

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 877**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2006 E 06725231 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 1861101**

54 Título: **Uso de amidas de sulfadimidina para el tratamiento de enfermedades intestinales en ciencia veterinaria**

30 Prioridad:

23.03.2005 EP 05102365

10.02.2006 EP 06101509

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

25.04.2013

73 Titular/es:

**KLAT-PHARMA ANIMAL HEALTH GMBH (100.0%)
AUF DER STRIEPE 1 A
27798 WUESTING (HUDE), DE**

72 Inventor/es:

**MASSAGUE, ANTONIO J. y
MASSAGUE, JOAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 401 877 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

Uso de amidas de sulfadimidina para el tratamiento de enfermedades intestinales en ciencia veterinaria

La invención se refiere a un tratamiento de enfermedades del tracto digestivo de animales, Incluidos seres humanos, usando un compuesto que es una amida de ácido dicarboxílico de sulfadimidina y medicamentos y preparaciones de alimentos y bebidas que comprenden el compuesto.

En las granjas de animales se conocen diversas enfermedades causadas por bacterias, parásitos o infecciones mixtas. Las enfermedades son más frecuentes y graves en condiciones en las que los animales están estresados, entre las cuales se encuentran la elevada densidad de los animales, las elevadas tasas de reproducción, las deficiencias de la alimentación, humedad o temperatura elevadas. Dado que en la cría intensiva las enfermedades se transmiten con facilidad entre los animales, causan elevadas pérdidas económicas para los granjeros.

Se conocen diversos tratamientos antibióticos y quimioterapias y se usan mucho en función del tipo y la edad de los animales, las condiciones de crianza y las provisiones nacionales para la cría. El uso de estas sustancias produce muchos problemas, entre los que se encuentran los efectos secundarios para los animales y los consumidores, la acumulación de las sustancias en carne, leche y huevos, el desarrollo de resistencias de microorganismos y los elevados costes de muchos tratamientos. El problema subyacente a la invención es, por tanto, proporcionar un tratamiento eficaz de diversas enfermedades en animales causadas por bacterias o parásitos. Preferentemente, el tratamiento deberá estar disponible fácilmente y ser aplicable, no producir efectos secundarios indeseables y deberán afectar a la carne o los huevos de los animales lo menos posible.

El documento US-A-3.395.141 divulga la preparación de sulfametazina y acetilsulfametnezina. La pureza y el rendimiento de la sulfametazina o la acetil sulfametazina de la reacción de sulfaguanidina o acetilsulfaguanidina y 2,4-pentanodiona (acetilacetona) se mejoran haciendo reaccionar en una solución tamponada ácida acuosa (pH 3,0 a 6,0) con la betadiconona en exceso y aproximadamente al punto de ebullición. Se puede usar una cadena más larga de dicitona para corresponder otras 2-p-amino-bencenosulfonamido-4,6-dialquilpirimidinas. La sulfametazina y la acetilsulfametazina son especialidades farmacéuticas. La sulfametazina se prescribe con frecuencia para el tratamiento de infecciones y la acetilsulfametazina se hidroliza fácilmente en sulfametazina.

El documento WO-A1-03/008387 se refiere a compuestos de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son, de forma independiente uno de otro, un grupo alquilo o alcoxi lineal o ramificado con de 1 a 4 átomos de carbono, o un halógeno; X es H, una cadena de alquilo lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, -OH u =O; Z es H, acetilo, -CH₂-Ph-O-CF₃ o CH₂-Ph-CF₃, Y es una estructura de anillo opcionalmente unida a la fórmula (I) con una cadena de alquilo que tiene uno o dos átomos de carbono. La presente invención se refiere además al uso de dichos compuestos para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por el alfa-2B-adrenoceptor en un mamífero.

El estado específico de la técnica, problemas y requisitos, de ejemplo para la cría de aves de corral, conejos, ganado ovino, cerdos y ganado bovino, se trata con detalle en las subsecciones siguientes de la descripción.

Sorprendentemente, el problema se resuelve mediante los compuestos y preparaciones médicas, alimentarias y líquidas, usos y procedimientos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22.

Son objeto de la invención compuestos y preparaciones médicas para el tratamiento de enfermedades del tracto digestivo de animales, incluidos seres humanos, que comprenden una amida de ácido dicarboxílico de sulfadimidina, siendo la amida, en particular, esencialmente no absorbible en el intestino. Dado que estos compuestos no son absorbibles, es posible obtener concentraciones elevadas de ellos en el tracto intestinal sin concentraciones sanguíneas altas de forma simultánea y, en consecuencia, sin efectos tóxicos. Las composiciones para medicamentos, alimentos y bebidas de la invención son, preferentemente, para uso veterinario.

Es objeto de la invención también una preparación alimentaria para animales que comprende una amida de ácido dicarboxílico de sulfadimidina, en la que la amida es esencialmente no absorbible en el intestino, en la que la amida está mezclada con el alimento. Se prefieren las preparaciones alimentarias en las que la amida está comprendida en cantidades de 0,1 a 2 g/kg, más preferentemente de 0,5 - 1 g/kg de alimento.

Es objeto de la invención también una preparación de bebida para animales que comprende una amida de ácido dicarboxílico de sulfadimidina, siendo la amida esencialmente no absorbible en el intestino. Preferentemente, la bebida es un sucedáneo de la leche.

La sulfadimidina también se conoce por otros diversos nombres, entre ellos sulfametazina y 2-(4-aminobencenosulfonamido)-4,6-dimetilpirimidina. Como se usa en el presente documento, una "amida de sulfadimidina" es un compuesto en el que la sulfadimidina está unida a un ácido a través de un enlace amida. Específicamente, el ácido está unido al único grupo amino de la sulfadimidina mediante un enlace amida. Por tanto, los compuestos de la invención consisten en un radical sulfadimidina (resto) y un radical carboxiacilo (resto) unidos mediante el enlace amida. Ambos restos podrían derivarse. Como se usa a lo largo de la solicitud, el radical carboxiacilo se denomina reemplazando el terminal "-ico" en el nombre del ácido por la terminación "-ilo" como, por

ejemplo, los radicales succinilo, oxalilo, malonilo, ftalilo, maleilo, adipilo, glutarilo, aspartilo, tartarilo, fumarilo, mesaconilo y citrilo carboxiacilo y similares, derivados respectivamente de los ácidos succínico, oxálico, malónico, ftálico, maleico, adípico, glutámico, aspártico, tartárico, fumárico, mesacónico y cítrico, y similares.

5 Preferentemente, el compuesto está comprendido en concentraciones de 0,05 a 1 g/l, más preferentemente de 0,25 a 0,55 g/l.

Es objeto de la invención también el uso de una amida de ácido dicarboxílico de sulfadimidina para la preparación de un medicamento contra enfermedades del tracto digestivo en animales, en el que la amida es esencialmente no absorbible en el intestino.

10 De acuerdo con la invención, el compuesto es la amida de un ácido dicarboxílico. Especialmente preferida es la amida de ácido maleico de sulfadimidina (SMAA).

15 En realizaciones preferidas de la invención, los compuestos son esencialmente solubles o esencialmente insolubles en agua. Si la amida es la amida de ácido maleico (SMAA), la amida comprende un grupo carboxílico. El ácido libre de SMAA es esencialmente insoluble en agua, mientras que la sal de sodio es esencialmente soluble. Los ácidos libres del compuesto de la invención son compuestos esencialmente insolubles en agua y eléctricamente neutros, que se convierten en solubles en agua cuando el grupo de carboxilo libre u otros grupos en el compuesto se convierten en la forma carboxilato mediante la adición de una cantidad equivalente de una base adecuada, por ejemplo un álcali o hidróxido amónico o amina o alcanolamina.

Especialmente, las sulfadimidinas en las que el radical carboxiacilo es alifático y contiene cuatro átomos de carbono en la cadena alifática son eficaces contra enfermedades intestinales.

20 En los compuestos de la invención, la sulfadimidina puede estar sustituida por un derivado de sulfadimidina. En los derivados, la sulfadimidina podría estar alterada en el grupo carboxiacilo, el grupo sulfanililo o la aminopirimidina. En los derivados, uno o ambos anillos aromáticos de la sulfadimidina podrían estar modificados, preferentemente con un grupo metilo, etilo, propilo, amino, flúor, cloro o bromo. No obstante, el derivado de sulfadimidina se selecciona de un modo tal que el compuesto es esencialmente no absorbible en el intestino. Además, el compuesto debería tener, preferentemente, una actividad terapéutica no menor que la de un compuesto comparable con sulfadimidina, y al menos un 10 %, más preferentemente 20 o 50 % de esta actividad.

25 El resto carboxiacilo deriva, preferentemente, de un ácido policarboxílico, más preferentemente un ácido dicarboxílico. En una realización preferida de la invención, el compuesto comprende una cadena lateral alifática como el resto carboxiacilo. Preferentemente, la cadena lateral alifática consta de 3 a 8, más preferentemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, incluido el grupo carboxílico. La cadena lateral puede estar saturada o insaturada.

30 Entre los compuestos particularmente eficaces se encuentran aquéllos en los que la cadena alifática está saturada, tales como aquéllos en los que el radical carboxiacilo deriva de los ácidos succínico, málico (las tres formas isoméricas), aspártico, citromaleico, pirotartárico, etilsuccínico, tartárico y cetosuccínico y sus derivados sustituidos, y aquéllos en los que la cadena alifática está insaturada, tales como aquéllos en los que el radical carboxiacilo se obtiene de los ácidos maleico, citracónico, fumárico y mesacónico, y sus derivados sustituidos.

35 Preferentemente, la absorción de la amida en el intestino es inferior a 0,01 % o 0,005 %, más preferentemente inferior a 0,002 % o 0,001 %. En este contexto "absorción" significa que un compuesto es captado por la pared intestinal y atraviesa la pared intestinal.

40 Las amidas de sulfadimidina se pueden obtener mediante amidación de la sulfadimidina de acuerdo con los procedimientos de síntesis orgánica conocidos en la técnica.

45 En realizaciones específicas de la invención, las enfermedades tratadas se deben a, o están asociadas con, la infección del tracto digestivo mediante parásitos y/o bacterias. Las enfermedades pueden ser coccidiosis intestinal, síndrome digestivo, enterotoxemia (enfermedad de sobreingesta), disentería, colibacilosis entérica (diarrea acuosa), una infección por *Salmonella*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y/o *Proteus* y/o enfermedades causadas por infección con *Coccidia*, *Eimeria* y/o *Clostridium perfringens*.

Entre los animales tratados o alimentados de acuerdo con la invención se incluyen cerdos, conejos, aves de corral, especialmente pollo, pavo, y/o rumiantes, especialmente ganado bovino, ovino.

50 Los compuestos de la invención, usados como antisépticos intestinales, se administran, preferentemente, por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas o polvos del material sólido, aditivos alimentarios o de bebidas, o como soluciones de cualquier concentración deseada, que supera, si se desea, el 50 % (peso/volumen),

En una realización de la invención, la amida se aplica en combinación con al menos otro antibiótico y/o agente quimioterapéutico. El otro antibiótico o agente quimioterapéutico se selecciona, preferentemente, del grupo constituido por clorotetraciclina, oxitetraciclina, colistina, tetraciclina, tilosina, gentamicina o neomicina.

En una realización, la preparación del medicamento de la invención comprende la disolución de la amida de la sulfadimidina en agua, una bebida para animales o un sucedáneo de la leche. En otra realización, la preparación del medicamento comprende la adición de la amida de la sulfadimidina al alimento.

5 El medicamento de la invención es, esencialmente, no absorbible por el intestino. Por tanto, tiene su máxima actividad a lo largo del tracto digestivo. No se observa toxicidad renal, incluso en especies sensibles a sulfamidas. Además, el medicamento no afecta a parámetros reproductores (fertilidad, fecundidad etc.). No se produce acumulación de residuos en productos para consumo humano (huevos, leche y carne). En animales productores de leche, la ausencia de residuos en la leche facilita la preparación de queso porque no interfiere con la fermentación. El medicamento no requiere periodo de espera. Se pueden usar dosis menores sin disminuir la eficacia del tratamiento.

El SMAA, al contrario que otros antibióticos y agentes quimioterapéuticos usados en el tracto digestivo (neomicina, colistina, furanos etc.) tiene un amplio espectro de actividad. Es activo contra microorganismos gramnegativos y grampositivos que colonizan el tracto digestivo, entre los cuales están *Clostridium*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*. También es eficaz contra *Eimeria* (coccidiosis).

15 Se puede aplicar como un sólido o en solución. Es bacteriostático y favorece el desarrollo de inmunidad por el animal. La posibilidad de resistencia es menor que para los antibióticos conocidos. Es una alternativa económica y ventajosa a los furanos, dimetridazol, olaquinox, y carbadox en países en los que el uso de estas moléculas terapéuticas se ha prohibido. Funciona de forma sinérgica con otros antibióticos, tales como neomicina o colistina, y se puede aplicar en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

20 Se desconoce una incompatibilidad con otros medicamentos. Dado que el producto no se absorbe, no deja residuos en la carne, los huevos o la leche, no es entonces necesario un periodo de abandono. Si se asocia con antibióticos, se debe considerar el periodo de abandono del antibiótico. En forma soluble se prefiere una dosificación de 500 a 1.100 g/2.000 litros de agua de bebida. El tratamiento se aplica, preferentemente, durante de 4 a 6 días.

25 Se añade al sucedáneo de la leche de 5 a 8 g/kg de sucedáneo de la leche, para proporcionar un suministro máximo diario de 400 g por ternero cada día o 4 litros a una concentración de 100 g/litro de agua.

Crianza de aves de corral

En la crianza de aves de corral, la preparación del alimento y el medicamento de la invención es especialmente útil en el tratamiento de la coccidiosis, colibacilosis entérica, salmonelosis y enfermedades asociadas con otras bacterias de localización entérica (*Clostridia* etc.)

30 Etiología de la coccidiosis:

La coccidiosis es una enfermedad parasitaria producida por diferentes especies de protozoos del género *Eimeria*, que se multiplica en el tracto gastrointestinal y produce daños intestinales y deterioro de la conversión nutricional, ralentización del crecimiento, incremento de la mortalidad, diarrea sanguinolenta y deshidratación. Además, potencia la sensibilidad del animal a otros patógenos, tales como *Clostridium perfringens* o *Salmonella typhimurium*.

35 La enfermedad de la coccidiosis debe entenderse desde dos puntos de vista: Cuando la enfermedad aparece de forma brusca produce muchas muertes (signos clínicos) Cuando la infección no es lo bastante intensa para producir síntomas pero afecta significativamente a la productividad, etc. (signos subclínicos).

40 Como otras infecciones de parásitos, la coccidiosis es una enfermedad que tiene una mayor incidencia en animales jóvenes porque sus sistemas inmunitarios se desarrollan tras la exposición al parásito, lo que los protege contra infecciones posteriores. No obstante, no existe inmunidad cruzada entre especies de *Eimeria*, razón por la cual los brotes que pueden aparecer más tarde se deben a otras especies.

45 La elevada densidad de los animales en las granjas, la humedad y la temperatura y el elevado potencial reproductor de *Coccidia* aumentan la incidencia de esta infestación parasitaria en todos los tipos de operaciones en las granjas. Esto hace necesario usar coccidiostáticos continuamente y alternarlos durante un único ciclo reproductor para prevenir infecciones o reducir su incidencia sobre el crecimiento o la producción de aves de corral.

50 Se conocen diversos fármacos para el tratamiento de la coccidiosis. A la hora de elegir el fármaco a usar ya sea para tratar o para prevenir un brote de coccidiosis se deben considerar diversos factores. Las sulfamidas compiten por la captación de PABA en el metabolismo del ácido fólico. El amprolio compite por la absorción de tiamina con el parásito. Las quinolinas y el clopidol inhiben el metabolismo energético del sistema del citocromo de *Coccidia*. Los ionóforos cambian el equilibrio osmótico de las células de protozoos modificando la permeabilidad de la membrana celular a cationes de metales alcalinos.

Cada especie de *Eimeria* se caracteriza, entre otros factores, por su colonización de una zona específica del tracto intestinal. El fármaco seleccionado deberá ser capaz de alcanzar la zona al tiempo que conserva una actividad máxima. Como se puede apreciar en el diagrama de la figura 1, cada fármaco es activo contra estadios específicos

del desarrollo del parásito. Dado que el desarrollo de inmunidad es la mejor arma disponible para combatir la enfermedad, es importante usar productos que favorezcan la generación de inmunidad. La inmunidad se crea durante las etapas de esquizonte I y merozoito I y II.

Sulfamidas no absorbibles en el tratamiento de la coccidiosis:

- 5 Para mejorar la eficacia digestiva de las sulfamidas, el uso de derivados no absorbibles de acuerdo con la invención tiene las ventajas siguientes:

Los fármacos se activan a lo largo de todo el tracto intestinal. Esto mejora su eficacia contra *Eimeria* localizada en la segunda mitad del intestino y el ciego, que normalmente son más virulentas. El medicamento de la invención no es tóxico. Como las sulfamidas que no pasan a la corriente sanguínea se evita la posibilidad de intoxicación con
10 cristaluria renal. Por tanto, son productos extremadamente seguros. Como agentes bacteriostáticos, facilitan el desarrollo de inmunidad: Esto previene la reinfección posterior de los pollos para carne o alcanzan la inmunización de las crías destinadas a reproducción cuando estos derivados no absorbibles se administran durante las fases de cría y recría de los polluelos jóvenes. Al contrario que los productos base, los derivados no absorbibles no dejan residuos en la carne porque no pasan a la corriente sanguínea.

- 15 Su uso en gallinas reproductoras no afecta ni a la capacidad para poner huevos ni a para incubar huevos porque estos productos actúan exclusivamente en el intestino.

Pruebas en campo:

La SMAA se usó para el tratamiento de la coccidiosis en pollos de engorde a través del pienso a dosis que varían de 200 a 400 g/tonelada métrica de pienso.

- 20 Los mejores resultados en términos de mortalidad, ganancia de peso e índice de conversión se han obtenido cuando se administra SMAA durante las primeras tres semanas de vida de los pollos y después se sustituye por otro coccidiostático. Para este fin, la experiencia de los autores confirma las observaciones de que se obtiene incluso una mejor productividad cuando dos coccidiostáticos diferentes se alternan en el periodo de crecimiento.

Crianza de conejos

- 25 Coccidiosis intestinal:

La multiplicación de *Coccidia*, parásitos comunes del intestino de conejo, produce esta grave enfermedad, que genera importantes pérdidas económicas. De acuerdo con diversos autores hay más de diez *Coccidia* diferentes, cada una de las cuales produce una infección concreta de gravedad variable: Desde especies muy patógenas, tales como *E. flavescens*, *E. intestinalis* y *E. piriformis*, que pueden producir elevados índices de mortalidad en ausencia de
30 la intervención de otros factores sinérgicos, a organismos moderada o levemente patogénicos, tales como *E. media*, *E. magna* y *E. perforans*, que deben su peligrosidad al hecho de que reducen las defensas del animal de modo que se favorece la entrada de otros microorganismos que son más patogénicos que *Eimeria*.

- 35 El procedimiento habitual de desarrollo de coccidiosis es el siguiente: Se produce una agresión inespecífica que podría ser física (transporte, ruido y cambios ambientales de temperatura, estrés, etc.), química (aire excesivamente cargado con amoníaco, gases pesados, medicamentos etc.) o biológica (destete, ambiente denso en microorganismos, cambio de dieta, enfermedad respiratoria etc.). Se observa un agotamiento de la capacidad del organismo para reaccionar, seguido del desarrollo de *Coccidia* que induce coccidiosis. Se produce una multiplicación de grandes cantidades de *Coccidia* que se convierten en agentes de enfermedad *per se* como resultado de la infección persistente. En última instancia se produce desarrollo colibacilar.

- 40 El ciclo biológico del parásito tiene dos fases diferentes: Una fase interna (esquizogonia, gametogonia) que se caracteriza por multiplicación del parásito con expulsión de ooquistes, y una fase externa (esporogonia), durante la cual los ooquistes maduran y se convierten en una fuente de diseminación. Esto sugiere que las medidas higiénicas (manteniendo los entornos secos, desinfección) son extremadamente importantes en la lucha contra esta enfermedad.

- 45 Al considerar la terapia anticoccidios deben sopesarse los siguientes puntos: El éxito del tratamiento dependerá en gran medida de la velocidad de acción porque la gravedad de la enfermedad aumenta con el número de elementos infecciosos. En general, los anticoccidióticos actúan en una fase del ciclo de desarrollo de *Eimeria*, de modo que son necesarios tratamientos prolongados para alcanzar una eficacia real. La administración de sulfamidas a dosis terapéuticas en las primeras dos semanas tras el destete previene el desarrollo de coccidiosis hepática. Las
50 sulfamidas absorbibles tradicionales, cuando se administran durante un periodo prolongado, pueden dar lugar a problemas de nefrotoxicidad. Este inconveniente se evita mediante el procedimiento de la invención usando sulfamidas no absorbibles, SMAA, que también mejoran la actividad anticoccidióticas actuando exclusivamente sobre el tracto gastrointestinal.

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos con tratamientos anticoccidióticos con sulfamidas base y sus derivados no absorbibles.

Tabla 1

Medicación	Dosificación	Observaciones
Sulfadimetoxina	De 75 a 200 mg/kg de peso vivo durante de 3 a 7 días	Muy interesante en infecciones mixtas, pero requiere un periodo de espera antes del sacrificio.
Sulfadimetoxina de amida de ácido maleico	0,2 a 0,5 g/kg de pienso	Muy interesante en infecciones mixtas. Los tratamientos pueden continuar durante 21 días sin riesgo de toxicidad o residuos en los cadáveres.
Sulfadimidina	De 0,8 g/l de agua durante de 3 a 5 días.	Este tratamiento reduce la mortalidad. Se recomienda continuar este tratamiento durante no más de 5 días.
Sulfadimidina de amida de ácido maleico	0,3 a 1 g/kg de pienso	Es más eficaz en infecciones mixtas con <i>E. coli</i> . El tratamiento se puede extender durante hasta 3 semanas si se administra a dosis bajas sin riesgo de toxicidad o residuos en los cadáveres.

Síndrome digestivo:

- 5 La *E. coli* es un organismo que normalmente está presente en el tracto digestivo de conejos, que normalmente causa en la mayoría diarrea banal por una proliferación excesiva que cesa cuando desaparece la causa. No obstante, debido a las cepas patógenas, se produce la enfermedad colibacilosis, que es muy importante en granjas de conejos. El trastorno es frecuente en el periodo neonatal durante la alimentación mixta (leche + alimentos sólidos) en la fase posterior al destete y durante el crecimiento. Manifestaciones patológicas de la proliferación de *E. coli* son desencadenadas o exacerbadas por factores tales como la reducción local de acidez, coccidiosis concomitante, exceso de proteínas en la dieta etc. La colibacilosis es transmitida por contacto y aparece en la fase neonatal de los conejos debido a la contaminación por la hembra. Por esta razón se deberán realizar lavados antes de la liberación.

- 15 La enfermedad toxiinfecciosa enterotoxemia se produce debido a organismos anaerobios que pertenecen al género *Clostridium* que habitan en el intestino del conejo. Normalmente están presentes de forma aguda y afectan principalmente a animales adultos, aunque también se puede producir en animales jóvenes, en particular durante el destete. La incidencia es mayor entre los meses de enero y junio. Los síntomas aparecen cuando el *Clostridium perfringens*, habitualmente encontrado en la microflora del conejo, se multiplica sin control debido a una serie de causas predisponentes, tales como deficiencias en el racionamiento y alimentación (pienso excesivamente rico en hidratos de carbono o proteínas y pobres en fibras), ciertas lesiones renales causadas por enfermedades crónicas o tras tratamiento prolongado con sulfamidas absorbibles tradicionales y/o la administración de antibióticos, como penicilina, clindamicina y licomicina, que producen disbacteriosis cecal.

- 20 Dadas las complejas relaciones existentes entre la colibacilosis y la enterotoxemia, actualmente se incluyen bajo la designación "síndrome digestivo" para fines prácticos. Está indicado el tratamiento con una asociación de fármacos sistémicos con fármacos que actúan únicamente en el tracto intestinal.

- 25 En la tabla 2 siguiente se compara el uso de SMAA con los productos usados con mayor frecuencia en granjas de conejos para la prevención y tratamiento del síndrome digestivo.

Tabla 2

Medicación	Dosificación	Observaciones
Colistina	De 50 a 80.000 UI/kg p.v. al día durante 5-7 días	La colistina reduce la mortalidad
Enrofloxacino	50 mg/l de agua de bebida durante 3 días	Eficaz
SMAA	0,30 a 0,5 g/kg de pienso	El agente más eficaz en infecciones mixtas por <i>Coccidia</i> . El tratamiento se puede prolongar sin riesgo de toxicidad. Este tratamiento reduce la mortalidad.
Furazolidona	200 a 250 g/tonelada de pienso	Eficaz

(continuación)

Medicación	Dosificación	Observaciones
Neomicina	250 a 300 mg/l de agua de bebida	Eficaz contra cepas moderadamente patogénicas.
Tetraciclina	300 a 500 mg/l de agua de bebida	Eficaz contra cepas moderadamente patogénicas.

En resumen, los resultados muestran la importancia de las amidas de sulfamidas no absortivas en el tratamiento y prevención de procesos digestivos infecciosos en conejos. La coccidiosis intestinal y la colibacilosis entérica y la enterotoxemia se tratan con eficacia en piensos con SMAA y en agua con SMAA soluble.

5 Ganado ovino

Coccidiosis:

La coccidiosis es una enfermedad infecciosa protozoica causada por especies de *Coccidia* del género *Eimeria*, que reside preferentemente en los segmentos posteriores del intestino delgado. Aunque es una enfermedad que no produce daños serios en los animales adultos, dado que adquieren inmunidad con la edad, los adultos son responsables, como portadores de *Coccidia*, de infectar a los corderos, en los que el desarrollo de la coccidiosis puede causar muchos problemas relacionados con el crecimiento que afectan directamente a los beneficios de las granjas. Los animales en mayor riesgo son los corderos jóvenes, de 6 a 12 semanas de edad, que viven en ovejas hembras de cría, generalmente en las condiciones de confinamiento en un establo con una elevada humedad y densidad de animales, etc. Los brotes de coccidiosis se observan principalmente hacia el final del invierno y comienzo de la primavera.

Aunque hay moléculas que tiene actividad coccidiostática, ninguna de ellas está autorizada para usar en corderos, lo que dificulta la prevención de la enfermedad y requiere el uso de pienso medicado. De los antibióticos y agentes quimioterapéuticos habitualmente usados en ovinos, solo las sulfamidas tienen actividad contra *Coccidia*, lo que hace indispensable el uso de SMAA de acuerdo con la invención, Además de su eficacia en el tratamiento de la coccidiosis, no requiere un periodo de espera.

En una realización preferida de la invención, la coccidiosis se trata a dos niveles: Como se ha mencionado antes, las ovejas adultas son responsables de infectar a los corderos. Por tanto, para minimizar el riesgo de transmisión, las ovejas preñadas deberán tratarse con SMAA en el periodo de 15 a 20 días antes del parto y de hasta 5 a 10 días después del parto. Para actuar sobre los animales más susceptibles (corderos jóvenes) y en los momentos del año en los que es más elevada la probabilidad de que aparezca el problema, se prefiere la adición de medicación al pienso de "inicio" de los corderos, que se administra durante dos semanas después del destete. Si se produce un brote de coccidiosis durante el periodo de crecimiento, el tratamiento con SMAA no es un problema debido a que no deja residuos en los cadáveres.

Enterotoxemia (enfermedad de la sobreingesta):

La enterotoxemia se produce por la toxina de *Clostridium perfringens* tipo D, que se encuentra en el tracto digestivo de los rumiantes. Como otros habitantes habituales del tracto digestivo, en condiciones normales no existe riesgo, pero la coincidencia de factores favorables a la hiperproliferación predispone al desarrollo de la enfermedad. Los factores predisponentes incluyen situaciones de estrés nutricional (alimentación intensiva, exceso de ingesta, desequilibrios entre la ingesta de energía y el contenido en proteínas de los piensos etc.) y estrés ambiental (frío, cambios bruscos de temperatura etc.). Dado que a menudo es difícil de evitar los factores predisponentes, es necesario, en ciertos momentos del año, administrar quimioterapia o antibióticos para controlar la presencia de *Clostridium* en el tracto digestivo de corderos. Las sulfamidas y las tetraciclinas son especialmente activas contra *Clostridium*, razón por la cual se aconseja el tratamiento preventivo con SMAA, sola o asociada con una tetraciclina. En ovejas hembras preñadas, la enfermedad se controla con el tratamiento para la coccidiosis de acuerdo con la invención. En corderos, la enfermedad se combate añadiendo medicación al pienso de inicio porque la SMAA es suficiente y no requiere un periodo de abandono.

Colibacilosis entérica (diarrea acuosa):

Esta enfermedad infecciosa se produce por *Escherichia coli*. Otros microorganismos pueden salir y complicar la enfermedad, tal como *Staphylococci*, *Streptococci*, *Proteus*, *Enterococci*, *Shigella*, *Clostridium*, etc. Es una enfermedad que aparece con mayor frecuencia en invierno y se puede intensificar por acción de factores predisponentes como la supresión de la ingesta de calostro, confinamiento en establos mal ventilados, mastitis y otros, y depende de la naturaleza enteropatógena de los diversos serotipos de *E. coli*. Afecta principalmente a los animales en lactancia durante las primeras 1-5 semanas de vida, que es por lo cual, como se ha indicado anteriormente, es interesante el tratamiento preliminar de las ovejas hembras preñadas justo antes del parto. De acuerdo con la invención, la adición de la medicación al pienso de inicio para corderos también es muy eficaz. Debido a la gran variedad de serotipos de *E. coli* y sus diferentes sensibilidades a antibióticos y quimioterapéuticas,

es habitual recurrir a la asociación de dos moléculas.

Pruebas de la eficacia de la SMAA (amida de ácido maleico de sulfadimidina):

5 La enterotoxemia se produce por la toxina de *Clostridium perfringens* (tipo D), que se encuentra habitualmente en el tracto digestivo de los rumiantes. Entre los factores predisponentes a la enfermedad se encuentran la alimentación intensiva (pienso rico en energía y proteínas), sobreingesta, cambios en la alimentación, frío etc. Es difícil evitar la acción de las causas predisponentes. En consecuencia, es ventajoso elegir fármacos de acuerdo con la invención que no dejan residuos en los cadáveres y tienen un periodo de espera compatible con la gestión del ganado.

10 Se realizó un ensayo con el fin de estudiar el efecto de la medicación continuada con pienso que contiene SMAA sobre la incidencia de *C. perfringens* (enterotoxemia) en la dieta de crecimiento de los corderos. Se analizaron cinco mil corderos en una operación intensiva. Durante el ensayo (4 semanas), se produjo una entrada y salida constante de animales para el crecimiento y muerte. Por tanto, siempre había la posibilidad de contagio debido a la llegada de animales de orígenes diferentes, así como una mala adaptación de los animales que se habían recibido en el entorno microbiano de la operación.

15 Por otro lado, debido a las necesidades del mercado y a una demanda de corderos superior a la habitual, se alimentó a los animales con un pienso más rico (1,03 UFC) para forzar el crecimiento. Estos dos condicionantes (entrada y salida constante de animales y alimentación rica en energía) en condiciones normales aumentarían la incidencia de la enterotoxemia.

20 La SMAA se administró a una dosis de 500 g/tonelada de pienso. Al final del ensayo, no había enterotoxemia en el ganado y la mortalidad fue menor del 0,3 % y debido a causas indeterminadas. Asimismo, no se produjo ningún caso de diarrea acuosa por *E. coli*, disentería por *Salmonella* o coccidiosis.

El ensayo muestra que la SMAA es un agente terapéutico de elección para prevenir la mortalidad debido a enterotoxemia y, en general, para controlar la patología digestiva habitual en la producción intensiva de corderos. Mejoró los índices de productividad al tiempo que ofrece la ventaja de no dejar residuos en la carne y, por tanto, elimina la necesidad de un periodo de espera.

25 Patología de la reproducción: aborto por salmonella

30 Aunque los abortos no son habituales, la causa más frecuente es la proliferación de salmonella, habitante habitual del sistema digestivo. La reducción de las defensas corporales por situaciones de estrés, otras enfermedades y otros factores facilita la multiplicación de estas bacterias y su transmisión a la circulación sanguínea de las ovejas hembras preñadas afectadas y desde la oveja al feto. Los abortos generalmente se producen en las últimas etapas de la gestación (de las 4 a las 2 últimas semanas), aunque a veces los fetos nacen vivos de forma prematura. No obstante, la vitalidad de estos corderos es tan baja que la mayoría muere en un plazo de 24 – 48 horas. Dado que es difícil encontrar animales sin *Salmonella* porque es habitante habitual del tracto digestivo, el mejor modo de prevenir los abortos por *Salmonella* es llevar a cabo tratamientos periódicos de lavado de las ovejas que tienen un nivel de bacterias que podría conducir a la transmisión a la circulación sanguínea.

35 La *Salmonella* es sensible a la acción de las sulfamidas y las tetraciclinas, razón por la cual la asociación de SMAA con tetraciclinas sería el tratamiento de elección para el lavado:

Preferentemente, 0,3 kg/ton de SMAA se deberán administrar en combinación con 0,2 kg/ton de clorotetraciclina. El tratamiento se administrará durante los días 85 a 135 de gestación.

Resumen:

40 En general, el ganado ovino de acuerdo con la invención se trata, preferentemente, con SMAA en alimentos. La invención es especialmente útil para la prevención de procesos bacterianos entéricos producidos principalmente por *Clostridium*, *E. coli*, *Salmonella* y parásitos de *Eimeria*. Dada la ausencia de toxicidad renal de estos derivados (cuando no se absorben no entran en la circulación sanguínea), el tratamiento se puede prolongar durante diversas semanas sin que se observen efectos adversos. Incluso a dosis elevadas no han aparecido problemas de disbacteriosis. Se desconocen incompatibilidades con otros medicamentos. No es necesario establecer un periodo de espera antes del sacrificio. En los estudios de depleción de residuos en corderos que han consumido pienso tratado con SMAA hasta el día del sacrificio se ha demostrado que los niveles de residuos en carne son inferiores a 30 ppb (el LMR para las sulfamidas es de 100 ppb).

50 En otros experimentos se ha demostrado que SMAA se puede asociar con clorotetraciclina con resultados muy buenos. De acuerdo con la invención, la asociación de SMAA-clorotetraciclina se prefiere cuando la patología está localizada principalmente en el tracto digestivo, y la asociación de SMAA-oxitetraciclina cuando se busca una acción preventiva a nivel entérico y respiratorio. Las dosis más habituales varían desde 200 y 400 g/ton de pienso, aunque se puede elevar hasta 750 g/ton sin problemas.

En otra realización preferida de la invención se aplica la SMAA soluble con el agua de bebida. Esta aplicación es

especialmente útil para el tratamiento de procesos bacterianos entéricos producidos principalmente *Clostridium*, *E. coli* y *Salmonella*. El tratamiento es muy eficaz para tratar los brotes de coccidiosis. Normalmente, el tratamiento se administra durante un periodo de 4 a 6 días, aunque se puede prolongar debido a la ausencia de toxicidad renal de estos derivados (ya que como no se absorben no entran en la circulación sanguínea), sin que se observen efectos adversos. Incluso a dosis elevadas no han aparecido problemas de disbacteriosis. Se desconocen incompatibilidades con otros medicamentos. No es necesario un periodo de espera antes del sacrificio. Cuando se añaden derivados de sulfadimidina no absorbibles al agua de bebida, no muy a menudo se asocian con otras moléculas. Si se asocian otras moléculas no suelen producirse incompatibilidades farmacológicas porque el pH de la solución de SMAA soluble es, preferentemente, no alcalino. Las dosis habituales varían desde 550 – 1.100 g/2.000 litros de agua durante de 4 a 6 días. La disponibilidad de una forma soluble posibilita administrar el producto con un sucedáneo de la leche. En este caso, la dosis se establecerá en relación con el consumo de sucedáneos en polvo de la leche.

Ganado porcino

Procesos entéricos:

- 15 Los problemas de la localización entérica en lechones se producen principalmente en el periodo entre el destete y aproximadamente los 60 días de vida. Las causas principales son, por otro lado, el desarrollo todavía insuficiente del sistema inmunitario de los animales, que permite el desarrollo de los microbios que produce síndrome digestivo en cerdos y, por otro lado, la falta de adaptación de las enzimas digestivas a los cambios muy precoces desde la lactancia al pienso.
- 20 Existe un incremento general en los procesos infecciosos del intestino durante el periodo de crecimiento. Su etiología varía y este proceso se puede inducir bajo la designación del denominado síndrome intestinal. La causa de su creciente frecuencia parece estar relacionada, entre otros posibles factores, con el creciente uso de ciertas materias primas en las formulaciones de los piensos, principalmente mandioca, pienso con gluten etc., cuyo contenido en microbios suele ser alto. La diferencia de precios entre estas materias primas y los subproductos de la cebada y el trigo ha conducido a su uso con el objetivo de obtener un pienso de crecimiento a precios competitivos.
- 25 Las causas de las enfermedades bacterianas digestivas en cerdos, bien en la fase iniciadora o en la etapa de crecimiento del animal, son múltiples y variadas. No obstante, las causas predominantes son *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Treponema*, *Coccidia* y microbios que surgen como complicación (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, etc.).
- 30 La sensibilidad de estos microbios a las sulfamidas suele ser buena. Por tanto, es correcto considerar el uso de sulfamidas para la prevención o el tratamiento de procesos digestivos porque son moléculas de amplio espectro. No obstante, siempre es aconsejable asociarlas con otros antibióticos o agentes quimioterapéuticos para mejorar la eficacia del tratamiento y prevenir la proliferación de cepas que han desarrollado resistencia a ellos.

SMAA en el pienso iniciador de lechones:

- 35 Existen diversas referencias en la bibliografía que recomiendan el uso de sulfadimidina en el pienso pre-iniciador e iniciador de lechones, sola o en asociación con otros antibióticos y agentes quimioterapéuticos. Esto refleja la sensibilidad de microorganismos que producen síndrome digestivo a esta sulfamida. No obstante, la eficacia digestiva de la sulfadimidina puede mejorar usando su derivado no absorbible. De hecho, la SMAA posibilita mejorar la eficacia digestiva de la sulfadimidina evitando la absorción y el paso a la corriente sanguínea de parte de la dosis tomada por el animal. Esto concentra toda la actividad en el tracto gastrointestinal.

Las ventajas son:

- Actividad máxima en el tracto gastrointestinal.
- Posibilidad de reducir la dosis y, por tanto, realizar ahorros en los costes de los medicamentos.
- Ausencia de riesgo de intoxicación renal, incluso cuando se usa a dosis altas, debido a la ausencia de absorción intestinal.
- Debido a su espectro de actividad, la SMAA es una alternativa eficaz a los furanos que, hasta que se prohibieron, eran muy usados en los piensos iniciadores.

SMAA en el pienso de crecimiento:

- 50 En la presente situación, los piensos de crecimiento se formulan a partir de materias primas de costes bajos para ofrecer a los propietarios del ganado piensos a precios competitivos. Esto comporta el riesgo de aumentar la carga bacteriana del pienso y favorecer el desarrollo de microbios que pueden producir síndrome digestivo como ha aparecido en la fase del crecimiento.

Por otro lado, el propietario del ganado tiene que usar pienso medicado que se pueda administrar en fases avanzadas del periodo del crecimiento sin el riesgo de superar el límite máximo de residuos para cada sustancia. Por esta razón, el uso de sulfadimidina no se recomienda porque esta molécula tiene un periodo de espera de 28 días. De acuerdo con la invención, sin el riesgo de dejar residuos en cadáveres, el derivado de SMAA no absorbible es ventajoso.

Por estos motivos, el uso de SMAA tiene las ventajas siguientes:

- Posibilidad de administrar pienso medicado hasta el sacrificio porque no deja residuos de sulfadimidina en los cadáveres.
- Su amplio espectro de actividad, que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, y protozoos *Eimeria*, que son responsables de procesos digestivos infecciosos durante la fase de crecimiento.
- Actividad máxima en el tracto gastrointestinal.
- Dosis menores que las de sulfadimidina, lo que tiene como resultado ahorros en los costes de medicación.
- Ausencia de riesgo de intoxicación renal, incluso cuando se usa a dosis altas, debido a la ausencia de absorción intestinal.
- Debido a su espectro de actividad, la SMAA es una alternativa eficaz a los furanos que, hasta que se prohibieron, eran muy usados en piensos para cerdos.

La invención comprende la inclusión en el pienso para gestación/lactación de reproductores, para reducir la incidencia del complejo mastitis-metritis-agalactia en cerdas y diarrea neonatal en lechones.

Aunque siempre es difícil establecer una dosis para el uso de una molécula terapéutica, dado que la eficacia terapéutica no solo depende de su eficacia a una dosis dada sino también del estado de los animales, manipulación, condiciones sanitarias de operaciones, alimentación etc., se obtuvieron buenos resultados con SMAA en cerdos a 400 – 600 g de SMAA por tonelada de pienso.

En algunos casos, puede ser interesante la asociación de SMAA con otros antibióticos o agentes quimioterapéuticos. A la luz de las pruebas realizadas, se prefiere el uso de moléculas no absorbibles como colistina o neomicina cuando el problema es exclusivamente digestivo, y de tetraciclina o tilosina cuando un componente respiratorio se asocia con el proceso entérico. En estos casos es extremadamente importante considerar el periodo de espera de las moléculas absorbibles para evitar la acumulación de residuos en los cadáveres.

Disentería porcina:

La disentería porcina, disentería vibriónica, o diarrea sanguinolenta es una enfermedad producida por una espiroqueta anaeróbica, *Treponema hyodysenteriae*, ahora mejor conocida como *Serpulina hyodysenteriae*. La enfermedad se describió en 1921, pero su verdadera etiología no se estableció hasta 1970 por Taylor y Alexander de la Universidad de Cambridge. Inicialmente se consideró que su agente causal era *Vibrio coli* y, más tarde, una espiroqueta *Treponema hyodysenteriae*. No obstante, Sellwood (1991) confirmó que el microorganismo causal no tenía las características típicas de los treponemas y, en 1992, Stanton la clasificó como *Serpulina*. Entre estos agentes secundarios, cabe mencionar *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Balantidium*, *Bordetella*, *Mycoplasma* y *Campylobacter coli*. El *Campylobacter* también se considera un agente principal y su denominación corresponde al antiguo *Vibrio coli*.

La enfermedad aparece en todos los tipos de cerdos, especialmente los que pesan de 15 a 70 kg. También es habitual, aunque su evolución no es evidente, en cerdas reproductoras. Un hecho importante en la etiología de la enfermedad es que solo aparece si la presencia del agente causal coexiste con otros microorganismos secundarios.

El mecanismo de acción de la *Serpulina* es poco conocido, pero se han descrito dos potentes toxinas con actividad citotóxica que conducen a la presentación de fracaso en el mecanismo del transporte epitelial de sodio y cloro, y a procesos de mala absorción en el colon, lo que tiene como resultado la diarrea típica del proceso. Las cerdas preñadas constituyen un importante reservorio de microbios desde el cual se infectan los lechones a través de las heces. La primera etapa del periodo de crecimiento es el periodo afectado con mayor frecuencia. Desde este periodo en adelante continúa la contaminación fecal entre animales. El periodo de incubación es de aproximadamente 10 – 14 días, aunque puede alcanzar las 3 semanas. Los síntomas clínicos aparecen cíclicamente y reaparecen a intervalos de 3 – 4 semanas y reinfectan a los animales debido a la persistencia de *Serpulina* en el ambiente y en los animales portadores clínicamente asintomáticos. Los factores de estrés nutricional, ambiental o sanitario activan y agravan la enfermedad.

Clínicamente, inicialmente aparece una diarrea oscura típica de color amarillo-gris, con temperaturas corporales de 40 a 40,5 °C, seguida de más diarrea que contiene cantidades grandes de moco y sangre. En consecuencia se producen deshidratación, pérdida de peso, movimientos descoordinados, acidosis, hipercalcemia y muerte. Las lesiones típicas se localizan en el intestino grueso. Se caracteriza por hiperemia y edema de la mucosa intestinal,

inflamación de las glándulas submucosas, exudados fibrinosos y necrosis superficial. La expansión de la enfermedad es considerable y se ha cuantificado como el proceso bacteriano más frecuente en cerdos jóvenes tras colibacilosis. Las consecuencias económicas de la disentería porcina son extraordinariamente importantes debido a la mortalidad, morbilidad, mal índice de crecimiento y alteración de los índices de conversión que la acompañan.

5 Para el tratamiento de la enfermedad, diversos autores recomiendan la administración de macrólidos (lincomicina, espectinomicina, tiamulina, tilosina, espiamicina), tetraciclina, neomicina, gentamicina, bacitracina y sulfamidas. La reducción de opciones terapéuticas para la prevención y cura del proceso debido a la prohibición del uso de arsénicos orgánicos, carbadox, olaquinox, dimetridazol, nitrofuranos, virginiamicina etc., permite la evaluación, gracias a su eficacia confirmada, de la sulfadimidina en la prevención y cura de la disentería porcina.

10 La administración de la invención de SMAA no absorbible es muy ventajosa considerando la necesidad de administrar el pienso medicado hasta fases avanzadas del crecimiento sin el riesgo de superar el límite máximo de residuos. Conclusiones prácticas sobre la prevención y el tratamiento de la enfermedad incluyen el papel decisivo de los agentes secundarios o complicaciones en el desencadenamiento del efecto patogénico del agente causal y la localización de la lesión en el intestino grueso. Como resultado, el tratamiento con un macrólido y agentes terapéuticos que previenen el desarrollo de agentes secundarios es adecuado. Entre ellos, las sulfamidas parecen particularmente útiles porque ejercen su actividad exclusivamente en el intestino grueso, en el que se localizan las lesiones características ya que no se absorben en el intestino delgado.

Cuando se usa SMAA se observan las ventajas siguientes:

- 20 - Posibilidad de administrar pienso medicado hasta el sacrificio porque la amida de sulfadimidina no deja residuos de en los cadáveres.
- Su amplio espectro de actividad incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, y protozoos *Eimeria*, que son responsables de procesos digestivos infecciosos durante la fase de crecimiento.
- Actividad máxima en el tracto gastrointestinal.
- 25 - Ausencia de riesgo de intoxicación renal, incluso cuando se usa a dosis altas, debido a la ausencia de absorción intestinal.
- Posibilidad de reducir las dosis y ahorrar costes de medicación.
- Debido a su espectro de actividad, la SMAA es una alternativa eficaz a los furanos que, hasta que se prohibieron, eran muy usados en los piensos para cerdos.

30 Aunque siempre es difícil establecer una dosis para la administración de una molécula terapéutica, dado que la eficacia terapéutica no solo depende de su eficacia a una dosis dada sino también del estado de los animales, manipulación, condiciones sanitarias de operaciones, alimentación etc., se obtuvieron buenos resultados con SMAA en cerdos a 550 – 600 g de SMAA por tonelada de pienso. La asociación de SMAA con macrólidos es interesante, pero es extremadamente importante considerar el periodo de abandono del macrólido para evitar la acumulación de residuos en los cadáveres.

35 Ganado bovino:

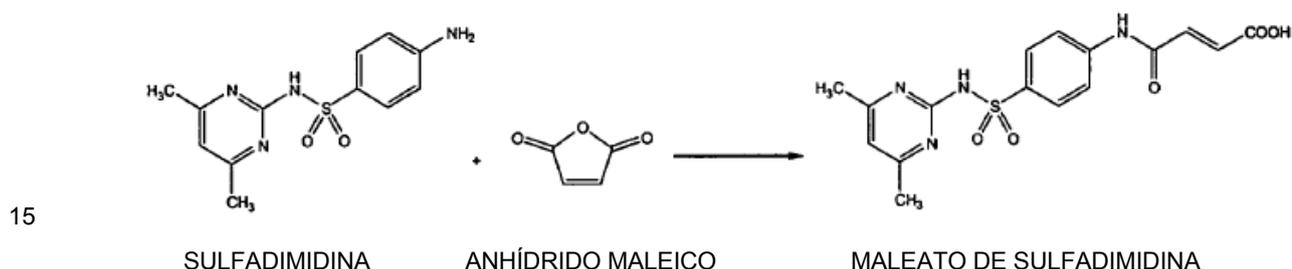
La patología infecciosa en terneros lechales durante los primeros 10 – 12 días en la granja suele aparecer como problema digestivo complejo. Evidentemente, su presentación se ve favorecida por una provisión insuficiente de calostro, el estrés del transporte, la administración de productos lácteos que se digieren mal por el sistema enzimático del ternero (leche sin caseína y con proteínas no lácteas), mala manipulación de los suministros lácteos (concentración, temperatura etc.), condiciones ambientales desfavorables etc. No obstante, la existencia de un agente infeccioso es clara, proceda de la madre, otras vacas, el ambiente o el proceso de desnaturalización de la leche y el suero usado en la preparación de sucedáneos lácteos. Esta flora bacteriana está representada principalmente por diferentes serotipos de *Escherichia coli*, sin menospreciar *Clostridium*, *Salmonella* y virus.

45 A la luz de estas circunstancias, ya que no es posible evitar en la práctica factores coadyuvantes o agentes infecciosos, está claro que se deben adoptar medidas protectoras por los diversos microorganismos que constituyen la etiología del síndrome diarreico. Dada la gran variedad de flora patógena que puede afectar al proceso y su localización en el intestino, un medicamento debería tener un amplio espectro de actividad. Otro factor a considerar es la amplia y frecuente resistencia bacteriana a los antibióticos, que hace del uso de medicamentos alternativos algo cada vez más necesario. Entre ellos, se destaca la sulfadimidina como agente activo contra microorganismos gramnegativos y grampositivos y prácticamente no tóxico.

50

Con el fin de obtener la máxima ventaja de esta sulfamida en el síndrome de diarrea de los novillos lactantes y minimizar los riesgos, el uso de SMAA soluble es especialmente recomendable cuando la vía de administración es un sucedáneo de la leche y se usa SMAA cuando la medicación se administra en fases más avanzadas del crecimiento en el pienso iniciador. Administrando la medicación a través de sucedáneos de la leche, se asegura su acción sobre el intestino y concentraciones elevadas en heces, lo que convierte en muy eficaz su actividad "in situ". Además de su estabilidad total en sucedáneos de la leche, no capacidad de absorción, no toxicidad, actividad a concentraciones bajas y bajos costes en términos de un litro de leche artificial preparada, cabe destacar su perfecta dispersión, que asegura su actividad en cada sección del tracto digestivo y a lo largo de la mucosa intestinal, precisamente donde se localizan los microbios patogénicos (*E. coli*) que causan la diarrea. Con un sucedáneo de la leche se prefiere una dosis de 5 a 8 kg de SMAA soluble por tonelada de sucedáneo de la leche. Con el agua de bebida se prefiere una dosis de 500 a 1.100 g de SMAA soluble por 2.000 litros de agua de bebida. Con los alimentos se prefieren de 500 a 1.000 g de SMAA por tonelada de pienso.

Síntesis de compuestos de la invención:



Ejemplo 1: 4,6-dimetil-2-N⁴-maleilsulfanilamidopirimidina.- se añadieron 3,52 gramos de anhídrido maleico a una suspensión en ebullición de 10 gramos de 4,6-dimetil-2-sulfanilamidopirimidina en 100 cc. de alcohol. Después, la mezcla se sometió a reflujo durante cinco minutos una vez completada la adición, momento en el cual todos los sólidos estaban en solución. Después, la solución se enfrió y diluyó con un volumen igual de agua. El precipitado sólido blanco que se formó se filtró y recristalizó en alcohol diluido, lo que dio 4,6-dimetil-2-N⁴-maleilsulfanilamidopirimidina, fundiéndose a 203 – 206 °C.

Ejemplo 2. 4,6-dimetil-2-N⁴-ftalilsulfanilamidopirimidina.- se añadieron 5,32 gramos de anhídrido ftálico a una suspensión en ebullición de 10 gramos de 4,6-dimetil-2-sulfanilamidopirimidina en 100 cc de acetona, El producto de la reacción se procesó como en el ejemplo 1, dando 2-N⁴-ftalilsulfanilamidotiazol, fundiéndose a 188 - 190 °C.

Ejemplo 3. 4,6-dimetil-2-N⁴-succinilsulfanilamidopirimidina.- Reemplazando el anhídrido maleico del Ejemplo 1 por la cantidad equivalente de anhídrido succínico se obtiene 2,4-dimetil-2-N⁴-succinilsulfanilamidopirimidina que se funde a 226 - 228° C

Ejemplo 4: La forma carboxilato de cualquiera de los compuestos de la invención se puede preparar suspendiendo el compuesto en agua y añadiendo después la cantidad equivalente de, por ejemplo, carbonato sódico anhidro. La solución se filtra preferentemente y del filtrado se puede aislar la sal de sodio altamente soluble, por ejemplo mediante la adición de un volumen igual de alcohol y vertiendo la solución resultante en aproximadamente 10 volúmenes de acetona. La sustancia extraída de la solución se deja reposar y se retira el sobrenadante líquido y el residuo se trata, preferentemente, diversas veces con acetona fresca. Después de decantar la acetona en el último tratamiento, la sal de sodio deseada resultante se puede secar, preferentemente al vacío.

Figuras:

La Figura 1 muestra la actividad de diversos coccidiostáticos durante el ciclo evolutivo de *Eimeria*. Las zonas más oscuras corresponden a fases con actividad terapéutica máxima.

40

REIVINDICACIONES

1. Una amida de ácido dicarboxílico de sulfadimidina.
2. El compuesto de la reivindicación 1, siendo el compuesto esencialmente no absorbible en el intestino.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el ácido dicarboxílico se selecciona del grupo constituido por ácido oxálico, malónico, succínico, glutámico, adípico, fumárico, maleico, málico, aspártico, citromaleico, pirotartárico, etilsuccínico, cetosuccínico, citracónico, mesacónico y tartárico, y sus derivados sustituidos.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, siendo el compuesto una sal hidrosoluble.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una amida de un derivado de sulfadimidina.
6. Una preparación médica para el tratamiento de enfermedades del tracto digestivo de animales que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. La preparación médica de la reivindicación 6 que comprende al menos otro antibiótico y/o agente quimioterapéutico.
8. La preparación médica de la reivindicación 7, en la que el otro antibiótico o agente quimioterapéutico se selecciona del grupo constituido por clorotetraciclina, oxitetraciclina, colistina, tetraciclina, tilosina, gentamicina o neomicina.
9. Las preparaciones médicas de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en forma de comprimidos, cápsulas, polvos o soluciones.
10. Una preparación alimentaria para animales que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
11. La preparación alimentaria de la reivindicación 10, en la que el compuesto está comprendido en cantidades de 0,1 a 2, preferentemente 0,5 – 1 g/kg de pienso.
12. Una preparación de bebida para animales que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
13. La preparación de bebida de la reivindicación 12, en la que el compuesto está comprendido en concentraciones de 0,05 a 1, preferentemente de 0,25 a 0,55 g/l.
14. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento contra enfermedades del tracto digestivo en animales.
15. El uso de la reivindicación 14, en el que la absorción del compuesto en el intestino es menor de 0,005 %, preferentemente menor de 0,001 %.
16. El uso de la reivindicación 14 o 15, en el que las enfermedades se deben a, o están asociadas con, la infección del tracto digestivo por parásitos y/o bacterias.
17. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, en el que las enfermedades son coccidiosis intestinal, síndrome digestivo, enterotoxemia (enfermedad de sobreingesta), disentería, colibacilosis entérica (diarrea acuosa), una infección por *Salmonella*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y/o *Proteus* y/o enfermedades causadas por infección con *Coccidia*, *Eimeria* y/o *Clostridium perfringens*.
18. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en el que los animales son cerdos, conejos, aves de corral, especialmente pollo, pavo, y/o ruminantes, especialmente ganado bovino y ovino.
19. Un procedimiento para obtener una preparación médica de la reivindicación 6 o una preparación de bebida de la reivindicación 12, que comprende la etapa de disolución del compuesto en agua o un sucedáneo de la leche.
20. Un procedimiento para la síntesis de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las etapas de
 - añadir un anhídrido de un ácido dicarboxílico a una solución calentada de sulfadimidina o un derivado de sulfadimidina y un disolvente.
 - agitar y enfriar,
 - precipitar el compuesto mediante la adición de agua
 - filtrar opcionalmente y recristalizar el compuesto.

