

Shotcox[®]

REG. S.A.G.A.R.P.A. Q-0042-342



Un Tiro Seguro

Virbac
SALUD ANIMAL

INDICE

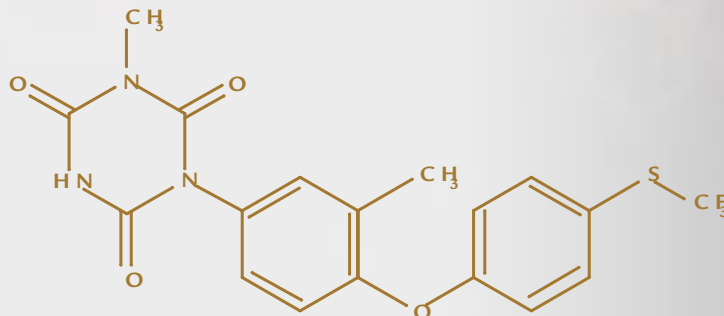
DESCRIPCIÓN	3
TOLTRAZURIL	3
TOXICOLOGÍA	3
Toxicidad Aguda	
Toxicidad en Humanos	
Inmunotoxicidad	
FARMACODINAMIA	4
Mecanismo de acción	
Ciclo biológico de la coccidia	
FARMACOCINÉTICA	4
Absorción y Distribución	
Metabolismo	
Excreción	
EFFECTIVIDAD	5
ADMINISTRACIÓN Y DOSIS	5
PRESENTACIÓN	6
BIBLIOGRAFÍA	7

DESCRIPCIÓN

Shotcox es una solución oral a base de Toltrazuril para control de la coccidiosis aviar. Es altamente efectivo para tratamiento de *E. acervulina*, *E. máxima*, *E. tenella* y *E. necatrix*, entre otras (Referencia 8). Shotcox es un anticoccidiano para aves, para uso en el agua de bebida, formulado a base de toltrazuril al 2.5%.

TOLTRAZURIL

Es un anticoccidiano en polvo cristalino blanco o casi blanco; Insoluble en agua, ligeramente soluble en metanol.



TOXICOLOGÍA

TOXICIDAD AGUDA

La toxicidad aguda de toltrazuril es baja: DL50 cerca de 2000 mg/kg en ratas y mayor de 5000 mg/kg en ratones (Referencia 1)

La evaluación de la toxicidad de toltrazuril sulfona mostró que éste metabolito es menos tóxico que el compuesto original. (Referencia 1)

Las enzimas de los coccidios son 500 veces más sensibles a la inhibición producida por el toltrazuril que las enzimas de los vertebrados, por lo cual este fármaco resulta ser poco tóxico en animales domésticos. La DL50 determinada en ratas es de 1600-500mg/kg. Posee ventaja sobre otros fármacos clásicos de que su actividad se ejerce sobre diferentes fases del desarrollo de la coccidia. Estas incluyen fases tanto asexuales como sexuales (trofozoito, esquizonte temprano, esquizonte tardío, microgametos, esporulación del oquiste), lo cual hace de esta molécula una herramienta eficaz para el tratamiento de brotes de coccidiosis, con excelente actividad después de una única aplicación. (Referencia 4)

TOXICIDAD EN HUMANOS

Se ha calculado un ADI toxicológico de 0.002 mg/kg/día, correspondiente a 120 µg por persona de 60 kg (Comité for Veterinary Medicinal Products), calculado mediante la aplicación de un factor de seguridad de 500. (Referencia 1)

INMUNOTOXICIDAD

Este fármaco no interfiere en el desarrollo de inmunidad por parte del animal afectado. (Referencia 4) Primeramente, el toltrazuril actúa contra todos los estadios de parásitos intracelulares después de 1 a 168 hrs. post-infección: esquizoontes intracelulares de generaciones I, II, III y también contra gametos intracelulares. Estos estadios dañados permanecen en la célula actuando como antígenos, los cuales pueden ser reconocidos por el sistema inmune. Segundo, el suero inmune durante el tratamiento muestra un alto título de anticuerpos, de 1:100 y 1:250 en IFAT después del desafío.

El toltrazuril no interfiere en este proceso de reconocimiento de proteína parasitaria a través del sistema inmune durante la infección. Tercero, existe una tendencia a una respuesta mayor de IgG después del tratamiento con toltrazuril. Y cuarto, existen títulos de anticuerpos mayores en IFAT, inmunoblot y ELISA correlacionados con una mayor reducción en la excreción de oocistos, conteo de lesiones e incremento en las ganancias de peso con los animales tratados con toltrazuril. (Referencia 6)

FARMACODINAMIA

MECANISMO DE ACCIÓN

El toltrazuril induce cambios en las estructuras finas de los diferentes estadios de las coccidias, debido a la inflamación del retículo endoplasmático y del aparato del Golgi.

El mecanismo de acción bioquímico se basa en la obstrucción de la formación de las paredes de los macrogametos de *Eimeria*. (Referencia 1)

Es activo contra los estados sexuales y asexuales de la coccidia mediante la inhibición de la división nuclear de los esquizoontes y microgametos, así como de los cuerpos de formación de pared de los microgametos. (Referencia 3)

Su mecanismo de acción se cree que podría estar mediado por la inhibición del transporte de electrones y de la síntesis de pirimidinas en el parásito. El complejo clorofílico D1 presente en los apicoplastos de los coccidios (orgánulo inexistente en las células de los mamíferos) sería un posible receptor de los derivados triazínicos, como el toltrazuril. Los apicoplastos son orgánulos vestigiales, no fotosintéticos encontrados en parásitos de tipo Apicomplexa. El citado complejo se ha encontrado en *Sarcocystis muris*, *Sarcocystis neurona*, haciendo de éstos agentes infecciosos el blanco de los derivados triazínicos. (Referencia 4)

Se redujo la actividad de algunas enzimas de la cadena respiratoria, tal como la succinato-citocromo C reductasa, NADH oxidasa y succinato oxidasa de hígado de riñón, en presencia de toltrazuril.

Enzimas de vertebrados involucradas en la síntesis de pirimidina, por ejemplo de la dihidrofolata reductasa de hígado de riñón, también se efectuaron por el toltrazuril; sin embargo, este efecto estuvo 500 veces más débil que el mostrado para la pirimetamina. El toltrazuril también mostró un efecto inhibitorio sobre la dihidroorotato-citocromo C reductasa de hígado de ratón. Estos resultados sugieren que el toltrazuril afecta, de forma primaria, a la cadena respiratoria, y de forma secundaria, a dos enzimas involucradas en la síntesis de pirimidina. (Referencia 5)

CICLO BIOLÓGICO DE LA COCCIDIA



FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN

La hidrosolubilidad de la molécula permite su administración en el agua de bebida, dándose a razón de 1 ml de la presentación comercial (2.5%) por litro de agua durante 2 días. Tras su administración, el fármaco se absorbe, se distribuye y se fija en los tejidos de los animales tratados. En consecuencia, se detectan concentraciones residuales del fármaco varios días después de su administración. (Referencia 4)

El toltrazuril presenta buena absorción oral, detectándose las mayores concentraciones del fármaco en riñón e hígado. (Referencia 4)

METABOLISMO

Las principales rutas de biotransformación del toltrazuril es mediante la sulfoxidación gradual y la hidroxilación del grupo metil en grupo fenileno. (Referencia 1)

El toltrazuril es metabolizado mediante sulfoxidación gradual, prediciendo sulfóxido y derivados de sulfona, y en menor grado mediante hidroxilación. El metabolismo de toltrazuril puede ser considerado similar en forma cualitativa en pollos / pavos, ratas y cerdos. (Referencia 2)

En el hígado se metaboliza principalmente a toltrazurilo sulfóxido y toltrazurilo sulfona (ponazurilo). Al menos este último metabolito conserva actividad farmacológica. (Referencia 4)

EXCRECIÓN

El toltrazuril se excreta hasta en un 96% por vía fecal, y entre un 2-6% por vía urinaria. (Referencia 1)

EFECTIVIDAD

Shotcox es un coccidicida eficaz para control de un brote de coccidiosis clínica, además de recuperar el ritmo de alcance en los parámetros productivos de la parvada; tal como se demostró en el grupo control positivo versus control negativo, en la prueba experimental CENAPA/VIRBAC 2005.

Por otra parte, se demostró una reducción importante en el índice de lesión intestinal, para *E. acervulina*, *E. máxima* y *E. tenella*. (Referencia 8)

Así mismo, la valoración de ooquistes fue menor, en forma favorable una vez aplicado el shotcox y en lo sucesivo. (Referencia 8)



(Referencia 9)



(Referencia 9)



(Referencia 9)

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

El toltrazuril administrado para el tratamiento de la coccidiosis en aves se utiliza esta dosificación durante 2 días. Se recomienda una dosis de 7 mg/kg durante dos días, administrado en el agua de bebida.

(Referencia 4)

De los 9 metabolitos aislados de las heces de los pollos, los tres principales que se identificaron fueron: toltrazuril, sulfuro de toltrazuril y toltrazuril-sulfona, representando el 33.1%, 15% y 16.4% de la radioactividad fecal medida a las 24 horas después de finalizar el tratamiento.

El principal componente encontrado en plasma a los 3 días fue el toltrazuril, (99% de la radioactividad plasmática, inmediatamente



después de la administración oral), declinado a 48.6% y 10.75% a los 3 y 14 días post dosificación.
(Referencia 2)

La biodisponibilidad oral del toltrazuril, de toltrazuril sulfona y del sulfóxido de toltrazuril fue de 69%, 62.5% y 66.4% respectivamente. Después de la administración oral, las vidas medias promedio en suero fueron de 3 días, 16.9 días y 2.8 días para toltrazuril, toltrazuril sulfona y para el sulfóxido de toltrazuril, respectivamente. (Referencia2)

El toltrazuril no es mutagénico. El toltrazuril no interfiere en el desarrollo de inmunidad por parte del animal afectado.

TIEMPO DE RETIRO

SUSTANCIA ACTIVA FARMACOLÓGICAMENTE	MARCADOR RESIDUAL	MRLs	TEJIDO BLANCO
Toltrazuril	Toltrazuril Sulfona	100 µg/kg	Músculo
		200 µg/kg	Piel y Grasa
		600 µg/kg	Hígado
		400 µg/kg	Riñón

PARA CARNE
5 Días
(Referencia 7)

PARA HUEVO
5 Días
(Referencia 7)

PRESENTACIÓN



BIBLIOGRAFÍA

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; Veterinary Medicines Evaluation Unit. EMEA/MRL/314/97-FINAL. April, 1998. Toltrazurul, Summary Report 1.
2. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; Veterinary Medicines Evaluation Unit. EMEA/MRL/314/97-FINAL. June, 1999. Toltrazuril Extensión to ppigs, Summary Report 2.
3. ADAMS, R “Veterinary Pharmacology and Therapeutics”. Iowa State Press. USA. 2001.
4. BOTANA, L.M., et al. “Farmacología y Terapéutica Veterinaria”. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. España, 2002.
5. HARDER, A., HABERKORN, A., “Possible mode of action of toltrazuril: studies on two Eimeria species and mammalian and Ascaris suum enzymes”. Parasitol Res. 76 (1): 8-12, 1989.
6. GREIF, G., “Immunity to coccidiosis after treatment with toltrazuril”. Parasitol Res., Oct: 86 (10): 787-90. 2000.
7. “Coccidiosis aviar: problema de todos los días”. Ilender Corporation of America: Notas científicas. No. 2, 2002.
8. Evaluación del producto VB 175.01 como coccidicida en pollo de engorda mediante prueba de piso. Estudio no publicado. CENAPA, Morelos, México, 2005.
9. Donal P. Conway, Ph. D. and M. Elizabeth McKenzie, Ph. D. “Poultry Coccidiosis” Diagnostic and Testing Procedures. Second Edition

VIRBAC MÉXICO, S.A. DE C.V.
Lote 30, Manzana 1 Parque Industrial
Guadalajara C.P. 45690 El Salto, Jalisco.
Marca la línea virbac 01 800 024 75 75
Tel. (33) 50 00 25 50.
e-mail: clientes@virbac.com.mx
www.virbac.com.mx

Virbac
SALUD ANIMAL