



19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	449.874	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		2 julio 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
47633	3 julio 1975	Israel

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN AGENTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA MASTITIS BOVINA".

71 SOLICITANTE (S)
ABIC LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ramat Gan (Israel) 5, Hayozma Street

72 INVENTOR (ES)
Raphael Ralph G. Haber, Eva Shoenberger, Morris E. Stolar

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Don Ignacio PONTI GRAU

La mastitis bovina es una infección de la ubre de los ruminantes tales como vacas, ocasionada principalmente por bacterias gran positivas y que prevalece especialmente en los animales de las instalaciones destinadas a la producción intensiva de leche. La razón principal de esta enfermedad es la transferencia de la infección de un animal a otro durante el proceso de ordeñado. Los principales agentes patógenos que producen la mastitis bovina son el *Staphylococcus aur.*, *Strep. agalactiae*, *Strep. diagalactiae* y *Strep. uberis*.

Los compuestos, o las composiciones que los comprenden, utilizados en el tratamiento de la mastitis bovina han de ofrecer los siguientes resultados:

1.- La mayoría o todos los anteriores agentes patógenos han de ser susceptibles al agente activo en presencia de leche y otros fluidos de la ubre.

2.- El efecto terapéutico ha de ser relativamente rápido.

3.- No se ha de producir irritación apreciable en la ubre de la vaca, ni por el agente activo ni por otros ingredientes de la composición utilizada.

4.- El compuesto activo no ha de permanecer en la leche durante un periodo que exceda en mucho al necesario para la actividad terapéutica, a fin de reducir al mínimo la pérdida de leche, que ha de ser descartada durante todo el tiempo en que está presente el compuesto extraño.

Hay otros requisitos para una tal composición para el tratamiento de la mastitis, pero los cuatro criterios

anteriores son los más importantes.

La mastitis bovina ha sido tratada hasta ahora, principalmente, por la administración de agentes anti-infecciosos, tales como antibióticos, por ejemplo Penicilina G, Dhidroestreptomina, etc.; sulfonamidas u otros compuestos activos quimioterapéuticamente activos, o de composiciones que comprenden un tal agente activo, dentro de la ubre. Este tratamiento también puede ser secundado por la adición de un agente anti-inflamatorio para hacerse cargo de los síntomas secundarios, por ejemplo la inflamación debida a la infección.

No obstante, ninguno de los anteriores compuestos utilizados hasta ahora ha resultado enteramente satisfactorio, como resultará más adelante. Por otra parte, se ha encontrado, que es muy conveniente reemplazar los antibióticos por drogas quimioterapéuticas, entre otros por las siguientes razones:

1.- Los antibióticos que son eficaces en medicina humana no han de ser utilizados en la veterinaria, a fin de no producir una resistencia de raza contra bacterias que aparecen en las enfermedades humanas.

2.- Los antibióticos han de ser reservados para aquellas enfermedades contra las cuales no se dispone de drogas quimioterapéuticas, ya que se ha demostrado que las razas adquieren, después de un uso continuado, una resistencia a los antibióticos empleados.

3.- El Staph. aur., uno de los anteriores agentes patógenos, ya ha desarrollado una resistencia contra la ma-

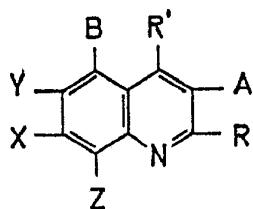
yoría de los antibióticos empleados en el tratamiento de la mastitis bovina.

Por consiguiente, ha sido muy importante encontrar agentes activos que venzan substancialmente los problemas de los compuestos utilizados hasta la fecha y que proporcionen los resultados deseados, tal como se ha indicado antes.

En la patente israelita nº 26022 ya se ha descrito y reivindicado derivados de nitrofuril quinolina que llevan en la posición 2 o 4 un grupo 5-nitrofurilo y que pueden estar ulteriormente substituídos por uno o varios substituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende radicales alquilo inferiores (C_1-C_5); radicales alquilo inferiores substituídos por halógeno y/o hidroxilo; radicales alcoxi inferiores (C_1-C_5), grupos carboxil aciloxi, carboxil aciloxi metilo y nitro; átomos de halógeno; grupos amino; grupos amino substituídos por grupos carboxil acílicos y/o alquílicos; cicloalquil radicales; grupos carboxi, sus ésteres y sus amidas; y, si se desea, con los átomos de carbono de las posiciones 6 y 7 formando parte de otro núcleo bencénico y sus óxidos de nitrógeno, las sales de adición no tóxicas y las composiciones que comprendan dichos compuestos. Estos compuestos tienen excelentes propiedades antibacterianas contra las bacterias gram positivas.

Se ha comparado la actividad de algunos de estos derivados de nitrofuril quinolinas contra el Strep. uberis y el Staph. Aureus en la leche, con la actividad de algunos compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento de la mastitis bovina. Los resultados se hallan indicados en la

tabla I. (Los derivados de nitrofuril quinolina tienen la fórmula general:




y los significados de R, A, R', B, Y, X y Z están indicados en la tabla. Cuando se indica $R_1 \neq O$, se trata del N-óxido.

NF significa nitrofurilo.

10

T A B L A I

Actividad bactericida mínima (MBC) de nitrofuril quinolinas representativas, en mcg/ml en leche al pH 7,2 - 7,4. Contra patrones (aislados del cerpo).

Nr	Compuesto		Strep.uberis					Staph. Aureus				
	R ₁	R	A	R'	B	Y	X	Z	127A	60B	2372	2337
1	O	COOH	H	NF	H	H	H	H	0,25	0,015	0,25	0,5
2		COOH	H	NF	H	H	H	H	1	0,12	0,5	1
3		NF	H	H	H	H	H	H	>10	>10	>10	>10
4	O	NF	H	CH ₃	H	H	H	H	>10	>10	>10	10
5		CH ₃	H	NF	H	H	H	H	10	10	>10	>10
6	O	CH ₃	H	NF	H	H	H	H	5	5	5	5
7		CH ₃	H	NF	H	C ₂ H ₅	H	H	>10	>10	>10	>10
8		CH ₃	H	NF	H	H	OCOCH ₃	H	10	0,25	5	5
9		CH ₃	H	NF	H	H	OCH ₃	H	5	10	5	5
10		CH ₃	H	NF	H	H	H	C ₂ H ₅	>10	>10	>10	>10
11		H	H	NF	H	H	H	H	>10	10	>10	>10
12		C ₂ H ₅	H	NF	H	CH ₃	H	H	>10	>10	>10	>10
13		CH ₂ OH	H	NF	H	H	H	H	>10	5	5	10
14		CFr ₃	H	NF	H	H	H	H	5	5	>10	10
15		CH-NOH	H	NF	H	H	H	H	1	1	1	1
16		CH-NOH	H	NF	H	H	OC ₂ H ₅	H	10	5	5	10
17		COOH	H	NF	H	H	OC ₂ H ₅	H	1	0,03	0,5	1
18		CON 	H	NF	H	H	H	H	>10	5	10	>10
19	O	H	H	NF	H	H	OCH ₃	H	0,5	0,12	0,5	0,5
20	O	CH ₃	H	NF	H	C ₂ H ₅	H	H	>10	>10	5	5
21	O	CH ₃	H	NF	H	H	CH ₃	H	10	5	10	5
22	O	CH ₃	H	NF	H	H	OH	H	0,5	0,12	0,5	1
23	O	CH ₃	H	NF	H	H	OCH ₃	H	5	5	5	5
24	O	C ₂ H ₅	H	NF	H	H	OCH ₃	H	>10	>10	10	>10
25	O	COOH	H	NF	H	H	OCH ₃	H	0,5	0,25	5	1

T A B L A I

Actividad bactericida mínima (MBC) de nitrofuril (1) en mcg/ml en leche al pH 7,2 - 7,4. Contra patrones


Compuesto							
Nº	R ₁	R	A	R'	B	Y	X
1	0	COOH	H	NF	H	H	H
2		COOH	H	NF	H	H	H
3		NF	H	H	H	H	H
4	0	NF	H	CH ₃	H	H	H
5		CH ₃	H	NF	H	H	H
6	0	CH ₃	H	NF	H	H	H
7		CH ₃	H	NF	H	C ₂ H ₅	H
8		CH ₃	H	NF	H	H	OCOCH ₃
9		CH ₃	H	NF	H	H	OCH ₃
10		CH ₃	H	NF	H	H	H
11		H	H	NF	H	H	H
12		C ₂ H ₅	H	NF	H	CH ₃	H
13		CH ₂ OH	H	NF	H	H	H
14		CBr ₃	H	NF	H	H	H
15		CH-NOH	H	NF	H	H	H
16		CH-NOH	H	NF	H	H	OC ₂ H ₅
17		COOH	H	NF	H	H	OC ₂ H ₅
18		CON  O	H	NF	H	H	H
19	0	H	H	NF	H	H	OCH ₃
20	0	CH ₃	H	NF	H	C ₂ H ₅	H
21	0	CH ₃	H	NF	H	H	CH ₃
22	0	CH ₃	H	NF	H	H	OH
23	0	CH ₃	H	NF	H	H	OCH ₃
24	0	C ₂ H ₅	H	NF	H	H	OCH ₃
25	0	COOH	H	NF	H	H	OCH ₃

TABLA I

BC) de nitrofuril quinolinas representativas,
7,4. Contra patrones (aislados del campo).

Y	X	Z	Strep.uberis		Staph.Aureus	
			127A	60B	2372	2337
H	H	H	0,25	0,015	0,25	0,5
H	H	H	1	0,12	0,5	1
H	H	H	>10	>10	>10	>10
H	H	H	>10	>10	>10	10
H	H	H	10	10	>10	>10
H	H	H	5	5	5	5
C ₂ H ₅	H	H	>10	>10	>10	>10
H	OCOCH ₃	H	10	0,25	5	5
H	OCH ₃	H	5	10	5	5
H	H	C ₂ H ₅	>10	>10	>10	>10
H	H	H	>10	10	>10	>10
CH ₃	H	H	>10	>10	>10	>10
H	H	H	>10	5	5	10
H	H	H	5	5	>10	10
H	H	H	1	1	1	1
H	OC ₂ H ₅	H	10	5	5	10
H	OC ₂ H ₅	H	1	0,03	0,5	1
H	H	H	>10	5	10	>10
H	OCH ₃	H	0,5	0,12	0,5	0,5
C ₂ H ₅	H	H	>10	>10	5	5
H	CH ₃	H	10	5	10	5
H	OH	H	0,5	0,12	0,5	1
H	OCH ₃	H	5	5	5	5
H	OCH ₃	H	>10	>10	10	>10
H	OCH ₃	H	0,5	0,25	5	1

T A B L A I (Continuación)

26	O	COOH	H	NF	H	H	H	H	1	0,03	1	1
27		CH ₃	H	NF	H	CH ₃	H	H	10	10	>10	10
28		CH ₃	H	NF	H	H	Cl	H	>10	>10	>10	10
29	O	CH ₃	H	NF	H	CH ₃	H	H	5	5	5	5
30	O	C ₂ H ₅	H	NF	H	H	H	H	>10	5	10	5
31		C ₂ H ₅	H	NF	H	C ₂ H ₅	H	H	>10	>10	>10	>10
32	O	C ₂ H ₅	H	NF	H	C ₂ H ₅	H	H	>10	1	>10	>10
33		CH ₂ OAC	H	NF	H	H	H	H	>10	>10	>10	>10
34		CH ₃	H	NF	H	NH ₂	OCH ₃	H	1	0,25	5	5
35		CH ₃	H	NF	H	H	NH ₂	CH ₃	10	5	5	5
36		CH ₃ -N-NH CH ₃	H	NF	H	H	H	H	5	5	5	>10
37		CH ₃	H	NF	H	OCH ₃	OCH ₃	H	10	5	5	10
38		CH-NOH	H	NF	H	H	OC ₂ H ₅	H	10	5	5	10
39	O	CH ₃	H	NF	H	OCH ₃	OCH ₃	H	1	0,25	0,5	10
40	O	C ₂ H ₅	H	NF	H	H	CH ₃	H	10	5	5	5
41	O	H	H	NF	H	H	H	H	10	5	5	10
42	O	CH ₃	H	NF	H	H	OC ₃ H ₇	H	5	5	5	10
		Furazolidona							>10	10	10	10
		Furaltadona							>10	1	10	10
		Penicilina							1,56	0,06	>50	>50
		Oxitetraciclina							>50	0,78	50	25
		Kanamicina							100	100	12,5	12,5
		Eritromicina							3,12	0,39	6,25	0,78
		Espiremicina							12,5	1,56	25	25
		Cloranfenicol							>400	50	>50	>50
		Rifamicina							>50	3,12	0,12	0,12
		Neomicina							200	200	12,5	12,5

T A B L A I (Continuación)

26	0	COOH	H	NF	H	H	OC ₂ H ₅
27		CH ₃	H	NF	H	CH ₃	H
28		CH ₃	H	NF	H	H	Cl
29	0	CH ₃	H	NF	H	CH ₃	H
30	0	C ₂ H ₅	H	NF	H	H	H
31		C ₂ H ₅	H	NF	H	C ₂ H ₅	H
32	0	C ₂ H ₅	H	NF	H	C ₂ H ₅	H
33		CH ₂ OAC	H	NF	H	H	H
34		CH ₃	H	NF	H	NH ₂	OCH ₃
35		CH ₃	H	NF	H	H	NH ₂
36		CH ₃ -N-NH CH ₃	H	NF	H	H	H
37		CH ₃	H	NF	H	OCH ₃	OCH ₃
38		CH-NOH	H	NF	H	H	OC ₂ H ₅
39	0	CH ₃	H	NF	H	OCH ₃	OCH ₃
40	0	C ₂ H ₅	H	NF	H	H	CH ₃
41	0	H	H	NF	H	H	H
42	0	CH ₃	H	NF	H	H	OC ₃ H ₇

Furazolidona
 Furaltadona
 Penicilina
 Oxitetraciclina
 Kanamicina
 Eritromicina
 Espiramicina
 Cloranfenicol
 Rifamicina
 Neomicina

I (Continuación)

H	OC ₂ H ₅	H	1	0,03	1	1
CH ₃	H	H	10	10	>10	10
H	Cl	H	>10	>10	>10	10
CH ₃	H	H	5	5	5	5
H	H	H	>10	5	10	5
C ₂ H ₅	H	H	>10	>10	>10	>10
C ₂ H ₅	H	H	>10	1	>10	>10
H	H	H	>10	>10	>10	>10
NH ₂	OCH ₃	H	1	0,25	5	5
H	NH ₂	CH ₃	10	5	5	5
H	H	H	5	5	5	>10
OCH ₃	OCH ₃	H	10	5	5	10
H	OC ₂ H ₅	H	10	5	5	10
OCH ₃	OCH ₃	H	1	0,25	0,5	10
H	CH ₃	H	10	5	5	5
H	H	H	10	5	5	10
H	OC ₃ H ₇	H	5	5	5	10
			>10	10	10	10
			>10	1	10	10
			1,56	0,06	>50	>50
			>50	0,78	50	25
			100	100	12,5	12,5
			3,12	0,39	6,25	0,78
			12,5	1,56	25	25
			>400	50	>50	>50
			>50	3,12	0,12	0,12
			200	200	12,5	12,5

Los anteriores resultados indican que la mayoría de los derivados de nitrofuril quinolinas mencionados pierden su actividad contra las bacterias consideradas, en em-
 plio grado, cuando son ensayados en presencia de la leche.
 5 Únicamente los compuestos 1, 19, 22 y 26 muestran una nota-
 ble actividad en la leche contra la mastitis bovina. El com-
 puesto 1 es el 2-carboxi-4-[2'-(5'-nitrofuril)]7 quinolina
 N-óxido (que a continuación será denominado 4-(5-nitrofuril)
 ácido quinaldínico N-óxido, y es el más activo de todos e-
 10 llos.

Luego se ha ensayado estos cuatro últimos compues-
 tos en cuanto al periodo de tiempo durante el cual pueden
 ser detectados en la leche de la vaca. Para este fin se ad-
 ministró 500 mg de cada compuesto en 7 ml de una base de po-
 15 lietilenglicol (P.E.G.) a varias vacas y se midió el residuo
 de compuesto activo en la leche, en mcg/ml, después de 24,
 32 y 40 horas, respectivamente. Los resultados están indica-
 dos en la tabla II.

TABLA II

<u>Compuesto</u>	<u>24 horas</u>	<u>32 horas</u>	<u>40 horas</u>
1	9,8	-	-
22	20,0	-	-
19	26,5	5,0	-
26	12,0	5,0	-

25 Los resultados anteriores indican que el 4-(5-ni-
 trofuril) ácido quinaldínico N-óxido es el que permanece en
 la leche por el tiempo más corto.

A continuación se administró 500 mg de dichos com-

puestos en 7 ml de la base de P.E.G., y asimismo 7 ml de dicha base, a varias vacas y se calculó el número de leucocitos (células semáticas) en 10^6 por mililitro de leche, antes de la administración y 40, 48 y 56 horas después de ella. El número de leucocitos presentes indica el grado de irritación de la ubre. Los resultados están indicados en la tabla III.

TABLA III

	<u>Compuesto</u>	<u>Antes</u>	<u>40 horas</u>	<u>48 horas</u>	<u>56 horas</u>
10	1	0,28	0,95	1,5	0,95
	22	0,28	5	5	3,15
	19	0,60	5	3	2
	26	0,22	>7,5	3	2,65
	base P.E.G.	0,57	5	1,42	1,0

15 Los resultados anteriores indican que el 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido produce la menor irritación.

Los anteriores resultados, o sea, la buena actividad microbiológica en la leche (Tabla I) y la baja irritación producida a la ubre (Tabla III), así como la ausencia de toxicidad (LD_{50} en ratón; 3 g/kg; LD_{50} en rata: 1,6 g/kg) indican el 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido, sería adecuado para ser utilizado en el tratamiento de la mastitis bovina.

25 Esta indicación fue verificada por el ensayo in vitro, por el método de la dilución seriada, de la sensibilidad de dicho compuesto contra los agentes patógenos de la ubre, en la leche, en varias concentraciones medidas en

mcg/ml de leche. El número de cepas que fueron muertas a cada concentración, fue medido después de 24 horas. Los resultados están indicados en la tabla IV.

TABLA IV

Microorganismo	Nº de cepas	Concentración								
		0,02	0,04	0,08	0,016	0,31	0,62	1,25	2,5	5
Str.agalactiae	34	5	12	13	1	1	1	1	-	-
Str.dyagalactiae	18	1	2	13	1	-	1	-	-	-
Str.uberis	32	-	-	-	1	9	18	2	1	1
Enterococci	8	-	2	3	2	1	-	-	-	-
Staph. aureus	86	-	-	-	4	14	51	15	1	-
C.pyogenes	3	-	-	-	-	-	1	2	-	-

Por tanto, la presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención del compuesto de referencia 1 en los anteriores ensayos, 2-carboxi-4-(2'-(5'-nitrofuril)7 quinolina N-óxido y que es denominado 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido con miras a la sencillez, de acuerdo con una nueva vía operatoria, mediante la cual resulta posible soslayar los principales inconvenientes encontrados en los procedimientos conocidos para este fin.

En el procedimiento de la invención se parte del ácido 4-(5-nitrofuril)-quinaldínico y se lleva a cabo una reacción de N-oxidación mediante un agente oxidante apropiado, por ejemplo el peróxido de hidrógeno, con aplicación simultánea de calor.

La reacción puede ser llevada a cabo convenientemente en el seno de un disolvente tal como el ácido acético

y la recuperación del producto obtenido puede ser efectuada por filtración, lavado de la torta de filtrado con disolventes, y secado.

5 El ejemplo siguiente describe a título puramente informativo y sin carácter de limitación, una forma preferida de llevar a la práctica el procedimiento.

EJEMPLO 1.

10 Se carga un reactor con 75 kg de ácido acético y 10 kg de 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico (punto de fusión 205 - 207°C).

15 Por agitación se obtiene una lechada que es calentada hasta 90-95°C, alcanzada la cual se va añadiendo peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, en porciones y dentro de un intervalo de unas 6 a 8 horas. La cantidad total de peróxido de hidrógeno al 30% utilizada es de 96 kg. La reacción de N-oxidación queda completada generalmente dentro de unas 10 a 12 horas.

20 Terminada la reacción, la masa reaccional es enfriada a 20°C y filtrada. La torta de filtrado que se forma de esta manera es lavada con ácido acético y luego con metanol.

25 El compuesto obtenido es secado en estufa a 60°C, después de lo cual se obtiene 7,4 kg de 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido, en forma de polvo amarillo cristalino e inodoro, que funde a 190°C con descomposición.

El compuesto obtenido puede ser transformado por las técnicas de formulación usuales en composiciones de administración de acuerdo con los ejemplos que se cita más a-

delante.

El tratamiento es efectuado ventajosamente por in
fusión intramamaria, es decir, que la composición que con-
tiene la substancia activa es introducida en la ubre a tra-
5 vés del canal para la leche.

Se ha encontrado ventajosa la administración de 2
a 3 dosis que comprenden 50 a 1000 mg de compuesto activo
en intervalos de 16 a 48 horas. Preferiblemente estas dosis
comprenden 100 a 500 mg de compuesto activo por dosis y son
10 administradas cada 24 horas aproximadamente.

Se ha demostrado que este tratamiento es efectivo
mediante un ensayo de eficacia en el que varias dosis de 4-
-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido fueron adminis-
tradas a vacas que sufrían de mastitis bovina. Se adminis-
15 traron 2 dosis a intervalos de 24 horas y los resultados se
hallan indicados en la tabla V, en cuartos curados/cuartos
tratados.

TABLA V

<u>Dosis</u>	<u>Steph.aureus</u>		<u>Str.dysgal</u>		<u>Str.uberis</u>	
50 mg	15/30	50%	10/16	62,5%	8/13	61,5%
100 mg	6/8	75%	4/5	80%	4/5	80%
250 mg	6/8	75%	5/6	83%	4/5	80%
500 mg	8/9	88%	No ensayado		5/6	84%

A veces una vaca ha de ser tratada en forma pre-
ventiva, incluso si no está claro si sufre o no de mastitis
20 bovina, es decir, que puede ser que su ubre esté sana. Esto
es importante, por ejemplo, en el caso de que sea claro que
algunas vacas de un rebaño están atacadas de mastitis bovina

y exista interés en tratar todo el rebaño para asegurar que no se contagien más vacas.

También es posible aplicar el tratamiento tanto a vacas lecheras como a vacas secas. En este último caso es conveniente que el compuesto activo permanezca en la ubre un tiempo más largo, lo cual puede ser conseguido variando la composición, por ejemplo por adición de aceite mineral.

La composición de tratamiento puede presentarse bajo diversas formas, por ejemplo como pomadas, cremas, soluciones, suspensiones, etcétera.

Una composición adecuada comprende, por dosis:

a.- 50-1000 mg de 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido.

b.- Un agente gelificante seleccionado de entre el grupo de las sales de ácidos grasos y aluminio, en una concentración comprendida entre 1 y 15%.

c.- Un aceite vegetal o mineral en cantidad tal que la dosis sea de 2 a 25 g.

En el caso de estar presente un aceite vegetal, se añade con ventaja un emulgente que tenga un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) comprendido entre 8 y 12 en una concentración de 0,1 - 5% en peso de la dosis.

Emulgentes adecuados son, entre otros:

a.- Estearatos u oleatos de polixietilen-sorbitán por ejemplo Tween 61, Tween 81 y Tween 85 (Ver Merck Index, 8ª Edición, página 972).

b.- Ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbital.

c.- Ésteres de ácidos grasos de polioxietilen alcohol.

La concentración preferida en que se hallan presentes estos emulgentes, varía entre 0,5 y 1,5% en peso.

5 Son agentes gelificantes adecuados, por ejemplo. Sales de ácidos grasos y aluminio, tales como los estearatos palmitatos y oleatos, y la concentración preferida en que los mismos se hallan presentes es de 3 a 6% en peso.

10 Como aceites vegetales adecuados se puede mencionar, por ejemplo: Aceite de cacahuete (arachis), aceite de maiz, aceite de soja, etc., siendo preferido el primero de ellos. La cantidad preferida sería de 6 a 12 g por dosis.

Se puede mencionar como compuestos adicionales adecuados:

15 a.- Un antioxidante, por ejemplo hidroxí anisol butilado (BHA), para la protección del aceite vegetal.

b.- Un indicador adecuado, colorante de la leche y cuya ausencia de esta última indica que ya no hay trazas de la composición en la misma.

20 La preparación de las composiciones puede ser llevada a cabo por los métodos y equipos convencionales, teniendo cuidado de que se alcance una buena dispersión del compuesto activo en toda la composición. Se puede utilizar, por ejemplo, molinos de bolas o de tres rodillos.

25 A continuación se describe a título de ejemplo algunas composiciones que pueden ser preparadas a base de la sustancia activa obtenida de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 2.

Se prepara una composición que comprende los siguientes ingredientes:

1. 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido 100 mg
- 5 2. 9 g de una base que comprende:
 - a. Estearato de aluminio 36 mg
 - b. Tween 61 80 mg
 - c. Aceite de cacahuete, completar hasta 9 g

Se midió la concentración media del compuesto activo en la leche de 10 vacas y los resultados se hallan indicados en el gráfico que se acompaña como hoja de dibujos.

La tabla VI indica la razón de cura obtenida por el tratamiento con esta composición.

TABLA VI

15	Tratamiento	Staph.aur.	Str.agal.	Str.dyagal	Str.uberis	Total
	2/24	2/4 50%	- -	1/1 100%	7/8 87,5%	10/1376%
	3/24	20/23 80%	12/12 100%	2/2 100%	6/7 85,7%	40/46 87%
	3/16	6/7 85,7%	99/103 96.1	- -	- -	105/110 95.4
20	Total	28/36 77,7%	111/115 96.5%	3/3 100%	13/15 86,6%	155/169 91,7%

En la columna "Tratamiento" se ha indicado el número de tratamientos/intervalos de tratamiento, en horas.

En las columnas de resultados se ha indicado, en primer lugar números de cuartos curados/cuartos tratados, y luego el éxito en porcentajes.

La composición fue preparada como sigue:

A.- Preparación de la base

Se dispersa 0,37 kg de monoestearato de aluminio

en 8,55 kg de aceite de cacahuete; luego la dispersión es calentada suavemente con agitación hasta alcanzar 150°C. Se detiene la agitación y la solución es dejada enfriar hasta temperatura ambiente. Entonces se entibia 0,08 kg de Tween
 5 61 hasta que se vuelve claro, en cuyo estado es añadido al aceite de cacahuete congelado y la masa conjunta es mezclada bien.

B.- Preparación de la forma de dosis final.

La base obtenida en la etapa A es añadida a 100 g
 10 de 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido y la masa es diluída geométricamente hasta que resulta homogénea. El producto es pasado a través de un molino de tres rodillos, y luego remezclado. Se carga 9,1 g del producto en una jeringuilla de plástico de uso único.

15 EJEMPLO 3.

Se prepara la siguiente composición de la misma manera descrita en el ejemplo 2.

	4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido	0,050 g
	Aceite de cacahuete	1,928 g
20	Estearato de aluminio	0,0195 g
	Estearato de polioxietilen sorbitan	0,00195 g

EJEMPLO 4.

Se prepara la siguiente composición de la misma manera descrita en el ejemplo 2.

25	4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido	0,100 g
	Aceite de soja	19,925 g
	Palmitato de aluminio	3,73 g
	Monoestearato de polioxietilen-(4) sorbitan	1,245 g

EJEMPLO 5.

Se prepara la siguiente composición de la misma manera descrita en el ejemplo 2.

	4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido	0,200 g
5	Aceite de sésamo	8,513 g
	Estearato de aluminio	0,99 g
	Polioxi-etilen sorbitoléster de sebo	0,297 g

EJEMPLO 6.

Se prepara la siguiente composición de la misma manera descrita en el ejemplo 2.

	4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido	1,00 g
	Aceite mineral	14,00 g
	Jalea de petróleo	4,8 g
	Palmitato de aluminio	0,2 g

15 Esta composición está destinada a ser utilizada para el tratamiento de vacas secas. Se ensayó la retención del compuesto activo en 16 cuartos con el siguiente resultado:

	Después de 5 días	8,16 g/ml
20	Después de 14 días	2,27 g/ml
	Después de 20 días	0,57 g/ml

EJEMPLO 7.

La siguiente composición fue preparada de la misma manera descrita en el ejemplo 3.

25	4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido	0,25 g
	PEG 4000	0,90 g
	Propilenglicol	2,00 g
	PEG 300	6,85 g

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento de la mastitis bovina, compuesto de denominación 2-carboxi-4- $\sqrt{2}$ '-(5'-nitrofuril)7 quinolina N-óxi
do, o 4-(5-nitrofuril) ácido quinaldínico N-óxido, caracte-
5 rizado esencialmente por el hecho de partir del ácido 4-(5-
-nitrofuril)-quinaldínico, el cual es sometido a una reac-
ción de N-oxidación por tratamiento con un agente oxidante
apropiado.

2. Procedimiento para la obtención de un agente
10 para el tratamiento de la mastitis bovina, de acuerdo con la
reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho
de que la reacción es llevada a cabo por tratamiento con
H₂O₂ en un disolvente apropiado.

3. Procedimiento para la obtención de un agente
15 para el tratamiento de la mastitis bovina, de acuerdo con
la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el he-
cho de que la reacción de N-oxidación es efectuada en pre-
sencia de ácido acético como disolvente.

4. Procedimiento para la obtención de un agente
20 para el tratamiento de la mastitis bovina, de acuerdo con
las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado esencialmente por
el hecho de que el peróxido de hidrógeno es utilizado en
forma acuosa y con una concentración de 30%.

5. Procedimiento para la obtención de un agente
25 para el tratamiento de la mastitis bovina, de acuerdo con
la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la

reacción es efectuada en presencia de un catalizador.

6. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento de la mastitis bovina, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado por el hecho de que el catalizador es elegido de entre el grupo que comprende, entre otros, el ácido tungstico y el EDTA.

7. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento de la mastitis bovina, de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 5, caracterizado por el hecho de llevar a cabo una destilación azeotrópica en el curso de la reacción.

8. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento de la mastitis bovina.

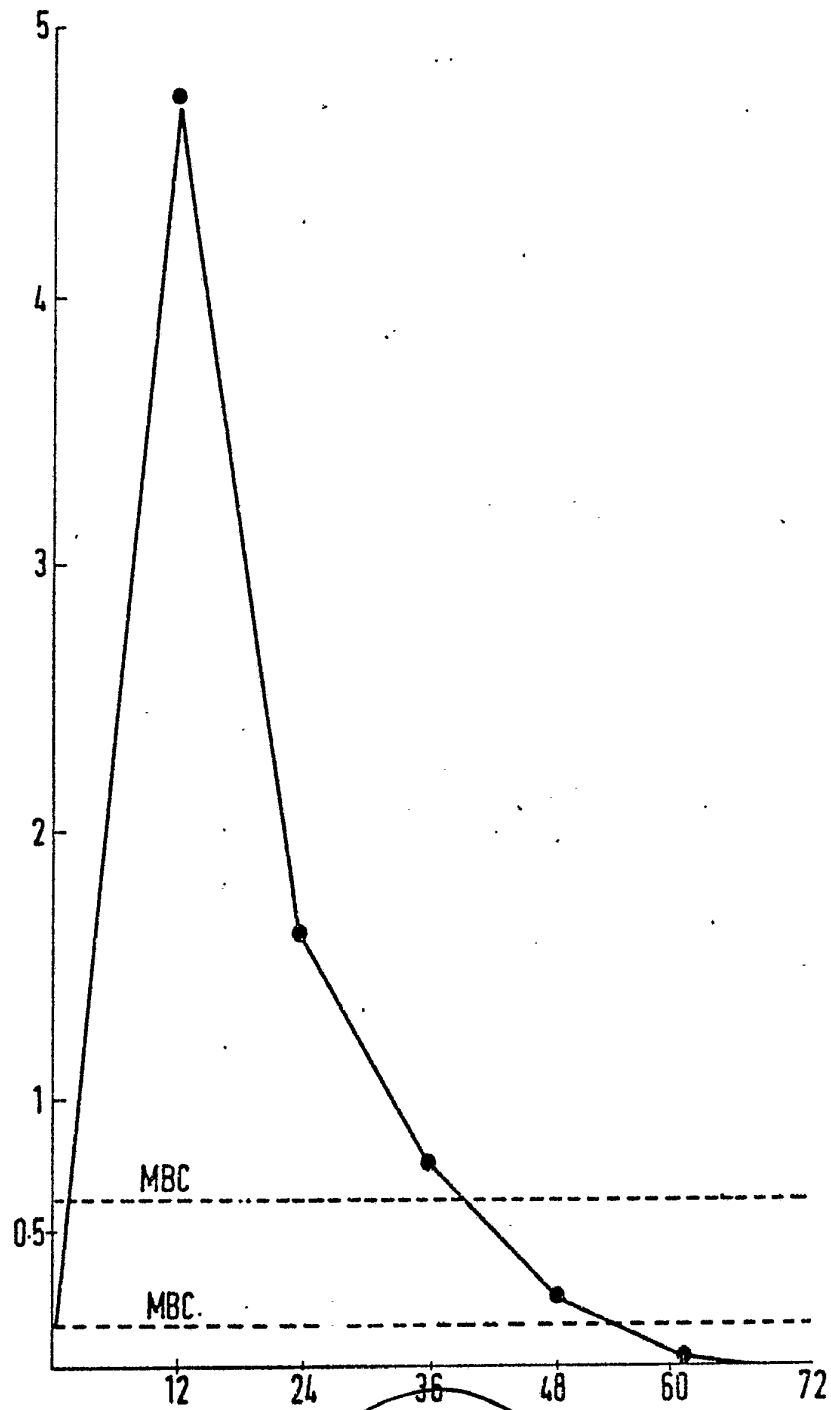
La presente memoria descriptiva consta de diecinueve hojas foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 2 de julio de 1976

ABIC LTD.

P.a.





Barcelona, 2 julio 1976
p.a.

[Handwritten signature]