

193807 -6 JUN



=====  
PATENTE DE INVENCION  
=====

I.C.I. Case 9792  
=====

193807

=====  
MALA REPRODUCCION  
POR EFECTO DEL ORIGINAL  
=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento de obtención de nuevos preparados medicinales  
"para veterinaria".

=====

SOLICITANTES:

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,  
domiciliados en Imperial Chemical House,  
Millbank, Londres, Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a preparados medicinales para veterinaria y se relaciona, más particularmente, con anestésicos para esta especialidad.

- En la memoria de la patente británica nº 590.927
5. se describen y reivindican preparados adecuados para emplearse como hipnóticos y anestésicos generales en veterinaria, constituidos por dispersiones acuosas cuya fase dispersa comprende 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol en forma de pequeñas partículas que, en su dimensión lineal mayor, no exceden de 150 micras.
10. Se ha comprobado que estos preparados se perfec-

- 2 - 193807

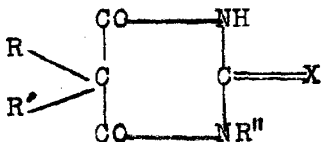
26 JUL.



cionan y amplían su campo de aplicación como anestésicos para veterinaria, si en lugar del 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol, se incorpora a las mismas un derivado de ácido barbitúrico.

15. De acuerdo con este invento, se obtienen preparados aplicables como anestésicos en veterinaria, que son dispersiones acuosas que comprenden 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol y, por cada 100 partes en peso del 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol citado, entre 5 y 75 partes en peso de uno o más derivados de ácido barbitúrico, de la fórmula:

20.



en la que R y R' pueden ser radicales hidrocarbureados, R'' puede ser hidrógeno o un radical hidrocarbureado, y X puede ser oxígeno o azufre en forma de su ácido libre.

25. Así, como derivados de ácido barbitúrico que pueden emplearse, figuran por ejemplo: el ácido 5-ciclohexen-2-il-5-alil-2-tiobarbitúrico, el ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico; el ácido N-metil-5-ciclohexen-2-il-5-metilbarbitúrico, o el ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico.

30. De estos se prefiere emplear el 5-ciclohexen-2-il-5-alil-2-tiobarbitúrico. Al usar esta substancia, se comprueba que la mejor proporción de derivado del ácido barbitúrico es entre 20 y 40 partes en peso de derivado de ácido barbitúrico por cada 100 partes en peso de 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol.

35. Los preparados de este invento pueden obtenerse bien mezclando primero entre sí el derivado de ácido barbitúrico y el 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol, o bien introduciendo

1938076



- 3 -

cada uno de ellos separadamente en la fase acuosa continua;

- Los preparados de este invento se administran a los animales por vía intravenosa. Acusan notables ventajas en el ganado caballar con respecto a los descritos en la Patente Inglesa nº 590.927, dado que en el animal se realiza una depresión mejor y más completa de la cabeza y del cuello, se aprecia una relajación muscular mejor, y se observa una menor aceleración en la respiración. Además, la dosis de 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol necesaria para producir la anestesia, es menor, de modo que la cantidad administrada, en relación con la dosis tóxica, es menor, que cuando el 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol se emplea solo, con la consiguiente mayor seguridad para el animal anestesiado.

- Estas ventajas se obtienen sin ninguno de los inconvenientes inherentes al empleo de derivados de ácido barbitúrico únicamente, y tal como la prolongación del periodo de restablecimiento con larga falta de coordinación muscular. El restablecimiento, cuando se administra la dosis preferida, es tan rápido y completo, como en el caso de usarse el 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol solo, o muy similar.

- Además, los preparados de este invento pueden aplicarse sin temor y sin perturbación, para inyectarlos en una variedad de animales mucho mayor que la susceptible de tratarse con los preparados de la patente inglesa nº 590.927. Los preparados de este invento pueden usarse, por ejemplo, para la anestesia de asnos, mulos, cameros, ovejas, cabras, cerdos y camellos, con todo éxito.

- La dosis preferida cuando el barbiturato es el ácido 5-ciclohexen-2-il-5-alil-2-tiobarbitúrico, llega a ser de 20 a 40 miligramos de 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol por kilogramo

193807-6



- 4 -

- del peso del animal, y la velocidad preferida de administración es de 0,25 miligramos de 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol por kilo de peso del animal, por segundo. Esta dosis, administrada a tal velocidad, es suficiente para mantener el animal anestesiado durante 15 a 20 minutos, pudiendo lograrse otros 15 a 20 minutos, pudiendo lograrse otros 15 a 20 minutos de anestesia, por la repetición de la dosis. A condición de no prolongar la anestesia por encima de unos 30 a 40 minutos en los caballos y de 60 a 70 minutos en el ganado, no existe casi falta de coordinación muscular al restablecerse, como ocurre de modo acusado cuando se usan solo los relativamente costosos derivados del ácido barbitúrico.
- 70.
- 75.
80. Al preparar los compuestos de este invento, el 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol y el derivado de ácido barbitúrico, bien separadamente, o bien en forma de una solución de uno en otro, se dispersan en agua por agitación, preferentemente en presencia de agentes dispersantes, y otros materiales añadidos, para obtener una dispersión estable de una naturaleza adecuada para inyectarla a los animales por vía intravenosa. Una dispersión preferida contiene un agente dispersante que puede ser cualquier agente de dispersión que no sea tóxico para los animales. Se ha comprobado que los agentes de dispersión siguientes son muy adecuados: dinaftilmetano-disulfonato sódico (ver el Ejemplo 1 de la solicitud de Patente Inglesa nº 7137/13); cetil-sulfato sódico; sal sódica de ácido oléico altamente sulfonado; un ricinoleato poli-glicerílico preparado como se describe en el Ejemplo 2 de la Patente alemana nº 575.911; un producto de condensación de fenol iso-octílico con 7,5 proporciones moleculares de
- 85.
- 90.
- 95.



- óxido de etileno (ver Patente Inglesa nº 470.181); bromuro de cetilmetilamonio; y bromuro de dodecilpiridinio. La dispersión contiene también, adrede, un agente de floculación que puede ser, por ejemplo, cloruro sódico, sulfato magnésico, la sal sódica de un éter carboxi-metil celulósico, o éter celulósico metil-étilico. Debe contener también agente de conservación, por ejemplo clorocresol, y para evitar que la sangre forme coágulos en la aguja hipodérmica, un anticoagulante sanguíneo, convenientemente citrato sódico.

Se ha comprobado que la dispersión siguientes es muy conveniente para emplearla en la anestesia de animales.

Las partes son en peso.

- |      |                |   |
|------|----------------|---|
| 110. | 10 partes de   | 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol                    |
|      | 3 " "          | ácido 5-ciclohexen-2-il-5-alil-2-tiobarbitúrico |
|      | 1 " "          | citrato sódico                                  |
|      | 0,125 parte de | dinaftil disulfonato sódico                     |
|      | 0,5 " "        | éter carboxi metil-celulósico sódico            |
| 115. | 0,1 " "        | clorocresol                                     |
|      |                | en 89 partes de agua                            |

Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los compuestos y dispersiones de este invento. Las partes, son en peso.

120. EJEMPLO 1.-

- Se calientan de 85 a 90° C. 10 partes de 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol en las que se agitan 3 partes de ácido 5-ciclohexen-2-il-5-alil-2-tiobarbitúrico. La mezcla disuelta se añade luego a un exceso de agua fría que se agita rápidamente, para que se forme una suspensión de partículas sólidas. El sólido se separa por filtración y se prepara una dispersión moliéndolo hasta un tamaño medio de partículas no superior a 30 micras; en una solución de 0,125 parte de dinaftilmetano disulfonato sódico en 35 partes de agua. A esta dispersión se le añade

193807-6



- 6 -

130. una solución de 1 parte de citrato sódico, 0,5 parte de éter carboximetil-celulósico sódico, y 0,1 parte de clorocresol en 54 partes de agua. La dispersión es fluida y no se aglutina; puede usarse inmediatamente para anestesiar, por ejemplo caballos, asnos, mulos, ganado menor, corderos, cabras, cerdos o camellos.
- 135.

EJEMPLO 2.

- Se prepara una dispersión, como se describe en el ejemplo 1, pero usando, en lugar del dinaftilmetano tiosulfonato sódico, 0,125 parte de un producto de condensación de alcohol cetílico comercial con 30 proporciones moleculares de óxido de etileno. La dispersión es análoga a la del Ejemplo 1.
- 140.

EJEMPLO 3.

- Se prepara una dispersión moliendo 10 partes de 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol, 3 partes de ácido 5-ciclohexen-2-il-5-alil-2-tiobarbitúrico, 0,125 parte de dinaftilmetano disulfonato sódico y 35 partes de agua, hasta que el tamaño medio de las partículas sólidas no excede de 30 micras. A esta dispersión se le añade una solución de 1 parte de citrato sódico, 0,5 parte de éter carboximetil-celulósico sódico y 0,1 parte de clorocresol, en 54 partes de agua. La dispersión es fluida y no se aglutina, pudiendo usarse inmediatamente para la anestesia de caballos, asnos, mulos, ganado pequeño, ovejas, cabras, cerdos y camellos, por ejemplo.
- 145.
- 150.

155. EJEMPLO 4.

- Se prepara una dispersión como se describe en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de las 3 partes de ácido 5-ciclohexen-2-il-5-alil-2-tiobarbitúrico, se emplean 2 partes de ácido 5:5-diethylbarbitúrico. La dispersión es fluida y no se aglutina; puede usarse inmediatamente para anestesiar
- 160.

193807<sup>-6</sup> JUL 13



caballos, por ejemplo.

EJEMPLO 5.

Se prepara una dispersión, como se describe en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de las 3 partes de ácido 5-ciclohexen-2-il-5-alil-2-tiobarbitúrico, se usan 2 partes de ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico, la dispersión es fluida, no se aglutina y puede usarse inmediatamente para anestesiar, por ejemplo, caballos.

N O T A

170. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el

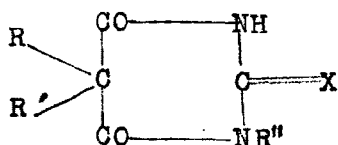
175. invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra con fecha 15 de julio de 1949, nº 18.707, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de nuevos preparados medicinales para veterinaria"; caracterizándose por lo siguiente:

180. 1º.- Procedimiento de obtención de nuevos preparados medicinales para veterinaria, caracterizado por ser éstos  
185. dispersiones acuosas que comprenden 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol, y, por cada 100 partes en peso del 2-( $\beta$ -naftoxi)-etanol citado, entre 5 y 75 partes en peso de uno o más derivados de ácido barbitúrico, de la fórmula:

1938076 JUL



190.



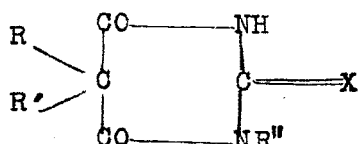
en la que R y R' pueden ser radicales hidrocarbureados, R'' puede ser hidrógeno o un radical hidrocarbureado, y X puede ser oxígeno o azufre en la forma de su ácido libre.

195.

2ª.- Procedimiento, según lo especificado en el punto 1ª, caracterizado porque el derivado de ácido barbitúrico es el ácido 5-ciclohexen-2-11-5-alil-2-tiobarbitúrico.

3ª.- Procedimiento de obtención de nuevos preparados medicinales para veterinaria, caracterizado por ser dichos preparados dispersiones acuosas que comprenden 2-(β-naftoxi)-etanol y, por cada 100 partes en peso del 2-(β-naftoxi)-etanol citado, entre 20 y 40 partes en peso de uno o más derivados de ácido barbitúrico, de la fórmula:

200.



205.

en la que R y R' pueden ser radicales hidrocarbureados, R'' puede ser hidrógeno o un radical hidrocarbureado, y X puede ser oxígeno o azufre, en forma de su ácido libre.

210.

4ª.- Procedimiento, según lo especificado en el punto 3ª, caracterizado porque el derivado de ácido barbitúrico es el ácido 5-ciclohexen-2-11-5-alil-2-tiobarbitúrico.

5ª.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque la dispersión se consigue mezclando primero entre sí el 2-(β-naftoxi)-

215.

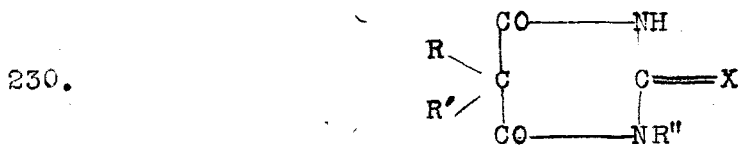
193807 JUL.



etanol con el derivado de ácido barbitúrico, con ayuda de un calor suave.

220. 6º.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de los puntos 1º a 4º, caracterizado porque la dispersión se consigue añadiendo separadamente el 2-(β-naftoxi)-etanol y el derivado de ácido barbitúrico al medio acuoso.

225. 7º.- Procedimiento de obtención de nuevos preparados medicinales para veterinaria, caracterizado por ser dichos preparados dispersiones acuosas que comprenden 2-(β-naftoxi)-etanol y, por cada 100 partes en peso del 2-(β-naftoxi)-etanol citado, entre 5 y 75 partes en peso de uno o más derivados de ácido barbitúrico, de la fórmula:



235. en la que R y R' pueden ser radicales hidrocarbureados, R'' puede ser hidrógeno o un radical hidrocarbureado, y X puede ser oxígeno o azufre en la forma de su ácido libre, y se halla además un agente de dispersión presente.

8º.- Procedimiento según lo especificado en el punto 7º, caracterizado porque el agente de dispersión es el dinaftilmetano disulfonato sódico.

240. 9º.- Procedimiento, según lo especificado en los puntos 7º y 8º, caracterizado porque se halla presente también un agente de floculación, un agente de conservación y un anticoagulante.

245. 10º.- Procedimiento, según lo especificado en el punto 8º, caracterizado porque el agente de dispersión es el dinaftilmetano disulfonato sódico, el agente de floculación el éter carboximetil-celulósico sódico, el agente de

193807 F6



- 10 -

conservación, el clorocresol y el anticoagulante el citrato sódico.

250. 11<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de nuevos preparados medicinales para veterinaria; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de diez hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 6 JUL. 1950

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

Per Poder de J. GOMEZ VACEBO