

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 32763 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/473; A61K 31/48

(43) Date de publication :
01.11.2011

(21) N° Dépôt :
33803

(22) Date de Dépôt :
02.05.2011

(30) Données de Priorité :
07.10.2008 FR 0805544

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2009/063004 07.10.2009

(71) Demandeur(s) :
**CEVA SANTE ANIMALE SA, 10 AVENUE DE LA BALLASTIERE F-33501 LIBOURNE
CEDEX (FR)**

(72) Inventeur(s) :
LAGARDE, Anouck ; FLOCH, Stephane ; BERTAIM, Thierry

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **COMPOSITION VÉTÉRINAIRE ANTIPROLACTINIQUE DESTINÉS AUX
RUMINANTS**

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet une composition vétérinaire antiprolactinique destinée à être administrée aux ruminants. Cette composition comprend au moins un composé antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine et est particulièrement utile pour favoriser une baisse substantielle de la lactation, l'involution mammaire, et pour le traitement et/ou la prévention des maladies ou infections de la mamelle des ruminants.

ABREGE

5 La présente invention a pour objet une composition vétérinaire antiprolactinique destinée à être administrée aux ruminants. Cette composition comprend au moins un composé antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine et est particulièrement utile pour favoriser une baisse substantielle de la lactation, l'involution mammaire, et pour le traitement et/ou la prévention des maladies ou
10 infections de la mamelle des ruminants.

15



Composition vétérinaire antiprolactinique destinée aux ruminants

32763 01 NOV 2011

La présente invention a pour objet une composition vétérinaire antiprolactine destinée à être administrée aux ruminants. Cette composition comprend au moins un composé antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine, et est particulièrement utile pour favoriser l'involution mammaire, la régénération du tissu mammaire et les conditions de tarissement de la lactation. Les compositions selon la présente invention peuvent en outre être administrées en période de gestation car elles ne présentent pas d'effet délétère ou abortif sur la gestation des ruminants.

Chez les ruminants la lactation dure de 5 à 20 mois en général, elle est de 10 mois en moyenne chez la vache laitière. Après cette période de lactation, on arrête en général brutalement la traite, et la vache est mise au repos pendant une période qui dure classiquement 60 jours (dite période sèche) jusqu'au vêlage, point de départ de la lactation suivante. Dans les élevages laitiers, il est reconnu que cette période sèche améliore sensiblement la santé et le bien être des ruminants. Cette mise au repos physiologique de la mamelle est nécessaire pour la régénération de la glande mammaire et la préparation des futures lactations. Elle limite également l'apparition de troubles de la santé à l'arrêt de la traite et autour du vêlage, tels que notamment l'apparition d'inflammations et d'infections des mamelles qui ont un impact économique important.

Des composés antiprolactiniques sont prescrits en médecine humaine en tant que traitement des hyperprolactinémies, des adénomes hypophysaires, de la maladie de Parkinson, ou bien encore en vue de provoquer un arrêt de la lactation chez certaines femmes qui ne peuvent pas allaiter pour des raisons médicales. De tels médicaments contiennent comme principes actifs des inhibiteurs de la sécrétion hypophysaire de prolactine, une hormone qui active la sécrétion lactée. Il s'agit par exemple de médicaments comme le Parlodel® (bromocriptine, Novartis), le Dostinex® ou le Cabaser® (cabergoline, Pfizer) pour lesquels il est explicitement précisé qu'ils ne peuvent en aucun cas être pris pendant la grossesse du fait de leurs effets délétères sur le fœtus. Lors d'une prescription pour stopper l'allaitement, il est recommandé de les administrer immédiatement après l'accouchement afin de stopper la montée de lait dans les 24h.

En médecine vétérinaire, des compositions à base d'inhibiteur de la prolactine, telles que le Galastop® (cabergoline, Ceva Santé Animale) peuvent être en outre administrées en tant que traitements des lactations de pseudo-gestations chez les chattes ou les chiennes. Elles sont aussi prescrites suite à un sevrage précoce, à des avortements, ou lors du retrait immédiat de la portée après la parturition. Chez les

animaux, comme dans le cas des patients humains, les inhibiteurs de la sécrétion de prolactine ont toujours été prescrits en dehors de la gestation ou de la grossesse du fait des effets de toxicité, des risques de malformations du fœtus, ainsi que des risques d'avortements spontanés.

5 Chez les mammifères ruminants, il est établi que la prolactine joue un rôle important pour la maturation de la glande mammaire et le démarrage de la lactation après vêlage mais ne présente pas d'action sur la production de lait lors de la lactation établie (Karg H. & Shams D., J. Reprod Fertil., 1974 Aug ; 39(2) ;463-72 – Shams et al., Experientia, 1972 ; (28) :697-699 – Akers et al., Endocrinology, 1981 ; (109) :23-30
10 – Plant K. et al., Domest Anim Endocrinol, 1987 ; (4) ; 279-290 – Knight , Livestock Production Science, 2001, (70) ; 87-93 - Dalh et al, J ;Anim. Sci., 2003 ; (81), suppl 3 ; 11-17).

Contrairement à bon nombre de ces publications qui enseigne que la diminution de la prolactine n'a pas d'action ou une très faible action sur la production
15 de lait lors de la lactation établie des principales espèces laitières, telles que les vaches et les chèvres, la Demanderesse a découvert de manière surprenante que l'administration unique d'une dose d'un composé antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine, déclenchait une baisse substantielle de la lactation et permettait d'induire efficacement la phase initiale du tarissement qui consiste en
20 l'involution mammaire.

Egalement et contre toute attente, la Demanderesse a découvert que des compositions vétérinaires comprenant des composés antiprolactiniques agonistes des récepteurs de la dopamine pouvaient être administrées aux ruminants afin de d'induire la baisse de la lactation, de favoriser l'involution mammaire et les conditions de
25 tarissement tissu, et ceci même pendant la gestation sans toutefois entrainer d'effets délétères ou abortifs.

L'administration de ces compositions vétérinaires aux ruminants s'est en effet révélée particulièrement avantageuse puisqu'elle a permis de réduire significativement la lactation et de favoriser l'involution mammaire, et ceci même pendant la gestation,
30 résultant ainsi en une amélioration des conditions du tarissement. Les compositions vétérinaires selon l'invention assurent en outre une amélioration notable de la santé du pis, une meilleure régénération des tissus sécréteurs endommagés dans le pis, ainsi qu'une réduction des fréquences des maladies et/ou infections de la mamelle ou des mammites des ruminants au cours des lactations suivantes.

35

Résumé de l'invention

La présente invention concerne des compositions vétérinaires comprenant au moins un composé antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine administrées à des ruminants. Les composés antiprolactiniques des compositions vétérinaires selon l'invention sont choisis parmi les composés agonistes des récepteurs de la dopamine issus de l'ergot de seigle et ou bien parmi les composés agonistes non issus des dérivés de l'ergot de seigle.

Selon l'invention, ces compositions sont administrées en quantités thérapeutiques efficaces, notamment en traitement unique, de sorte à induire la baisse de la lactation. Également, ces compositions peuvent même être administrées, à des ruminants gestants sans entraîner d'effet délétère ou abortif sur la gestation. Elles favorisent ainsi de manière significative le bien être des ruminants, et sont particulièrement utiles dans l'involution mammaire, le traitement et/ou la prévention des inflammations et infections des mamelles des ruminants. La présente invention a en outre pour objet des méthodes pour favoriser l'involution mammaire chez les ruminants, ainsi que des méthodes de prévention et/ou de traitement des infections des mamelles des ruminants comme par exemple les mammites. La présente invention a enfin pour objet des kits visant à favoriser l'involution mammaire, et la baisse de la production de lait des ruminants, ainsi que des kits de traitement et/ou de prévention des mammites desdits ruminants.

Brève description des Figures

Figure 1 : est un graphe montrant la variation en pourcentage de la production de lait matin et le soir entre Jour J-7 et jour J7 (par rapport à une ligne de base de 100) suite à une injection unique de 5mcg/kg de Cabergoline au jour J0, dans un groupe placebo et dans un groupe des animaux traités (C646).

Figure 2 : est un graphe qui représente la variation en pourcentage du taux de prolactine observé toutes les 24 h pendant la période I (J-2 et J-1) et la période II (entre J0 et J7), par rapport à une ligne de base de 100, suite à une injection unique de 5mcg/kg de Cabergoline au jour J0, dans un groupe placebo et dans un groupe des animaux traités (C646).

Description détaillée de l'invention

La présente invention a pour objet une composition vétérinaire comprenant au moins un composé antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine administrée en une seule dose afin d'induire le tarissement et une baisse substantielle de la lactation chez l'animal traité dès la première traite ainsi que la traite suivante. La

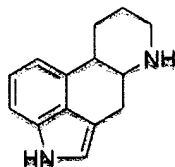
présente invention a pour objet l'utilisation de ladite composition vétérinaire administrée en quantité thérapeutique suffisante et en une seule dose, pour induire une baisse substantielle de la lactation.

La prolactine est une hormone hypophysaire qui a un effet mammotrope et
5 lactogénique c'est-à-dire qu'elle active la croissance des glandes mammaires et la sécrétion du lait. La libération de la prolactine est sous influence stimulatrice de la prolactolibérine et inhibitrice de la dopamine. L'action inhibitrice de la dopamine au niveau de l'hypophyse est médiée par des récepteurs post-synaptiques de la dopamine, tels que notamment le récepteur D2.

10 Les composés sont dits antiprolactiniques lorsqu'ils inhibent la libération de la prolactine. Il peut s'agir de composés dopaminergiques ou de composés sérotoninergiques. Les composés dopaminergiques sont des agonistes des récepteurs de la dopamine, susceptibles de se lier aux récepteurs de la dopamine présents notamment au niveau des cellules sécrétrices de la prolactine de l'antéhypophyse afin
15 d'inhiber la sécrétion de prolactine.

De préférence, ces composés antiprolactiniques dopaminergiques se lient aux récepteurs de la dopamine. De manière encore plus préférentielle, ces composés se lient de manière spécifique aux récepteurs D2 de la dopamine. Les composés antiprolactiniques antisérotoninergiques agissent en stimulant la libération de
20 dopamine dans l'hypothalamus, aboutissant ainsi à une inhibition de la sécrétion de prolactine. Les compositions vétérinaires selon la présente invention comprennent de préférence des composés antiprolactiniques dopaminergiques.

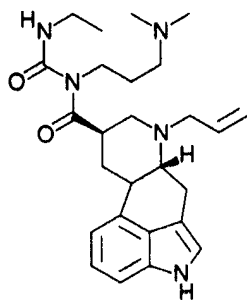
Ces composés antiprolactiniques agonistes des récepteurs de dopamine peuvent être choisis parmi des composés issus de l'ergot de seigle et/ou leurs dérivés.
25 Ces dérivés de l'ergoline sont bien connus dans le domaine public et présentent la structure générale suivante :



Parmi ces composés antiprolactiniques agonistes dérivés de l'ergot de seigle, on peut citer à titre d'exemples, la cabergoline, la métergoline, la lisurdine, la
30 bromocriptine, l'ergométrine, ainsi que tous les dérivés de ces composés ayant une activité antiprolactinique.

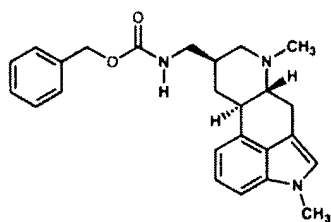
La cabergoline dont le nom chimique est le N-[3-(Diméthylamino)propyl]-N-[(éthylamino)carbonyl]-6-(2-propényl)-8-ergoline-8-carboxamide, est un composé antiprolactinique agoniste spécifique des récepteurs D2 de la dopamine. Il est

notamment décrit dans le brevet US 4,526,892. Sa formule chimique développée est la suivante :

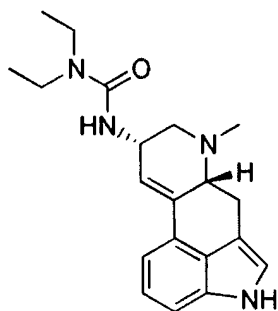


La cabergoline constitue le principe actif des médicaments humains commercialisés sous les dénominations Dostinex[®] et Cabaser[®]. Egalement, c'est le principe actif de base des compositions vétérinaires commercialisées sous la dénomination Galostop[®] destinées aux chattes ou aux chiennes sujettes à des lactations de pseudo-gestation. Que ce soit le Dostinex[®] ou le Galostop[®], ces compositions à base de cabergoline ne sont jamais administrées pendant la grossesse ou la gestation.

La métergoline est un composé synthétique connu sous le nom chimique benzyl ((6*aR*,9*S*,10*aR*)-4,7-diméthyl-4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*-octahydroindolo-[4,3-*fg*]quinolin-9-yl)méthyl carbamate. Il s'agit d'un composé antiprolactinique qui est susceptible de se lier à la fois aux récepteurs de la dopamine et aux récepteurs de la sérotonine 5HT et ainsi d'activer la libération de dopamine et l'inhibition de la sécrétion de prolactine. La métergoline a la formule chimique développée suivante :

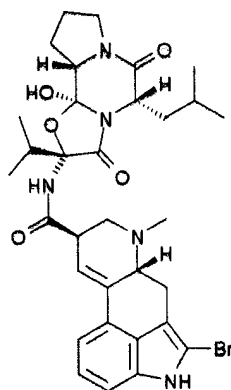


Le lisuride également connu sous le nom chimique 1,1-diéthyl-3-((6*aR*,9*S*)-7-méthyl-4,6,6*a*,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinolin-9-yl) urée présente la formule chimique développée est la suivante :



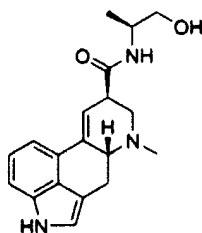
Il s'agit d'un composé agoniste dopaminergique inhibiteur de la prolactine. Il est commercialisé sous le nom d'Arolac® pour le traitement des aménorrhées et des hyperprolactinémies chez les patients humains.

La bromocriptine est connue sous le nom de bromo-2 ergocryptine et sous la
5 dénomination chimique ergotaman-3',6',18-trione, 2-bromo-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-5'alpha-(2 -methylpropyl). Sa formule chimique développée est la suivante :



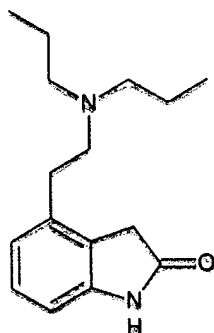
Des compositions comme le Parlodel® et le Bromo-Kin® utilisées notamment
10 pour les traitements des tumeurs de la glande hypophysaire et des hyperprolactinémies, ou en gynécologie comme inhibiteur de la lactation après un accouchement comprennent une quantité thérapeutique de bromocriptine, un dérivé de l'ergot de seigle agoniste dopaminergique.

L'ergométrine ou ergonovine, encore dénommée acide d-lysergique beta-
15 propanolamide peut également être incorporée dans les compositions vétérinaires en tant qu'agoniste antiprolactinique dopaminergique. Sa formule développée est la suivante :



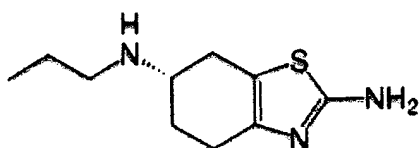
D'autres composés antiprolactiniques agonistes des récepteurs de la dopamine
20 peuvent également être utilisés dans les compositions selon la présente invention et être administrés aux ruminants particulièrement pendant la période de gestation. Ceux-ci peuvent être choisis parmi les composés agonistes dopaminergiques antiprolactiniques non issus de l'ergot de seigle. A titre d'exemples de ces composés, on peut citer le ropinirole, le pramipexole, la rotigotine, la quinagolide, ainsi que tous
25 les dérivés de ces composés ayant une activité antiprolactinique.

Le ropinirole dont le nom chimique est le 4-(2-dipropylaminoéthyl)-1,3-dihydroindol-2-one, agit en tant qu'agoniste des récepteurs D2 et D3 de la dopamine. Sa formule chimique développée est la suivante :



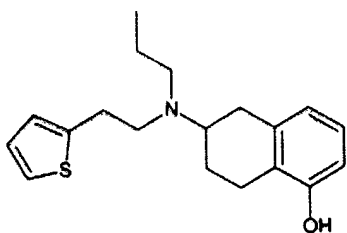
5 Le ropinirole entre dans la composition des produits Requip® et Ropark® prescrits en médecine humaine pour traiter la maladie de Parkinson.

Le pramipexole représente un autre agoniste dopaminergique qui se lie plus particulièrement aux récepteurs D2 et D3 de la dopamine. Son nom chimique est le (6S)-N⁶-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine et sa formule développée est la suivante :



Le pramipexole est bien connu dans le domaine pharmaceutique humain puisqu'il est commercialisé sous les noms de Mirapex®, Mirapexin® ou Sifrol® pour le traitement de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos.

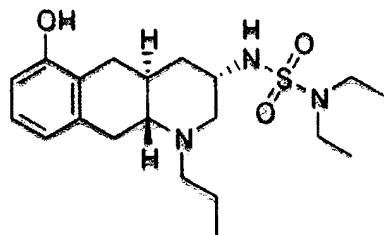
15 La rotigotine qui est également connue sous le dénomination chimique de 6-(propyl-(2-thiophen-2-ylethyl)amino)tetralin-1-ol. Sa formule chimique développée est comme suit :



20 La rotigotine a été récemment approuvée pour le traitement de la maladie de Parkinson en administration transdermique sous forme de patch sous la désignation Neupro®.

La quinagolide ou (3R,4aR,10aS)-3-(diethylsulfamoylamino)-6-hydroxy-1-propyl-3,4,4a,5,10,10a-hexahydro-2H-benzo[g]quinoline est également un inhibiteur

de la sécrétion de prolactine. Il s'agit d'un agoniste spécifique des récepteurs D2 de la dopamine. Sa formule chimique développée est la suivante.



La quinagolide est commercialisée sous la désignation commerciale Noreprolac®
5 (Ferring Pharmaceuticals) pour le traitement des macroprolactinomes ou des hyperprolactinémies.

L'ensemble de ces composés ont jusqu'à présent toujours été administrés en dehors de la grossesse ou de la gestation.

La Demanderesse a toutefois constaté de manière surprenante que ces
10 composés lorsqu'ils étaient administrés à des ruminants, en administration unique et en quantité thérapeutique efficace, induisaient en fait une baisse significative de la lactation, pour favoriser l'involution mammaire et améliorer le tarissement de la lactation. Contrairement à ce qui était connu jusqu'à présent, ces composés se sont avérés particulièrement bénéfiques puisqu'ils permettaient de tarir de manière efficace
15 la production de lait notamment pendant la gestation des ruminants sans provoquer d'effets délétères et abortifs. Enfin, les composés selon l'invention assuraient une diminution significative des risques d'apparition des mammites des ruminants ainsi traités.

Comme cela est démontré dans les exemples ci-dessous, une seule dose peut
20 être administrée aux animaux non humains afin de favoriser l'involution mammaire et les conditions du tarissement de la lactation, que ceux-ci soient en période de gestation ou après vêlage. Les quantités ou doses thérapeutiques efficaces sont susceptibles de varier en fonction des ruminants à traiter et selon le mode d'administration des compositions. Les dosages peuvent facilement être déterminés
25 par des essais systématiques sur la base des exemples ci-dessous à la portée de l'homme du métier. A titre d'exemples, les doses thérapeutiques efficaces selon la présente invention sont comprises entre 5 et 50mcg/kg, ou entre 5 et 25 mcg/kg.

De préférence selon l'invention, les compositions sont administrées en dose
30 unique par traitement et par animal de sorte à obtenir une baisse substantielle de la lactation comprise entre 5 et 60%, entre 20 et 50%, ou encore entre 25 et 35%, sur une durée allant de 1 jour, 2 jours, 3 jours, 4 jours, 5 jours, 6 jours et jusqu'à 7 jours après l'administration de la composition. Comme cela est démontré dans l'Exemple 2,

la baisse de la lactation est significative dès la première traite, mais également lors de la traite suivante.

Il est possible d'administrer les compositions selon l'invention aux ruminants en gestation et plus précisément au cours des deux derniers tiers de la gestation, sans toutefois entrainer d'effets délétères ou abortifs. A titre d'exemple, lesdites compositions vétérinaires selon l'invention peuvent être administrées à partir du 3^{ème} mois et plus de la gestation des vaches laitières. De préférence, elles peuvent être administrées aux ruminants gestants entre le 3^{ème} mois et le 8^{ème} mois de gestation

Selon l'invention, on entend par ruminants, les mammifères herbivores tels que par exemple les bovins, les ovins, les caprins, les camélidés, ou les bovidés. Les compositions selon l'invention sont administrées aux mammifères ruminants producteurs de lait, tels que de préférence les vaches laitières et les brebis.

Selon l'invention, les compositions peuvent être administrées pendant la période de gestation ou en dehors de la gestation. Elles favorisent la baisse de la lactation et agissent sur la succession de bouleversements hormonaux, morphologiques et physiologiques qui affectent notamment la mamelle lors du tarissement, et notamment dès la phase initiale du tarissement, l'involution mammaire, au cours de laquelle le tissu sécrétoire se désorganise et s'atrophie. De manière surprenante, aucun effet délétère de toxicité, de malformations des fœtus ou encore aucun effet abortif n'a été constaté lorsqu'elles sont administrées pendant la gestation des ruminants.

Les compositions vétérinaires peuvent être administrées selon toutes voies d'administration bien connues dans le domaine et adaptées au traitement de chacun des animaux. De préférence, elles sont administrées par voies cutanée, orale et parentérale. De manière encore plus préférentielle, elles sont administrées par voie parentérale, et notamment par injection intramusculaire ou sous-cutanée. Elles se présentent alors sous toutes les formes appropriées selon les modes d'administration souhaités. Elles peuvent donc être sous la forme d'une solution ou d'une suspension liquide orale ou injectable, ou sous la forme solide ou semi-solide, de poudres, de comprimés, de capsules, de granules, de dragées, de gélules, de sprays, de cachets, de pilules, de tablettes, ou de pâtes.

De manière avantageuse, la composition vétérinaire sera administrée en une seule dose injectable.

Selon les formulations des compositions et médicaments utilisées, celles-ci peuvent comprendre en outre des ingrédients conventionnellement utilisés en pharmacie pour la préparation des formulations liquides ou solides pour une administration par voie orale ou parentérale. Par ailleurs, dans le cas de formulations

orales, celles-ci peuvent être administrées directement aux ruminants ou bien mélangées à la nourriture.

Egalement, les compositions selon l'invention peuvent comprendre selon le type de formulations, un solvant, un agent d'écoulement, un lubrifiant et tout excipient
5 de masse convenable, tel que le lactose, la cellulose ou les amidons. Comme lubrifiant, on peut utiliser l'acide stéarique, le stéarate de magnésium, la L-leucine ou, par exemple, le tribéhénate de glycérol. Comme agent de désintégration, on peut utiliser le carboxyméthylamidone sodique, la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, ou la polyvinylpyrrolidone réticulée. Comme agent d'écoulement, on peut utiliser la
10 silice pure ou le dioxyde de silicium colloïdal. Les formes orales solides peuvent être sous formes de comprimés recouverts d'un enrobage.

Les préparations injectables sont préparées par mélange de quantités thérapeutiques efficaces d'au moins un composé antiprolactinique tel que
15 précédemment décrit avec un solvant, un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par transformation du mélange en une injection sous-cutanée ou intramusculaire selon un procédé classique. Comme solvant, on peut citer les solvants huileux tels que les triglycérides à chaîne moyenne en C₆-C₁₀, ou un mélange d'acide caprique, d'acide caprylique et de triglycérides, tels que ceux qui sont
20 commercialisés sous la désignation Mygliol®812. Le cas échéant, les préparations injectables peuvent être lyophilisées selon un procédé classique. Des exemples d'agents de mise en suspension englobent la méthylcellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, la gomme de xanthane, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé. Des exemples d'agent de solubilisation
25 englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé, le macrogel et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin. En outre, le stabilisant englobe le sulfite de sodium, le métalsulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur englobe le p-hydroxybenzoate de méthyle, le p-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, l'alcool
30 benzylique, le phénol, le crésol et le chlorocrésol. Un exemple d'agent de tonicité est le mannitol. Lors de la préparation des solutions ou suspensions injectables, il est souhaitable de veiller à ce qu'elles soient isotoniques au sang.

De manière avantageuse, les compositions ou médicaments vétérinaires selon l'invention peuvent être administrés en association avec les traitements standards des
35 mammites des ruminants. A titre d'exemples de traitements standards ou de compositions prophylactiques des mammites, on peut citer les compositions locales désinfectantes des trayons, des antibiotiques tels que les pénicillines du groupe M, les

céphalosporines, la gentamycine ou la colistine, ou encore des enzymes telles que le lysozyme ou la muramidase.

La présente invention a par ailleurs pour objet l'utilisation de quantités thérapeutiques efficaces d'au moins un composé antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine tel que précédemment décrit pour la préparation de compositions ou médicaments vétérinaires destinés à être administrés aux ruminants pendant ou hors période de gestation en vue de d'améliorer leur bien être et leur santé, de favoriser le tarissement de la production de lait afin notamment, de favoriser l'involution mammaire, et de prévenir et/ou traiter les inflammations ou infections des mamelles. Lorsque les compositions ou médicaments vétérinaires sont administrés pendant la période de gestation à des doses thérapeutiques compatibles au maintien de la gestation, ceux-ci ne présentent pas d'effets délétères ou abortifs.

La présente invention concerne en outre des méthodes de tarissement de la production du lait ainsi que des méthodes de traitement et/ou de prévention des mammites comprenant l'administration par voie cutanée, orale ou parentérale à des ruminants des compositions vétérinaires précédemment décrites dans des quantités thérapeutiques efficaces. Les méthodes selon la présente invention sont particulièrement avantageuses puisqu'elles favorisent l'involution mammaire et le tarissement de la lactation des ruminants même gestants sans entraîner d'effets délétères et abortifs.

La présente invention a par ailleurs pour objet un kit à usage vétérinaire destiné à favoriser la baisse de la production de lait des ruminants, à améliorer le bien être et la santé de ces ruminants, ainsi qu'à favoriser l'involution mammaire, traiter et/ou prévenir les occurrences liées aux maladies des pis et notamment les mammites. Les kits selon la présente invention comportent au moins un compartiment pour un conditionnement éventuellement stérile comprenant une quantité thérapeutique efficace d'au moins un composé antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine tel que précédemment décrit, pour une administration aux ruminants. Le kit comprend les moyens permettant l'administration des compositions par voie cutanée, orale ou parentérale ainsi qu'une fiche d'instructions concernant le mode d'administration des compositions ou médicaments vétérinaires selon l'invention.



EXEMPLES**Exemple 1 : Préparation de compositions vétérinaires à base de cabergoline**

Préparation de 9 litres d'une préparation pour solution injectable contenant 500 mcg/ml de cabergoline.

5 Formule :

- Principe actif : 4,53 g de cabergoline (titrant 100 %)
- Excipient : triglycérides à chaîne moyenne q. s. 9 l.

Etape 1 : 4,53 g de cabergoline et 1,5 kg de triglycérides à chaîne moyenne ont été mesurés dans un récipient de capacité adéquate, puis le mélange a été agité à l'aide d'un agitateur magnétique (500 tours minute) pendant au moins 60 minutes pour une dissolution complète.

Etape 2 : dans un récipient sec, 5 kg de triglycérides à chaîne moyenne ont été mesurés, le flux d'azote et le mélangeur ont été mis en route, puis la cabergoline en solution concentrée, obtenue à l'étape 1, a été ajoutée dans le récipient. L'agitation a été maintenue pendant 30 minutes puis le volume a été porté au volume final de 9 litres en ajoutant des triglycérides à chaîne moyenne. L'agitation a été encore maintenue 30 minutes puis la solution a été filtrée sous azote pressurisé au travers d'une cartouche calibrée à 0,45 microns. Le filtrat a été collecté dans un bidon approprié préalablement désinfecté à la vapeur et séché avec un flux d'azote. La solution obtenue a été stérilisée à 121 °C pendant 15 minutes, puis elle a été répartie dans des flacons stériles et apyrogènes fermés avec des bouchons caoutchouc et des capsules en aluminium, lavés et passés à l'autoclave.

25 Exemple 2 : Etude clinique d'efficacité chez les ruminants des compositions vétérinaires à base de cabergoline

Cette étude a pour objectif d'évaluer la baisse de la production laitière chez 8 vaches multipares de race Prim'Holstein en lactation depuis au moins 6 mois. Ces vaches sont âgées de 3 à 9 ans et ont un niveau de production variant de 20 à 31 kg par jour au démarrage de l'étude. L'étude était organisée selon un design en cross-over (2 traitements x 2 périodes).

La formulation décrite dans l'Exemple 1, contenant 500 mcg/ml de cabergoline en solution injectable a été utilisée dans cette étude.

Traitement Test (C646): solution injectable de cabergoline à 500 mcg/ml, 1 injection unique intra musculaire à la dose de 5 mcg/kg soit 1 ml pour 100 kg de poids vif.

35 Traitement Témoin (Placebo): eau pour préparation injectable, 1 injection intramusculaire à un volume identique à celui du traitement Test soit 1 ml pour 100 kg.

La séquence de traitement a été randomisée (A-B ou B-A) avec une période de wash-out de 3 semaines entre les 2 traitements. La production laitière individuelle a été suivie à chaque traite sur une période allant de 7 jours avant traitement à 7 jours après traitement. Des prélèvements sanguins ont été réalisés quotidiennement afin de suivre l'évolution des concentrations plasmatiques de prolactine, sur une période allant de 2

5 jours avant traitement à 7 jours après traitement. Les résultats représentés dans la Figure 1, montrent que l'injection du traitement Test à la dose de 5 mcg/kg entraînait une réduction de la production laitière :

- 10 - Dès la 1^{ère} traite suivant l'injection du traitement Test (12h), la réduction de la production de lait était en moyenne de 27%, pouvant aller jusqu'à 42% selon les individus.
- sur la période de suivi de 7 jours après traitement Test, la réduction globale de la production lait était en moyenne de 15 %, pouvant aller jusqu'à 27% selon les individus.

15 En généralisant les résultats à une population de vache, ces résultats permettent d'estimer que la réduction de production laitière dès la 1^{ère} traite varie entre 5 et 60% selon les individus. La réduction de la production laitière après injection du traitement Test est vraisemblablement comprise entre 25 et 35% dès la traite suivante. Cette diminution a été maintenue pendant environ 2 jours. Une reprise progressive de la

20 production de lait a été ensuite observée, sans toutefois retrouver son niveau initial après 1 semaine.

Parallèlement les concentrations plasmatiques en prolactine ont diminué comme le montre la Figure 2. La diminution de la concentration plasmatique en prolactine a été rapide, dès 24 h suivant l'injection, et était encore présente une semaine après

25 traitement. Cette baisse de prolactine varie de 10 à 80% selon les individus.

L'administration unique de cabergoline a mise en évidence la corrélation entre la baisse significative de la production de lait à la baisse de la prolactine plasmatique.

30 **Exemple 3 : Etude clinique de sécurité chez les ruminants de compositions vétérinaires à base de cabergoline**

Cette étude vise à montrer l'absence de risque abortif et de foeto-toxicité lors d'utilisation de la cabergoline chez des ruminants gestants même dans le cas d'un surdosage de la composition vétérinaire à base de cabergoline par rapport à la posologie prescrite selon la présente invention. Des groupes de vaches à différents

35 stades de gestation reçoivent le traitement à différentes doses :

- 3 mois de gestation (6 animaux), dose de 15 mcg/kg – 2 injections à 48 heures d'intervalle

- 7 à 8 mois de gestation : (5 animaux), dose de 15 mcg/kg – 2 injections à 48 heures d'intervalle
- 6.5 à 7.5 mois de gestation : (11 animaux), dose de 25 mcg/kg – 2 injections à 48 heures d'intervalle

5 La formulation décrite dans l'Exemple 1, contenant 500 mcg/ml de cabergoline en solution injectable est utilisée dans cette étude.

Des examens cliniques réguliers sont réalisés sur une période allant de 7 jours avant traitement à 15 jours après traitement :

- Surveillance quotidienne clinique générale et des avortements,
- 10 - Examen clinique du tractus génital incluant une palpation transrectale et une échographie, afin d'évaluer la souffrance et la viabilité fœtale.

Des prélèvements sanguins sont réalisés 1 jour avant le traitement et 15 jours post traitement pour suivre les concentrations plasmatiques de différentes hormones et protéines indicatrices de la santé du placenta et du fœtus, telles que la progestérone, le sulfate d'oestrone, et la PAG (Pregnancy Associated Glycoprotein). Les animaux

15 sont suivis jusqu'à la mise bas afin d'évaluer l'état de santé des veaux nouveau-nés.

Les résultats montrent que deux injections de cabergoline à 48 h d'intervalles jusqu'à la dose de 25 mcg/kg ne provoquent pas d'avortement, ni d'effet néfaste sur la gestation, la viabilité et la santé des veaux nouveau-nés. Aucune variation des hormones indicatrices d'une toxicité placentaire ou fœtale en relation avec les

20 traitements aux différentes doses n'a été observée.

Par ailleurs, sur un plan général, les animaux ont bien toléré les traitements. En conclusion, une administration unique ou répétée à 48 heures de cabergoline jusqu'à 25 mcg/kg au moins est sans risque chez la vache gestante.

25

Exemple 4 : Etude clinique d'efficacité et de sécurité de l'avortement chez les ruminants des compositions vétérinaires à base de quinagolide:

9 vaches multipares de race Prim'Holstein (environ 600 kg) gestantes d'environ 7 mois avec une niveau de production laitière au environ de 18 kg sont incluses dans l'étude.

30 L'étude est organisée en « cross-over » : 2 traitements x 2 périodes, avec une période de « wash-out » de 3 semaines.

Les animaux reçoivent le traitement test par voie intramusculaire à partir de formulations injectables adaptées.

Traitement Test : solution injectable de 0.5 mg/ml de quinagolide, 1 injection unique intra musculaire à la dose de 1 à 3 mg/vache soit 1 ml pour 100 kg de poids vif.

35

Traitement Témoin (Placebo) : eau pour préparation injectable, 1 injection intramusculaire à un volume identique à celui du traitement Test soit 1 ml pour 100 kg.

Le suivi de la production laitière est organisé 7 jours avant et après le jour du traitement pour chaque période, ainsi qu'une surveillance des avortements similaire à celle décrite dans l'exemple 3 est réalisée pendant toute la durée de l'étude.

5 Exemple 5 : Etude clinique d'efficacité et de sécurité de l'avortement chez les ruminants des compositions vétérinaires à base de bromocriptine :

9 vaches multipares de race Prim'Holstein (environ 600 kg) gestantes d'environ 7 mois avec un niveau de production laitière au environ de 18 kg sont incluses dans l'étude. L'étude est organisée en « cross-over »: 2 traitements x 2 périodes, avec une période de « wash-out » de 3 semaines.

Les animaux reçoivent les traitements test par voie intramusculaire à partir de formulations injectables adaptées.

Traitement Test (bromocriptine): solution injectable de 10 mg/ml de bromocriptine, 1 injection unique intra musculaire à la dose de 100 à 200 mcg/kg soit 1 ml pour 100 à 50 kg de poids vif.

Traitement Témoin (Placebo): eau pour préparation injectable, 1 injection intramusculaire à un volume identique à celui du traitement Test soit 1 ml pour 100 kg. Le suivi de la production laitière est organisé 7 jours avant et après le jour du traitement pour chaque période, ainsi qu'une surveillance des avortements similaires à celle décrite dans l'exemple 3 est réalisée pendant toute la durée de l'étude.



REVENDICATIONS

1. Une composition vétérinaire caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé ayant une activité antiprolactinique agoniste des récepteurs de la dopamine pour induire un tarissement de la lactation des ruminants et favoriser l'involution mammaire.
2. Composition vétérinaire selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est administrée en dose thérapeutique suffisante pour induire un tarissement ou une baisse de la lactation compris entre 5 et 60%, 20 et 50%, ou entre 25 et 35%.
3. Composition vétérinaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que ladite composition est administrée à une dose thérapeutique efficace sans entraîner d'effet délétère ou abortif sur la gestation des ruminants.
4. Composition vétérinaire selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé agoniste des récepteurs de la dopamine est choisi parmi les agonistes issus de l'ergot de seigle et/ou leurs dérivés.
5. Composition vétérinaire selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les composés agonistes issus de l'ergot de seigle sont choisis notamment parmi la cabergoline, la métergoline, la lisuridine, la bromocriptine, l'ergométrine, et/ou un dérivé de ceux-ci.
6. Composition vétérinaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé agoniste des récepteurs de la dopamine est choisi parmi les agonistes non issus de l'ergot de seigle et/ou un dérivé de ceux-ci.
7. Composition vétérinaire selon la revendication 6, caractérisée en ce que les composés agonistes non issus de l'ergot de seigle sont choisis notamment parmi le ropinirole, le pramipexole, la rotigotine, la quinagolide, et/ou un dérivé de ceux-ci.
8. Composition vétérinaire selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition vétérinaire est administrée par voie parentérale, cutanée ou orale.

9. Composition vétérinaire selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition vétérinaire est administrée par voie injectable.

5 10. Composition selon la revendication 9 caractérisée en ce que ladite composition est administrée en une seule fois par injection intramusculaire ou par injection sous-cutanée.

10 11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour favoriser le bien-être des ruminants.

15 12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour le traitement et/ou la prévention des maladies et/ou infections de la mamelle des ruminants.

20 13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que les ruminants sont des mammifères herbivores choisis parmi les bovins, les ovins, les caprins, les camélidés, ou les bovidés.

25 14. Utilisation de la composition vétérinaire selon l'une quelconque des revendications précédentes pour induire une baisse de la lactation chez les ruminants, et favoriser l'involution mammaire.

30 15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ladite composition vétérinaire est administrée en une seule dose thérapeutique efficace par ruminant et par traitement.

35 16. Utilisation selon la revendication 14 ou 15, caractérisée en ce que la baisse de la lactation est comprise entre 5 et 60%, 20 et 50%, ou entre 25 et 35%.

17. Utilisation selon les revendications 14 à 16, caractérisée en ce que la baisse de la lactation est obtenue jusqu'à 7 jours après traitement avec ladite composition.

18. Utilisation selon les revendications 14 à 17, caractérisée en ce que la baisse de la lactation intervient dès la première traite et la traite suivante des ruminants traités.



19. Un kit à usage vétérinaire comprenant une composition vétérinaire telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 13 en dose thérapeutique efficace pour obtenir un effet sur le bien être des ruminants.

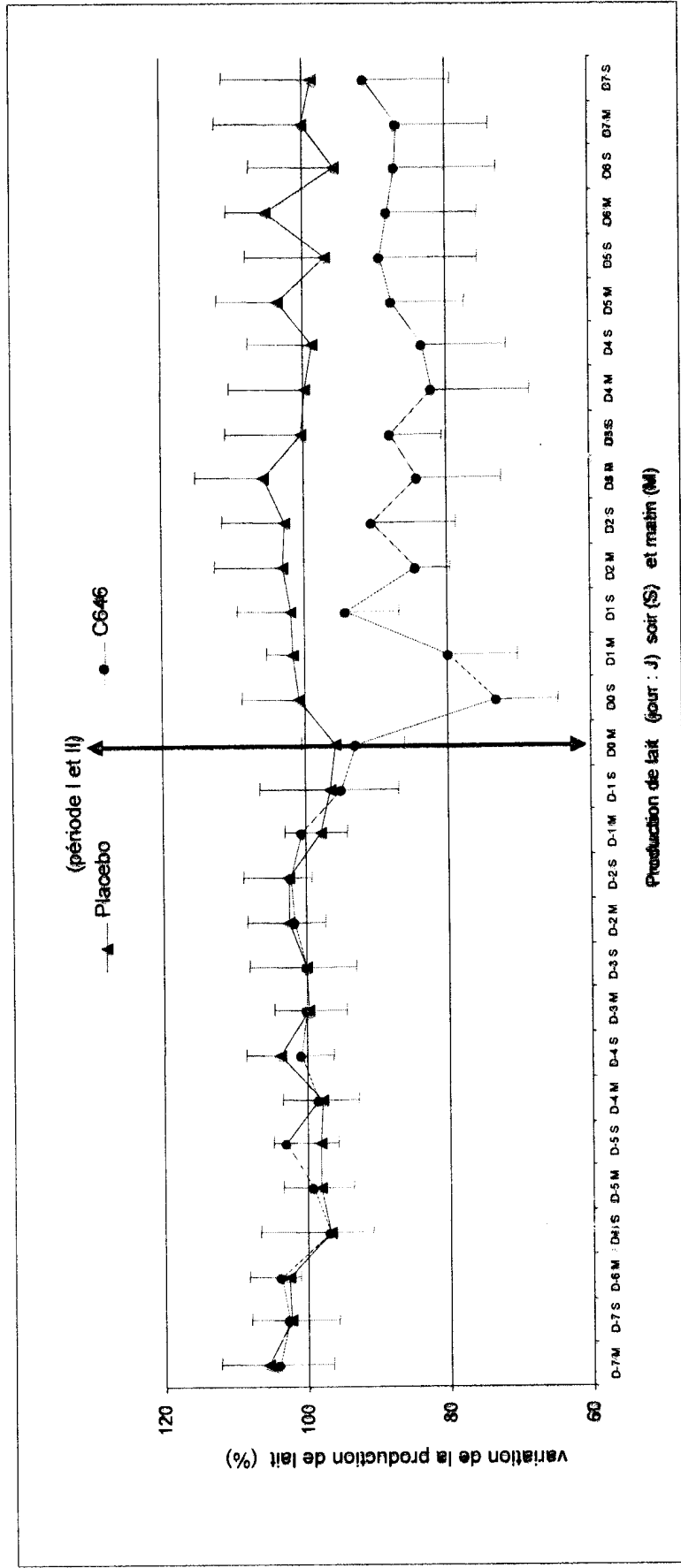
5 20. Kit selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une fiche d'instructions concernant le mode opératoire et le mode d'administration de la composition vétérinaire.

10 21. Kit selon l'une quelconque des revendications 19 et 20, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une fiche d'instructions concernant le mode opératoire et le mode d'administration de la composition vétérinaire pour induire le tarissement de la lactation des ruminants et favoriser l'involution mammaire.



1/2

FIGURE 1



2/2

FIGURE 2

