

PATENTE DE INVENCION



287265

287265

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de composiciones
antihelminéticas"

Solicitante:

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES OF AUSTRALIA AND
NEW ZEALAND. L T D.

entidad australiana, residente en
1, Nicholson Street, Melbourne C.2, Victoria,
Australia.

Este invento se refiere a nuevas composiciones de materias dotadas de propiedades biológicas útiles, y se relaciona más especialmente con nuevas composiciones antihelminéticas.

5.

En el artículo de H.D. Brown, A.R.



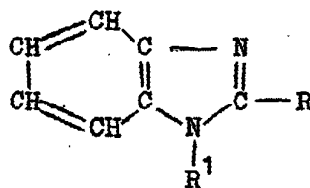
- Matzuk, I.R. Ilves, L.H. Peterson, S.A. Harris, L.H. Sarett, J.R. Egerton, J.J. Yakstis, W.C. Capmbell y A.C. Cuckler, Publicado en el Journal of the American Chemical Society, Vol. 83, Abril de 1961, páginas 1764-1765, y en la Solicitud de Patente Sudafricana nº 60/5083, prioridad (U.S.A.) 18 enero 1960 y 17 marzo 1960, se ha dado cuenta de una nueva clase de agentes antihelmínticos "benzimidazólicos" y se han descrito compuestos representativos de esta familia.
5. De estos compuestos, los derivados de benzimidazol que en la posición 2 del anillo benzimidazólico tienen acoplado un radical heterocíclico de 5 elementos, que contenga nitrógeno y azufre, solamente pueden prepararse mediante una serie de operaciones que dan por resultado rendimientos relativamente reducidos de tal modo que la eficiencia en la obtención de material bruto, desde el de partida hasta el productos final, resulta reducida y los productos son de coste elevado. Los derivados más económicos, tales como el 2-fenil- o 2-furil benzimidazol, por otra parte, requieren dosis más elevadas para una actividad biológica equivalente, y en el caso del derivado furfílico, empiezan a producir efectos tóxicos en los mamíferos en el nivel en que realizan el control antihelmíntico.
10. Además, otro antihelmíntico, conocido desde hace tiempo, la fenotiazina, adolece del inconveniente de precisar cantidades relativamente elevadas para el control completo, especialmente de ciertas especies de lombrices. La Sociedad Solicitante ha descubierto que mezclas de los productos dados a cono-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

287265



- cer, antes citados, y de algunos otros derivados de benzimidazol, con fenotiazina, producen una actividad antihelmíntica acusadamente superior a la que podía presagiarse sobre la base de sus propiedades biológicas aditivas. En el caso de los derivados tóxicos de benzimidazol, tales como el 2-furil-benzimidazol, no es necesario rebasar el umbral de la toxicidad, y el control efectivo puede obtenerse a concentraciones inocuas. Además, en dichas mezclas, el componente .
- 5.
10. fenotiazina no es preciso que se halle presente en estado de división fina, ni de pureza máxima, para que pueda ejercer su actividad antihelmíntica completa, como ocurre al formularse "per se".

- Consiguientemente, se proporcionan nuevas composiciones de materias que contienen componentes A y B, en las que A es un benzimidazol bisubstituido, de la fórmula general
- 15.



- en la que el anillo bencénico puede opcionalmente contener substituyentes, por ejemplo halógenos o grupos alkilo o alkoxi inferiores; R representa un radical heterocíclico de 5 elementos que contenga un átomo de nitrógeno y otro de azufre; tienilo; furilo; fenilo; fenilo o-substituido en el que el orto substituyente sea un grupo metilo, cloro, bromo, o nitro;
- 20.



p-amino-, alquilamino-, o dialquilamino-fenilo; o piridilo; y R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alkenilo inferior o $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxietilo, y sales ácidas de adición de los mismos, y B es fenotiazina.

5.

Los compuestos A adecuados para mezclar a la fenotiazina, son: 2-fenilbenzimidazol, 2-o-clorofenilbenzimidazol, 2-o-bromofenilbenzimidazol, 5-cloro-2-fenilbenzimidazol, 5-metoxi-2-fenilbenzimidazol, 2-o-tolilbenzimidazol, 2-p-aminofenilbenzimidazol, 2-(p-dimetilamino-fenil)benzimidazol, 2-(2'-furyl)-benzimidazol, 2-(4'-tiazolil)benzimidazol, 2-(5-tizolil)-benzimidazol, 2-(2'-tienil)benzimidazol, 2-(3'-piridil)benzimidazol, 2-(4'pirimidil)benzimidazol, y 1-(α -hidroxi- $\beta\beta\beta$ -tricloroetil)-2-fenilbenzimidazol. Las mezclas especialmente eficaces de A y B, contienen como compuesto A, uno de los benzimidazoles siguientes: 2-fenilbenzimidazol, 2-(2'-furyl)benzimidazol, 2-(2'-tienil)benzimidazol, 2-(4'-tiazolil)benzimidazol y 2-(4'-tiazolil)-5-metilbenzimidazol. Las composiciones más preferidas son mezclas de 2-fenilbenzimidazol y fenotiazina, y de 2-(2'-tienil)benzimidazol y fenotiazina.

10.

15.

20.

25.

El compuesto A, anteriormente definido, se denomina, a continuación, "derivado benzimidazólico".

30.

Se proporciona también, como nueva composición de materias, una mezcla de un derivado de benzimidazol con fenotiazina, junto con un soporte inerte, atóxico o diluyente para los componentes ac-



tivos A y B .

5. Como antes se indicó, se ha comprobado que las nuevas composiciones de materias poseen una actividad antihelmintica superior a la suma de las actividades a esperar de los componentes separados y, por tanto, son eficaces a concentraciones inferiores a las presumibles, para la extirpación de una gran variedad de especies de lombricesy, además, de una gran variedad de formas de desarrollo de estas especies, en los animales de ensayo y domésticos.

10. Un método para demostrar la actividad antihelmintica, superior a la aditiva, en una mezcla de medicamentos, consiste en averiguar las dosis de los componentes de ésta que, administradas solas producen una reducción equivalente en la invasión de lombrices.

15. Al administrar juntas cantidades iguales a la mitad de estas dosis equivalentes, en forma de mezcla, no debería de esperarse que produjeran un efecto superior al producido por la dosis total de cualquier componente de la mezcla administrado solo, si los efectos fueran sencillamente aditivos. En otros términos, si X mg/kg del producto A producen el mismo efecto que Y mg/kg del producto B, el efecto de $1/2 X$ mg/kg del producto A - $1/2 Y$ mg/kg del producto B, no debería de ser superior al efecto de X mg/kg del producto A, o Y mg/kg del producto B, si los efectos fueran solamente aditivos. En la parte experimental de esta Memoria figuran pruebas que demuestran que las mezclas que contienen dosis mitad de fenotiazina igualmente activa y los benzimidazoles citados, producen una re-

20.

25.

30.



ducción en la invasión de lombrices, muy superior a la que se consigue con la dosis completa de fenotiazina o la dosis total de dichos benzimidazoles, solamente.

5. Con objeto de expresar matemáticamente el grado de efecto aditivo en una mezcla de drogas o productos químicos, sobre la base de las propiedades conocidas de los componentes de la misma, ha de elegirse adecuadamente la escala de medición del efecto.
10. Dos o más partes de una dosis de una droga única, actúan aditivamente, de tal modo que es necesario encontrar una escala de medición de la acción para la cual la acción aumente proporcionalmente con la dosis.
15. Esto se ha hecho con las acciones anti-helminéticas de la fenotiazina, por una parte, y los derivados mencionados de bencilimidazol, por otra, y en ambos casos, se ha indicado, por ejemplo en ratones y en ovejas, que cuando el efecto antihelminético se mide como logaritmo del grado de reducción de la invasión de lombrices, este efecto es proporcional a la dosis, o sea,
20. los logaritmos son aproximadamente proporcionales a la dosis. Estos efectos, medidos con esta escala, se espera que sean aditivos, y proporcionen por tanto una base para calcular el efecto superior al aditivo (o inferior al aditivo) de las mezclas. En términos corrientes, esta relación haría que pudiera esperarse el tipo de resultado siguiente:
- 25.

30. Si una dosis x de droga A reduce el número de lombrices a una proporción p , y una dosis y de droga B reduce el número de lombrices a una



proporción q, entonces, la dosis combinada x de A e y de B habrá de esperarse que reduzca el número de lombrices a una proporción pq.

5. En muchas de las tablas de la parte de esta memoria, las cifras que detallan los números reales de lombrices, van acompañadas por cifras entre paréntesis, que proporcionan esta cantidad pq prevista, o sea, el resultado esperado de la dosis combinada, en la suposición de que los efectos de los dos componentes, son aditivos. Se observará fácilmente, que en casi todos los casos, el resultado real es superior al esperado, y en muchos casos, es muy superior.

10. Se ha observado que las mezclas a que este invento, se refiere, pueden utilizarse para eliminar infestaciones de, por ejemplo, Nippostrongylus muris de los ratones, y se ha encontrado además que pueden utilizarse para eliminar infestaciones de, por ejemplo, Haemonchus contortus, Ostertagia spp., Trichostrongylus spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Oesophagostomum spp., y Chabertia ovina de las ovejas; además, estas infestaciones se eliminan tanto si los nematodos se hallan presentes en forma madura o en algunos estados inmaturos.

15. Además, se ha comprobado que la variación al azar de la efectividad entre corderos u ovejas y las mezclas de este invento, es menor que la variación susceptible de predecirse de las variaciones al azar de los componentes biológicamente activos, separados, de la mezcla. Esto significa que el efecto antihelminético no solamente es mayor, sino que además resulta
- 20.
- 25.
- 30.



más consistente con las ovejas, en condiciones variables, tanto físicas como climáticas.

- Se ha observado también, posiblemente como resultado directo de la utilidad antihelmítica superior a la aditiva de las mezclas a que este invento se refiere, que el componente fenotiacina de las mismas puede proporcionarse en un grado de pureza, por ejemplo, superior al 75% aproximado de pureza, y en un sentido de división, por ejemplo en partículas de un tamaño que presente una superficie específica superior a unos 3.000 cm²/g, acusadamente inferior a la que sería necesaria para su utilización eficaz como antihelmítico per se. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporcionan además las nuevas composiciones citadas de materia en las que el componente fenotiazina es de una pureza comprendida entre el 75% y el 100%, por ejemplo adecuadamente entre 80% y 95%, y de un tamaño de partículas dotadas de una superficie específica comprendida entre 3.000 y 30.000 cm²/g, por ejemplo, adecuadamente, entre 8.000 y 20.000 cm²/g.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- A los niveles de dosificación necesarios para controlar la infestación, las composiciones de este invento son atóxicas para los mamíferos; esto es especialmente notable en el caso de algunos bencimidazoles tóxicos, tales como el furil bencimidazol, que cuando se utiliza como tal a niveles o proporciones que consigan el control antihelmítico, puede ser tóxico para los mamíferos. Normalmente se propone administrar las composiciones por vía oral,
- 25.
- 30.



a los animales atacados de infestaciones de lombrices.

- Las composiciones a que este invento se refiere pueden contener en general excipientes normales farmacéuticamente conocidos, por ejemplo disolventes, diluyentes inertes, cargas agentes de emulsificación, dispersión y desintegración, bacteriostatos, agentes bacterizias, agentes esporicidas, agentes esporicidas, agentes estabilizadores, agentes de espesamiento, agentes de conservación y agentes coloreantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden opcionalmente contener otros productos farmacéuticos o aditivos de utilidad veterinaria y/o sales minerales, así como las composiciones tales como se aplican para la administración por vía oral, pueden ser líquidas o sólidas. Las composiciones de circulación adecuada, especialmente convenientes, son las dispersiones de los dos componentes activos, bien como tales o en suspensión en un soporte atóxico farmacéuticamente aceptable, en disolventes atóxicos, especialmente agua.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Las composiciones sólidas pueden presentar la forma de tabletas, píldoras, gránulos o cápsulas, preparadas con excipientes normales formadores de tabletas. Como variante, las composiciones para la administración por vía oral, pueden estar contenidas en los alimentos. Las composiciones sólidas pueden hacerse dispersables en agua, por la mezcla de agentes de mojadura. Una mezcla sólida preferida es un polvo dispersable. Los cuerpos de
- 25.
- 30.

287265



- superficie activa utilizados como emulsificadores o agentes de dispersión, pueden ser de tipo no-ionico catiónico, o aniónico. Como ejemplos de agentes de superficie activa no-iónicos, pueden citarse los productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes grasos, conocidos con la Marca Comercial Registrada "Lubrol", por ejemplo "Lubrol"MOA, o los productos de condensación de óxido de etileno con fenoles alquilados disponibles en el comercio con la Marca Comercial Registrada "Lissapol" N. Un agente aniónico de superficie activa adecuado, es la sal sódica del ácido alquilnaftaleno sulfónico, que se encuentra en el comercio con la Marca Comercial Registrada "Perminal" PW. Se conocen otros productos adecuados de este tipo.
- 5.
- 10.
- 15.

- En las composiciones veterinarias de este invento, pueden hallarse presentes productos veterinarios y/o minerales, dependientes del modo de administración de dichas composiciones; entre ellos figuran por ejemplo, la cianacethidrazida, el hexaclorostano, la piperazina, la 1-dietil-carbamil-4-metil-piperazina, el tetracloruro de carbono, el 3,3',5,5',6,6'-hexaclaro-2:2'-dihidroxidifenilmetano, el bicarbonato sódico, el tetracloroetileno.
- 20.

- En el caso particular, las concentraciones preferidas de los ingredientes activos, están comprendidas entre 25 y 150 mg de 2-fenilbencimidazol o 2-(2'-tienil)-benzimidazol, y entre 400 y 100 mg de fenotiazina por kg. de peso del cuerpo; los límites preferidos para el 2-(2'-fural)benzimidazol, son
- 25.
- 30.



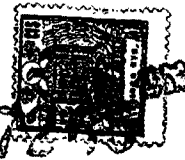
- de 5 a 50 mg, y para los derivados benzimidazólicos, que tienen en su posición 2 un radical heterocíclico de 5 elementos que contenga a la vez nitrógeno y azufre, son de 5 a 35 mg de derivado benzimidazólico y de 400 a 100 mg de la fenotiazina. En general, cuando se elige un nivel más elevado de fenotiazina, se complementa corrientemente por un nivel reducido del derivado benzimidazólico y al contrario. Sin embargo, los límites más preferidos son los niveles intermedios de dosificación, o sea, cuando un componente es el 2-fenilbenzimidazol, o un 2-fenilbenzimidazol sustituido, o un tienil-benzimidazol o un piridilbenzilimidazol, entre 50 y 100 mg del benzimidazol y de 300 a 200 mg de fenotiazina; con los derivados heterocíclicos de benzimidazol que contienen nitrógeno y azufre, de 10 a 30 mg de derivado de benzimidazol y de 400 a 200 mg de fenotiazina son las cantidades más preferidas.

- Una composición sencilla preferida, se obtiene moliendo los componentes activos con 1/10 de su peso de un condensado alquilfenílico, con óxido de etileno, susceptible de encontrarse en el comercio con la Marca Comercial Registrada "Lubrol" E y dispersando 50 g de la mezcla resultante en 100 ml de agua, para que la dispersión resultante contenga 5 g de la mezcla activa por 100 ml de agua. El volumen adecuado de dispersión acuosa para obtener la dosis necesaria por kilogramo de peso de la res, se administra a continuación por vía oral, mediante un embudo de veterinaria.



287205

- Una formulación sólida preferida, está constituida por tabletas formadas por 500 partes de los dos ingredientes activos finamente molidos, íntimamente mezclados, con 250 partes de almidón o fécula de maíz, 500 partes de lactosa y 5 partes de estearato de magnesio, mezcla que se comprime en forma de nódulos, se machaca, se hace pasar a través de un tamiz de 5 mallas, y se comprime en forma de tabletas de 5 g de peso cada una. Las tabletas pueden también revestirse en una bandeja para este objeto, con la adición simultánea de una cantidad suficiente de una solución de 20 partes de cera de abejas blanca en 80 partes de éter de petróleo (punto de ebullición 120-140°C). Las tabletas así obtenidas son adecuadas para la administración oral en el tratamiento de la helmintiasis en los animales domésticos, y pueden inyectarse en las ovejas, por vía oral, mediante un accesorio adecuado.
- Otra composición preferida es un polvo dispersable que contiene 90 partes de componentes A y B, como se ha definido, en las proporciones indicadas anteriormente, finamente molidos y mezclados con una proporción reducida, por ejemplo 2 a 5 partes, de un diluyente inerte tal como tierra de diatomeas o caolín, entre 2 y 5 partes de cloruro sódico, de 0,2 a 1 parte de carbonato sódico, de 0,5 a 2 partes de bilis bobina y de 0,5 a 3 partes de un agente de dispersión, por ejemplo un producto susceptible de obtenerse con la Marca Comercial Registrada "Belloid" NW; todas las partes son ponderales.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona además un procedimiento para el tratamiento de la helmintiasis en los mamíferos, especialmente en animales domésticos, que comprende la administración a los mismos de una mezcla de un derivado benzimidazólico, tal como se ha definido, y fenotiazina.

El tratamiento puede aplicarse utilizando los ingredientes activos como tales; el derivado bencilimidazólico, puede afectar también la forma de una solución acuosa del cloruro. El método preferido de tratamiento, sin embargo, es la administración de los compuestos activos en formulaciones adecuadas que faciliten la administración, el control del nivel de dosificación, y favorecen la actividad biológica.

Este invento aclara, sin limitarse en modo alguno, por los datos experimentales siguientes:

La actividad antihelmíntica de la fenotiazina, los bencilimidazoles indicados y las mezclas de fenotiazina y bencilimidazoles citados, se ha averiguado en ratones de 18 a 20 gramos, criados en condiciones específicas libres de patógenos, y experimentalmente infectados con Nippostrongylus muris, parásito nematodo del intestino delgado. Se prepararon suspensiones de las distintas drogas y/o combinaciones de éstas, adecuadas para la administración a los ratones, moliendo los agentes activos con un agente de dispersión que contenía 0,1% de Lissapol "C",



0,1% de Lissapol "N.X." y 0,1% de Dispersol "O.G.", durante 24 horas antes de la administración. En todos los casos, el tratamiento adecuado se administró en una suspensión de 0,5 ml por vía oral a los ratones durante 3 días sucesivos, empezando 6 días después de la infección. Los animales murieron de hambre al décimo día después de la infección, u se averiguó la intensidad de la infección en un examen "port mortem" realizado al día siguiente. La actividad antihelmíntica se apreció comparando el grado de la infección de los animales tratados con la presentada por los animales de control.

Cada combinación bencimidazol/fenotiazina, se estudió separadamente. La actividad antihelmíntica de cada componente de la mezcla, se examinó con estos solos y en combinación con toda la dosis del otro componente. Así, un experimento típico, indicaba la acción de tres dosis graduadas de fenotiazina, cuatro dosis graduadas del benzimidazol en cuestión, y las doce combinaciones posibles de estas dosis. A cada uno de estos 19 regímenes de tratamiento, se le asignaron grupos elegidos al azar de seis ratones infectados. Un grupo análogo de seis animales recibió solamente 0,5 ml de agente de dispersión, y sirvió como control para proporcionar un cálculo del grado de infección helmíntica antes del tratamiento.

Los resultados de los experimentos que sirven de ejemplo para la actividad antihelmíntica superior a la aditiva de las distintas mezclas ben-



5. cilimidazol/fenotiazina, figuran en las tablas 1-5 siguientes. La cifra indica el número medio de lombrices que quedaron en los ratones sometidos a tratamiento con fenotiazina solo, o bencilimidazol solo, o combinaciones fenotiazina/bencilimidazol, a los niveles de dosificación indicados (las dosificaciones en todos los casos se refieren a mg/20 g de ratón). Las cifras entre paréntesis, son las cantidades esperadas de lombrices de la mezcla fenotiazina/bencilimidazol calculadas sobre la base de que sus efectos son aditivos (o sea valores pq).
10. Puede observarse que los resultados realmente obtenidos en todos los casos son notablemente mejores que los que se habrían obtenido si los efectos hubieran sido aditivos solamente.
- 15.

EJEMPLO 1 - Actividad antihelmíntica, en ratones, de fenotiazina, 2-fenilbenzimidazol y mezclas de los mismos.

Dosis de 2-fenilbenzimidazol	Dosis de fenotiazina		
	0	10	25
0	106	98	94
2.5	64	51(59)	21(57)
5	28	13(26)	6(25)

20. EJEMPLO 2 - Actividad antihelmíntica, en ratones, de fenotiazina, 2-o-clorofenilbenzimidazol



287265

y mezclas de los mismos.

Dosis de 2-o-clorofenil benzimidazol	Dosis de fenotiazina		
	0	5	10
0	159	166	162
5	114	87(114)	69(114)
10	53	-	12(53)

EJEMPLO 3 - Actividad antihelmintica en ratones, de fenotiazina, 2-(2'-tienil)benzimidazol y mezclas de los mismos.

Dosis de 2-(2'-tienil)-benzimidazol	Dosis de fenotiazina			
	0	10	25	
0	169	169	153	103
1	130	104(130)	99(118)	82(79)
2.5	74	46(74)	40(67)	3.4(45)
5	34	1(34)	2(31)	0(21)

EJEMPLO 4 - Actividad antihelmintica, en ratones, de fenotiazina, 2-(2'-fural)benzimidazol y mezclas de los mismos.



287265

Dosis de 2-(2'-furil)benzimidazol	Dosis de fenotiazina			
	0	5	10	25
0	108	58	80	51
.25	82	55(44)	58(61)	20(39)
.5	96	31(52)	24(71)	4(45)
1.0	50	25(27)	0.7(37)	0.6(24)

- A causa de la contradicción aparente en los resultados, en esta tabla figuran más resultados que en las anteriores. Existe también una contradicción entre esta tabla y las otras, ya que la fenotiazina sola produce un efecto apreciable. Es claro, sin embargo, que los dos productos se mejoran mutuamente. Por ejemplo, 25 mg de fenotiazina sola, reduce la infección helmíntica a la mitad aproximadamente, y 1 mg de 2-(2'-furil)benzimidazol, tiene también un efecto similar. Los dos juntos, habría de esperarse que redujeran la infección a 1/4, ó sea, a 27 aproximadamente, pero la reducción real es muy superior. Empezando de nuevo con la evidencia de que 25 mg de fenotiazina y 1 mg de 2-(2'-furil)benzimidazol, separadamente, son casi igualmente eficaces, la tabla muestra que una dosis de menos de la mitad de esta cantidad de fenotiazina (10 mg) combinada con una dosis de la mitad de la cantidad anterior de 2-(2'-furil)benzimidazol (o sea 0,5 mg) produce un efecto muy superior. Análogamente 5 mg de fenotiazina, combinados
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



287265

con 0,25 mg de 2-(2'-furyl)benzimidazol, produce un efecto muy superior al de 10 mg de fenotiazina sola, o 0,5 mg de 2-(2'-furyl)benzimidazol, solo.

5. EJEMPLO 5 - Actividad antihelmíntica, en ratones, de fenotiazina, 2-(4'-tiazolil)benzimidazol y mezclas de los mismos.

Dosis de 2-(4'-tiazolil)benzimidazol	Dosis de fenotiazina			
	0	5	10	25
0	106	102	98	94
.1	65	41(63)	26(60)	14(58)
.25	44	31(42)	20(41)	5(39)

10. Las actividades antihelmínticas de las mezclas fenotiazina/benzimidazol, se han determinado también por el procedimiento siguiente.

15. Se prepararon suspensiones de fenotiazina del benzimidazol citado y de mezclas de ambos, adecuadas para administrar a las ovejas, moliendo los agentes activos íntimamente con agua que contenía 0,25% de "Lubrol" E o 0,25% de "Lissapol" N,X.,
20. como agente de dispersión, y en la operación se utilizó un molino de bolas. En todos los casos, el volumen de agua añadido se ajustó para administrar la dosis adecuada de droga por kg. de peso del cuerpo contenida en una suspensión de 1-2 ml. Las suspensiones acuosas resultantes se administraron por vía oral, mediante un tubo esofágico, a ovejas atacadas

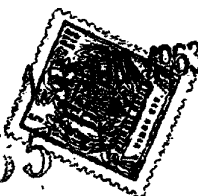


287265

- por una variedad de nematodos corrientemente presentes en el tracto gastro-intestinal. El efecto del tratamiento se juzgó comparando el número de lombrices encontradas en los tractos alimenticios
5. de animales tratados y de control, durante el examen "post-mortem" cinco días después de la administración. Siempre que pudo hacerse, se realizaron los recuentos de los tipos siguientes de lombrices: Haemonchus, Ostertagia y Trichostrongylus axei, del
10. abomaso o cuajar; Trichostrongylus, Cooperia y Nematodirus del intestino delgado, y Oesophagostomum, Trichuris y Chabertia del ciego y del intestino grueso.

- EJEMPLO 6 - Los resultados de dosificación de grupos de 6-15 ovejas, con distintos niveles de fenotiazina, 2-fenilbenzimidazol, y combinaciones de los mismos, figuran en la tabla 6. Los distintos tratamientos y la actividad contra los distintos géneros de lombrices, pueden observarse haciendo referencia a los epígrafes horizontales y
15. verticales. El número medio de lombrices supervivientes al tratamiento, se indican en la posición adecuada, y las cifras entre paréntesis, proporcionan los resultados previstos (o sea valores pq)
20. basados en la suposición de un efecto puramente aditivo entre los dos compuestos.
- 25.

287255



Género de las lombrices	Dosis de fenotiazina (mg/kg)				Dosis de 2-fenilbenzimidazol (mg/kg)
	0	200	300	400	
<u>Haemonchus</u>	457	0.86	0.21	0.37	0
	27	0(0)	0(0)	0(0)	75
<u>Ostertagia</u>	4690	1390	1100	1130	0
	1020	81(302)	54(239)	60(246)	75
<u>T. Axei</u>	3570	1000	770	503	0
	673	36(189)	166(145)	36(95)	75
<u>Trichostrongylus</u>	20100	12800	10100	6840	0
	474	25(301)	35(238)	29(161)	75
<u>Nematodirus</u>	1440	691	347	174	0
	537	190(258)	68(129)	47(65)	75
<u>Cooperia</u>	200	163	45	40	0
	191	136(156)	34(43)	24(38)	75
<u>Chabertia</u>	73	56	45	30	0
	69	15(53)	9.6(43)	1.1(28)	75
<u>Oes.Vermosum</u>	3.2	8.3	4.1	5.2	0
	9.1	7.0(24)	5.5(12)	3.2(15)	75

EJEMPLO 7 - Los resultados de otra serie de experimentos, utilizando grupos de 6-10 ovejas para determinar la actividad antihelmíntica, se indican en las tablas 7, 8 y 9.



Fenotiazina /PT) y 2-fenilbenzimidazol (PB)

Género de las lombrices	Dosis mg/kg			
	0	300PT	100PB	300PT + 100PB
<u>Ostertagia</u>	4315	2255	2840	60 (1484)
<u>T. Axei</u>	3310	2010	2560	45 (1555)
<u>Trich.spp.</u>	19960	14660	1480	125 (1087)
<u>Nematodirus</u>	7965	1985	7400	645 (1844)
<u>Chabertia</u>	75	24	19	8 (6)
<u>Oes.venulosum</u>	74	50	69	60(47)

Género de las lombrices	Dosis mg/kg			
	0	300PT	100PB	300PT + 100PB
<u>Haemonchus</u>	1800	0	460	0 (0)
<u>Ostertagia</u>	1750	340	360	0 (70)
<u>T. Axei</u>	810	480	60	0 (36)
<u>Trichostrongylus</u>	13880	5740	2360	0 (976)
<u>Nematodirus</u>	880	680	840	10 (649)
<u>Chabertia</u>	23	5	2	0 (0.4)
<u>Oesophagostomum</u>	24	5	19	0 (4)



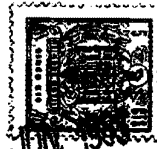
287265 1963

Zona y especies de lombrices	Dosis mg/kg			
	0	300PT	100PB	300PT + 100PB
Abomaso:				
<u>Ostertagia</u>	1273	305	350	4 (84)
<u>Trichostrongylus</u>	952	190	375	0 (75)
Intestino delgado:				
<u>Trichostrongylus</u>	1950	422	800	83 (173)
<u>Cooperia</u>	555	73	80	0 (11)
<u>Nematodirus</u>	8483	2550	4750	767 (1428)
Lombrices embriónicas:				
	966	500	733	333 (379)

EJEMPLO 8 - La tabla 10 indica la actividad antihelmíntica, determinada en grupos de 10 ovejas, de la fenotiazina, 2-(2'-fúril)benzimidazol y mezclas de las mismas.

Fenotiazina (PT) y 2-(2'-fúril)benzimidazol (FB)

Especies de lombrices	Dosis mg/kg			
	0	300PT	20FB	300PT + 20FB
<u>Haemonchus</u>	1160	0	640	0 (0)
<u>Ostertagia</u>	1870	44	880	10 (207)
<u>T. Axei</u>	840	80	160	0 (15)
<u>Trichostrongylus</u>	8640	3420	800	0 (317)
<u>Nematodirus</u>	1640	260	1160	5 (184)
<u>Chabertia</u>	36	3	4	0 (0.3)
<u>Oesophagostomum</u>	24	5	21	0 (4)



17 JUN 1955
287265

EJEMPLO 9 - La tabla 11 representa la actividad antihelmíntica determinada en grupos de 10 ovejas, de la fenotiazina, 2-(4'-tiazolil)benzimidazol y mezclas de ambas.

Fenotiazina (PT) y 2-(4'-tiazolil)benzimidazol (TB)

Especies de lombrices	Dosis mg/kg			
	0	300PT	15TB	300 + 15TB
<u>Haemonchus</u>	830	0	760	0 (0)
<u>Ostertagia</u>	3480	840	1720	0 (376)
<u>T. Axei</u>	1100	320	200	0 (58)
<u>Trichostrongylus</u>	5340	3160	540	0 (320)
<u>Nematodirus</u>	1640	860	880	80 (461)
<u>Chabertia</u>	124	24	63	1 (12)
<u>Oesophagostomum</u>	74	31	10	0 (4)

EJEMPLO 10 - La tabla 12 muestra la actividad antihelmíntica, determinada en grupos de 10 ovejas, de la fenotiazina, 2-(4'-tiazolil)-5-metilbenzimidazol y mezclas de ambos.



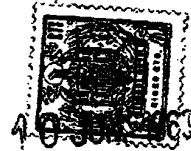
287265

Penotiazina (PT) y 2-(4'-tiazolil)-5-metilbenzimidazol (TMB)

Especies de lombrices	Dosis mg/kg			
	0	300PT	20TMB	300PT + 20TMB
<u>Haemonchus</u>	670	0	590	0 (0)
<u>Ostertagia</u>	1750	610	2900	0 (1011)
<u>T. Axei</u>	960	380	400	0 (158)
<u>Trichostrongylus</u>	6280	2980	680	0 (323)
<u>Nematodirus</u>	890	410	560	20 (258)
<u>Chabertia</u>	56	24	40	8 (17)
<u>Oesophagostomum</u>	48	12	8	6 (2)

EJEMPLO 11 - 0,45 g de 2-(4'-tiazolil) benzimidazol y 6 g de fenotiazina, se dispersaron en parte y en parte se disolvieron en 40 ml de oleato de etilo que contenía 5% volumen/volumen del producto de condensación de nonilfenol con óxido de etileno, que se encuentra en el comercio con la Marca Comercial Registrada "Lissapol" N. La dispersión oleaginoso, se agitó en 250 ml de agua y se obtuvo una dispersión adecuada para el tratamiento de la helmintiasis por administración "por vía oral" mediante un embudo de veterinaria.

EJEMPLO 12 - Se mezclaron y molieron finamente, 2 partes de 2-fenil benzimidazol, 4 partes de fenotiazina y 90 partes de arcilla. Así se



obtuvo una composición adecuada para el tratamiento de la helmintiasis en animales.

5. EJEMPLO 13 - Una mezcla de 5 partes de 2-(4'-tiazolil)-5-metilbenzimidazol, 100 partes de fenotiazina y 2 partes de sal sódica de ácido diisopropilnaftaleno sulfónico, se molió completamente. Así se obtuvo un polvo fácilmente dispersable en agua, y las dispersiones acuosas así obtenidas fueron adecuadas para el tratamiento de la helmintiasis en los animales.

10. EJEMPLO 14 - Se mezclaron 60 partes de 2-fenil benzimidazol, 360 partes de fenotiazina, 2,5 partes de diisopropilnaftaleno sulfonato de sodio, 2 partes de bicarbonato sódico, 3,6 partes de sulfato magnésico y 4 partes de parafina líquida. Así se obtuvo un polvo fácilmente dispersable en medio acuoso, para dar dispersiones acuosas adecuadas para el tratamiento de la helmintiasis.

15. EJEMPLO 15 - En 100 ml de agua destilada, se disolvieron 2g de cloruro de 2-furil benzimidazol, a los que se añadieron 62 partes de un polvo dispersable de fenotiazina, que se había preparado moliendo por completo 2 partes de la sal sódica del ácido diisopropilnaftaleno, sulfónico con 60 partes de fenotiazina. Así se obtuvo una dispersión adecuada para suministrarse al ganado mediante un embudo de veterinaria.

20. EJEMPLO 16 - En un molino de bolas se molieron finamente 67,5 g de fenotiazina técnica y 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol. Luego se agregaron al mo-

30.



287265

5. lino 4,5 g de cloruro sódico, 0,5 g de carbonato sódico, 1 g de bilis bovina, 1 g de "Belloid" NW (Marca Comercial Registrada) y 3 g de caolín, y la mezcla se molió durante otros 30 minutos. Así se obtuvo una mezcla adecuada para la administración a las ovejas atacadas de helmintiasis.

10. EJEMPLO 17 - Se preparó una mezcla como se describe en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol, se sustituyeron por 22,5 g de 2-(o-tolil)benzi-midazol. Así se obtuvo una mezcla adecuada para su administración a las ovejas que padecían de helmintiasis.

15. EJEMPLO 18 - Se preparó una mezcla como se describe en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol se sustituyeron por 22,5 g de 2-(o-clorofenil)benzimidazol. Así se obtuvo una mezcla adecuada para la administración a ovelas atacadas de helmintiasis.

20. EJEMPLO 19 - Se preparó una mezcla como se ha descrito en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol, se sustituyeron por 22,5 g de 2-(o-bromofenil)benzimidazol. Así se obtuvo una mezcla adecuada para la administración a las ovejas atacadas de helmintiasis.

25. EJEMPLO 20 - Se preparó una mezcla como se describe en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol se sustituyeron por 22,5 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)benzimidazol. Así se obtuvo una mezcla adecuada para administrarla a ovejas atacadas de helmintiasis.

30.

EJEMPLO 21 - Se preparó una mezcla como



- se describe en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol, se sustituyeron por 22,5 g de 2-(p-aminofenil)benzimidazol, así se obtuvo una mezcla adecuada para la administración a ovejas atacadas de helmintiasis.
5. EJEMPLO 22 - Se preparó una mezcla como se describe en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol, se sustituyeron por 22,5 g de 2-(p-dimetilaminofenil)benzimidazol. Así se obtuvo una mezcla adecuada para la administración a ovejas atacadas de helmintiasis.
10. EJEMPLO 23 - Se preparó una mezcla como se describe en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol, se sustituyeron por 7 g de 2-(5'-tiazolil)benzimidazol. Así se obtuvo una mezcla adecuada para la administración a ovejas atacadas de helmintiasis.
15. EJEMPLO 24 - Se preparó una mezcla como se describe en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol se sustituyeron por 7 g de 2-(2'-tienil)benzimidazol. Así se obtuvo una mezcla adecuada para administrarse a ovejas que padecían de helmintiasis.
20. EJEMPLO 25 - Se preparó una mezcla como se describe en el ejemplo 16, pero los 22,5 g de 2-fenilbenzimidazol se sustituyeron por 22,5 g de 1-(α -hidroxi- $\beta\beta\beta$ -tricloroetil)-2-fenilbenzimidazol. Así se obtuvo una mezcla adecuada para la administración a ovejas atacadas de helmintiasis.
- 25.

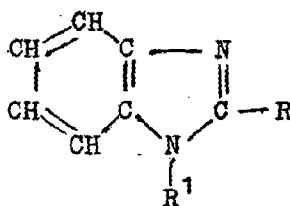


287265

N O T A

- 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 fundamenal. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Australia con fecha 24 de abril de 1962, nº 16833/62 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 OBTENCION DE COMPOSICIONES ANTIHELMINTICAS"; caracterizandose por lo siguiente:

- 19.- Procedimiento de obtención de composiciones antihelminticas, caracterizado porque los ingredientes activos comprenden componentes A y B, siendo A un benzimidazol bi-sustituído de fórmula general



en la que el anillo bencénico puede opcionalmente llevar sustituyentes, por ejemplo, halógenos o gru-



- pos alquilo o alquoxi inferiores, R representa un radical heterocíclico de 5 elementos que contiene un átomo de nitrógeno y otro de azufre; tienilo; furilo; fenilo; fenilo o-sustituído en el que el sustituyente orto es un grupo metilo, cloro, bromo o nitro; p-amino-, alquil-amino- o dialkilamino-fenilo; o piridilo; y R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alkenilo inferior o $\beta\beta\beta$ -triclouro- α -hidroxietilo, y sales ácidas de adición de los mismos, y B es fenotiazina.
- 5.
- 10.

2^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-fenilbenzimidazol.

- 15.
- 3^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(o-clorofenil)benzimidazol.

4^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(o-bromofenil)benzimidazol.

- 20.
- 5^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 5-cloro-2-fenilbenzimidazol.

6^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 5-metoxi-2-fenilbenzimidazol.

- 25.
- 7^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(o-tolil)benzimidazol.

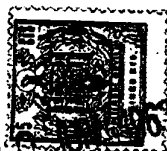
- 30.
- 8^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(p-aminofenil)benzimidazol.

287265



- 9^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(p-dimetilaminofenil)benzimidazol.
5. 10^a.- Procedimiento, según reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto A es 2-(2'-furyl)benzimidazol.
- 11^a.- Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(4'-tiazolil)benzimidazol.
10. 12^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a caracterizado porque el compuesto A es 2-(5'-tiazolil)benzimidazol.
- 13^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(2'-tienil)benzimidazol.
15. 14^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(3'-piridil)benzimidazol.
- 15^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 2-(4'-piridil)benzimidazol.
20. 16^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto A es 1-(α -hidroxi- $\beta\beta\beta$ -tricloroetil)-2-fenilbenzimidazol.
25. 17^a.- Procedimiento, según reivindicación 2^a, caracterizado porque los ingredientes activos comprenden entre 100 y 400 partes de fenotiazina por 25 a 150 partes de 2-fenilbenzimidazol.
- 18^a.- Procedimiento, según reivindicación 2^a, caracterizado porque los ingredientes ac-
- 30.

287265



tivos comprenden entre 200 y 300 partes de fenotiazina por 50 a 100 partes de 2-fenilbenzimidazol.

5. 19ª.- Procedimiento según reivindicación 3 a 9, 13 a 16, caracterizado porque los ingredientes activos comprenden entre 25 y 150 partes de compuesto A por 100 a 400 partes de fenotiazina.

10. 20ª.- Procedimiento según reivindicación 3 a 9 y 13 a 16 caracterizado porque los ingredientes activos comprenden entre 50 y 100 partes de compuesto A por 200 a 300 partes de fenotiazina.

15. 21ª.- Procedimiento según reivindicación 10, 11 o 12, caracterizado porque los ingredientes activos comprenden entre 5 y 35 partes de compuesto A por 100 a 400 partes de fenotiazina.

20. 22ª.- Procedimiento según reivindicaciones 10, 11 o 12, caracterizado porque los ingredientes activos comprenden entre 10 y 30 partes de compuesto A por 200 a 300 partes de fenotiazina.

23ª.- Procedimiento, según anteriores reivindicaciones caracterizado porque los elementos activos, se mezclan a un soporte inerte, atóxico o diluyente.

25. 24ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque a los elementos activos se añade un agente de superficie activa.

30. 25ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado porque las composiciones comprenden además, por lo menos in in-

287265



5. ingrediente biológicamente activo, elegido del grupo formado por cianacethidrazida, hexacloroetano, piperazina, 1-dietil-carbamil-4-metil-piperazina, tetracloruro de carbono, 3,3', 5,5',6,6'-hexacloro-2:2-dihidroxi difenilmetano, bicarbonato sódico y tetracloroetileno.

10. 26ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1 a 22 caracterizado porque las composiciones comprenden, por 90 partes ponderales combinadas de compuestos A y B, de 2 a 5 partes en peso de un diluyente inerte mineral sólido, entre 2 y 5 partes ponderales de cloruro sódico, de 0,2 a 1 parte en peso de carbonato sódico, de 0,5 a 2 partes en peso de bilis de buey, y de 0,5 a 3 partes en peso de un agente de dispersión.

15. 27ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado porque la fenotiazina tiene una pureza comprendida entre el 75% y el 100%.

20. 28ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado porque la fenotiazina tiene una pureza comprendida entre 80 y 20%.

25. 29ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado porque la fenotiazina tiene una extensión superficial específica de entre 3.000 y 30.000 cm²/g.

30. 30ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado porque la fenotiazina tiene una extensión superficial especí-

28726



fica de entre 10.000 y 20.000 cm²/g.

31ª.- Procedimiento de obtención de composiciones antihelmínticas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria .

5.

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

10 JUN 1963

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES OF
AUSTRALIA AND NEW ZEALAND L T D.

J. GOMEZ ACEBO Y MOROT