

10



286969

RAN 4008/36

286969

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION DE PIENSO PARA ANIMALES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a piensos para animales y a métodos para nutrir a los animales. Más particularmente, el invento se refiere a agentes promotores del desarrollo y a composiciones para pienso de los animales que contienen un agente promotor del desarrollo;

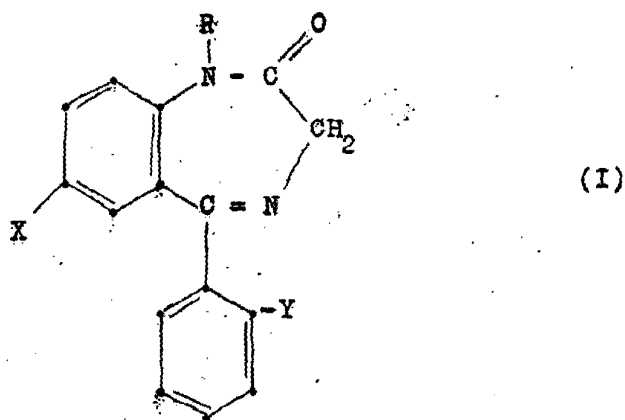
5. a suplementos para piensos provistos de un agente promotor del desarrollo y que pueden administrarse con los piensos corrientes para los animales, o a las raciones corrientes para los animales, o sustancias nutritivas u otros materiales diluentes aptos para ingestión oral por los ani-

10.



males, los cuales suplementos para piensos son por lo tanto útiles también para preparar las composiciones de este invento para piensos para animales; y a métodos mejorados para criar los animales alimentándolos con las composiciones para piensos de animales o los suplementos para piensos de este invento.

Los agentes promotores del desarrollo empleados en lo que precede o en las composiciones y los suplementos para piensos de este invento tienen la fórmula siguiente



donde X es un grupo nitro o un átomo de halógeno; R es hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, de preferencia metilo, e Y es hidrógeno, un grupo trifluorometilo o un átomo de halógeno.



1963

286969

La expresión "halógeno" empleada antes para X y/o Y, incluye el flúor, el cloro, el bromo o el yodo, con preferencia por el cloro.

- Los ejemplos de compuestos con la estructura anterior incluyen: la 7-cloro-5-fenil-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; la 7-nitro-5-(2-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; la 7-nitro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, etc.
- 5.

- Los animales a los que se destinan las composiciones y los métodos aquí expuestos son animales y aves de utilidad económica, por ejemplo rumiantes como los bóvidos y los óvidos, animales monogástricos como los cerdos y aves como los pavos. El término "animal", tal como aquí se usa, se entiende que incluye además los animales de los parques zoológicos, como por ejemplos los ciervos, los castores, los puercos espines, etc.
- 10.
- 15.

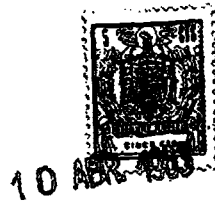
- Las composiciones para piensos de este invento pueden hacerse mezclando un compuesto de la fórmula I con ingredientes ordinarios de los piensos para animales. La mezcla puede efectuarse por métodos ya de sí conocidos. Los métodos corrientes para hacer los piensos mejorados de este invento comprenden cargar ingredientes ordinarios para los piensos y un compuesto de la fórmula I en una mezcladora por carga y hacer trabajar la mezcladora hasta que su contenido está uniformemente disperso, para dar
- 20.
- 25.



= 4 =

286969

- una mezcla que sea completamente homogénea. Un método alternativo para preparar piensos según este invento comprende añadir un suplemento para piensos que contenga un compuesto de la fórmula I a un pienso ordinario o bien administrar el suplemento directamente al animal.
5. Así pues, con frecuencia resulta conveniente mezclar de antemano los compuestos de la fórmula I con un diluyente que sea apto para ingestión oral por el animal (este diluyente puede ser él mismo un material nutritivo para el animal) y a continuación mezclar el suplemento previamente mezclado que así se obtiene con un material corriente para piensos, obtenible en el comercio, a fin de obtener así las composiciones mejoradas de este invento. Como otra alternativa, puede mezclarse íntimamente un compuesto de la fórmula I con un material tal como
10. harina de maíz o aceite de semilla de soja, para formar una composición uniformemente combinada, y la composición suplementaria así obtenida, que contiene un compuesto de la fórmula I, puede mezclarse luego con otros ingredientes nutritivos aptos para dar un pienso acabado mejorado según el invento. De preferencia el compuesto de la
15. fórmula I se emplea en el suplemento para piensos o el pienso acabado en cantidad que suministre al animal una aportación diaria de 1 mg aproximadamente a 100 mg aproximadamente, y de preferencia de 2 mg aproximadamente a 50 mg aproximadamente, por cabeza y por día. Esto
- 20.
- 25.



= 5 =

286969

- puede lograrse, en general, suministrando de unos 2 mg a unos 200 mg de un compuesto de la fórmula I por kilogramo de pienso acabado; pero debe entenderse que el invento abarca el uso de cualquier proporción de compuesto de la fórmula I que dé resultados beneficiosos y económicamente deseables en la utilización del pienso por el animal. Una proporción de compuesto de la fórmula I en el pienso especialmente preferida es la de 4 mg aproximadamente a 100 mg aproximadamente por kilogramo de pienso acabado.
- 5.
10. Los nuevos métodos de este invento, en virtud de los cuales se incorpora a la dieta del animal un compuesto de la fórmula I, pueden llevarse a la práctica alimentando animales de cría con raciones completas de pienso, mejoradas por incorporación a ellas del compuesto de la fórmula I según el invento aquí expuesto. Como alternativa, puede ser deseable en algunos casos suministrar al animal una composición alimenticia que contenga un compuesto de la fórmula I pero que presente menos material nutritivo del que se halla en la dieta total del animal. Por ejemplo, puede alimentarse el animal alternativamente con raciones ordinarias y con composiciones del invento que contengan un compuesto de la fórmula I, o bien el compuesto de la fórmula I puede incorporarse al agua que bebe el animal para así suministrárselo a éste.
- 15.
- 20.



El dietil-estilbestrol es un agente promotor del desarrollo usado corrientemente en los piensos. Se ha comprobado también que la adición de 1 mg aproximadamente a 100 mg aproximadamente por cabeza y por día de un compuesto de la fórmula I, además de la dosis usual de 10 mg de dietil-estilbestrol por cabeza ; por día, a los piensos corrientes produce un marcado aumento del desarrollo de los animales en comparación con el que se obtiene con el dietil-estilbestrol solo. Sin embargo, como se ha dicho antes, en las composiciones de este invento puede emplearse un compuesto de la fórmula I solo, sin ninguna presencia de dietil-estilbestrol.

Los agentes promotores del crecimiento a que se refiere este invento pueden usarse también en combinación con otros aditivos para piensos, por ejemplo antibióticos, hormonas, enzimas, arsenicales, coccidiostáticos, etc.

Los aspectos preferidos de este invento se refieren a composiciones para alimento del ganado bovino que comprenden materias nutritivas para los bovinos y un compuesto de la fórmula I, así como a métodos para el desarrollo del ganado bovino por alimentación con tales composiciones. Se ha comprobado que el ganado bovino criado con composiciones para pienso que comprenden raciones corrientes y, además, un compuesto de la fórmula I consumen el alimento con mayor eficacia, es decir, se necesita menos

10 AB



= 7 =

286969

alimento para conseguir una ganancia deseada de peso en el ganado cuando se emplean las composiciones para piensos de este invento que cuando se emplean las composiciones ordinarias para piensos.

Los ejemplos que siguen ilustran este invento, pero sin limitarlo.

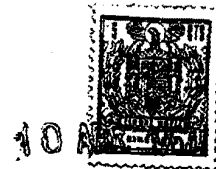
En estos ejemplos, los animales se alimentaron con las raciones alimenticias que en ellos se exponen, por el periodo que se indica, y se les dejó consumir todo el alimento que desearon.

E J E M P L O 1.

Ganado de cría de 270 kg - Periodo de alimentación
de 120 días

Ración de control de grano de calidad y en parte salvado

	<u>(%)</u>
Cebada	60
Melaza	10
Suplemento de haba de soja y mineral	10
Heno de alfalfa	<u>20</u>
	100.-



286969

<u>Grupos de 10 animales por grupo</u>	<u>Ganancia en peso (kg/cabeza/día)</u>	<u>Utilización del alimento</u> (kg de ali- mento/kg de ganancia)
--	---	--

5.	Ración de control	1,27	9,0
	Ración de control más 10 mg	1,43	8,6

de 7-cloro-5-fenil-1-metil-3H-
-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona⁺
por cabeza y por día

10.	Ración de control más 10 mg de	1,40	8,5
-----	--------------------------------	------	-----

7-nitro-5-(2-trifluorometil-
fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-
-2(1H)-ona⁺ por cabeza y por
día

15.	Ración de control más 10 mg de	1,40	8,6
-----	--------------------------------	------	-----

7-nitro-5-(2-clorofenil)-
-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-
ona⁺ por cabeza y por día

+ suministrado en mezcla con el suplemento de
haba de soja y mineral.

20. E J E M P L O 2.

Ganado bovino de 360 kg - Período de alimentación de
100 días

<u>Ración de control de maíz ensilado</u>	<u>(%)</u>
---	------------

25.	Maíz desgranado	40
	Maíz ensilado	48
	Suplemento de haba de soja/molaza/mineral	12
		<u>100.-</u>



10 ABR 1963

= 9 =

286969

Clorotetraciclina (como suplemento) 75 mg por cabeza y por día

Grupos: 25 animales por grupo	Ganancia de peso (kg por cabeza y por día)	Utilización del alimento (kg de alimento/kg de ganancia)
-------------------------------	--	--

5.

Ración de control antibiótica 0,77 16,0

Ración de control antibiótica más 0,90 15,2

40 mg de 7-cloro-5-fenil-1-

-metil-3H-1,4-benzodiazopin-

10.

-2(1H)-ona⁺ por cabeza y por día

E J E M P L O 3.

Ganado de cría de 340 kg - Período de alimentación de 90 días

15.

Ración de control de grano de calidad y en parte salvado

(%)

Mezcla de cereales (trigo, cebada, centeno) 65

Melaza 7,5

20.

Suplemento de proteína/vitamina/mineral 12,5

Heno 15,0

100,0

Estilbestrol (on suplemento) 10 mg por cabeza y por día.

25.

+ suministrado en mezcla con el suplemento de haba de soja/molaza/mineral



= 10 =

286969

<u>Grupos: 30 animales por grupo</u>	<u>Ganancia de peso (kg por cabeza y por día)</u>	<u>Utilización del alimento (kg de alimento/kg de ganancia)</u>
--------------------------------------	---	---

5.	Ración hormonal de control	1,31	8,7
	Ración hormonal de control más	1,45	8,4

20 mg de 7-cloro-5-fenil-
-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-
-2(1H)-ona⁺ por cabeza y por día.

10. EJEMPLO 4.

Ganado bovino de 320 kg - Periodo de 150 días
de invernada

Carozos de salvado de calidad - mezcla de suplemento (%)

15.	Carozos de maíz molido	80
	Suplemento de haba de soja/melaza/vitamina/mineral	20
		<hr/> 100

20.	Oxitetraciclina (en suplemento)	75 mg por cabeza y por día
-----	---------------------------------	----------------------------------

	Combinación de enzima de proteasa/celulasa (en suplemento)	3 gramos por cabeza y por día
--	---	-------------------------------------



286969

<u>Grupos: 6 animales por grupo</u>	<u>Ganancia en peso</u> (kg por cabeza y por día)	<u>Utilización</u> <u>del alimento</u> (kg de ali- mento/kg de ganancia)
-------------------------------------	---	--

5.	Ración de control enzima/anti- biótico	0,59	13,0
	Ración de control enzima/anti- biótico más 20 mg de 7-cloro-5-fenil-1- -metil-3H-1,4-benzodia- zopin-2(LH)-ona ^{††} por cabeza y por día	0,68	12,2

10.

† suministrado en forma de concentrado seco especial (20 mg por cada 10 gramos) en la mezcla de cereales.

†† suministrado como concentrado seco especial (20 mg por cada 10 gramos) en la mezcla de suplemento y carozo.

15.

EJEMPLO 5.

Corderos de 27 kg - Prueba de 80 días

<u>Ración alimenticia de control</u>	<u>%</u>
20. Maiz de espiga entera, molido	83
Alfalfa	5
Melazas	4
Harina de haba de soja	6
Suplemento de minerales y vitaminas	2

25.

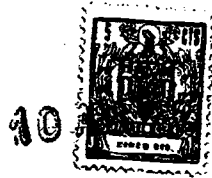
100



= 12 =

286969

	<u>Grupos: 9 corderos por grupo</u>	<u>Ganancia en peso</u> (kg p̄r cabeza y por día)	<u>Utilización</u> <u>del alimen-</u> <u>to</u> (kg de ali- mento/kg de ganancia)
5.	Ración de control	0,16	4,0
	Ración de control más 5mg de 7-cloro-5-fenil-1-metil- -3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)- -ona ⁺	0,19	3,8
10.	Ración de control más 5 mg de 7-nitro-5-(2-trifluorome- tilfenil)-3H-1,4-benzodiazé- pin-2(1H)-ona ⁺	0,19	3,9
15.	Ración de control más 5 mg de 7-nitro-5-(2-clorofenil)- -3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)- -ona ⁺	0,18	3,7
20.	Ración de control más implantación hormonal ⁺⁺	0,18	3,9
25.			



= 13 =

286969

5. Ración de control más implantación 0,21 3,6
hormonal⁺⁺ más 5 mg de
7-cloro-5-fenil-1-metil-
-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-
-ona⁺ por cabeza y por día

+ suministrado en mezcla con la ración completa.

10. ++ 50 mg de progesterona más 5 mg de benzoato de estradiol
implantados subcutáneamente entre la piel y el cartilago
de la oreja al principio de la prueba de alimentación.

EJEMPLO 6.

Cerdos de 23 kg - hasta el peso para
el mercado, 90 kg

15. Ración de control para engorde

Maiz molido	78
Harina de haba de soja	20
Suplemento de minerales y vitaminas	2
	<hr/>
	100

20.

Acido 3-nitro-4-hidroxi-fenilarsonico
(en suplemento)

0,004% de la
ración



= 14 =

286969

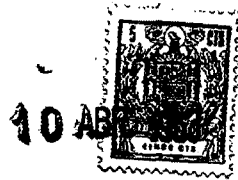
<u>Grupos</u>	<u>Ganancia en peso</u> (kg/ por cabeza y por dia)	<u>Utilización del</u> <u>alimento</u> (kg de alimen- to/kg de ganan- cia)
Ración arsenical de control	0,68	3,8
Ración arsenical de control más 10 mg. de 7-cloro-5- -fenil-1-metil-3H-1,4-ben- zodiazepin-2(1H)-ona por kg de ración	0,72	3,6

EJEMPLO 7.

Pavipollos

- Estudio de 16 semanas

<u>Ración de control para crecimiento</u>	<u>%</u>
Harina de maiz	38
Harina de aceite de soja	37
Acemite	5
Harina de pescado	5
Piltrafas de carne	5
Grasa	2
Alfalfa	2
Residuos solubles de los destiladores	3
Suplementos de minerales y vitaminas	3
	<u>100</u>



= 15 =

286969

- 5. Furazolidona (NF-180) (en suplemento) 0,010% de la ración
- Clorhidrato del cloruro de 1-(2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metil-piridinio (en suplemento) 0,010% de la ración

<u>Grupos</u>	<u>Ganacia en peso</u> (peso en kg)	<u>Utilización del alimento</u> (kg de alimento/kg de ganancia)
10. Ración de control de furazolidona/ coccidiostático	6,57	3,0
Ración de control de nitrofurano/ coccidiostático más 25	7,24	2,8
15. mg de 7-cloro-5-fenil-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona por kg de ración		

20.

10 APR 1962



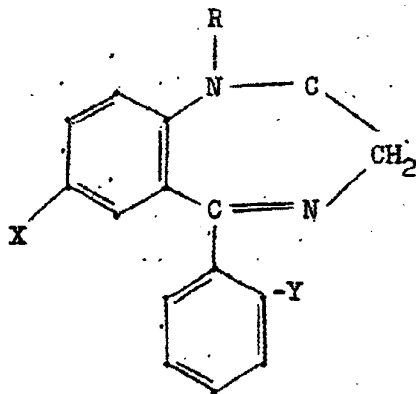
286969

NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 186.652 del 11 de abril de 1.962.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de una composición de pienso para animales, caracterizado por mezclarse y/o diluirse un compuesto de la fórmula

10.



15.

donde X representa un grupo nitro o un átomo de halógeno, R representa hidrógeno o un grupo de alquilo inferior e Y representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo,

20.



286969

con un material que es una sustancia nutritiva para el animal.

5. 2. Un procedimiento según se ha definido en la reivindicación 7, caracterizado por ser el compuesto la 7-nitro-5-(2-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.

10. 3. Un procedimiento según se ha definido en la reivindicación 7, caracterizado por ser el compuesto la 7-nitro-5-(2-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.

15. 4. Un procedimiento según se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por ser el compuesto la 7-nitro-5-(2-cloro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.

20. 5. Un procedimiento según se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por ser el material nutritivo una sustancia nutritiva para el ganado.

25. 6. Un procedimiento según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse el mencionado compuesto en proporción de unos 2 mg



10 APR 1963

286969

a unos 200 mg por kilogramo de la mencionada substancia nutritiva para el animal.

5. 7. Un procedimiento para la preparación de una composición de pienso para animales.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10. Madrid, a 10 de abril de 1963.

F. HOFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p. a.

JANE IBERN MIRALLER

R.E