



12 EN

308056

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

por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE PRODUCTOS RODENTICIDAS ANTI-  
COAGULANTES SOLUBLES", a favor de la firma española INSTITUTO  
DE BIOLOGIA Y SUEROTERAPIA, S.A., domiciliada en Madrid, "Bra-  
vo Murillo, nº 53".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de ob-  
tención de productos rodenticidas anticoagulantes solubles, que  
obedecen a nuevas fórmulas.

5. La finalidad de esta invención es conseguir productos rodenticidas que impidan la biosíntesis de vitamina K por la flora microbiana del intestino del roedor, lo cual, con los rodenticidas clásicos anticoagulantes rallaba tal circunstancia en algunas colonias de ratas y ratones, dado que en dichas especies de roedores (en especial, ratas negras y ratones domésticos) su flora intestinal sintetiza gran cantidad de vitamina K que

10.



- es, precisamente, el antídoto de los rodenticidas anticoagulantes, y un exceso de tal vitamina en el organismo del roedor puede competir con ventaja con el antagonista en las reacciones implicadas en el proceso de coagulación, simplemente, por razón de concentraciones.
5. Como es sabido, el mecanismo de acción de dichos rodenticidas anticoagulantes utilizados hasta ahora, se basa en el antagonismo entre la vitamina K y otras sustancias de parecida estructura química, con lo que estas sustancias pueden intervenir en los mismos procesos que la referida vitamina, perturbando su acción que, en este caso concreto, consiste en la regulación del mecanismo de coagulación de la sangre. Así se produce una hipoprotrombinemia que da lugar a que la sangre se extravase y muera el roedor por hemorragias internas.
10. En dichos rodenticidas clásicos se consigue anular la acción de la vitamina K empleando como antimetabolito o antagonista de la misma, la 3 - ( $\alpha$  - fenil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxicumarina, u otros productos anticoagulantes, por lo general mezclados con un cebo (por ejemplo, harinas de cereales) y a concentraciones muy bajas, para que así actúe acumulativamente, y el roedor no asocie la muerte con la ingestión del alimento. Esta concentración reducida tiene, además, la ventaja de ser el producto prácticamente inocuo para el hombre y animales superiores.
15. Pero, con frecuencia, la desratización con cebos sólidos anticoagulantes no daba resultado en determinadas circunstancias; por ejemplo, en aquellos locales donde los roedores podían disponer, aparte del cebo, de abundante comida (almacenes de alimentos, fábricas de harinas, fábricas de conservas, etc.). Ello hace comprender, precisamente, porque la acción de los antago-
- 20.
- 25.
- 30.



nistas de vitamina K es competitiva y hay que mantener, por tanto, una concentración de estos en la sangre de los roedores netamente superior a la de vitamina K; en consecuencia, para conseguir el efecto rodenticida es preciso mantener dicha desproporción de concentraciones hasta la muerte del roedor, lo que exige un consumo continuado de los cebos durante varios días y ello, evidentemente, no se puede asegurar en sitios que ofrecen abundante alimento para los roedores.

Por las antedichas razones, se introdujeron en las técnicas de desratización los rodenticidas solubles en agua; es decir, que en vez de mezclar los principios activos en un excipiente sólido (harinas), de consumo improbable, se disolvían en agua, puesto que la necesidad de consumir esta sustancia persistía en los roedores. Ello exigía, evidentemente, disponer de principios anticoagulantes solubles, lo que se consiguió modificando ligeramente la molécula del anticoagulante para administrarlo en forma de sal soluble (por ejemplo, la sal sódica de la 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxycumarina).

Pero como ya se dijo al principio, esto no basta para determinadas colonias de ratas y ratones y por ello se ha estudiado, según la presente invención, el medio de subsanar tal inconveniente en el caso de los rodenticidas anticoagulante solubles, para que toda especie de rata y de ratón sea incapaz de ofrecer resistencia al rodenticida anticoagulante obtenido de acuerdo con el procedimiento objeto de la misma.

Los estudios de laboratorio se encaminaron a conocer la composición cualitativa de la flora intestinal de los roedores, es decir, los distintos tipos de microorganismos que existen en el intestino de ratas y ratones y, entre ellos, se



investigó cuales eran los que biosintetizaban más vitamina K (Escherichia coli, Aerobacter aerógenes, Bacterium proteus, etc.). Localizadas estas especies se investigó que productos, (bacteriostaticos o bactericidas), solubles en agua, podían

5. impedir su proliferación en el tracto gastrointestinal de los roedores, con lo que se impedía, simultáneamente, la producción de dicha vitamina K.

Entre los productos ensayados se encontró que el dietanolamínsulrisoxazol (p - amino - benceno - sulronamido - dietanolamín - dimetilisoxazol) proporcionaba excelentes resultados en este sentido.

10.

Con esta base se ha compuesto un nuevo producto rodenticida a administrar (ad libitum) a los roedores con el agua de bebida, en el que se asocian la sal sódica de la 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxycumarina y el dietanolamínsulrisoxazol en la forma siguiente: los principios activos, es decir, la sal sódica de la 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxycumarina y el dietanolamínsulrisoxazol, se mezclan uniformemente con un excipiente (compuesto, por ejemplo, por una carga inerte como arena, colorantes y las sustancias químicas necesarias para conseguir la estabilidad de la solución posterior) en una proporción que puede oscilar entre el 0.1% y el 10% para cada uno de los principios activos. Para administrar este producto a los roedores, se mezcla con el agua

15.

20.

25.

30.

suficiente para que se obtenga una solución de agua toxica cuya concentración oscile entre el 0.05% y el 0.5% en principios activos. Así, por ejemplo, una bolsa de 50 gramos de producto que contenga 100 mg. de la sal sódica de la 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxycumarina, y 100 mg. de dietanolamínsulrisoxazol, (o sea el 0.2% de cada uno de los principios



activos en la carga o excipiente) se puede disolver en un litro de agua, con lo que se obtiene un agua de bebida, anticoagulante, que contiene el 0.1% de 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxycumarina y el 0.1% de dietanolaminsulrisoxazol.

5.

El papel desempeñado por dichos asociados es, el del dietanolaminsulrisoxazol, esterilizar en condiciones adecuadas el intestino del roedor, es decir, impedir la proliferación de su flora microbiana y, por tanto, de la que esta especializada en biosintetizar la vitamina K, mientras que el papel de la sal sodica de la 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxycumarina, es el de antagonizar a la vitamina K en el organismo del roedor.

10.

El resultado experimental supone un adelanto en el tiempo medio de muerte de los roedores, no por resultar un rodenticida agudo, puesto que las muertes solo se inician, como en el caso de los rodenticidas solubles clásicos de la sal sodica de la 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxycumarina sola, a los dos o tres días, sino porque se verifican todas en mucho menos tiempo. En otras palabras, se hace mas aguda y estrecha la curva de Gauss que recoge estadísticamente el número de animales muertos en función del tiempo, y aunque la curva empieza practicamente al mismo tiempo que con los rodenticidas anticoagulantes clásicos, termina mucho antes.

15.

20.



12

70-1-13

N O T A

Hecha la descripción del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

5. 1.- Procedimiento de obtención de productos roenticidas anticoagulantes solubles, que obedecen a nuevas formulas, c a - c a r a c t e r i z a d o porque a un excipiente o carga se asocian, mediante intima mezcla, la sal sódica de la 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxicumarina con sulramidas solubles en agua.

10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, con arreglo al cual, la sal sódica de la 3 - ( $\alpha$  - renil,  $\beta$  - acetil) - etil - 4 - hidroxicumarina se asocia al excipiente en una proporción que, en peso, oscila entre 0.1% y el 10% y, en esta misma proporción, se asocian las sulramidas solubles.

15. 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, con arreglo al cual el roenticida anticoagulante soluble (principios activos mas excipiente) se administra a los roedores agregándole agua de bebica, de forma que se obtenga una solución toxica, cuya concentración de principios activos, tanto de anticoagulante como de sulramidas, oscile entre el 0.05% y el 20. 0.5%

4.- Procedimiento, según las precedentes reivindicaciones, con arreglo al cual como sulramida a asociar y a administrar se emplea, de preferencia, el dietanolaminsulrisoxazol (p-aminobenceno-sulronamido-dietanolaminsulrisoxazol).

25. 5.- Procedimiento de obtención de productos raticidas anticoagulantes solubles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de siete hojas roliadas y mecanografiadas por una sola



300056

para.

Madrid, a 12 de Enero de 1965

INSTITUTO DE BIOLOGIA Y SUEROLOGIA, S.A.

Por a.

GRANDE ISLETA

*[Handwritten signature]*