

PATENTE DE INVENCION

SN 525.300, SN 598.921/II

338 126

16



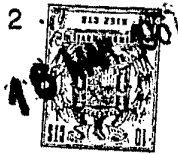
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de una composición
veterinaria para el control de la histomoniasis"

Solicitante: SALSURY LABORATORIES,
entidad norteamericana, residente en
500 Gilbert Street, Charles City Iowa,
EE. UU. de A.

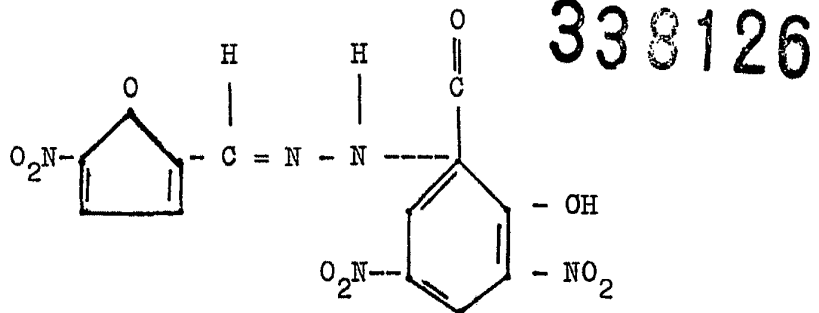
La presente invención se refiere a un
procedimiento para la preparación de una composición
veterinaria eficaz para el control de la histomoniasis
que contiene como producto activo el 5-nitrofurfurili-
5. deno hidrazida del ácido 3,5-dinitrosalicílico que



338126

338126

se representa por la siguiente configuración.



que se identifica a continuación más convenientemente como NFSH.

5. Este nuevo compuesto es un sólido cristalino, amarillo, y sin olor, y tiene un punto de fusión de 227 a 229°C.

10. Este nuevo compuesto puede prepararse como se indica en nuestra solicitud española 336.533, por interacción de hidrazida del ácido 3,5-dinitrocalcílico, con 5-nitrofurural, o sus derivados inferiores acilos o acetilos.

15. Se ha descubierto que el 5-nitrofurfurilideno hidrazida del ácido 3,5-dinitrosalicílico, posee actividad específica y potente contra el factor patógeno de la enfermedad "Blackhead".

20. El Blackhead es una enfermedad gastrointestinal, que se presenta en los pavos de todas las edades y puede afectar también a una gran variedad de otras especies de aves, tales como pollos, pintadas, codornices, faisanes y pavos reales. En los veterinarios, se conoce con el nombre de Histomoniasis.

338126

16 MAR. 1967



-3-

- sis y de Enterohepatitis infecciosas, a causa de sus síntomas clínicos manifestados por una inflamación en el ciego y el hígado. El factor etiológico del trastorno es un protozoo flagelado microscópico llamado Histomonas meleagridis. El parásito se cría en su mayor parte en el gusano del ciego de las aves comunes conocido por Heterakis gallinarum y sus huevos, en los que se puede vivir durante largos períodos de tiempo. Este origen de infección, es principalmente la causa de la transmisión de la enfermedad.

- Las aves contraen la enfermedad consumiendo alimentos o agua contaminados con excrementos que contengan el organismo infeccioso, o por comer lombrices del ciego o sus huevos, que contengan el parásito. Las manifestaciones clínicas del trastorno son la cabeza baja, alas y cola caída, modorra, plumas desordenadas, torpeza, pérdida de apetito, diarrea persistente de color amarillento o de azufre, y una ligera depresión de temperatura. Como regla general, las aves jóvenes son susceptibles de un ataque rápido y a un curso corto de la enfermedad, y sucumben pronto después de la aparición de los primeros síntomas. Las aves adultas permanecen enfermas durante varios días, antes de morir y acusan una excesiva pérdida de carne. Un examen postmortem revela múltiples ulceraciones y lesiones en la pared cecal, que forman núcleos amarillo-verdosos en el ciego. Tiene un olor desagradable, pútrido, que es el resultado de la destrucción tisular. Las lesiones del hígado

338126

-4-



constituyen manchas irregulares rojizas o grises en áreas necróticas amplias. En casos avanzados, los tejidos del peritoneo y mesentéricos están atacados.

5. La prognosis de la enfermedad, especialmente en los pavos, es más desfavorable. La mortalidad es elevada y a menudo alcanza una proporción del 100% de la manada. Las pérdidas mayores se presentan durante los tres primeros meses de vida, pero no se limitan a esta edad. Muy frecuentemente, se aprecia una epidemia durante el período de crecimiento. En algunas regiones, distinguidas especialmente por grandes lluvias y períodos de crecimiento húmedo, tales como el Occidente Medio y el Oriente, los daños epizooticos han sido tan intensos que dieron lugar a un abandono temporal de este tipo de cría avícola.
- 10.
- 15.

- El compuesto NFSH, incluyendo sus sales atóxicas solubles en agua, acusan propiedades valiosas para el control de las infecciones de Blackhead en las aves. Para el objeto de esta descripción, la utilidad práctica de estos nuevos productos se aclarará por la aplicación de 5-nitrofurfurilideno hidrazina del ácido 3,5-dinitrosalicílico, contra Histomas meleagridis en pavos, para los cuales parece especialmente adaptada. Su efecto terapéutico se ha demostrado en cuanto a la sucesión de síntomas clínicos y reducción de proporciones de mortalidad en aves artificialmente infectadas.
- 20.
- 25.

- De acuerdo con este invento, el nuevo remedio, que no es repulsivo para los animales y, a sus
- 30.

338126 -5-



- niveles eficaces, no se opone adversamente a sus funciones fisiológicas, se emplea ventajosamente introduciéndolo en el organismo animal de cualquier forma o modo adecuado para formar y mantener un nivel efectivo en sangre o tejidos. Esto puede acompañarse por la inyección o por la administración oral de unidades de dosificación en cápsulas o tabletas.
- 5.

- El compuesto NFSH puede administrarse en su medio de administración, solo o en combinación con otros fomentadores de sanidad o agentes de control de la enfermedad. Estos ingredientes adicionales pueden elegirse del grupo formado por vitaminas, antibióticos y otros estimulantes del crecimiento. Especialmente, pueden usarse ácido 3-nitro-4-hidroxifenilarsónico, ácido arsanílico y varios coccidiostatos o remedios conocidos para el "Blackhead" que comprenderán fácilmente los veterinarios.
- 10.
- 15.

- La dosis terapéutica mínima del nuevo producto se ha determinado en 0,002% en peso de la alimentación, pero pueden usarse concentraciones de hasta 0,2% e incluso mayores, para una acción más eficaz, especialmente en el caso de una infección moderadamente extendida de una manada.
- 20.

- Las proporciones preferidas para el control profiláctico, son aproximadamente del orden de 0,005 a 0,01%.
- 25.

EJEMPLO 1 -

- Un número dado de pollitos de pavo "Broad", Breasted, Bronze", se criaron en cajas con fondo de tela metálica, dispuestas en naves de cría. Cuando
- 30.

338126 -6-



5. estos pollos alcanzaron la edad de seis semanas, se colocaron en jaulas individuales con suelos de tejido metálico, donde permanecieron de 2 a 3 días. Este período de aislamiento permitió que los pollitos se acostumbraran a sus nuevas habitaciones antes de empezar los ensayos. El lote o conjunto se dividió luego en dos grupos cada uno del mismo número. Uno de los grupos se sometió a la medicación el día de la infección y permaneció sometido a tratamiento durante 21 días, mientras que el otro grupo infectado continuó sin tratamiento y sirvió como control o testigo. Las aves se sometieron a observación durante 7 días, después de la medicación, para determinar la extensión de posibles recidivas.

10. La infección artificial se realizó por administración de aproximadamente 1000 huevos con embrión, del gusano cecal de los pollos, denominado Heterakis gallinarum. El tratamiento se realizó colocando las raciones de alimentación con el medicamento, ante las aves infectadas, para ingestión a discreción. Durante todos los experimentos, se conservó la lista de los pesos y consumos de cada uno de los pollos. Se comprobó que a los niveles de dosificación no ejercían efecto perjudicial sobre el crecimiento natural o aumento de peso de las aves, los ingredientes activos de las composiciones.

15. El tratamiento se aplicó a varios niveles distintos de dosificación, desde 0,002% a 0,2% en peso del pienso, y los resultados de los ensayos figuran en la Tabla I. La columna 1 representa en número

20.
25.
30.



16

-7-

338126

- de pavos empleados en cada ensayo, seguida por la columna 2 que indica los niveles de dosificación empleados, en porcentajes. La columna 3 contiene la incidencia clínica en términos del número de aves que manifestaron síntomas de la enfermedad. Estos valores se traducen en la columna 4 en eficiencia clínica expresada en porcentajes. La columna 5 representa los grados de mortalidad en términos de aves supervivientes que luego se convierten en eficiencia de supervivencia, en porcentajes, en la columna 6.

T A B L A I

	Nº de pavos	Nivel de dosificación. %	Incidencia clínica.	Eficacia clínica.	Grado de mortalidad.	Eficacia de supervivencia %
15.	81	Controles Inf.	81	-	81	-
	44	0.0020	15	65.9	9	79,5
	26	0.0025	6	76,9	2	93.3
20.	44	0,0030	9	79,5	0	100,0
	44	0,0040	7	84,1	0	100,0
	107	0,0050	4	96,3	0	100,0
	33	0,0060	0	100,0	0	100,0
	14	0,0075	0	100,0	0	100,0
25.	11	0,0100	1	90,9	0	100,0
	17	0,0150	0	100,0	0	100,0
	3	0,0250	0	100,0	0	100,0
	18	0,0300	0	100,0	0	100,0
	2	0,0400	0	100,0	0	100,0
30	8	0,0500	0	100,0	0	100,0
	4	0,1000	0	100,0	0	100,0
	4	0,2000	0	100,0	0	100,0

338126 -8-



- Como muestra la Tabla I anterior, todos los 81 infectados, pero sin tratar, que sirvieron de control, acusaron síntomas clínicos severos, varios días después de la inoculación y habían sucumbido de la enfermedad al terminar los 21 días del período del experimento. Por el contrario, las aves de ensayo que recibieron una dosis protectora de NFSH, de 0,002% en el pienso, acusaron una eficiencia clínica comparativa del 65,9% y una eficiencia de supervivencia de casi el 80%. Todos los pollos infectados, recibieron una ración preparada con medicamentos, que contenía de 0,003% en adelante, se liberaron crecientemente de síntomas clínicos y alcanzaron un grado de supervivencia del 100% después de 21 días. No se observaron recidivas después de 7 días de observación adicional.
- 5.
- 10.
- 15.

- Para fines prácticos de expendición, para facilitar el manejo de las cantidades pequeñas del nuevo remedio, a incorporar en las raciones finales del pienso, resulta muy conveniente y ventajosos, preparar un concentrado normal con un elevado contenido de ingredientes activos que puede llegar a ser del 95% en peso de la composición. Para este efecto, los materiales atóxicos e inertes, tales como tierra de bataneros, talco, bentonita, conchas molidas de ostras, piedra caliza y arcillas distintas o substancias comestibles, tales como harina de soja, salvadillo, harina de gérmenes de maiz y harina de maiz, pueden escogerse como medios portadores. Estos concentrados para la conservación se preparan específicamente y se
- 20.
- 25.
- 30.

-9-338 126



- hacen adecuados para usarse en diluciones con vehículos alimenticios de suministro, o elementos de substancia, para componer las relaciones preparadas con su dosificación deseada, para la mejor conveniencia. La disponibilidad de estos concentrados o mezclas previas, por tanto, es indispensable para el fabricante de piensos y el criador de aves de corral que, ordinariamente, utiliza una cantidad de peso corriente de mezcla previa para cada 500 kgs. o 1 tonelada, de pienso comercial, a fin de obtener las composiciones preparadas.
- 5.
- 10.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Norteamérica, bajo los números SN 525.300 y SN 598.921, con fechas 7 de febrero de 1966 y 5 Diciembre de 1966, respectivamente, acogiéndose, por tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION VETERINARIA PARA EL CONTROL DE LA HISTOMONIASIS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
- 20.
- 25.

30. 1ª - Procedimiento para la preparación

-10- 338126



de una composición veterinaria para el control de la histomoniasis, caracterizado porque comprende mezclar 5-nitrofurfurilideno hidrazida del ácido 3,5-dinitrosalicílico, con un pienso, en una proporción de por lo menos, 0,002% en peso de la composición.

5. 2ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende mezclar un alimento para aves con un 0,002 a un 0,2% en peso del compuesto, según la reivindicación 1ª.

10. 3ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se forma una composición concentrada por mezcla de un material portador, atóxico inerte o ingerible, con por lo menos el 5% en peso de 5-nitrofurfurilideno hidrazida del ácido 3,5-dinitrosalicílico.

15. 4ª - Procedimiento para la preparación de una composición veterinaria para el control de la histomoniasis, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAR. 1937

SAISBURY LABORATORIES,

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: F. Hernández Rula