

mc/

Caso 7881

275312



275312

P A T E N T E     D E     I N V E N C I O N

=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domici-  
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la  
helminthiasis en los animales domésticos "

-----:oOo:-----

M e m o r i a     D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un procedimiento para



combatir las infecciones producidas por helmintos y más concretamente se refiere al empleo con este fin de composiciones que como ingrediente antihelmíntico activo contienen un benzoxazol o un benzotiazol 2-substituído.

5

La infección conocida por helmintiasis comprende la infestación del cuerpo, y particularmente del conducto gastroentérico de los animales, por ciertas especies de vermes parásitos denominados helmintos. Se sabe que la

10

helmintiasis es una de las enfermedades más corrientes y difundidas. Ataca al hombre, y constituye un serio problema económico en la cría de los animales domésticos tales como ovejas, bovinos, cabras, cerdos, perros y aves de corral. Entre los helmintos parásitos, los más comunes en los animales domésticos son los nematodos de los

15

géneros Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris, Ascaris, Cappilaria, Heterakis y Ancylostoma.

Las enfermedades debidas a estas infecciones parasitarias, tales como la ascariasis, la trichostrongilosis y el parasitismo intenso están muy difundidas y son muy graves. El

20

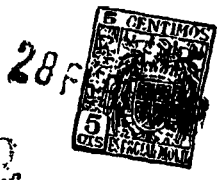
hospedante sufre casi inevitablemente de afecciones como desnutrición, anemia y debilidad general. Además de estas alteraciones, que exigen naturalmente aumentar los alimentos del hospedante, la helmintiasis puede tener peores con-

25

secuencias; expone a una grave inflamación del revestimiento intestinal, con la hemorragia consiguiente. Una helmintiasis avanzada y descuidada acarrea a veces la postración y la muerte. Es evidente, por tanto, que la helmintiasis

30

constituye una enfermedad de cuidado desde el punto de vista de la sanidad pública y de las pérdidas económicas oca-



sionadas al infestarse los animales domésticos por vermes parásitos, y que es importante conseguir métodos y composiciones eficaces para prevenir y tratar la helmintiasis.

5                   Entre los compuestos antihelmínticos disponibles hasta ahora en el mercado, la fenotiacina es uno de los más solicitados, y se ha estudiado detenidamente, así como un gran número de sus derivados. También han despertado interés como antihelmínticos el fluoruro sódico y algunos compuestos de piperacina. Si bien estos productos son de indudable utilidad para tratar y combatir diversas especies de helmintos, ha proseguido la búsqueda de antihelmínticos más potentes y de sustancias con más amplio margen de actividad.

15                   Un objeto del presente invento es proporcionar composiciones antihelmínticas nuevas y originales. Otra finalidad es proveer composiciones en las que el ingrediente antihelmíntico tenga un alto grado de actividad y sea eficaz contra una larga serie de helmintos. También se propone el invento habilitar métodos seguros, convenientes y eficaces para prevenir y tratar la helmintiasis. Otros fines del invento se apreciarán por la siguiente descripción del mismo.

25                   De conformidad con el invento, se ha comprobado ahora que se obtienen composiciones antihelmínticas muy eficaces cuando el ingrediente activo es un benzoxazol o benzotiazol substituído en la posición 2 por un radical heterocíclico pentámero con oxígeno, azufre o nitrógeno como único heteroátomo. Más concretamente, los compuestos antihelmínticos según el invento tienen la siguiente fór-

30



mula de estructura:

275312

5

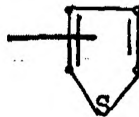


I

donde A es oxígeno o azufre; R, un anillo heterocíclico  
 pentámero con un solo heteroátomo, que puede ser oxíge-  
 10 no, azufre o nitrógeno; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, hidrógeno, o bien radica-  
 les alquilo, alcoxilo, alquiltiol, arilxilo o ariltiol,  
 de manera que tomados conjuntamente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan el  
 radical 1,4-butadienilo,  $\begin{matrix} H & H & H & H \\ | & | & | & | \\ -C & = & C & = & C & - \end{matrix}$ .

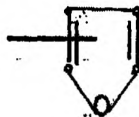
Como se observará por la anterior fórmula, los an-  
 15 tihelmínticos aquí descritos son todos benzoxazoles (don-  
 de A es oxígeno) o benzotiazoles (donde A es azufre) subs-  
 tituídos. En la posición 2 tienen un radical heterocícli-  
 co con un heteroátomo que puede ser oxígeno, azufre o ni-  
 trógeno. El anillo heterocíclico, que es pentámero, se-  
 20 rá de

tienilo:

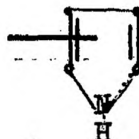


25

furilo:



o pirrilo



30



R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan substituyentes en las posiciones 5 y 6 del anillo de benzoxazol o benzotiazol, y consisten en hidrógeno en las composiciones preferidas según el invento. Sin embargo, cualquiera de los dos puede ser un radical alquilo ligero, como metilo, etilo, propilo o t-butilo, o bien substituyentes levialquilo o levialquiltiol del tipo representado por los radicales metoxilo, etoxilo, i-propoxilo, metiltiol, etiltiol y butiltiol. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser también grupos ariloxilo o ariltiol, de los cuales son ejemplos los radicales fenoxilo, p-metilfenoxilo y feniltiol. Cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan conjuntamente el radical butadienilo, -CH=CH-CH=CH-, la fórmula de los compuestos será



II

donde A y R tienen los mismos significados ya dichos.

Como ejemplos de los compuestos definidos en general por la fórmula I, e incluíbles en las composiciones antihelmínticas aplicables según el invento, pueden mencionarse: 2-(2'-fúril)-benzotiazol, 2-(2'-tienil)-benzotiazol, 2-(3'-tienil)-benzotiazol, 2-(2'-pirril)-benzotiazol; 2-(2'-fúril)-5-metil-benzotiazol, 2-(2'-fúril)-5,6-bencen-benzotiazol, 2-(2'-fúril)-benzoxazol, 2-(2'-tienil)-benzoxazol, 2-(3'-fúril)-benzoxazol, y 2-(2'-pirril)-5-metiltio-benzoxazol.

De conformidad con el invento, se ha comprobado

275312



ahora que la helmintiasis puede combatirse eficazmente en los animales expuestos a la enfermedad administrándoles una cantidad pequeña, pero efectiva, de un benzoxazol o un benzotiazol de la fórmula 1. Es preferible la vía bucal, pero pueden utilizarse otras si así conviene por cualquier razón. Las sustancias antihelmínticas aquí descritas son eficaces sobre todo contra los huevos y las larvas de los parásitos, y por ello son muy adecuadas para uso profiláctico.

En el tratamiento y la prevención de la helmintiasis, se emplean composiciones en las que los benzotiazoles y benzoxazoles se incorporan o mezclan íntimamente con vehículos o diluentes apropiados. Como es natural, la cantidad de antihelmíntico empleado dependerá del benzotiazol o benzoxazol 2-substituído que se aplique, de la especie de animal en tratamiento y del método adoptado, así como de la gravedad y tipo de infección, y del uso profiláctico o terapéutico.

Cuando hay que tratar terapéuticamente animales domésticos, como ovejas, cabras o reses vacunas, a causa de una helmintiasis declarada, es preferible administrar los compuestos por vía bucal, en bolos o brebajes, que suelen darse en dosis únicas o a intervalos frecuentes durante poco tiempo. Normalmente se emplean dosis diarias de 20-400 mg. de benzotiazol o benzoxazol por kilogramo de peso corporal, y con preferencia de 40-300 mg/kg., en una sola vez o fraccionadas. La administración de los compuestos en estas cantidades un solo día constituye normalmente una cura adecuada, aunque pueden aplicarse otras sin resultados adversos. Los bolos y brebajes empleados



5

para este tipo de administración contienen el antihelmíntico a la concentración deseada, íntimamente disperso o disuelto en disolventes o excipientes. Estos compuestos se revuelven o mezclan con diluentes, cargas, aglutinantes, lubricantes, agentes de suspensión, humectantes y otros excipientes inocuos por vía bucal, según técnicas corrientes. En general, pueden emplearse con resultado satisfactorio bolos, tabletas y brebajes que contengan un 5-70% en peso de ingrediente activo, para proporcionar al animal la dosis requerida de compuesto de benzotiazol o benzoxazol. También se pueden administrar los antihelmínticos por vía parentérica o intramuscular, disueltos o suspendidos previamente en un vehículo estéril adecuado, como solución salina isotónica.

10

15

Quando el antihelmíntico haya de administrarse de modo continuo, por ejemplo, a título preventivo, se prefiere incorporar el ingrediente activo al pienso o al agua de beber. Esto es particularmente satisfactorio cuando los compuestos han de administrarse durante varios días.

20

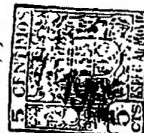
Para ello, conviene preparar primero suplementos de pienso o mezclas previas, donde el antihelmíntico se dispersa bien en un vehículo ingerible inerte o no reactivo con el antihelmíntico. Estos suplementos se incorporan o añaden luego al pienso preparado. Ejemplos de diluentes adecuados para estos suplementos son los excipientes ingeribles

25

tales como granos secos de destilerías, alfalfa, harina de maíz, polvo de frutos agrios, residuos de fermentación, conchas de ostra molidas, arcilla de Attapulgus, salvado de trigo, porciones solubles de melazas, harina de zuro,

30

vegetales comestibles, harina de soja mondada y tostada,



pienso de soja molida, micelios de antibióticos, moyuelo de soja, cal machacada y similares. Al preparar composiciones sólidas, el ingrediente activo se dispersa o mezcla bien con el excipiente por técnicas tales como mol-  
5 turación, agitación, trituración o volteo. Eligiendo diluentes adecuados, o alterando la proporción entre el vehículo y el ingrediente activo, se pueden preparar composiciones de la concentración que convenga.

10 Cuando los benzoxazoles o benzotiazoles han de administrarse con el pienso, se consiguen resultados eficaces cuando el pienso contiene un 0,02-0,2% en peso del antihelmíntico. Estos piensos medicinados se pueden preparar para su consumo directo, mezclando la proporción  
15 antedicha de ingrediente activo con el pienso, o mejor como suplementos con ingrediente activo más concentrado y uniformemente disperso en un excipiente comestible sólido. Los suplementos se dispersan o se mezclan luego en el pienso, para obtener la concentración nutritiva que in-  
20 terese. Como para la fabricación de piensos conviene emplear alrededor de una libra de suplemento de pienso por cada tonelada de pienso elaborado, la concentración buscada de ingrediente activo en el suplemento es en parte función de la proporción de antihelmíntico que haya de tener el pienso elaborado. En general, se emplean suplementos  
25 con un 2,5-50% en peso de ingrediente activo para que el pienso elaborado contenga las dosis deseadas.

Ejemplos de suplementos típicos de pienso, con 2-heterociclo-benzoxazoles o benzotiazoles dispersos en un excipiente sólido inerte, son:

275312



		Kg.
	A. 2-(2'-tienil)-benzoxazol.....	3'7
	Granos secos de maíz de destilerías....	33'3
5	B. 2-(3'-tienil)-benzotiazol.....	5'5
	Salvado de trigo.....	31'4
	C. 2-(2'-fural)-benzotiazol.....	4'4
	Porciones solubles de melazas.....	32'5
10	D. 2-(2'-pirril)-benzoxazol.....	5'5
	Moyuelo de soya.....	14'8
	Salvado de trigo.....	16'5
15	E. 2-(2'-pirril)benzotiazol.....	7'0
	Conchas de ostra trituradas.....	14'8
	Polvo de frutos agrios.....	14'8
	F. 2-(2'-pirril)-5-feniltiobenzotiazol....	10'5
	Harina de maíz.....	24'5

20 Al preparar estos y otros suplementos de pienso similares, el ingrediente activo se añade al excipiente, y se mezcla bien todo para conseguir una dispersión uniforme del antihelmíntico.

25 Otros métodos de administrar estos benzoxazoles y benzotiazoles comprenden la inclusión del antihelmíntico en bloques de sal, que se ponen al alcance de las reses bovinas y ovinas, por ejemplo, o su suspensión o disolución en el agua de beber.

30 También puede incluirse en los suplementos de proteínas y vitaminas empleados como mejoradores de los piensos de los animales domésticos grandes. En este caso,

28 FEB



275312

se obtienen resultados satisfactorios con suplementos de proteínas que contengan alrededor de 13-40 g. de antihelmíntico por kilogramo para reses vacunas, y unos 5'4-27 g/kg. para rumiantes menores, como ovejas y cabras.

5

La mayoría de los benzoxazoles y benzotiazoles utilizables en las composiciones empleadas según este invento, o sea los compuestos de la fórmula I, se han descrito ya en publicaciones científicas. En general, se pueden preparar mediante la reacción de un o-amino-  
10 fenol o un o-aminotiofenol con un ácido carboxílico heterocíclico. Esta síntesis se consigue poniendo en íntimo contacto cantidades equimoleculares de los dos cuerpos reaccionantes a temperaturas altas, de unos 80-200°C. El benzoxazol o benzotiazol resultante se recupera por  
15 sublimación y/o extracción con disolventes del producto de reacción. Un método adecuado de purificar los benzoxazoles o benzotiazoles 2-heterocíclicos es el cromatográfico, en un adsorbente como alúmina neutra o lavada con ácido, seguido de recuperación de los benzazoles elu-  
20 yendo la columna con acetato de etilo o éter de petróleo.

10

15

20

Cuando interesa obtener productos finales con substituyentes alquilo, alcoxilo, ariloxilo, alquiltiol o ariltiol en las posiciones 5 y/o 6, el o-aminofenol u  
25 o-aminotiofenol se reemplaza naturalmente por esos grupos en las posiciones 4 o 5 del fenol o tiofenol inicial.

25

En lugar de hacer reaccionar el fenol o tiofenol con el compuesto carboxiheterocíclico que ha de fijarse a la posición 2 del benzoxazol o benzotiazol, pueden em-  
30

30

075312

28F



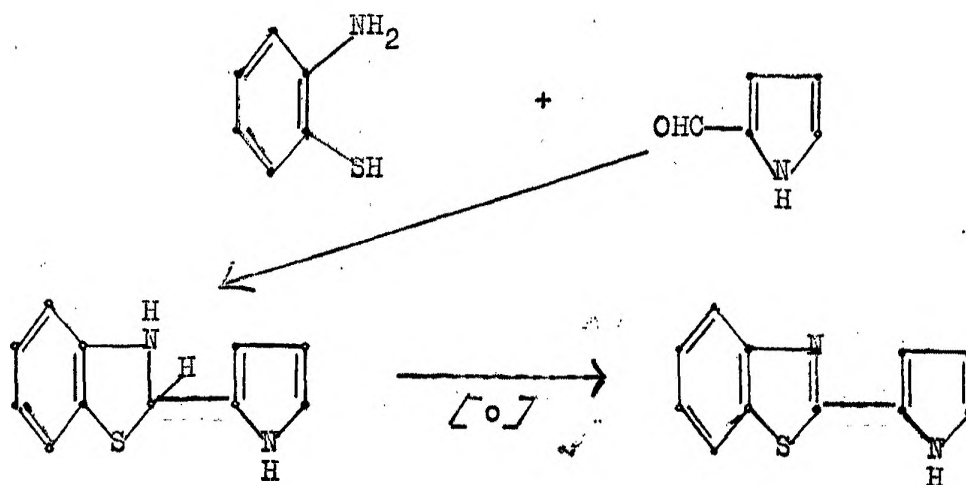
5

plearse derivados de ácido carboxílico del heterociclo, tales como haluro, éster levialquílico, amida o nitrilo. Materias primas heterocíclicas típicas que pueden citarse son ácido 2-tiofencarboxílico, 3-tiofen-carboxamida, ácido 2-furoico, cloruro del ácido 2-furoico, 2-furil-carboxilato de etilo y 2-tiofencarboxilato de metilo.

10

Asímismo es posible obtener los antihelmínticos haciendo reaccionar o-aminofenol u o-aminotiofenol con un derivado aldehídico del anillo heterocíclico pentámero. Este procedimiento es particularmente útil para obtener benzotiazoles 2-substituídos. Por ejemplo, se sintetiza 2-(2'-pirril)-benzotiazol poniendo en contacto íntimo cantidades substancialmente equimoleculares de o-aminotiofenol y pirril-2-aldehído, y calentando ambos cuerpos en un disolvente hidrocarburo. El producto inmediato de la reacción es 2-(2'-pirril)-benzotiazolina, que se oxida, por ejemplo, con cloruro férrico, para formar el benzotiazol:

15



275312



Los siguientes ejemplos se ofrecen a título ilustrativo, sin idea de limitación.

EJEMPLO 1º

5

Son ejemplos de bolos típicos que incluyen los antihelmínticos descritos:

		Gramos
	A. 2-(2'-fúril)-benzoxazol.....	2.0
10	Fosfato dicálcico.....	3.0
	Almidón.....	0.54
	Goma guar.....	0.15
	Talco.....	0.14
	Estearato de magnesio.....	0.05
15		
	B. 2-(2'-pirril)-benzotiazol.....	4.0
	Almidón.....	0.7
	Fosfato dicálcico.....	1.0
	Estearato de magnesio.....	0.03
20	Talco.....	0.12
	Goma guar.....	0.2
	C. 2-(2'-tienil)-5-metoxi-benzoxazol....	2.0
	Almidón.....	0.5
25	Fosfato dicálcico.....	3.0
	Goma guar.....	0.15
	Talco.....	0.14
	Estearato magnésico.....	0.05

30

Se mezclan bien el fosfato dicálcico y el compues-

28F



27531

to antihelmíntico, y se reduce todo a partículas más finas que las que pasan por una criba de 60 mallas. Se añade una mitad del almidón en forma de pasta acuosa, y se granula la mezcla resultante. Se pasan los gránulos por una criba del nº. 10, y se secan a 43-55°C. durante unas ocho horas. Luego se pasa el material seco por una criba del nº. 16; se añaden la goma guar y el resto del almidón, y se revuelve bien la mezcla. Finalmente, se agregan los demás ingredientes, y se revuelve y comprime toda la masa en forma de bolo. (El estearato de magnesio, el talco y la goma guar han de estar en partículas que pasen por una criba del nº. 10).

EJEMPLO 2º.

15

Se preparan brebajes de la composición siguiente, por métodos corrientes de formulación:

20	A.	2-(2'-fúril)-benzotiazol.....	2,3 g.
		Emulsión antiespumante AF.....	0,06 g.
		Hidroxietilcelulosa.....	0,3 g.
		Fosfato monosódico.....	0,3 g.
		Cloruro de benzalconio (sol. al 12.8%)	0,6 ml.
		Agua, c.s. para.....	30 ml.
25			
	B.	2-(2'-tienil)-benzotiazol.....	4,0 g.
		Emulsión antiespumante AF.....	0,06 g.
		Hidroxietilcelulosa.....	0,3 g.
		Fosfato monosódico.....	0,3 g.
30		Cloruro de benzalconio (sol. al 12.8%).	0,6 ml.
		Agua, c.s. para.....	30 ml.

275312



C. También se pueden preparar brebajes en cantidad, para subdividirlos antes de usarlos. Pueden emplearse los vehículos siguientes:

- |    |                                           |          |
|----|-------------------------------------------|----------|
| 5  | 1. Cloruro de benzalconio (sol. al 12.8%) | 40 ml.   |
|    | Emulsión antiespumante AF.....            | 4 g.     |
|    | Hidroxietilcelulosa.....                  | 20 g.    |
|    | Agua destilada, c.s. para.....            | 2000 ml. |
|    |                                           |          |
| 10 | 2. Cloruro de benzalconio (sol. al 12.8%) | 0,5 ml.  |
|    | Emulsión antiespumante AF.....            | 4 g.     |
|    | Hidroxietilcelulosa.....                  | 20 g.    |
|    | Agua destilada, c.s. para.....            | 2000 ml. |

15 Los compuestos de la fórmula I se añaden a los vehículos en concentraciones del orden de 6-25 g/100 ml.

El cloruro de benzalconio empleado en los vehículos de los brebajes es una mezcla de cloruros de C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-dimetilbencilamonio.

20

EJEMPLO 3º

2-(2'-tienil)benzoxazol.

25 En un matraz redondo se calientan a una temperatura de baño de 150-175°C., durante dos horas, 12,8 g. (0,1 mol.) de ácido 2-tiofen-carboxílico y 10,0 g. (0,1 mol.) de o-aminofenol. Luego se aumenta poco a poco la temperatura, para eliminar el agua y el hidróxido amónico por destilación. Se sigue elevando la temperatura hasta

30 que destile el 2-(2'-tienil)-benzoxazol, a 235-245°C. y a



275312

la presión atmosférica. Del destilado crudo se lavan  
9,0 g. con hidróxido sódico al 10%, y luego con agua,  
y a continuación se cristalizan en etanol acuoso. Del  
producto así obtenido se disuelve 1,0 g. en un pequeño  
5 volumen de benceno, y la solución se vierte sobre una  
columna de 30 g. de alúmina lavada con ácido, la cual  
se eluye con éter de petróleo (porciones de 100 ml.).  
Se reúnen las fracciones que contengan material sólido,  
y se concentran en vacío a volumen reducido, con lo que  
10 cristaliza 2-(2'-tienil)-benzoxazol. Recristalizado en  
éter etílico, funde a 104-105°C.

Por este mismo método se prepara 2-(2'-fúril)-  
benzoxazol a partir de o-aminofenol y ácido  $\alpha$ -fúrico.  
También se puede emplear para obtener los otros benzo-  
15 tiazoles y benzoxazoles 2-substituídos aquí descritos,  
y sirve sobre todo para la síntesis de 2-(fúril)- y 2-  
(tienil)-benzoxazoles.

EJEMPLO 4<sup>o</sup>

20 2-(2'-pirril)-benzotiazol.

Se añaden 12,5 g. de o-aminobenceltiol y 11 g. de  
pirrol-2-aldehído a 30 ml. de piridina, y se calienta la  
mezcla a 90°C. durante treinta minutos. Se enfría la mez-  
25 cla de reacción, y se vierte en 150 ml. de ácido clorhí-  
drico 3N, cristalizando 2-(2'-pirril)-benzotiazolina, que  
se separa por filtración y se purifica recristalizando en  
etanol anhidro.

Se disuelven 6 g. de 2-(2'-pirril)-benzotiazolina  
en unos 20 ml. de etanol. A esta solución se añaden 5 g.  
30 de cloruro férrico en 10 ml. de etanol, y se calienta todo

28 FEB 6 CENTIMOS

275312

5 en un baño de vapor durante treinta minutos. Luego se diluye con unos 20 ml. de agua, y se decanta de cualquier acaite que se separe. Al enfriar la solución diáfana, se forma 2-(2'-pirril)-benzotiazol, que se recupera y purifica por recristalización en acetato de etilo.

10 El procedimiento anterior sirve para preparar los otros benzotiazoles empleados según este invento a partir de materias primas adecuadas. Cuando se emplea para obtener los benzoxazoles citados, no se aísla la benzoxazolina 2-substituída intermedia. Si se quiere, no hace falta aislarla tampoco en síntesis de los benzotiazoles.

15 -----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

20 1.- Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la helmintiasis en los animales domésticos, caracterizado por administrar como antihelmintico a los animales huéspedes propensos a esta enfermedad, una cantidad eficaz no tóxica, uniformemente distribuida en un excipiente o vehículo ingerible por vía oral, de un compuesto de la estructura representada por la fórmula siguiente

25



30

275312



5 en la cual, A se escoge de entre los componentes de la  
clase constituida por oxígeno y azufre;  $R_1$  y  $R_2$  se esco-  
gen de entre los componentes de la clase constituida por  
hidrógeno y los grupos levialquilo, levialcoxilo, levial-  
quiltiol, ariloxilo y ariltiol, y de manera que  $R_1$  y  $R_2$   
tomados conjuntamente representen el radical 1,4-butadie-  
nilo; y R se escoge de entre los componentes de la clase  
constituida por anillos heterocíclicos pentámeros que  
comprenden como único heteroátomo un componente de la  
10 clase constituida por oxígeno, azufre y nitrógeno.

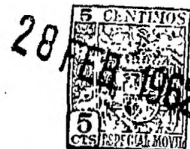
15 2.- Procedimiento para el tratamiento y la pre-  
vención de la helmintiasis según la reivindicación 1,  
caracterizado por utilizar como excipiente o vehículo  
para administrar el compuesto antihelmintico un suple-  
mento del pienso de los animales.

20 3.- Procedimiento para el tratamiento y la pre-  
vención de la helmintiasis según la reivindicación 1,  
caracterizado porque el excipiente utilizado para la ad-  
ministración del compuesto antihelmintico es un sólido  
en forma de dosis indivisa.

25 4.- Procedimiento para el tratamiento y la pre-  
vención de la helmintiasis según la reivindicación 1,  
caracterizado por utilizar como excipiente o vehículo  
para administrar el compuesto antihelmintico, un breba-  
je líquido.

30 5.- Procedimiento para el tratamiento y la pre-  
vención de la helmintiasis, caracterizado por administrar  
a los animales un compuesto antihelmintico que comprende  
2-(fúril)-benzotiazol íntimamente disperso en un excipien-  
te comestible.

275312



5 6.- Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la helmintiasis, caracterizado por administrar a los animales un compuesto antihelmintico que comprende 2-(tienil)-benzotiazol íntimamente disperso en un excipiente comestible.

10 7.- Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la helmintiasis, caracterizado por administrar a los animales un compuesto antihelmintico que comprende 2-(tienil)benzoxazol íntimamente disperso en un excipiente comestible.

15 8.- Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la helmintiasis, caracterizado por administrar a los animales un compuesto antihelmintico que comprende 2-(pirril)-benzotiazol íntimamente disperso en un excipiente comestible.

20 9.- Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la helmintiasis, caracterizado por administrar a los animales un compuesto antihelmintico que comprende 2-(2'-fúril)-benzotiazol en un excipiente líquido, en forma de brebaje.

25 10.- Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la helmintiasis, caracterizado por administrar a los animales un compuesto antihelmintico que comprende 2(2'-pirril)-benzotiazol disperso en un suplemento proteínico.

11.- Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la helmintiasis en los animales domésticos.

Esta memoria consta de diez y ocho páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA 28 FEB 1982  
JOSE M. ESTEBAN I. & A.  
P.R.