

PATENTE DE INVENCION



314800

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de un producto
nematocida".

- - -

Solicitante: DR. SALSBUry'S LABORATORIES, entidad norteamericana,
residente en 500 Gilbert Street, Charles City, Iowa,
EE.UU. de A.

- - -

5. Esta invención se relaciona con mejoras en el arte de la veterinaria y más específicamente con el tratamiento quimioterapéutico del ganado y las aves de corral para la eliminación de lombrices que invaden el conduc-



to digestivo de los animales y retardan por con siguiente su crecimiento, afectando a su bienes tar y a la resistencia a las enfermedades de los huéspedes que los alojan.

5. Una de las infecciones de lombri ces más tenaces y difíciles de combatir, particularmente en las gallinas, es producida por un nematodo o una formación filiforme conocida como Capillaria obsignata. Se han presentado se-
10. rias epidemias de esta infección especialmente en los Estados de Nueva Inglaterra, Nueva York y Pennsylvania. Otras epidemias se han produci- do también en los Estados del Golfo de México, en Oregon y en Washington. El ciclo vital del
15. parásito pasa de una ave a otra sin ayuda de - ningún huésped intermedio. En su fase primaria, el parásito germina aproximadamente en una sema- na de su huevo no segmentado en forma de un em- brión completamente desarrollado que es elimina-
20. do y después es absorbido por el animal. Las - larvas entran en la membrana mucosa del duodeno para completar su maduración en cuya fase, la presencia de huevos puede observarse en la des- carga fecal.
25. El primer tercio del intestino de la gallina o el pollo es el área principalmente invadida por la lombriz. Cuando se hace la au- topsia de un ave infectada, lo que se observa - primero es una enteritis intensa del pequeño in-
30. testino, particularmente el tercio superior. Es



- te sintoma suele apreciarse después que las gallinas empiezan a poner huevos, y estas gallinas o bien no ponen el número de huevos esperado o bien su capacidad para producción de huevos es apreciablemente reducida. Por consiguiente, el primer efecto de esta infección en los gallineros modernos es reducir la producción de huevos resultando en una seria pérdida económica para el operador. Las infecciones intensas aumentan también la susceptibilidad de las aves para muchas infecciones bacterianas, de virus y protozoarios y pueden dar como resultado pérdidas graves por muerte de los animales.
- 5.
- 10.
- Otra lombriz que se encuentra mucho en las gallinas es Ascaridia galli que es un parásito de un tamaño relativamente grande y de un color blanco amarillento.
- 15.
- La transmisión de la infección es el resultado de la ingestión de los huevos por las aves susceptibles a la enfermedad. Los huevos se incuban en el duodeno o en el estómago glandular del huésped y las larvas invaden después la mucosa. Los animales afectados sufren de hemorragia, de atrofia glandular, de un crecimiento retardado, y de una resistencia menor a otras enfermedades. Los síntomas clínicos visibles son la caída de las alas, su emaciación y sus excrementos acuosos acompañados por la infiltración del parásito.
- 20.
- 25.
- 30.
- Como se ha mencionado antes, las infecciones de la lombriz filiforme no pueden -



- tratarse para su completa extirpación y su tratamiento ha llegado a ser un problema engorroso y serio en la industria avícola. Aparte las prácticas sanitarias y las medidas profilácticas que tienen sus limitaciones bien definidas en lo que respecta a la eficacia y el costo, se han hecho tentativas para controlar esta enfermedad con la ayuda de compuestos químicos, como flores de azufre, tartrato de bario antimonio piperazina, fenotiazina y nicotina. Aunque la eficacia de estos medicamentos es inadecuada, la toxicidad de otros es tan grande que no pueden usarse en el intervalo de su potencia terapéutica. Una investigación más reciente propone el uso de dosis grandes de Vitamina A como un tratamiento; sin embargo, este tratamiento no ha demostrado tener un valor constante y apreciable.
- Ahora se ha descubierto que un cierto grupo de amins terciarias halogenadas puede combatir la lombriz filiforme CAPILLARIA obsignata de las aves infectadas, con un grado sorprendente de regularidad y eficacia, sin que se observen efectos perjudiciales indeseables sobre la estabilidad metabólica y las funciones fisiológicas de los animales tratados. Se ha encontrado también, que los remedios antihelmínticos de la presente invención, son de una utilidad igualmente notable para expulsar los grandes nematodos ASCARIDIA galli de las aves sin -
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



- que se observen reacciones perjudiciales. Pues to que las aves son susceptibles a infecciones de lombrices mezcladas y, por otro lado, existe una relación específica y sensible elevada en -
5. tre la estructura química de un medicamento y - las propiedades fisiológicas de un parásito en el medio que le sirve de huésped, la posibilidad de hacer desaparecer una invasión frecuentemente concomitante por dos nematodos con un solo -
10. tipo de medicamento aumenta muchísimo la utilidad y el valor del mismo.

- Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones antihelmínticas para la eliminación de
15. Capillaria obsignata y Ascaridia galli de las - gallinas y otros animales que son muy eficaces y pueden administrarse fácilmente.

- Además la presente invención re-
20. presenta un método nuevo de tratamiento curativo para las gallinas y otros animales infectados con lombrices grandes y capilares sin exponerlas a efectos secundarios indeseables.

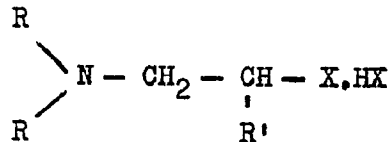
- Con la presente invención se proporcionan mezclas concentradas o mezclas previas especialmente apropiadas para facilitar la preparación de las composiciones nematocidas antes mencionadas.
- 25.

- Ulteriores objetos y ventajas - así como demás características se reflejan en -
30. la descripción a continuación, destinada a ilustrar



trar la invención sin limitar, sin embargo, el alcance de la misma.

5. Los ingredientes activos, que forman los componentes esenciales de las nuevas composiciones nematocidas están representados por la siguiente fórmula química:



10. en la que R puede ser un radical metilo, etilo, isopropilo, o butilo, R' representa hidrógeno o un radical alquilo inferior, y X significa uno de los halógenos cloro o bromo. De acuerdo con la estructura anterior los nuevos remedios antielmínticos pueden designarse también como haluros de hidrógeno amino-2-halo-etano - N-substituidos, en los cuales los substituyentes del grupo amino pueden tener los significados de R que se han indicado antes, mientras que el grupo halo-etano puede tener un radical alquilo inferior. Los radicales R pueden tener una configuración idéntica o diferente sin afectar apreciablemente a las propiedades terapéuticas de los compuestos, ya que los mismos parecen relacionarse con la presencia de la porción de 2-halo-etilo en la amina terciaria.

20. Para fines de ilustración se han indicado los siguientes compuestos como miembros representativos de la serie nuevamente des
- 25.

314800



cubierta de medios nematocidas:

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| $(CH_3)_2=N-CH_2-CH(CH_3)Cl.HCl$ | 1-dimetilamino-2-cloropropano HCl |
| $(C_4H_9)_2=N-CH_2-CH_2Cl.HCl$ | 1-di-n-butilamino-2-cloroetano HCl |
| $(CH_3)_2=N-CH_2-CH_2Cl.HCl$ | 1-dimetilamino-2-cloroetano HCl |
| $((CH_3)_2CH)_2=N-CH_2-CH_2Cl.HCl$ | 1-diisopropilamino-2-cloroetano HCl |
| $(CH_3)_2=N-CH_2-CH_2Br.HBr$ | 1-dimetilamino-2-bromoetano HBr |
| $(C_2H_5)_2=N-CH_2-CH_2Cl.HCl$ | 1-dietilamino-2-cloroetano HCl |

Los hidroháluros de los haluros de aminas terciarias (o las sales) comprendidas en el campo de esta invención son sólidos cristalinos blancos de naturaleza higroscópica, con puntos de fusión comprendidos entre 105° y 211° C. Son ordinariamente solubles en medios polares como agua y alcohol y son insolubles en los disolventes menos polares. Reaccionan rápidamente con las bases liberando las aminas. Los compuestos pueden prepararse partiendo del correspondiente amino alcohol con un haluro de tionilo o un haluro de hidrógeno como el agente halogenante. Así, por ejemplo, se forma el 1-dimetilamino-2-cloropropano calentando beta-dimetilamino-alcohol isopropílico con cloruro de tionilo, mientras que el tratamiento del beta-dietilamino alcohol etílico con el mismo agente clorante en cloroformo a una temperatura de -5° C. da el 1-dietilamino-2-cloroetano. La síntesis de 1-dimetilamino-2-bromoetano se realiza análogamente tratando beta-dimetilamino-alcohol etílico con ácido bromhídrico, y el 1-dimetilamino-2-cloroetano se obtiene calentando beta-

5.

10.

15.

20.



dimetilamino-alcohol etílico y ácido carbamí
co concentrado durante 12 horas a 170-180°C.

La aminas terciarias, así formadas, son fácil-
mente convertidas en sus haluros de hidrógeno

5. por la adición de los ácidos correspondientes.

Para alcanzar los objetivos de
la presente invención pueden administrarse los
compuestos anteriores por via oral a los anima
les en dosis críticas de manera que se produz-
ca el efecto antihelmíntico deseado. Esto pue

10. de hacerse administrándolos con cualquier lí-
quido o sólido no-tóxico y un vehiculo ingeri-
ble en el cual los medicamentos están dispersa
dos uniforme y homogéneamente. Un método pre-

15. ferente de administración consiste en incorpo-
rar los ingredientes activos en los piensos en
cantidades tales que proporcionen una absorción
mínima diaria de los mismos obteniéndose la ac-
ción terapéutica deseada. Pienso apropiados

20. para este tipo de medicación comprenden alimen-
tos como maíz triturado, harina de maíz, grano
de destiladores secos, harinas de frutos cítri-
cos, granos ordinarios, amasijos, y otros pien-
sos normales y comerciales. Dichos piensos pue

25. den o no estar reforzados con vitaminas, minera
les y factores tónicos o promotores del creci-
miento, y pueden contener también sustancias -
adicionales eficaces para curar y/o controlar -

30. otras enfermedades como agentes quimioterapéuti
cos y antibióticos compatibles con los compues-

314200

- 9 - 30 JUN 1962



- tos antihelmínticos de esta invención. Los piensos alimenticios así mencionados se colocan ante las aves para su consumo ad libitum durante periodos determinados. Los nuevos ne
5. matocidas pueden usarse también como ingredien
tes activos en composiciones líquidas que pue
den prepararse convenientemente de una manera
homogénea disolviendo o suspendiendo la compo
sición en el agua que beben los animales. Las
10. suspensiones de los compuestos de difícil so
lubilidad en el agua se pueden preparar utili
zando leche desnatada, aceites comestibles, -
jarabes, o emulsificadores sintéticos no-tóxi
cos y agradables al paladar, agentes disper -
santes o humectantes, tales como laurilsulfa -
15. to de sodio, polioxileno lauril éter y Emulcol
H-72 que es un producto de condensación de á -
cidos grasos con alcohol polihídrico.
- Las dosis eficaces para obtener
20. los resultados más favorables están compre
ndidas entre los límites generales de 0,01% y 0,2%
y dependen del compuesto específico elegido -
para el tratamiento. Pueden variar también -
con la edad, el peso y la raza del animal afec
tado, el tipo de infección y el vehículo con -
25. el cual se administra el medicamento. El úni
co criterio es que el ingrediente activo cons
tituya una proporción del vehículo medicinado
que proporcione una dosis adecuada para el con
sumo del animal cuando se deja que se alimente
- 30.



ad libitum con su dieta medicinada. Esto puede determinarse sin ninguna dificultad por cualquier veterinario experto y familiarizado con la patología de las infecciones helmínticas.

5.

Ahora se ha descubierto, por ejemplo, que el bromhidrato del 1-dimetilamino-2-bromoetano, cuando se administra durante 4 días a pollitos Leghorn Blancos, de una edad de aproximadamente 7 semanas, en una concentración en el alimento en 0,0075, correspondiente a una absorción diaria no superior a 6,7 mg por kg. de peso del animal, tenía una eficacia del 99% para la eliminación de Capillaria obsignata.

10.

15.

Para obtener resultados equivalentes, las dosis diarias de clorhidrato del 1-dimetilamino-2-cloroetano son de 60 mg. por kg de peso del animal para eliminar la Ascaridia galli cuando se administra en una concentración en el alimento del 0,1% a aves de una edad de 10-12 semanas durante 1 a 4 días. La cantidad mínima ingerida para una eliminación del 50-60% es de aproximadamente 45 mg. por kg. de peso del animal, y para una eficacia del 90-100% debe usarse una dosis de 75 a 130 mg. por kg. de peso del animal para el tratamiento de las infecciones de lombrices filiformes en animales de 7-10 semanas de edad en las mismas condiciones. Cuando se administran en el agua, las dosis pueden reducirse hasta aproximadamente 0,025% a 0,05%

20.

25.

30.

314800

- 11 -



Las tablas siguientes son representativas de algunas de las formas preferidas de la presente invención.

En los estudios realizados con -

5. Capillaria obsignata, 16 gallinas Blancas, de una edad de aproximadamente 7 a 10 semanas, que pesaban aproximadamente entre 685 gramos y 1100 gramos, se dividieron en dos grupos de 8 aves cada uno y se pusieron en jaulas individuales.
10. Los dos grupos se inocularon artificialmente - con 70 a 100 huevos que habían sido embrionados durante aproximadamente tres semanas para madurar a un estado infeccioso. Puesto que se necesitan aproximadamente tres semanas para que el nematodo se desarrolle, no se hizo ninguna comprobación de las infecciones hasta transcurrido un mes después de la inoculación. Después de haberse determinado que la infección - estaba firmemente establecida, uno de los grupos se sometió a medicación en las condiciones especificadas, mientras que el otro permaneció sin ser tratado y sirvió como control o testigo.
15. Dos días después de completarse el tratamiento se sacrificaron todas las aves para averiguar el número comparativo de lombrices presentes en los dos grupos. Para el exámen post mortem se separó el intestino desde la molleja hasta el vestigio del tallo de la yema, se fragmentaron y se lavaron para retirar todo el material alimenticio que contenían. Después se
- 20.
- 25.
- 30.

- cortó el intestino en tiras de una longitud de 76 a 100 milímetros, éstas se introdujeron en 1000 ml de una solución al 1% de HCl y se agitaron en un agitador Magne Stir durante aproximadamente 15 minutos. Después de sacar de la solución las tiras de los intestinos se vertieron en embudos con tubos de ensayo sujetos a los vástagos de los embudos. Se permitió que el contenido de los tubos se sedimentara durante una hora y después se transfirió a cuencos Petri para su examen microscópico y contar las lombrices. El número de parásitos encontrado en el grupo no tratado se tomó como magnitud probable de la inoculación artificial. El número de lombrices que quedaban en el grupo medicinado se restó del número de lombrices encontradas en los controles e indicaban el grado de eliminación de la lombriz. Esta diferencia dividida por el número de lombrices determinado en los controles y multiplicada por 100 definía en por ciento el grado de eficacia. Así, si la cantidad media de lombrices en los controles era 134 por ave y solo se encontraron 3 parásitos en cada ave en el grupo tratado, el grado de eliminación es 131 y la eficacia es
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

$$\frac{131}{134} \times 100 = 98\%$$

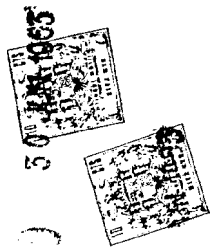
En la Tabla I siguiente la primera columna indica el compuesto utilizado en cada experimento. Está seguida por el tipo de vehículo en el cual se dispersó el medicamento.

314800

30 JUN 1965



- Luego se indica la dosis, expresada en porcientos de concentración en peso del medio utilizado como vehículo. Sigue la cantidad absoluta de medicamento ingerido por el ave en kg de peso del animal cuando se administró durante el período determinado que se indica en la Columna 4. La siguiente columna da el número de lombrices expulsadas por las aves medicinadas, seguida por una columna que da el número de parásitos encontrados en los controles. Finalmente, en la última columna, se indica el porcentaje de eficacia que resulta del cómputo de los otros datos anteriores como se ha indicado antes.
- 5.
 - 10.
 - 15.



T A B L A I

CAPILLARIA OBSIGNATA

DOSIFICACION

AVES MEDI-
CINADAS

CONTROLES

% DE EFI-
CACIA

No. ENCON-
TRADO.

No. DE ELI-
MINACIONES

DIAS

CONC. %
MG/KG
EN PESO

VEHICULO

COMPUESTOS

<u>COMPUESTOS</u>	<u>VEHICULO</u>	<u>CONC. % MG/KG EN PESO</u>	<u>DIAS</u>	<u>AVES MEDI- CINADAS</u>	<u>CONTROLES</u>	<u>% DE EFI- CACIA</u>
1-dimetilamino-2-cloropropano HC I	Alimento	0.100 293	4	143	172	83
1-di-n-butilamino-2-cloroetano HCl	Alimento	0.100 235	4	327	377	88
	Alimento	0.200 716	4	202	312	65
1-dimetilamino-2-cloroetano HCl	Alimento	0.100 516	4	421	421	100
	Alimento	0.100 117	1	147	280	53
	Alimento	0.100 253	2	274	280	98
	Alimento	0.200 170	1	194	213	91
	Alimento	0.100 227	3	112	123	91
	Alimento	0.100 97	2	44	104	57
	Agua	0.050 171	4	108	213	51
	Alimento	0.010 22	4	43	117	37
1-diisopropilamino-2-cloroetano HC I	Alimento	0.100 47	1	251	305	82
	Alimento	0.100 80	2	129	160	81
	Alimento	0.100 210	4	136	160	85
	Agua	0.200 24	2	142	202	70
1-dimetilamino-2-bromoetano HBr	Alimento	0.0075 28	4	142	143	99
	Alimento	0.100 153	3	131	134	98
	Alimento	0.050 50	2	194	202	96
	Alimento	0.050 112	4	201	202	99
	Alimento	0.010 65	4	186	187	100
	Alimento	0.050 117	4	186	187	100
	Alimento	0.010 34	4	256	281	91
	Alimento	0.010 37	4	235	236	100
1-dietilamino-2-cloroetano HC I	Alimento	0.100 197	3	154	305	50
	Alimento	0.100 291	4	81	87	92
	Alimento	0.200 233	2	86	110	78
	Alimento	0.100 241	4	188	192	98

T A B L A I

CAPILLARIA OBSIGNATA

DOSIFICACION

<u>COMPUESTOS</u>	<u>VEHICULO</u>	<u>CONC.%</u>	<u>MG/KG EN PESO</u>	<u>DIAS</u>
1-dimetilamino-2-cloropropano HC l	Alimento	0.100	293	4
1-di-n-butilamino-2-cloroetano HCl	Alimento	0.100	235	4
	Alimento	0.200	716	4
1-dimetilamino-2-cloroetano HCl	Alimento	0.100	516	4
	Alimento	0.100	117	1
	Alimento	0.100	253	2
	Alimento	0.200	170	1
	Alimento	0.100	227	3
	Alimento	0.100	97	2
	Agua	0.050	171	4
Alimento	0.010	22	4	
1-diisopropilamino-2-cloroetano HC l	Alimento	0.100	47	1
	Alimento	0.100	80	2
	Alimento	0.100	210	4
	Agua	0.200	24	2
1-dimetilamino-2-bromoetano HBr	Alimento	0.0075	28	4
	Alimento	0.100	153	3
	Alimento	0.050	50	2
	Alimento	0.050	112	4
	Alimento	0.010	65	4
	Alimento	0.050	117	4
	Alimento	0.010	34	4
Alimento	0.010	37	4	
1-dietilamino-2-cloroetano HC l	Alimento	0.100	197	3
	Alimento	0.100	291	4
	Alimento	0.200	233	2
	Alimento	0.100	241	4

I

SIGNATA

<u>CON</u>	<u>AVES MEDI- CINADAS</u>	<u>CONTROLES</u>		
<u>DIAS</u>	<u>No. DE ELI MINACIONES</u>	<u>No. ENCON TRADO.</u>	<u>% DE EFI CACIA</u>	
3	4	143	172	83
5	4	327	377	88
5	4	202	312	65
5	4	421	421	100
7	1	147	280	53
3	2	274	280	98
0	1	194	213	91
7	3	112	123	91
7	2	44	104	57
2	4	108	213	51
2	4	43	117	37
7	1	251	305	82
0	2	129	160	81
0	4	136	160	85
2	2	142	202	70
3	4	142	143	99
3	3	131	134	98
2	2	194	202	96
4	4	201	202	99
4	4	186	187	100
4	4	186	187	100
4	4	256	281	91
4	4	235	236	100
3	3	154	305	50
4	4	81	87	92
2	2	86	110	78
4	4	188	192	98





343000

- La Tabla II muestra la eficacia de las composiciones antihelmínticas de la invención contra Ascaridia galli. Se hizo una infección experimental colocando una cantidad dada de huevos embrionados en una pequeña cantidad de alimento que sería consumido por las aves en una o dos horas. El número de huevos variaba entre 750 y 1500 por ave. Las aves inoculadas tenían una edad de aproximadamente 10 a 12 días. Este nematodo exige un periodo de aproximadamente 30 días para alcanzar la madurez y la medicación no se aplicó hasta que la infección estaba completamente desarrollada. Las aves tenían un peso comprendido entre 1100 gramos y 1600 gramos cuando se trataron. Para establecer el grado de eficacia del compuesto probado, todos los excrementos de los animales infectados se recogieron durante por lo menos tres días después de terminar el periodo de medicación y se examinaron cuidadosamente para ver si tenían lombrices y se anotó el número encontrado. De esta manera se encontró el número de parásitos eliminados por el tratamiento. Cuando las descargas fecales dejaron de mostrar indicios de lombrices, se sacrificaron las aves y sus conductos intestinales se examinaron para ver si tenían lombrices residuales. El número de estas últimas añadido al número de parásitos eliminados, se consideró como la cantidad total presente antes de iniciar el tratamiento, y la
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.

314800

- 17 -

30 JUN 1963

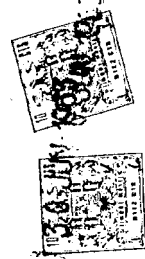
razón entre los eliminados por vía fecal y el número total de lombrices, multiplicado por 100, definía el porcentaje de eficacia. Así, en una prueba específica, el número medio de lombrices por cada ave encontrado en los excrementos que era 25 y se contaron 8 parásitos en los intestinos de las aves sacrificadas; por consiguiente, la eficacia era

5.

$$\frac{25}{33} \times 100 = 76\%$$

10.

Los encabezamientos de las columnas en la Tabla II corresponden a los de la Tabla I anterior, excepto que las dos penúltimas columnas dan el número de lombrices eliminadas y el número total de lombrices, ya que la comparación en estas pruebas no se basa en controles.



T A B L A II

ASCARIDIA GALLI

NUMERO DE LOMBRICES

POSIFICACION

<u>COMPUESTO</u>	<u>VEHICULO</u>	<u>CONC. %</u>	<u>MG/KG EN PESO</u>	<u>DIAS</u>	<u>ELIMINA CIONES.</u>	<u>TOTAL</u>	<u>EFICACIA %</u>
1-dimetilamino-2-cloroetano HCl	Alimento	0.100	62	1	102	106	96
	Alimento	0.100	141	2	210	214	98
	Alimento	0.100	215	3	222	223	99
	Alimento	0.100	283	4	221	232	95
	Alimento	0.100	134	2	117	122	96
	Agua	0.050	62	2	96	107	90
	Agua	0.050	145	4	38	38	100
	Agua	0.025	65	2	22	33	67
	Agua	0.025	95	3	59	72	82
	Agua	0.025	138	4	83	89	93
1-dimetilamino-2-cloropropano HCl	Alimento	0.200	196	2	25	33	76
	Alimento	0.200	317	4	14	14	100
	Alimento	0.100	112	2	9	12	75
1-dimetilamino-2-bromoetano HBr	Alimento	0.100	269	4	44	44	100
	Alimento	0.100	109	2	70	90	78
1-dietilamino-2-cloroetano HCl	Alimento	0.100	218	2	118	122	97
	Alimento	0.100	132	2	56	99	57

T A B L A II

ASCARIDIA GALLI

DOSIFICACION

<u>COMPUESTO</u>	<u>VEHICULO</u>	<u>CONC.%</u>	<u>MG/KG EN PESO</u>	<u>DIAS</u>
1-dimetilamino-2-cloroetano HCl	Alimento	0.100	62	1
	Alimento	0.100	141	2
	Alimento	0.100	215	3
	Alimento	0.100	283	4
	Alimento	0.100	134	2
	Agua	0.050	62	2
	Agua	0.050	146	4
	Agua	0.025	65	2
	Agua	0.025	95	3
	Agua	0.025	138	4
1-dimetilamino-2-cloropropano HCl	Alimento	0.200	196	2
	Alimento	0.200	317	4
	Alimento	0.100	112	2
	Alimento	0.100	269	4
1-dimetilamino-2-bromoetano HBr	Alimento	0.100	109	2
	Alimento	0.100	218	2
1-dietilamino-2-cloroetano HCl	Alimento	0.100	132	2



NUMERO DE LOMBRICES

<u>DIAS</u>	<u>ELIMINACIONES.</u>	<u>TOTAL</u>	<u>EFICACIA %</u>
1	102	106	96
2	210	214	98
3	222	223	99
4	221	232	95
2	117	122	96
2	96	107	90
4	38	38	100
2	22	33	67
3	59	72	82
4	83	89	93
<hr/>			
2	25	33	76
4	14	14	100
2	9	12	75
4	44	44	100
<hr/>			
2	70	90	78
2	118	122	97
<hr/>			
2	56	99	57
<hr/>			

30 JUN 1967



- La preparación de los piensos antihelmínticos para las aves puede realizarse - mezclando íntimamente uno o varios de los ingre- dientes activos con un material oralmente inge- rible, como antes indicado en una cantidad del 20 al 50% en peso e introduciendo una cantidad proporcional de esta mezcla previa en la mayor parte del pienso comercial agitándose minuciosa- mente hasta obtener una mezcla uniforme y una -
- 5.
- 10.
- distribución regular con el grado de concentra-
ción deseado.

- Por razones prácticas de venta y para facilitar la manipulación de las minúsculas cantidades de los nuevos medicamentos, que se -
- 15.
- tienen que incorporar a las raciones medicinadas finales, es más ventajoso y conveniente prepara-
rar un concentrado standard con un contenido -
elevado de los ingredientes activos, hasta de un 95% en peso de la composición. A este fin pue-
- 20.
- de elegirse como el vehículo cualquier material no-tóxico, inerte, como tierra de batán, talco, bentonita, conchas de ostras pulverizadas, caliza y diversas arcillas o sustancias comestibles tales como harina de soja, harina de trigo y ha-
- 25.
- rina de maíz. Dichos concentrados se hacen espe-
cíficamente y son apropiados para usarlos mezcla- dos con una administración comestible del vehícu- lo, de manera que las raciones medicinadas se -
preparan en el grado de dosificación deseado con
- 30.
- la máxima comodidad. La disponibilidad de estos

3:4000



5. concentrados, por consiguiente, es indispensable para el fabricante de alimentos y el avicultor que ordinariamente usa un paquete de un peso estandarizado de una mezcla previa por cada 1000 kilogramos o una tonelada de alimento comercial para producir la composición medicinada.

Los ejemplos que siguen ilustran algunas fórmulas ventajosas de los concentrados de acuerdo con la invención.

10.

EJEMPLO I

Una mezcla que contenía

1-dimetilamino-2-cloroetano HCl	50 Kgs.
Bentonita	50 Kgs.

15. se preparó mezclando íntimamente y pulverizando los componentes hasta el grado de finura apropiado y mezclándolos después en un aparato apropiado para obtener una dispersión satisfactoria de los ingredientes activos e inactivos. La mezcla previa se dividió después en 100 paquetes de 1 kilogramo cada uno. El contenido de cuatro de estos paquetes se añadió y se distribuyó uniformemente en 1 tonelada de toda la ración en forma de amasijo para producir un alimento nematocida medicinado de una concentración de 0.1%.

20.

EJEMPLO II

25. Se preparó una tableta que contenía.

1-dimetil-amino-2-cloroetano HCl	190 mg.
Ingredientes inactivos	810 mg



- de una manera convencional, componiéndose el diluyente inerte de talco, ácido esteárico o sus sales, gomas, lactosa, y almidón de maíz para comunicar a la tableta las propiedades necesarias
5. de estabilidad, consistencia, cohesión y lubricidad. 10 de estas tabletas se incorporaron a 3,78 litros de agua para producir una porción de bebida medicinada con una concentración de 0.05%.
- Habiéndose descrito las nuevas composiciones antihelmínticas de la invención en la especificación que antecede y en los ejemplos, debe entenderse que pueden introducirse diferentes cambios y modificaciones equivalentes sin apartarse por ello del espíritu y el campo de la invención. Específicamente, los expulsores de lombrices pueden usarse dentro de los límites de compatibilidad en unión con otros remedios veterinarios, tales como agentes oocidiostáticos, bacteriostáticos, antibióticos y sinérgicos.
10. Todas estas modificaciones y variaciones quedarán incluidas dentro del margen de la invención tal como se define en las cláusulas adjuntas.
- 15.
- 20.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo
30. que constituye la esencia del referido invento y

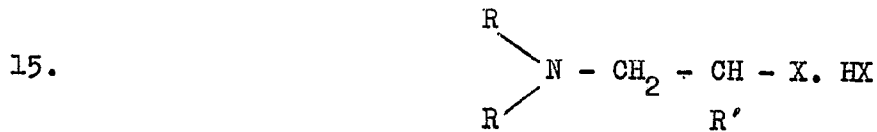


374300

314

por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PRODUCTO NEMATOCIDA" caracterizándose por lo siguiente:

- 5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de un producto nematocida, eficaz para combatir las infecciones de nematodos, caracterizado porque comprende el mezclar un material oralmente ingerible y no tóxico,
- 10. que sirve de vehículo con un ingrediente activo compuesto de una cantidad pequeña pero eficaz, de un compuesto de formula general



- 20. en la que R es uno de los radicales metilo, etilo, isopropilo y butilo, R' representa uno de los grupos consistentes en hidrógeno o alquilo inferior y X puede ser cloro o bromo.

- 25. 2ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el vehículo no tóxico e ingerible usado es un alimento para animales.

- 30. 3ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el material usado como vehículo no tóxico e ingerible es el agua para bebida de los animales.

- 4ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el ingrediente



3 100

activo está presente en una cantidad aproximada comprendida entre 0,0075 y 0,2%.

5. 5ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el material usado como ingrediente activo está presente en un porcentaje que varía entre el 20 y 95% del peso de la composición total.

10. 6ª.- Procedimiento para la obtención de un producto nematocida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 JUN 1960
DR. SALSBURY'S LABORATORIES,

J. GOMEZ ACHES Y MODEI
p. p. Firmado: S. Hernández Ruiz