en el periodo de secado, pero el extremo de los pezones fue saneado con esponjas de lana y algodón empapadas de alcohol.

2. Las de Control positivo, con tratamiento de larga duración de 250 mg de cefalonium, infundidas en el periodo de secado. Este producto es conocido como CEPRAVIN DRYCOW. Cepravin es una marca registrada de Mallinckrodt Veterinay.

3. Antibiótico con Sellado-Cloxacilina Benzatina 600 mg en dosis de una unidad de 4g, infundida en el periodo de secado y seguida inmediatamente de una infusión de 4g de una mezcla de subnitrito de bismuto (66%) y parafina líquida con un 8,5% de Alugel 30DF.

5 4. Sellado-Subnitrito de Bismuto 66% w/w en parafina líquida con un 8,5% de Alugel 30DF, en dosis de una unidad de 4g infundida en el periodo de secado.

10 Estos tratamientos fueron realizados de manera aleatoria entre las 528 vacas a las que se les determinó que tenían 3 ó 4 cuartos sin infección en el periodo de secado. Los tratamientos fueron llevados a cabo de manera aleatoria entre los cuartos, con el fin de conseguir, hasta donde fuera posible, el mismo número de cuartos por tratamiento: izquierdo y derecho, delantero y trasero.

15 Fueron comparados los resultados bacteriológicos por cuarto individual en el periodo de secado y en el de lactancia, con el fin de calcular la incidencia de las nuevas infecciones intramamarias (IMI). La prueba chi cuadrado fue utilizada para comprar la incidencia de la nueva infección entre cuartos, los tratamientos y controles.

Los resultados de los tratamientos se encuentran resumidos en el Cuadro 1.

20 Este experimento ha demostrado que la formulación de sellado anti infecciosa de la invención, administrada en el periodo de secado, es sorprendentemente equivalente -en términos de eficacia profiláctica- a un antibiótico de larga duración para las vacas secas. Cada uno de los tres tratamientos redujo la nueva IMI durante el periodo de secado en aproximadamente un 85%. Sorprendentemente, no hubo diferencia significativa entre los tratamientos con base de antibióticos y los tratamientos sin antibióticos de la invención. De esta forma, este estudio ha mostrado que, sellando físicamente el canal del pezón con un sellado que no tenga acción bacteriostática o bacteriana, puede controlarse sorprendentemente la IMI del periodo de secado. Por lo tanto, la invención tiene el potencial de conseguir la profilaxis a gran escala en el periodo de secado, a un coste por unidad inferior, y sin riesgo de residuos de antibióticos después de la lactancia.

30 La invención no se limita a las realizaciones anteriormente descritas, las cuales pueden ser variadas en los detalles.

ES 2 183 223 T5

Número de nuevas IMI (cuartos)

	1. Controles Negativos			2. Controles Positivos			3. Antibiótico + Sellado			4. Sellado		
Manada ID	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Nº Total de Cuartos	249	141	138	249	141	138	249	141	138	249	141	138
PERIODO DE SECADO												
IMI Clínica	10	6	2	0	1	1	1	1	0	1	0	0
IMI DE LACTANCIA												
Strep. Spp.	25	21	4	0	4	1	2	1	1	2	2	0
S. Aureus	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Coag. Neg. Staph.	2	0	4	0	0	1	1	0	1	4	0	2
Coliformes	1	2	1	1	2	1	1	0	0	0	1	0
Otros organismos	0	2	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Clínica, sin crecimiento	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IMI de Lactancia Total	30	28	9	2	7	3	4	2	2	6	4	2
IMI Totales	40	34	11	2	8	4	5	3	2	7	4	2
Porcentaje Total IMI (%)	16,1	24,1	8,0	0,8	5,7	2,9	2,0	2,1	1,4	2,8	2,8	1,4
IMI Totales por manadas y periodos												
IMI por Strep. Spp.	68 <sup>a</sup>			7 <sup>b</sup>			6 <sup>b</sup>			5 <sup>b</sup>		
Otras rutas de IMI	17 <sup>c</sup>			7 <sup>d</sup>			4 <sup>d</sup>			6 <sup>d</sup>		
Todas las rutas de IMI	85 <sup>t</sup>			14 <sup>g</sup>			10 <sup>g</sup>			13 <sup>g</sup>		
Total de cuartos en el conjunto de nuevas IMI	528			528			528			528		
Porcentaje	16,1%			2,7%			2,5%			1,9%		

5 Tabla I: Nuevas Infecciones Intramamarias (IMI) identificadas durante el estudio, agrupadas por periodo y por manada.  
(Dentro de la fila, los valores con diferentes sobrescritos son significativamente diferentes).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- La invención proporciona el uso de una formulación de sellado que comprende subnitrito de bismuto, pero ningún otro antiinfeccioso, en un gel base, en la preparación de un medicamento para la creación de una barrera física en el canal del pezón, para el control profiláctico de la infección de la glándula mamaria, en un animal no humano, por un organismo causante de la mastitis, donde dicha profilaxis no implica el uso de un antibiótico.
- 10 2.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde, la formulación de sellado contiene al menos un 40%, en peso del subnitrito de bismuto.
- 3.- Uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde, la formulación de sellado contiene entre un 50% y un 75% en peso, del subnitrito de bismuto.
- 15 4.- Uso de acuerdo con la reivindicación 3 donde, la formulación de sellado contiene aproximadamente un 65% en peso del subnitrito de bismuto.
- 5.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde la base es un gel con base de estearato de aluminio,
- 20 6.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, donde la base incluye parafina líquida como vehículo.