

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 041**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

C07H 15/16 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2008 PCT/HU2008/000105**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2009 WO09066117**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008 E 08806828 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2224918**

54 Título: **Uso de EDTA y sus sales para la prevención y tratamiento de enfermedades intestinales bacterianas en cerdos**

30 Prioridad:

22.11.2007 HU 0700745

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

24.11.2016

73 Titular/es:

**PHARMATÉKA PREVENTIVE KFT. (100.0%)
Sziógyártó u. 10
1048 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

HUTÁS, ISTVÁN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 591 041 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 EDTA y sus sales para la prevención y tratamiento de enfermedades intestinales bacterianas en cerdos

La invención se refiere al uso de ácido etilendiamino tetraacético (más adelante: EDTA, del inglés "Ethylene DiamineTetraacetic Acid) y sus sales para la prevención y el tratamiento de disentería causada por *Brachyspira* *hyodysenteriae* y para incrementar los efectos de los antibióticos empleados en esta enfermedad. La invención también se refiere a composiciones para la cría de animales que comprenden EDTA y sus sales. El término "composición para la cría de animales" abarca tanto composiciones veterinarias como piensos y bebidas que pueden ser consumidos por los cerdos, tales como forrajes, piensos, nutrimentos, premezclas y aditivos para el agua potable.

De las enfermedades bacterianas de cerdos la disentería porcina es la que causa los problemas más serios. La disentería porcina es una enfermedad epizootica de lechones y cerdos criados que implica diarrea mucosa-sangrante y necrosis furfurácea de la membrana mucosa de colon.

La disentería porcina pertenece a las enfermedades que frecuentemente se dan por todo el mundo. Debido a las pérdidas directas y a los altos costes de la terapia esta enfermedad causa considerables daños económicos. El patógeno causante de la enfermedad es *Brachyspira hyodysenteriae*, anteriormente también denominado *Treponema hyodysenterae* o *Serpulina hyodysenteriae*. La resistencia del patógeno es baja; muere en algunos minutos a temperaturas que superan los 60°C y tras el efecto de agentes de desinfección convencionales muere en unos días tras secado. Sin embargo, las bacterias permanecen viables en las heces mucosas-sangrantes en verano durante al menos una semana y en invierno incluso durante aproximadamente dos meses. En estiércol fino que se forma en grandes cantidades en las granjas porcinas el patógeno puede ser viable incluso durante algunos meses. Los cerdos son susceptibles al patógeno, además, el patógeno también se puede acumular en los intestinos de ratas, ratones y perros que viven en la granja infectada. El patógeno se excreta por ratas durante algunos días, por perros durante algunas semanas, y los ratones pueden excretar el patógeno incluso durante algunos meses.

La enfermedad generalmente se observa en cerdos mayores de 6-8 meses, debido a que los cerdos lactantes tienen normalmente inmunidad materna. La inmunidad desarrollada en cerdos mayores es escasa y parcial. Tras una reinfección masiva o como resultado de anomalías de cría la enfermedad puede volver a desarrollarse en uno y en el mismo ganado. A pesar de la relativa inmunidad adquirida, la mayoría de los cerdos una vez recuperados se quedan como portadores y excretores del patógeno incluso durante su esperanza de vida completa.

Los patógenos se unen a la superficie de las células endoteliales intestinales pero no entran en ellas. Las toxinas que se liberan de las bacterias dañan las células endoteliales de la membrana mucosa, como resultado de esto las células endoteliales mueren y se establece la inflamación. Esta inflamación induce a la excesiva producción de mucosa, se da sangrado, se excreta líquido en las cavidades intestinales, se establece una diarrea grave, el potencial de absorción de los intestinos es gravemente afectado, seguido de necrosis de la capa superficial de la membrana mucosa intestinal. Las lesiones se registren a lo largo del colon.

El periodo de latencia es de 10 a 14 días. El primer síntoma es una diarrea como agua acoplada con subfebrilidad y carencia de apetito. Después de algunos días también aparecen sangre y tiras de fibrina en las heces. Al mismo tiempo las heces son ya marrón chocolate. Los animales se debilitan, ni comen ni beben, y su peso corporal rápidamente se reduce. Muchos de los animales mueren; la proporción de fallecimiento puede ser tan alta como del 30%. Aunque la mayoría de los animales enfermos se recuperan, su desarrollo se retarda y continúan excretando el patógeno.

Además de los síntomas característicos, la necropsia normalmente muestra un estómago repleto y una membrana mucosa hiperémica hinchada cubierta con flemas. La membrana mucosa del colon está hinchada, roja brillante, particularmente en los bordes de los pliegues, y tiene una superficie como terciopelo. En una fase tardía aparece un depósito furfuráceo debido a la necrosis de la superficie de la membrana mucosa.

Ya se han usado numerosas sustancias veterinarias y composiciones para el tratamiento de la disentería porcina. Ejemplos de las mismas son diversas sulfonamidas, benceno-acetonitrilo, ácido benzoico, piridina, quinolina, pirimidina y derivados de guanidina, así como antibióticos ionóforos que han llegado a ser cada vez más frecuente en las últimas décadas. Hoy en día no se permite el uso de alguno de los agentes activos conocidos que demostraron ser eficaces, por ejemplo, carbadox y dimetridazol, debido a los largos periodos de estancia prescritos por los higiénicos alimenticios y/o debido a las desventajas para la salud humana detectadas mientras tanto. El patógeno desarrolla resistencia relativamente de manera rápida frente a algunos agentes activos, particularmente frente a derivados de guanidina y antibióticos. Como problema particular, los agentes activos conocidos frecuentemente se pueden usar solamente para el tratamiento de una enfermedad ya establecida pero no para la prevención, o si es el caso, su uso prolongado coloca una carga indebida sobre el organismo animal y algunas veces tiene efectos secundarios indeseados. La vacunación no demostró ser exitosa frente a la enfermedad.

Por lo tanto, existe una necesidad de una composición que cumpla simultáneamente los siguientes requerimientos:

- además de una terapia rápida y eficaz de la enfermedad también se puede usar para la prevención;
 - cuando se administra a animales de matanza no se requiere o solamente se requiere un corto periodo de estancia del higiénico alimenticio.
 - el patógeno no desarrolla resistencia frente a la composición;
- 5
- no aparece consideración de la salud humana en relación a su uso;
 - es completamente inocuo al organismo animal incluso tras una prolongada administración y no causa efectos secundarios indeseados o problemas de tolerancia.

10 A partir del documento WO 2004/080210 A [Documento D1] se ha conocido un pienso o aditivo alimenticio que comprende una fuente de metal de dieta, tal como zinc o cobre, como un complejo con un ligando, tal como EDTA para su uso en el tratamiento de disentería de marrano causada por *Serpulina hyodysenteriae*. Este documento subraya que el principio activo del aditivo es el propio metal dietético (por ejemplo, zinc o cobre); no se pronuncia sobre si EDTA o EDTA-Na₂ solo tiene algún efecto.

15 Base de datos WPI Week 200373 Thomson Scientific, Londres, UK; documento AN 2003-768704 XP002509001 y CN 1 434 007 A (Inst Oceanology Chinese Acad Sci) 6 de agosto de 2003 (06-08-2003) {Documento D2} [resumen] se refiere a una composición de cinco componentes en la que uno de los componentes es un conjugado EDTA-Na₂/ácido fúlvico. Esta composición se puede usar como nutriente del crecimiento vegetal y para curar la peste de pollo y la disentería de pollo. Este documento tampoco se pronuncia sobre si EDTA-Na₂ solo tiene algún efecto y si tal efecto, si lo hay, también aparece en cerdos infectados con *Brachyspira hyodysenteriae* (que no es un causante de la disentería de pollo).

20 Ahora los investigadores han encontrado, inesperadamente, que EDTA y las sales de EDTA aceptables con propósito de atención sanitaria animal cumplen completamente los criterios anteriores.

25 Los inventores también han encontrado que un nuevo reconocimiento de que EDTA y sus sales incrementan significativamente la actividad de los antibióticos (por ejemplo, de lincomicina, tiamulina) usados antes en el tratamiento de la disentería porcina, y tras un tratamiento combinado no desarrolla resistencia en el patógeno o se retrasa el desarrollo de cualquier resistencia.

30 EDTA y sus sales son compuestos químicos analíticos comúnmente conocidos, y también se ha informado de alguno de sus efectos médicos humanos. EDTA y sus sales de metal alcalino, cuando se añaden parenteralmente, se aplican frente a intoxicaciones crónicas por metal [Issekutz: *Gyógyszerrendelés* p. 480 (Medicina Könyvkiadó, Budapest, Hungría, 1978); *Am. J. Ind. Med.* 33 (1985)], y, debido a su efecto inhibidor de la proteína quinasa C, también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades cardíacas y de circulación, enfermedades del sistema nervioso central, procesos de inflamación, cáncer e infecciones víricas (Patente Húngara N° 204 195). Las sales de metal alcalino de EDTA, cuando se combinan con mentol y alcanfor, se pueden usar en el tratamiento tópico de dolores reumáticos (Patente Húngara N° 207 446). En veterinaria, las sales de metal alcalino de EDTA se usan en composiciones tópicas para el tratamiento de heridas para solubilizar el óxido de zinc, un agente de curación de herida bien conocido. EDTA también aparece en concentraciones bajas en, algunos productos farmacéuticos como aditivos estabilizadores, principales para proteger los componentes sensibles a metal. Sin embargo, los investigadores han encontrado que cualquier referencia a ese EDTA ejercerá cualquier efecto sobre *Brachyspira hyodysenteriae*, el causante de la disentería porcina y tendría cualquier influencia sobre las actividades de los antibióticos aplicables en el tratamiento de esta enfermedad.

40 En base a lo anterior, la invención se refiere al uso de EDTA y de sus sales aceptables con propósito de atención sanitaria animal para preparar un agente para la prevención y/o tratamiento de disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* y/o para incrementar las actividades de los antibióticos aplicables en el tratamiento de esta enfermedad.

45 Para este propósito EDTA y sus sales se administran a los animales internamente, sobre todo preferentemente por vía oral.

50 Además, la invención se refiere a una composición para la cría de animales, abarcando también composiciones veterinarias para la prevención y/o el tratamiento de disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*, que comprende ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo aceptable para la atención sanitaria animal, en combinación con componentes convencionales de tales composiciones, tales como vehículos, otros auxiliares y/o agentes complementarios de la actividad y opcionalmente con un antibiótico aplicable para el tratamiento de disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

55 El término "composición para la cría de animales" como se usa en la presente descripción y reivindicaciones abarca la total elección de composiciones veterinarias para la administración interna y piensos y bebidas que pueden ser consumidos por los cerdos. Por tanto, además de las formas de dosificación veterinarias clásicas para la administración interna (representantes de los cuales particularmente preferidos son las formas de dosificación

- oralmente administrables, tales como pastas, soluciones, comprimidos, etc.) las composiciones para la cría de animales también pueden ser forrajes medicados, piensos, nutrimentos, premezclas, aguas potables y aditivos de las aguas potables. Ya que EDTA y sus sales generalmente se usan en cría de animales en masa para prevenir la disentería porcina, o para la terapia de una enfermedad ya establecida, las formas particularmente preferidas de las composiciones para la cría de animales son forrajes, piensos, nutrimentos y premezclas complementados con EDTA o con una sal de EDTA y el agua potable que comprende una sal de EDTA soluble en agua.
- La concentración de EDTA o de una sal de EDTA en una composición para la cría de animales depende de numerosos factores, entre otros del propósito a conseguir (prevención o terapia), de la gravedad de la enfermedad ya establecida y del tipo de la composición para la cría de animales de interés.
- Comidas y forrajes para consumo directo pueden comprender normalmente 30 a 720 g, preferentemente 100 a 500 g, más preferentemente 250 a 350 g de EDTA o una cantidad equivalente de una sal de EDTA para 1 tonelada de comida o forraje. El contenido de agente activo de una comida o forraje a usar para la prevención normalmente es menor que el usado para el tratamiento de una enfermedad ya establecida.
- El contenido de agente activo de un alimento, que normalmente se suministra a los animales como complemento del forraje, puede ser 2 a 20 veces los valores anteriormente indicados. El agente activo de una premezcla se debería incrementar según su proporción de mezcla con el forraje o alimento; el contenido de agente activo de una premezcla puede ser, por ejemplo, 10 a 100 veces los valores anteriormente indicados.
- En composiciones veterinarias para la administración oral directa y en forrajes, piensos, nutrimentos y premezclas particularmente se prefiere usar una sal de EDTA con solubilidad en agua restringida o una sal de EDTA soluble en agua junto con un aditivo de reducción de solubilidad. Ejemplos de estas composiciones son aquellas que comprenden sales de sodio de EDTA junto con un ácido, principalmente junto con un ácido orgánico. La ventaja de estas composiciones sobre aquellas que comprenden solo agentes activos solubles en agua es que el componente de ácido orgánico fortalece la superficie de la membrana mucosa, haciéndola inapropiada para la colonización de las bacterias patógenas. Forrajes o suspensiones (composiciones poción ("drench")) que comprenden o bien sales de EDTA escasamente solubles en agua o un aditivo que reduce la solubilidad se excretan a un índice inferior del tracto intestinal de los animales, por tanto, ejercen sus efectos antibacterianos durante un periodo prolongado de tiempo. En otras palabras, tras mezclar una sal de EDTA con buena solubilidad en agua junto con agente aceptable con propósito sanitario de animal que forma un precipitado con EDTA en agua, se puede incrementar y prolongar la actividad de la composición. El ácido gálico y el ácido tánico son representantes particularmente adecuados de estos aditivos. Para este propósito, por ejemplo, se pueden incorporar extractos vegetales que comprenden ácido tánico (tal como un extracto de castaña comercializado bajo el nombre de Farmatan®) y preparaciones sintéticas.
- Las composiciones oralmente administrables para la cría de animales también pueden ser aditivos de agua potable, que también pueden comprender, además del agente activo, opcionalmente uno o más diluyentes, agentes auxiliares y/o agentes complementarios de la actividad aceptables con propósito sanitario de animal. Obviamente, estas composiciones pueden comprender solamente un agente activo que se puede disolver en el agua potable en la concentración final a conseguir (para la prevención o el tratamiento de disentería porcina esto puede ser, por ejemplo, 10 a 350 g de EDTA o una cantidad equivalente de una sal de EDTA calculada para 1.000 litros de agua). Para incrementar la exactitud de la administración de agente activo se prefiere usar el agente activo en un aditivo de agua potable como mezcla con un diluyente aceptable con propósito de atención sanitaria animal.
- El término "agente(s) complementario(s) de la actividad" que se usa(n) junto con EDTA o con una sal de EDTA se refiere a sustancias que ya se han usado en la cría de animales para conseguir diversos resultados beneficiosos pero que demuestran ser ineficaces o de baja eficacia en el tratamiento de enfermedades intestinales bacterianas de cerdos, con la excepción de los antibióticos anteriormente mencionados. De estos agentes complementarios de la actividad son particularmente preferidos los utilizados antes como saborizantes, como agentes para incrementar la utilización de forraje, como inmuoestimulantes y/o agentes para la protección del tracto intestinal. Estos agentes adicionalmente podrían tener algún efecto antibacteriano. Representantes particularmente preferidos de agentes complementarios de la actividad son las siguientes sustancias:
- Aceites esenciales (etéreo): Debido a sus efectos saborizantes incrementan tanto el consumo de forraje como la secreción de líquido digestivo. También ejercen un efecto bacteriostático positivo (es decir, propagación-inhibición) frente a bacterias anaeróbicas, pero muestran apenas efecto frente a los causantes bacterianos de enfermedades intestinales porcinas. Se pueden usar sin ninguna restricción con propósitos forrajeros y se pueden mezclar con composiciones veterinarias orales, forrajes para el consumo directo y, dependiendo de su solubilidad en agua, con agua potable.
 - Ácido tánico: Fortalece la membrana mucosa intestinal, produce un depósito protector sobre ella, restringiendo de ese modo la absorción de sustancias perjudiciales. Cuando ya se ha establecido la diarrea, sus efectos ejercidos sobre la membrana mucosa dan como resultado una reducción de la flema excretada en las cavidades intestinales. Debido a sus ligeros efectos bacterianos tiene una influencia favorable sobre la composición de la flora intestinal. Se puede usar sin ninguna restricción con propósitos forrajeros. Ya que el ácido tánico forma un

precipitado con EDTA y con sus sales solubles en agua, solamente se puede añadir a composiciones sólidas o a suspensiones pero no a agua potable.

- 5 - Enzima lisozima (muramidasa): Es una enzima bacteriolítica producida tanto en organismo humano como en animal que incrementa la resistencia de organismo vivo, estimula el sistema inmune y también ejerce descomposición de flema, incremento de recuperación de tejido, efectos hemostáticos e inhibidores del crecimiento de virus y tumor. Es un componente habitual de varias composiciones veterinarias. Se puede usar con propósitos forrajeros sin ninguna restricción y también se pueden mezclar con agua potable.

10 Los agentes activos se pueden introducir en composiciones para la cría de animales por cualquiera de las técnicas convencionales. Ya que el contenido de agente activo requerido de forrajes y nutrimentos para el consumo directo es del orden de ppm (mg/kg), se prefiere preparar primero una premezcla de alto contenido de agente activo, la cual, a continuación, se diluye para obtener el forraje o nutrimento final. Según un método alternativo se espolvorea una solución acuosa que comprende el agente activo en una concentración apropiada sobre el forraje granular o fibroso.

15 Tal como ya se ha mencionado, EDTA y sus sales como se definieron anteriormente también incrementan la actividad de los antibióticos aplicables para el tratamiento de la disentería porcina. Por lo tanto, además de la prevención o tratamiento de la disentería porcina, la administración de una composición para la cría de animales que contiene EDTA o una sal de EDTA también es muy útil cuando en paralelo los cerdos también reciben un tratamiento antibiótico dirigido.

20 Tras la administración paralela de EDTA o de una sal de EDTA como se definió anteriormente se puede reducir la dosis de antibiótico requerida en el tratamiento de la enfermedad y/o se puede acortar el periodo de tratamiento con antibiótico.

La cantidad requerida de antibiótico también se puede introducir en la composición para la cría de animales que comprende EDTA o una sal de EDTA, pero el antibiótico también se puede administrar al animal como una composición separada. En este caso EDTA y el antibiótico también se pueden administrar de diferentes maneras; por ejemplo, EDTA se puede administrar oralmente y el antibiótico se puede administrar parenteralmente.

25 Cuando el tratamiento con antibiótico de cerdos se combina con la administración de EDTA o una sal de EDTA, la dosis requerida del antibiótico puede ser del 25 al 100% de la de otra manera requerida (cuando se administra la cantidad total de la dosis de antibiótico de otra manera requerida, se puede acortar la duración del tratamiento). La concentración requerida de un antibiótico en una composición que comprende tanto antibiótico como EDTA o una sal de EDTA se puede calcular sobre esta base.

30 En los siguientes Ejemplos se ilustran detalles adicionales de la invención.

Ejemplo 1

Premezcla para mezclar con un forraje de cerdo

Composición de la premezcla:

Harina de trigo BFF 55 (grado "strudel")	61,6 kg
Farmatan al 70 % (composición que comprende ácido tánico vendido por Dakovit Kft. Győr, Hungría)	10 kg
Aceite de tomillo	1,4 kg
Emulson (agente emulsionante vendido por WMD Kft, Budapest, Hungría)	2,2 kg
Aceite de orégano	0,8 kg
Sal de EDTA Na ₂	24 kg

35 La harina de trigo BFF 55, el Farmatan al 70 % y la sal de EDTA Na₂ se pesaron en el orden dado en un mezclador TUK de 400 litros/200 kg y los componentes se homogeneizaron por agitación durante 2 minutos. Los aceites esenciales se mezclaron por separado con el Emulson, la mezcla líquida se añadió a través de un embudo a la mezcla en polvo obtenida en la etapa previa, y la masa se homogeneizó por agitación durante 2 minutos.

Ejemplo 2

Forraje de cerdo para consumo directo

40 2 kg de una premezcla con la composición como se da en el Ejemplo 1 se homogeneizó con 18 kg de un forraje de tamaño de grano similar, y esta mezcla de 20 kg se mezcló con 1.980 kg de un forraje. Se prepararon forrajes de las siguientes composiciones:

ES 2 591 041 T3

Componente	Cantidad %	
	Para lechones	Para puercos
Maíz	43,61	47,73
Proteína de arroz	2,10	
Polvo de grasa al 40 %	2,60	2,60
Salvado	5,00	4,30
Cebada	15,00	15,00
Trigo	8,60	5,00
Soja	16-60	17,10
Girasol de terreno	3,00	5,00
Lima de grado de forraje	1,20	1,27
Fosfato de monocalcio	0,82	0,80
Sal de grado de forraje	0,40	0,40
Lisina	0,27	0,27
Premezcla para lechón/puerco*	0,50	0,40
Ultracido**	0,20	0,20
Premezcla según Ejemplo 1	0,10	0,10

* Producto de Fiorács Kft (Ács; Hungría)

** Un producto que contiene ácido fosfórico de Syngenta Ltd.

5 Ejemplo 3

Premezcla para mezclar con agua potable de cerdos

Composición de la premezcla:

Dextrosa	75,0 kg
Lisozima HCl	10,0 kg
Aceite de tomillo	0,7 kg
Emulson	2,0 kg
Aceite de orégano	0,3 kg
Sal de EDTA Na ₂	12,0 kg

10 La dextrosa, la lisozima HCl y la sal de EDTA Na₂ se pesaron en el orden dado en un mezclador TUK de 400 litros/200 kg y los componentes se homogeneizaron por agitación durante 2 minutos. Los aceites esenciales se mezclaron por separado con el Emulson, la mezcla líquida se añadió a través de un embudo a la mezcla en polvo obtenida en la etapa previa, y la masa se homogeneizó por agitación durante 2 minutos.

Ejemplo 4

Suspensión para la administración oral (poción ("drench"))

Una suspensión de la siguiente composición se preparó mezclando los componentes individuales:

ES 2 591 041 T3

Sal de EDTA Na ₂	25,00 kg
Mentol	0,01 kg
Mucílago hidroxietilcelulosa	74,00 kg
Emulson	1,00 kg

Ejemplo 5

Ensayo de composiciones que comprenden EDTA sobre cerdos que padecen de diarrea sangrante (*Brachyspira infection*)

- 5 Ejemplo 5.1: En una granja porcina infectada con el patógeno, se formaron 3 grupos de ensayo de 20 animales cada uno y un grupo control de 20 animales a partir de lechones de 90 días de edad. El forraje de los animales que pertenecían a los grupos de ensayo se complementó a lo largo del periodo de ensayo (el cual duró hasta la matanza) con 240 ppm de sal de EDTA Na₂ utilizando la premezcla que se describe en el Ejemplo 1. No apareció diarrea sangrante en los animales pertenecientes a los grupos de ensayo. A diferencia de los otros animales de la granja, no se requirió tratamiento con antibiótico de los animales de los grupos de ensayo.
- 10 Ejemplo 5.2: Los cerdos que padecían diarrea sanguínea, gestionados en la granja según el Ejemplo 5.1, se trataron con EDTA Na₂ de tal manera que se disolvieron 200 ppm de EDTA Na₂ en el agua potable de los animales. La diarrea sangrante cesó en el tercer día y no se volvió a dar hasta que la presencia de 200 ppm de EDTA Na₂ se mantuvo en el agua potable. En el grupo control donde, al día siguiente del cese de la diarrea, los animales volvieron a beber de agua pura la diarrea sangrante reapareció después de 4 días.
- 15 Ejemplo 5.3: En una granja porcina infectada con el patógeno se alimentó con un alimento que comprendía 110 ppm de lincomicina al ganado que padecía de diarrea sangrante. Una parte del ganado mostró resistencia frente al antibiótico. El ganado se separó proporcionalmente, y en el grupo de ensayo se incorporaron 240 ppm de sal de EDTA Na₂ al alimento, utilizando la premezcla según el Ejemplo 1. En este grupo la diarrea sangrante cesó completamente el tercer día. Cuando se continuó la alimentación con un forraje que comprendía sal de EDTA Na₂
- 20 después no se dio diarrea sangrante en estos animales. En el grupo control la diarrea sangrante aún persistió, y cesó solamente cuando el tratamiento con lincomicina se había completado con otro tratamiento con antibiótico eficaz.
- Ejemplo 5.4: En una parte de los animales resistentes a lincomicina que pertenecían al ganado según el Ejemplo 5.3 no se realizó tratamiento con otro antibiótico, pero se mantuvo la terapia con lincomicina y simultáneamente se dio a los animales agua potable que comprendía 60 ppm de EDTA Na₂. La diarrea cesó completamente en algunos días y no se volvió a dar después de terminar el tratamiento con lincomicina hasta que se continuó la administración de EDTA Na₂ en el agua potable. Tampoco se pudo detectar bacterias patógenas en las heces.
- 25 Ejemplo 5.5: En una granja porcina con diarrea sangrante que se daba frecuentemente se formaron tres grupos al azar de lechones destetados para cambiar a nutriente sólido. En el primer grupo (grupo de ensayo) los animales se alimentaron continuamente con un alimento que comprendía 240 ppm de EDTA Na₂, 22 ppm de aceites esenciales (1:1 mezcla de aceite de orégano y aceite de tomillo) y 100 ppm de ácido tánico. En el segundo grupo (grupo control 1) los animales se alimentaron continuamente con un alimento que comprendía aceites esenciales y ácido tánico en las cantidades anteriores pero libre de EDTA Na₂. En el tercer grupo (grupo control 2) se añadieron no EDTA Na₂, aceites esenciales o ácido tánico al alimento de los animales.
- 30 Después de un cierto periodo de tiempo aparecieron heces suaves y, a continuación, diarrea sangrante en los animales del grupo control 2 (alimentado con un alimento sin complemento). En las heces se detectaron bacterias de tipo *Brachyspira*. En los animales del grupo control 1 (alimentado con un alimento complementado con aceites esenciales y ácido tánico) aparecieron heces suaves y diarrea sangrante con un retraso. A diferencia de eso, en los animales que pertenecían al grupo de ensayo (alimentado con un alimento que también comprendía EDTA Na₂) no se pudo observar síntoma biológico anormal hasta que consumieron el alimento así complementado.
- 35
- 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo aceptable con propósito de atención sanitaria animal para preparar un agente para la prevención y/o el tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.
2. El uso de ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo según la reivindicación 1 aceptable con propósito de atención sanitaria animal para preparar en combinación con antibióticos un agente para el tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.
- 10 3. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo aceptable para la atención sanitaria animal para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.
4. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 3 en una composición veterinaria.
5. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 3 en un forraje, un pienso, un alimento, una premezcla o una suspensión.
- 15 6. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en un forraje para consumo directo que comprende para 1 tonelada de forraje 30 a 720 g de ácido etilendiamino tetraacético o una cantidad equivalente de sal de ácido etilendiamino tetraacético.
- 20 7. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 6 en una composición que comprende para 1 tonelada de forraje 100 a 500 g de ácido etilendiamino tetraacético o una cantidad equivalente de sal de ácido etilendiamino tetraacético.
8. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 6 en una composición que comprende para 1 tonelada de forraje 150 a 350 g de ácido etilendiamino tetraacético o una cantidad equivalente de sal de ácido etilendiamino tetraacético.
- 25 9. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 7 u 8, en donde la composición también comprende un agente complementario de la actividad seleccionado entre un saborizante, un agente para incrementar la utilización de forraje, un agente inmunoestimulante y/o un agente para la protección del tracto intestinal.
- 30 10. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 9, en donde el agente complementario de la actividad es un aceite esencial aceptable para la atención sanitaria animal, ácido tánico y/o enzima lisozima.
11. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 y 6, en combinación con un antibiótico aplicable para el tratamiento de enfermedades intestinales bacterianas en cerdos.
- 35 12. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 11, en donde el antibiótico es lincomicina o tiamulina.
13. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 3 en agua potable o un aditivo de agua potable.
- 40 14. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 13, en donde el agua potable o el aditivo de agua potable comprende un agente complementario de la actividad seleccionado entre un saborizante, un agente para incrementar la utilización de forraje, un inmunoestimulante y/o un agente para la protección del tracto intestinal.
- 45 15. Ácido etilendiamino tetraacético o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 13 o 14 en agua potable a una concentración en el intervalo de 10 a 350 gramos de ácido etilendiamino tetraacético, o una cantidad equivalente de una sal de ácido etilendiamino tetraacético, por 1.000 litros de agua potable.