

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 605**

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/EP2021/051767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2021 WO21151898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2021 E 21702017 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2023 EP 4096429**

54 Título: **Composición veterinaria para rumiantes lecheros para el tratamiento de la fiebre de la leche**

30 Prioridad:

27.01.2020 EP 20305067

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

21.05.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DEFLANDRE, AUDREY;
ISAKA, NAOMI y
BERTAIM, THIERRY**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 969 605 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 para rumiantes lecheros para el tratamiento de la fiebre de la leche

5 La presente invención se refiere a una composición veterinaria y a un método para el tratamiento de la hipocalcemia posparto mediante la administración de dicha composición durante el período seco. Las composiciones veterinarias y el método de tratamiento según la invención no afectan la capacidad de producción de leche y/o la calidad de la leche del rumiante durante las lactaciones posteriores.

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 (o parto de las vacas), conocido como "período seco", generalmente se establece en aproximadamente 2 meses (es decir, 56-70 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 provocan numerosas alteraciones y tensiones fisiológicas en los rumiantes, tales como alteraciones en el equilibrio de la flora digestiva, disminuciones en la capacidad del estómago y la absorción con cambios en el tamaño del rumen y las vellosidades de la mucosa ruminal. Finalmente, este período seco conduce a un metabolismo en los rumiantes que es muy diferente al observado durante la lactación. Por lo tanto, durante la reanudación de la lactación después del parto, el rumiante está en un estado de inadaptación metabólica que da como resultado un déficit de energía, mientras que la necesidad de producir leche vuelve a ser máxima.

20 Con el inicio de la lactación y la producción de leche continua, se producen grandes adaptaciones en la vaca lechera debido a la mayor necesidad de nutrientes para sostener la síntesis de la leche. Además del aumento de la necesidad de energía y aminoácidos para el calostro y, posteriormente, para la síntesis de la leche, las necesidades de calcio son dos a tres veces mayores que aquellas que tiene la vaca lechera antes del parto. Poco antes del parto, una vaca lechera deposita de 8 a 10 g/día de calcio en su feto, pero cuando pare, se secretan de 20 a 30 g/día en el calostro y la leche. Por lo tanto, deben tener lugar adaptaciones metabólicas para satisfacer la mayor necesidad de calcio. Si no tienen lugar lo suficientemente pronto o no en la magnitud suficiente, la concentración de calcio en la sangre cae por debajo de un umbral crítico y pueden presentarse hipocalcemia clínica y subclínica, o la fiebre de la leche.

25 El calcio es vital para los tejidos esqueléticos y el músculo liso y la función nerviosa, incluyendo la motilidad gastrointestinal y la fuerza del músculo esquelético. La concentración más baja de calcio en la sangre generalmente se produce dentro de 12 a 24 horas posteriores al parto y generalmente vuelve a la normalidad en las vacas sanas dentro de los 2 a 3 días posteriores al parto. La hipocalcemia posparto, también conocida como fiebre de la leche, es causada por una deficiencia temporal de calcio en la sangre que generalmente se produce alrededor del momento del parto y es uno de los trastornos metabólicos más comunes en el ganado lechero. Los síntomas clínicos o preclínicos tempranos (etapa 1: el rumiante, y más específicamente la vaca, aún puede mantenerse en pie) pueden incluir excitabilidad, nerviosismo, cambios de peso y movimientos de las patas traseras. La hipocalcemia posparto es una causa común de trabajo de parto difícil (distocia), terneros nacidos muertos y muerte súbita aparente de los rumiantes lecheros y, más particularmente, de las vacas lecheras. La hipocalcemia clínica es la enfermedad más reconocida en el ganado lechero por los ganaderos del sector lechero, con una tasa de incidencia de aproximadamente el 5 %, que a veces podría alcanzar el 20 %. La incidencia aumenta con el aumento de la producción de leche y la lactación sucesiva.

30 La concentración de calcio en la sangre se regula estrechamente a través del control de la absorción de calcio en la dieta y la liberación o absorción de calcio de los huesos. Dos hormonas, la hormona paratiroidea (conocida como PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D3, controlan estos procesos. A medida que la concentración de calcio disminuye en la sangre, la PTH es secretada y actúa para disminuir la excreción de calcio en la orina. Este cambio permite solo pequeños ajustes en la concentración de calcio en la sangre. Si se necesitan mayores cantidades de calcio, como para el inicio y el mantenimiento de la lactación, la PTH actúa sobre los huesos, y el calcio se reabsorbe y se libera en la sangre. Además, la PTH actúa sobre el riñón y da como resultado la conversión de un metabolito de vitamina D en 1,25-dihidroxitamina D3. A continuación, la 1,25-dihidroxitamina D3 puede regular la absorción de calcio en el intestino delgado a través del transporte activo. Para que la PTH sea secretada y se una eficazmente a su receptor, se necesitan una cantidad adecuada de magnesio y un pH sanguíneo ligeramente menos alcalino (conocido como acidosis metabólica), lo que ilustra la necesidad de proporcionar cantidades adecuadas de magnesio en dietas previas al parto y equilibrar estas dietas para proporcionar una diferencia catión-anión negativa (DCAD) para prevenir la hipocalcemia. Sin embargo, dichas dietas específicas podrían no ser suficientes para evitar la hipocalcemia.

35 Como se especificó anteriormente, algunas vacas lecheras pueden experimentar hipocalcemia subclínica aunque no muestren síntomas clínicos, pero sí presentan una baja concentración de calcio en la sangre, generalmente dentro de las 24 horas posteriores al parto. Una forma de saber si las vacas lecheras están experimentando hipocalcemia

subclínica consiste en analizar la sangre para determinar la concentración de calcio dentro de los primeros 1 a 2 días después del parto. 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. Se estima que el coste económico de la hipocalcemia subclínica en un hato lechero es cuatro veces mayor que el coste de los casos clínicos, lo que tiene un impacto sustancial en la rentabilidad de las operaciones lecheras.

La hipocalcemia posparto afecta la salud de la vaca que acaba de parir, la producción futura de leche y el rendimiento reproductivo. Los estudios también han demostrado que la función inmunitaria se ve comprometida en las vacas lecheras con concentraciones bajas de calcio en la sangre.

La prevención de la hipocalcemia posparto generalmente se produce a través de modificaciones en la dieta preparto. Estos cambios permiten que el sistema fisiológico que moviliza el calcio esté preparado y listo para la mayor demanda de calcio asociada con la síntesis del calostro y la leche. Sin embargo, dichas dietas específicas podrían ser difíciles de implementar o podrían no ser suficientes para evitar la hipocalcemia posparto.

Existe la necesidad de un método que prevenga la hipocalcemia posparto en los rumiantes.

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 y el amamantamiento 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, dicha administración de cabergolina nunca se ha puesto en práctica para tratar o prevenir la hipocalcemia posparto en rumiantes. P. LACASSE Y COL: "Review: Inhibition of prolactin as a management tool in dairy husbandry", ANIMAL, vol. 13, n.º S1, 1 de julio de 2019 (01-07-2019), páginas s35-s41, se refiere a los inhibidores de la prolactina, tales como la cabergolina, y su uso en la cría de vacuno de leche.

El solicitante ha descubierto ahora, sorprendentemente, que la administración de una composición veterinaria que comprende cabergolina a rumiantes lecheros durante el período seco puede tratar la hipocalcemia posparto y, más específicamente, prevenir la hipoglucemia posparto.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición veterinaria que comprende cabergolina para el uso en el tratamiento de la hipocalcemia posparto de un rumiante lechero, en donde dicha composición se administra al rumiante lechero durante el período seco y, 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 en cantidades terapéuticas eficaces, durante el período seco y, preferiblemente, en el momento en que se realiza el secado de los rumiantes lecheros, para tratar la hipocalcemia en el(los) período(s) de lactación posterior(es), especialmente durante y después del parto.

Las composiciones se administran a los rumiantes una vez y/o varias veces, preferiblemente una vez.

La administración 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 tratar la hipocalcemia posparto en rumiantes.

En un aspecto, se proporciona el uso de la cabergolina para la fabricación de una composición veterinaria para tratar la hipocalcemia posparto en rumiantes, en donde dicha composición se administra a rumiantes durante el período seco y, preferiblemente, en el momento en que se realiza el secado de los rumiantes.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar la hipocalcemia posparto en rumiantes, en donde una composición veterinaria que comprende cabergolina se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz durante el período seco y, preferiblemente, en el momento en que se realiza el secado de los rumiantes.

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 45 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.

Los términos “hipocalcemia posparto” y “fiebre de la leche” pueden usarse indistintamente y se refieren más específicamente a la hipocalcemia clínica o subclínica en el parto y, más específicamente, en el parto de las vacas lecheras, y como se detalló anteriormente. 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. Los signos clínicos de la fiebre de la leche de los rumiantes lecheros incluyen, pero no se limitan a, temblor en los músculos de la cabeza y las extremidades, postración, letargo, sensación de frío en las extremidades o hipotermia.

Como se usa en la presente memoria, los términos “tratamiento” y “tratar” se definen como actuar sobre la hipocalcemia posparto con la cabergolina o la composición que comprende la misma para reducir o atenuar el riesgo de desarrollar hipocalcemia posparto, o para reducir o aliviar uno o más, preferiblemente todos, síntomas de la hipocalcemia posparto. Los síntomas incluyen, pero no se limitan a, temblor en los músculos de la cabeza y las extremidades, postración, letargo, sensación de frío en las extremidades o hipotermia. Por lo tanto, incluye un tratamiento preventivo y/o curativo. “Tratamiento”, como se usa en la presente memoria, incluye: (a) reducir el riesgo de aparición de hipocalcemia o fiebre de la leche posparto en un rumiante lechero, (b) impedir el inicio de la reducción del nivel de calcio en la sangre y/o (c) aumentar el nivel de calcio en la sangre o mantener el nivel de calcio en la sangre a un nivel normal, preferiblemente lograr una concentración de calcio en la sangre mayor o igual a 2,1 mmol/l en los rumiantes o, preferiblemente, a 2,2 mmol/l. El tratamiento, o más específicamente la prevención, de la hipocalcemia posparto incluye el tratamiento, o más específicamente la prevención, del temblor en los músculos de la cabeza y las extremidades, la postración, el letargo, la sensación de frío en las extremidades o la hipotermia debidos a la hipocalcemia en los rumiantes lecheros.

La presente invención se refiere a una composición veterinaria que comprende cabergolina para el uso en el tratamiento o, más específicamente, en la prevención de la fiebre de la leche, en donde dicha composición se administra a rumiantes durante el período seco y, preferiblemente, en el momento en que se realiza el secado.

La presente invención también se refiere a una composición veterinaria que comprende cabergolina para administrar en una sola administración y/o en administraciones repetidas, preferiblemente en una sola administración, durante el período seco y, preferiblemente, en el momento en que se realiza el secado, para el uso en el tratamiento de la fiebre de la leche en los rumiantes lecheros.

La administración de dichas composiciones a rumiantes lecheros según la invención permite más específicamente mantener una concentración de calcio en la sangre superior o igual a 2,1 mmol/l en rumiantes o, preferiblemente, a 2,2 mmol/l. Más particularmente, dicha administración no requiere ninguna dieta específica y, más específicamente, ningún régimen dietético destinado a mantener una concentración satisfactoria de calcio en la sangre en los rumiantes (tal como dietas con cantidades adecuadas de magnesio y dietas equilibradas para proporcionar una DCAD). Las composiciones usadas según la invención permiten mantener dicha concentración en la sangre durante el período seco y, más específicamente, en el parto y después del parto, es decir, en la lactación posterior.

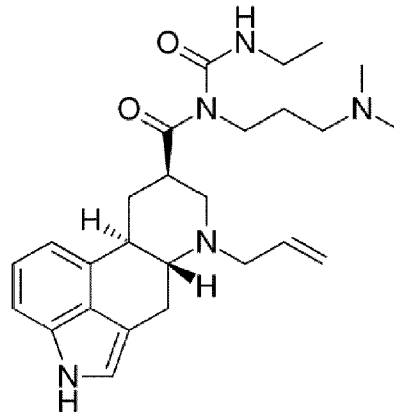
La presente invención también se refiere a un método para prevenir y/o reducir la hipocalcemia posparto en los rumiantes lecheros, así como a un método para prevenir la fiebre de la leche en los rumiantes lecheros, que comprende la administración, según un régimen terapéutico eficaz, de las composiciones veterinarias que comprenden cabergolina a rumiantes durante el período seco y, preferiblemente, en el momento en que se realiza el secado.

Preferiblemente, dichas composiciones veterinarias se administran a vacas lecheras.

Más específicamente, las composiciones veterinarias para el uso según la invención se administran después del último ordeño. En una modalidad particular, las composiciones veterinarias se administran 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 y los métodos según la presente invención son atractivos para los ganaderos ya que su uso puede mantener una concentración de calcio en la sangre satisfactoria, sin la preocupación de un régimen específico para aumentar la concentración de calcio en la sangre, lo que da como resultado un manejo simplificado del hato y ahorros en términos de costes del tratamiento de la enfermedad cuando se reanuda la lactación. 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 ingrediente activo básico de las composiciones veterinarias comercializadas con el nombre Galastop® para perras propensas a lactaciones de embarazo falso, y con el nombre Velactis® para el uso en vacas lecheras para la reducción de la duración de la involución de la ubre durante el período seco en la vaca lechera y se administra como una única inyección intramuscular. Ninguna de estas composiciones basadas en cabergolina se administra a rumiantes para tratar la fiebre de la leche en los rumiantes lecheros.

Es probable que las cantidades eficaces o las dosis terapéuticas varíen según los rumiantes que se han de tratar. Las dosificaciones, también llamadas regímenes terapéuticos, pueden determinarse fácilmente mediante pruebas sistemáticas basándose en el ejemplo 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 11 µg/kg, y más preferiblemente aproximadamente 6 a 9 µg/kg.

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

Según la invención, el término “rumiantes” se refiere a mamíferos herbívoros tales como, por ejemplo, bovinos, ovinos, caprinos, camélidos o bóvidos. Los rumiantes lecheros de la invención son preferiblemente rumiantes gestantes. Las composiciones según la invención se administran a mamíferos rumiantes gestantes que producen leche, 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. Entre los ejemplos de composiciones estándar para el cuidado o profilaxis de la mastitis están los desinfectantes locales para las ubres, los antibióticos tales como las penicilinas del grupo M, la cefalosporina, la gentamicina, o incluso las enzimas tales como las lisozimas o la muramidasa, y también los selladores de pezones.

Como se mencionó anteriormente, la hipocalcemia posparto, también conocida como fiebre de la leche, es causada por una deficiencia temporal de calcio en la sangre que generalmente se produce alrededor del momento del parto, más específicamente en el parto de las vacas lecheras. La fiebre de la leche generalmente se produce dentro de las 12-24 horas posteriores al parto. Según una realización particular, la hipocalcemia posparto se trata dentro de las 12-24 horas posteriores al parto.

Según una realización particular de la invención, el tratamiento de la hipocalcemia posparto de la invención incluye reducir o atenuar el riesgo de desarrollar hipocalcemia posparto, especialmente dentro de las 12-24 horas posteriores al parto.

Según una realización particular de la invención, prevenir y/o reducir la hipocalcemia posparto en un rumiante lechero se refiere a un tratamiento donde 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 usadas según la presente invención pueden administrarse según muchas formas de administración que son bien conocidas en la técnica y se adaptan al tratamiento de cada uno de estos animales. Preferiblemente, se administran por vía oral o parenteral. Es incluso más preferida la administración a través de inyección intramuscular o subcutánea, o la administración intramamaria. Según una realización particular, se administran por vía intramamaria o, preferiblemente, por vía intramuscular.

Por lo tanto, pueden estar en forma de una solución o suspensión líquida oral, intramamaria o inyectable, o en forma sólida o semisólida.

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

10 Las preparaciones inyectables se preparan mezclando cantidades terapéuticas eficaces de cabergolina 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.

15 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. Durante la preparación de las soluciones o suspensiones inyectables, es deseable asegurarse de que sean isotónicas con la sangre.

25 La presente invención se refiere además a un kit para uso veterinario para el tratamiento, más específicamente para la reducción o atenuación, de la hipocalcemia posparto en rumiantes lecheros, donde el kit incluye una composición veterinaria que comprende cabergolina, como se ha definido anteriormente, para el uso en el tratamiento de la hipocalcemia posparto en 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 a rumiantes. El kit incluye los medios que permiten la administración de las composiciones por la vía elegida, tal como la vía intramamaria o intramuscular, así como las instrucciones relacionadas con el modo de administración de las composiciones veterinarias según la invención.

35 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

40 Ejemplo 1: Efecto de la cabergolina sobre la fiebre de la leche en las vacas lecheras

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).

45 El propósito de este estudio clínico fue evaluar la seguridad a largo plazo de una inyección intramuscular de la composición de cabergolina como se detalló anteriormente después del último ordeño, en el momento en que se realiza el secado, durante el período seco y la siguiente lactación en vacas lecheras. Mediante un diseño experimental ciego, multicéntrico, paralelo, aleatorizado se evaluó el impacto en la fiebre de la leche de la composición de cabergolina, como se detalló anteriormente, frente a un control negativo (placebo) en el parto después del período seco.

50 Se inyectaron 5,6 mg de la composición de cabergolina por vaca lechera (es decir, 5 ml/vaca) en el grupo experimental. Se inyectaron 5 ml/vaca del vehículo de la composición de cabergolina en el grupo de control (es decir: 0 mg/ml de cabergolina). Cada animal se trató mediante inyección intramuscular dentro de las 4 horas posteriores al último ordeño, en el momento en que se realizó el secado.

55 El número total de vacas incluidas en el estudio fue 255 (126 en el grupo experimental y 129 en el grupo placebo). Ambos grupos fueron comparables en sus criterios de referencia en el momento de la inclusión.

60 Los veterinarios evaluaron y registraron la fiebre de la leche en el momento del parto en ambos grupos.

La incidencia de la fiebre de la leche por grupo se proporciona en la Tabla 1.

65 Tabla 1: Fiebre de la leche por grupo

ES 2 969 605 T3

Detección de fiebre de la leche	Grupo experimental (N = 126)	Grupo placebo (N = 129)	TOTAL (N = 255)
No	99,18 % ¹ (121) ²	89,52 % (111)	94,31 % (232)
Sí	0,82 % (1)	10,48 % (13)	5,69 % (14)
Ausentes	(4)	(5)	(9)
¹ porcentaje de vacas que presentan síntomas de la fiebre de la leche			
² número de vacas entre paréntesis			

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- Considerando todos los criterios de parto (aborto, parto prematuro, modo de parto, número y estado de salud general de los terneros, complicaciones del parto y duración de la preñez) y todos los criterios de cría (tratamiento para la sincronización del celo, primera aparición del celo, diagnóstico de preñez, intervalo entre parto y primer celo, y entre parto y fecundación...) que se tomaron en cuenta en todo el estudio, no se observó ninguna diferencia relevante entre el grupo experimental y el grupo placebo. De la misma manera, los resultados del examen de útero y ovarios después del parto para las vacas tratadas con la composición de cabergolina fueron comparables a los obtenidos en los animales tratados con placebo, y la producción de leche y el recuento de células somáticas (RCS) registrados durante toda la lactación fueron similares entre ambos grupos. La producción de leche fue incluso ligeramente mayor en el grupo experimental en comparación con el grupo placebo.
- Se registraron más casos de fiebre de la leche en el parto (10,5 % de las vacas) en el grupo placebo. El porcentaje de vacas con fiebre de la leche en el parto fue significativamente menor en el grupo experimental en comparación con el grupo placebo ($p < 0,05$). También se asoció con una reducción del riesgo relativo de contraer la fiebre de la leche de aproximadamente 92,2 % con un IC de 95 % = [41,2 %; 99,0 %] (calculado mediante análisis estadísticos).
- En conclusión, una composición veterinaria que comprende cabergolina reduce el riesgo de desarrollar fiebre de la leche de una manera muy satisfactoria y simple. También es importante señalar que dicho tratamiento no afecta la capacidad de producción de leche y/o la calidad de la leche (p. ej., RCS) del rumiante durante las lactaciones posteriores.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición veterinaria que comprende cabergolina para el uso en la prevención de la hipocalcemia posparto en un rumiante lechero, en donde dicha composición se administra al rumiante lechero durante el período seco y, preferiblemente, en el momento en que se realiza el secado.
2. La composición para el uso según la reivindicación 1, para reducir o atenuar el riesgo de desarrollar la fiebre de la leche en el rumiante lechero.
- 10 3. La composición para el uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se administra una vez y/o varias veces, preferiblemente una vez.
- 15 4. La composición para el uso según la reivindicación 1 o 2 o 3, en donde la composición se administra después del último ordeño.
5. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición se administra dentro de las primeras 5 o primeras 4 horas después del último ordeño, preferiblemente dentro de los primeros 30 minutos (como 15-20 minutos) después del último ordeño.
- 20 6. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición se administra en dosis entre 1 y 50 µg/kg, o entre 5 y 11 µg/kg, y más preferiblemente aproximadamente 6 a 9 µg/kg.
- 25 7. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad administrada de cabergolina es de 0,25 a 7 mg, preferiblemente de 0,3 a 6 mg, y más específicamente 1-6 mg, por rumiante lechero.
- 30 8. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, 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 una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-6, en donde los rumiantes son mamíferos herbívoros seleccionados de bovinos, ovinos, caprinos, camélidos o bóvidos.
- 40 10. La composición para el uso según una 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. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
en donde el tratamiento reduce o atenúa el riesgo de desarrollar hipocalcemia posparto, especialmente dentro de las 12-24 horas posteriores al parto.
- 50 12. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición se administra por vía intramamaria o, preferiblemente, por vía intramuscular.
13. Un kit que incluye una composición veterinaria tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el uso en el tratamiento de la hipocalcemia posparto en rumiantes lecheros, en donde dicha composición se administra al rumiante lechero durante el período seco y, preferiblemente, en el momento en que se realiza el secado.