

320898



PATENTE DE INVENCION

=====  
CASE 535. MAY & BAKER  
=====

320898

*Memoria Descriptiva*

*sobre*

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA  
COMPOSICION VETERINARIA ANTHELMINTICA".

---

*Solicitante:* MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa,  
residente en: DAHENHAM, ESSEX, Inglaterra.

---

Se ha comprobado que el iodo-3 hidroxí-4  
benzonitrilo y sus sales no-tóxicas, poseen una  
actividad antihelmíntica, que se manifiesta muy  
especialmente contra los nematodos parásitos de la  
5. familia de los Tricostrongílidos, tales como el



Hoemonchus contortus, el género Ancylostoma, por ejemplo, Ancylostoma caninum y contra los trematodos del género Fasciola, por ejemplo, Fasciola hepática.

5. Estos productos pueden emplearse a dosis que no produzcan efectos secundarios de toxicidad importante en los animales infestados por estos parásitos.

10. Las infestaciones helmínticas son causa de serias alteraciones de la salud, que llegan hasta la mortalidad de los animales domésticos, tales como bovinos, carneros, cerdos, cabras, perros, aves domésticas e incluso en el hombre. Estas infestaciones pueden provocar pérdidas importantes en los criaderos de animales domésticos.

15. Las infecciones helmínticas más graves de los animales domésticos, son las del tracto gastrointestinal, provocadas por la familia de los Tricostromgílidos, por ejemplo, por los del género Fasciola, conocidos también con el nombre de lombrices del hígado y Hoemonchus.

20. De acuerdo con este invento, es posible combatir estas infecciones por la administración al animal de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo y sus sales no-tóxicas.

25. Por "sales no-tóxicas" se entienden las sales que, cuando se emplean a dosis terapéuticas, producen acciones suficientemente inofensivas para el organismo considerado para que el efecto favorable inherente al derivado hidroxibenzonitrilo no
- 30.

181810 655

# 320898

sea perturbado por efectos secundarios debidos al cation. Así, pueden citarse las sales alcalinas, tales como: litio, sodio, potasio; las sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo, calcio o

- 5. magnesio, de cadmio, las sales de amina, amidina, las sales de amonio cuaternario, tales como sales de tetrametilamonio o N-bencil-N,N-dimetil-N-(β -etoxietil)amonio.

- 10. Como ejemplos de sales de amina convenientes, pueden citarse las proporcionadas por la mono, di y trimetilamina; mono, di y trietilamina; mono, di y trietanolamina, isopropilamina, octilamina, dioctilmetilamina, tributilamina, dimetil-estearilamina, tri(trimetil-3,5,5 hexilamina),

- 15. dietilamino-2 etanol, dimetilamino-4 butanol, dietilamino-5 pentanol, dimetilamino n-butil (metil) amina, amino-2 propanodiol-1,3, (dimetilamino-4 metoxi-2 fenoxi)-1 fenil-5 pentano, dietilamino-5 amino-2 pentano, morfolina, metoxi-2,2' etil piri-

- 20. dina, piperidina, piperazina, dietil carbamoil-1 metil-4 piperazina, las aminas derivadas de los azúcares, tales como glucosamina, glucamina, y derivados substituídos de la glucamina de fórmula general:



(en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contenga de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, hidroxi-2 etilo o hidroxi-2 propil-) y muy especialmente

- 30.

320898

- 4 -

18

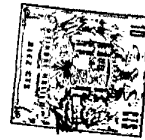


- la N-metilglucamina, N-etilglucamina, N-propilglucamina, los aminoácidos, tales como los ácidos aminoacéticos o amino-2 etanosulfónicos y sus sales, por ejemplo, sus sales de sodio o de potasio. Como
5. ejemplo de sales de amidina, pueden citarse las formadas con la formamidina, la benzamidina y el bis(p-amidinofenoxi)-1,5 pentano.

- Las cantidades de derivados benzonitrilos o de sus sales no-tóxicas a administrar para el tratamiento antihelmíntico, varían naturalmente según el compuesto especial administrado, la especie del animal tratado, la severidad de la infección, la duración del tratamiento y el modo de administración.
- 10.

- La fascioliasis, enfermedad causada por la infección por los trematodos parásitos del género Fasciola, especialmente Fasciola hepática, representa, como se ha dicho, un serio problema en los animales domésticos, especialmente carneros y bovinos, en el mundo entero, y hasta ahora no se conocía ningún tratamiento útil.
- 15.
- 20.

- Un tratamiento conveniente ha de comprender la destrucción de las lombrices adultas y, por tanto, el control de la enfermedad crónica. Ha de permitir también la evitación de la infección de las limnéas intermedias, por los huevos de la lombriz depositados sobre los pastos por los animales infestados, así como la destrucción de las lombrices desde sus primeras fases de desarrollo, en cuanto sea posible, después de su penetración en el cuerpo del huésped, permitiendo al mismo tiempo controlar
- 25.
- 30.



la infección aguda y prevenir la enfermedad crónica.

- El tratamiento de la infección aguda producida por las lombrices que no han llegado aún al estado adulto, tiene una importancia especial, ya que las lesiones en el hígado provocadas por las lombrices en este estado de su desarrollo, origina estados patológicos serios y una cierta mortalidad entre los animales infestados, especialmente los animales jóvenes, tales como corderos y terneros.
- 5.
10. Prácticamente, la mayor parte de los animales a tratar han adquirido la infección en un período indeterminado de pasturaje, y alojan lombrices en distintos estados de desarrollo, jóvenes y adultas, en el momento de realizarse el tratamiento.
- 15.
- Los remedios en la actualidad utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de la fascioliasis, tetracloruro de carbono o hexacloroetano, no son plenamente activos contra las lombrices jóvenes, en las dosis que los animales infestados pueden tolerar. Además, la toxicidad del tetracloruro de carbono para los bovinos es tal que no puede luchar-se eficazmente contra las lombrices adultas, a causa de las dosis forzosamente reducidas que es preciso emplear.
- 20.
- 25.
30. Se ha propuesto ya (Kendall, Brit. Vet. J, 118-1-10) el empleo del hexaclorofeno contra las lombrices de menos de 3 a 4 semanas, pero la dosis necesaria (alrededor de 40 mg/kg de peso de animal p.o.) es tal que a menudo da origen a efectos secun-

320898

- 6 -



darios de toxicidad bastante serios.

- De acuerdo con este invento, administrando al animal iodo-3 hidroxido-4 nitro-5 benzonitrilo o sus sales no-tóxicas, pueden tratarse los animales domésticos, especialmente carneros y bovinos, a la vez, contra los períodos adulto y joven de la Fasciola hepática.
- 5.

- En general, este derivado hidroxibenzo-nitrilo y sus sales de adición no-tóxicas, son muy activos para el tratamiento de la fascioliasis de los animales domésticos, especialmente carneros y bovinos, contra las lombrices adultas, administrándolos a la dosis de 0,05 a 0,10 g (calculado en iodo-3 hidroxido-4 nitro-5 benzonitrilo en el caso de las sales) por kg de peso animal y a la vez contra las lombrices adultas y jóvenes si se administra por vía parenteral en forma de una sal no-tóxica muy soluble en el agua y muy especialmente en forma de sal de N-metilglucamina a las dosis de 0,005 a 0,04 g (calculado en iodo-3 hidroxido-4 nitro-5 benzonitrilo si se trata de sales) por kg de peso animal. Se obtienen resultados especialmente buenos en el caso de los carneros y terneros, contra las lombrices adultas, a dosis de 0,008 a 0,033 g por kg de peso animal, y contra las lombrices jóvenes a dosis de 0,017 a 0,040 g y más especialmente de 0,020 g por kg de peso animal. A estas dosis, la tolerancia del tratamiento es satisfactoria y no se observa efecto secundario tóxico serio.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. La administración por vía parenteral de



- las sales de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo, y muy especialmente de las sales de glucamina, constituye un modo de tratamiento preferido. Se ha comprobado, en efecto, que por esta vía las dosis activas contra las lombrices adultas son inferiores a las necesarias por vía oral. Esta actividad en los carneros y terneros contra las lombrices jóvenes a las dosis bien toleradas en tal caso, 0,017 a 0,040 g/kg (calculado en iodo-3, hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo) es de una importancia considerable, ya que, como se indicó, los productos hasta ahora conocidos para el tratamiento de las fascioliasis, carecen de actividad contra las lombrices adultas o son solamente activos a dosis en las que pueden encontrarse efectos secundarios tóxicos importantes en los animales tratados, lo cual impide prácticamente un tratamiento eficaz de la infección.
- 5.
- 10.
- 15.

- La administración de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo y de sus sales no-tóxicas, permite también tratar las infecciones por los nematodos parásitos de la familia de los Tricostrongílidos, especialmente *Hoemonchus contortus*, de los animales domésticos tales como bovinos, carneros, cabras. Con preferencia, la administración del producto se realiza por vía parenteral, en forma de soluciones estériles de una sal muy soluble y, especialmente, de sal de N-metilglucamina.
- 20.
- 25.

- Las cantidades a emplear varían, naturalmente, según el producto empleado, la naturaleza y la severidad de la infección o invasión, la duración
- 30.



- del tratamiento, y el modo de administración. Se obtienen buenos resultados contra *Hoemonchus contortus* en todos los períodos de desarrollo en los terneros, a dosis de 0,025 g/kg (calculado en iodo-3 hidroxil-4 nitro-5 benzonitrilo) por inyección intramuscular de la solución acuosa de la sal de N-metilglucamina y a dosis de 0,0125 a 0,025 g/kg por vía oral.

10. Las infecciones de los perros por el nematodo parásito *Ancylostoma caninum* pueden tratarse igualmente por administración de iodo-3 hidroxil-4 nitro-5 benzonitrilo y sus sales no-tóxicas. Se administra normalmente por vía parenteral en forma de solución estéril de una sal muy soluble en el agua, especialmente la sal de N-metilglucamina.

15. Las cantidades a emplear, son naturalmente variables, según el compuesto administrado, la severidad de la infección o invasión, la duración del tratamiento y la vía de administración. Se obtienen buenos resultados con dosis de 0,005 a 0,10 g/kg (calculado en iodo-3 hidroxil-4 nitro-5 benzonitrilo) por inyección subcutánea de la solución acuosa de sal de N-metilglucamina.

20. Para la administración por vía oral, el derivado benzonitrilo puede utilizarse en forma de sales no-tóxicas que tengan una solubilidad bastante débil en el agua, o sea, del orden de 0,01 a 5% peso/volumen, tales como sales de litio, sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, cadmio, dietanolamina, trietanolamina, piperidina, piperacina, bis
- 25.
- 30.



(p-amidinofenoxi)-1,5 pentano, formamidina, benzamidina, (dimetilamino-4 metoxi-2 fenoxi)-1 fenil-5 pentano, pero, naturalmente, pueden emplearse también sales más solubles.

5. Para la administración parenteral, las sales del derivado benzonitrilo preferentemente utilizadas, son las sales no-tóxicas cuya solubilidad en el agua es bastante elevada, o sea, superior a 20% peso/volumen a la temperatura ordinaria,
10. tales como las sales de di-etilamino-2 etanol, glucosamina, glucamina, glucamina N-sustituída, tales como las antes citadas en las que  $R_1$  representa un grupo alcoholo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo hidroxil-2 etilo o hidroxil-2 propilo
15. y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, en especial la N-n propilglucamina, N-etilglucamina, N-metilglucamina. Esta última sal es especialmente interesante a causa de su elevada solubilidad que permite preparar y administrar soluciones acuosas estériles
20. que contengan hasta el 70% peso/volumen de la sal, (o sea 42% de producto activo).
- El iodo-3 hidroxil-4 nitro-5 benzonitrilo y sus sales no-tóxicas, pueden presentarse cómodamente en forma de composiciones terapéuticamente
25. activas, más especialmente en el campo veterinario. Estas composiciones pueden comprender como producto activo, por lo menos iodo-3 hidroxil-4 nitro-5 benzonitrilo o una de sus sales en asociación con un excipiente o revestimiento farmacéuticamente aceptable.
30. Muy especialmente, estas composiciones pueden ser



las destinadas a la administración por vía parenteral, especialmente por vía subcutánea o intramuscular, y muy especialmente las soluciones acuosas estériles de sales muy solubles.

5. Las composiciones sólidas para administración por vía oral, pueden presentarse en forma de comprimidos (incluso los comprimidos de revestimiento entérico), las píldoras, bolas, polvos dispersables, los granulados. En estas composiciones, el producto o los productos activos se dispersan en, o se mezclan con, por lo menos un diluyente inerte tal como el carbonato cálcico, almidones, ácido algínico, sacarosa, lactosa. Estas composiciones pueden comprender también, como de costumbre, sustancias distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.
10. Las composiciones líquidas para administración oral, comprenden las emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticos que contienen los diluyentes utilizados corrientemente para este tipo de preparaciones, por ejemplo: agua, aceite de parafina, alcohol tetrahidrofurfurílico, propilenglicol, polietilenglicol, el miristato de isopropilo, glicerina formal, carbonato de propileno, N-metilacetamida, monometilformamida. Al lado de estos diluyentes inertes, estas composiciones pueden comprender también auxiliares tales como agentes de mojadura, de suspensión o emulsionadores, estabilizantes, espesadores, perfumes, edulcorantes.
15. Las composiciones por vía oral, comprenden
- 20.
- 25.
- 30.



también las cápsulas de productos absorbibles, tales como cápsulas de gelatina que contengan uno o varios productos activos con o sin adición de diluyente o de excipientes.

5. Las preparaciones para administración parenteral comprenden las soluciones acuosas, orgánicas o hidro-orgánicas, las suspensiones, las emulsiones. Como ejemplo de disolventes orgánicos o agentes suspensivos, pueden citarse los siguientes:
10. propilenglicol, polietilenglicol, alcohol tetrahydrofurfurílico, miristato de isopropilo, glicerina-formal, carbonato de propileno, N-metilacetamida, monometilformamida, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, esterés inyectables orgánicos, tales como oleato de etilo y sus mezclas.
15. Estas composiciones pueden contener también auxiliares, tales como agentes de conservación, de humectación, emulsionantes, dispersantes. Pueden esterilizarse, por ejemplo, sobre filtros bacterianos, por incorporación de agentes esterilizantes, por irradiación o por caldeo. Pueden prepararse en forma de composiciones estériles que pueden disolverse en el agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable, inmediatamente antes del uso. Como
20. se ha dicho, las soluciones estériles o las composiciones estériles acuosas preparadas en el momento de usarse, con sales muy solubles, tales como la de N-metilglucamina, constituyen las preparaciones preferentes para uso parenteral, especialmente para la
25. administración subcutánea e intramuscular.
- 30.

320898<sup>-12-</sup>



Los porcentajes de derivado benzonitrilo en las composiciones antes mencionadas, pueden variar como es natural; solamente es necesario que sean tales que pueda obtenerse una dosificación correspondiente al efecto terapéutico deseado, En general, las composiciones que contengan de 5 a 90% en peso de agente activo, son satisfactorias.

Para el uso terapéutico, especialmente para una administración durante un período de varios días, el iodo-3 hidroxil-4 nitro-5 benzonitrilo y sus sales no-tóxicas, pueden administrarse en mezcla, dispersión o solución en los alimentos de los animales, su agua de bebida u otros líquidos que los animales consuman normalmente. Pueden también prepararse en forma de composiciones que contengan el producto activo dispersado en, o mezclado con, un soporte o diluyente inofensivo inerte, oralmente administrable.

Por diluyente inofensivo inerte, se indican los productos que no reaccionan, prácticamente, con el producto activo y que no son peligrosos para los animales, por vía oral. Estas composiciones pueden administrarse en forma de polvos, granulados, soluciones, suspensiones, emulsiones que permitan proporcionar a los animales la dosis de producto activo que se desee, o en forma de concentrados o de suplementos que se diluyen con un soporte suplementario, con el alimento, el agua de bebida o los demás líquidos normalmente consumidos por los animales. Como soportes o diluyentes inertes pueden citarse



la harina o sémolas de trigo, el gluten de maíz, la lactosa, la sacarosa, el talco, el caolín, el fosfato cálcico, el carbonato cálcico, el sulfato de potasa y las tierras de diatomeas, tales como el kieselgur o tierra de infusorios.

5.

Los concentrados o suplementos destinados a la incorporación al agua de bebida u otros líquidos consumidos por los animales, para formar con ellos soluciones, emulsiones o suspensiones esta-

10.

bles, pueden comprender también el ingrediente o los ingredientes activos en asociación con un producto de mojadura, dispersante o emulsionante, tal como:

15.

laurilsulfato de sodio, polioxietileno (20), monooleato de sorbitan, o los productos de condensación del ácido  $\beta$ -naftalenosulfónico con el formol. Pueden añadirseles también diluyentes fisiológicamente inertes, tales como sacarosa, glucosa, sales mine-

20.

rales, tales como sulfato potásico. Se les puede agregar agua o cualquier otro líquido inerte fisiológicamente, con objeto de obtener dispersiones o soluciones.

25.

Las composiciones anteriores pueden prepararse por mezcla de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo o sus sales no-tóxicas con los diluyentes o soportes inertes, por cualquier método en esencia conocido.

30.

Las composiciones sólidas pueden prepararse mezclando uniformemente el derivado benzonitrilo o sus sales no-tóxicas, en la comida o cualquier otro soporte sólido según cualquier método conocido



- tal como trituración, agitación, mezcla o también disolviendo el derivado benzonitrilo o sus sales no-tóxicas en un disolvente orgánico conveniente, y dispersando la solución así obtenida, en la comida
5. o cualquier otro soporte sólido, eliminando luego el disolvente restante, por cualquier medio conocido.

- También es posible preparar las comidas modificadas, mezclando concentrados que contengan un porcentaje más elevado en la comida, para obtener
10. una distribución uniforme del producto a la concentración deseada.

- Las comidas modificadas han de contener normalmente de 0,001% a 3% en seco de iodo-3, hidrox-4 nitro-5 benzonitrilo o sus sales no-tóxicas, para poder dar las dosis deseadas. Los concentrados
15. y suplementos contendrán entre 5 y 90%, y con preferencia de 5 a 50%, en peso, de compuesto hidroxibenzonitrilo o sus sales no-tóxicas; pueden diluirse a voluntad, para obtener las dosificaciones deseadas.

20. Los alimentos modificados, el agua de bebida y los demás líquidos consumidos por los animales, figuran en las composiciones previstas por este invento, si contienen iodo-3 hidrox-4 nitro-5 benzonitrilo o sus sales no-tóxicas.

25. Para el uso en terapéutica humana contra los helmintos, el iodo-3 hidrox-4 nitro-5 benzonitrilo y sus sales no-tóxicas, pueden administrarse, generalmente, a dosis de 0,5 a 20 mg de producto activo por kg de peso corporal.

30. Las composiciones, de acuerdo con este



invento, pueden también contener agentes bacterios-  
táticos, bactericidas, esporicidas y colorantes  
farmacéuticamente aceptables.

- Las composiciones pueden contener, si se  
desea, otras substancias terapéuticamente activas,
5. tales como (tiazolil-4)-2 bencimidazol, fenotiacinas,  
cianacethidracida, hexacloroetano, piperacina y sus  
sales (tales como adipato de piperacina), dimetil  
estearilamina-1, dietilcarbamoil-4 piperacina,
10. tetracloruro de carbono, hexacloro-3,3',5,5',6,6'  
dihidroxi-2,2' difenilmetano, tetracloroetileno,  
(metoxi-2 etil)-2 piridina, sales de bencil-dimetil-  
fenoxi-2 etil amonio, antihelmínticos fosforados,  
tales como ácido 0,0-dimetiltricloro-2,2,2 hidroxii-  
etil fosfónico.
- 15.

Los Ejemplos siguientes aclaran este in-  
vento, sin limitarlo.

EJEMPLO 1 - Solución inyectable.

- sal de N-metilglucamina del iodo-3 hidroxii-  
20. -4 nitro-5 benzonitrilo ..... 57,0 g  
- agua destilada ..... lo suficiente para 100 cc

Se disuelve la sal en el agua y se comple-  
tan los 100 cc con agua destilada. Se filtra y se  
distribuye en ampollas que se cierran y se esterili-  
zan al autoclave. Se obtiene una solución estéril  
25. adecuada para la inyección parenteral.

Si se prefiere, la solución filtrada pue-  
de introducirse en frascos de varias dosis que imme-  
diatamente se esterilizan al autoclave. Se obtiene  
30. igualmente una solución estéril adecuada para el uso



parenteral.

EJEMPLO 2 - Solución inyectable.

- sal de N-metilglucamina del iodo-3  
hidroxi-4 nitro-5 benzonitrilo ..... 57,0 g
- 5. - p-clorocresol ..... 0,1 g
- agua destilada ..... lo suficiente para 100 cc

Se disuelven la sal y el p-clorocresol en el agua destilada y se completan los 100 cc con agua destilada. Se filtra, se llenan frascos de dosis múltiples y se esteriliza al autoclave. Se obtiene una solución estéril, para uso parenteral.

10.

EJEMPLO 3 - Solución inyectable.

- sal de N-metilglucamina de iodo-3  
hidroxi-4 nitro-5 benzonitrilo ..... 57,0 g
- 15. - solución acuosa de etanol al 10% p/v, lo  
bastante para .... 100 cc

Se disuelve la sal en el metanol acuoso y se completan los 100 cc con la solución acuosa de etanol. Se distribuye en ampollas, como en el Ejemplo 1.

20.

En lugar de la solución acuosa de etanol, puede utilizarse de igual modo:

- a) una solución al 10% p/v de glicol polietilénico (400) en el agua;
- 25. b) una solución al 1,15% p/v de N-metilglucamina en el agua destilada;
- c) una solución al 2,3% p/v de N-metilglucamina en el agua destilada;
- d) una solución al 5% p/v de N-metilglucamina
- 30. en el agua destilada;



- e) una solución al 5% p/v de alcohol tetrahydrofurfurílico en el agua destilada;
- f) una solución al 5% p/v de N-metilacetamida en el agua destilada.

5. EJEMPLO 4 -

Se calientan al baño maría (temperatura 80-90°), 16 g de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzoni-trilo y 160 cc de glicol polietilénico 400 para obtener una solución clara.

10. Se distribuye en ampollas que se cierran y se esterilizan al autoclave. Esta solución puede utilizarse para inyección parenteral.

- Pueden prepararse soluciones inyectables análogas, substituyendo el polietilenglicol por la misma cantidad de alcohol tetrahydrofurfurílico,
15. propilenglicol, miristato de isopropilo, glicolformal, propilenocarbonato de N-metilacetamida, y de monometilformamida, o una mezcla de estos disolventes.

Resultados experimentales -

20. Actividad contra Fasciola hepática (lombriz del hígado).

12 - Actividad contra las lombrices adultas.

- Se infestan con metacercarias de Fasciola hepática, conejos, terneros y carneros, primitivamente exentos de infecciones, a razón de 10 metacercarias por conejo, y 100 a 300 metacercarias por ternero o carnero.
- 25.

- Quando la infección es evidente, lo cual se comprueba por la identificación de los huevos de Fasciola en las heces (en general unos 60 días des-
- 30.

320898

- 18 -



pués de la administración de las metacercarias) los animales infestados reciben un tratamiento único.

5. Los animales tratados se sacrifican 10 semanas después de la infección y se examinan. La actividad del tratamiento se juzga por la ausencia de lombrices vivas. Todos los animales presentan lesiones del hígado que indican una infección por Fasciola hepática.

Se han obtenido los resultados siguientes:

10. A. Ensayos por vía oral.

Se administra el iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo en forma de una suspensión en agua potable, por "intubación" del esófago para los conejos y haciéndosela beber a los terneros y carneros.

15. Los resultados han sido los siguientes:

	Dosis	Conejos	Carneros	Terneros
	g / kg	Nº de animales curados/Nº animales tratados		
20.	0,185	3/3	-	-
	0,1	-	1/1	2/2
	0,09	3/3	-	-
	0,075	-	2/2	2/2
	0,05	3/3	0/2	0/3
24.	0,025	3/3	-	-
	0,0125	3/3	-	-

- Indica: sin ensayos a esta dosificación.

320898

- 19 -

B. Ensayos por inyección.

Se utiliza en inyección intramuscular profunda, una solución estéril acuosa de sal de N-metilglucamina de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo al 66% p/v (conteniendo 40% p/v de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo).

5.

En la tabla de resultados siguiente, las dosificaciones se refieren al paso de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo administrado.

10.

	Dosis	Conejos	Carneros	Terberos
	g/kg.	Nº animales curados / Nº animales tratados		
15.	0,09	2/2	-	-
	0,05	-	3/3	-
	0,033	-	2/2	-
	0,025	1/1	-	1/1
	0,017	3/3	2/2	3/3
20.	0,014	2/3	-	-
	0,0125	1/2	-	-
	0,008	-	3/3	2/2
	0,0066	-	-	2/3
	0,005	-	2/3	0/2
25.				

- indica: sin ensayos a esta dosificación.

320898

- 20 -



C. Ensayos por inyección.

Se administra el iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo por inyección intramuscular profunda de una solución estéril al 16% p/v en el polietilenglicol.

5.

Los resultados se refieren al peso de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo.

---

	Animal.	Dosis g/kg.	Número de animales curados Número de animales tratados
10.	Conejos	0,09	2/2
	Conejos	0,025	2/2
	Conejos	0,0125	1/2
15.	Terneros	0,025	1/1

---

2º- Actividad contra las lombrices en estado evolutivo.

Se infestan, con metacercarias de Fasciola hepática, conejos, terneros y carneros, a razón de 10 metacercarias por conejo, 100 a 300 metacercarias por ternero o carnero y en el ensayo C, 5000 metacercarias por carnero.

20.

En los ensayos A y B se administra una dosis única de producto a los animales infestados 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49 días, respectivamente, después de la infección y se sacrifican los animales por lo menos 42 días después de ella.

25.

El tratamiento se considera como satisfactorio si no se encuentran lombrices vivas en el



exámen post mortem y si el hígado muestra trazas debidas a la infección (tractos fibróticos), lombrices necrosadas, huevos de lombrices en la vesícula biliar).

5. A. El iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo, se administra en forma de inyección intramuscular profunda de una solución estéril acuosa de su sal de N-metilglucamina al 66% p/v (o sea, 40% de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo).

10. Los resultados se refiere a la cantidad de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo administrado.

Animal	Dosis g/kg.	Nº de animales curados/Nº animales infestados					
		Período de la infección al tratar (en días)					
		14	21	28	35	42	49
Conejo	0,090	1/1	-	-	-	-	-
	0,066	-	2/2	-	-	-	-
	0,050	0/2	-	3/3	-	-	1/1
	0,033	-	3/3	2/2	-	-	-
	0,017	-	-	1/5	1/2	3/3	-
Carnero	0,033	-	0/2	0/2	0/2	2/2	-
	0,017	-	0/2	0/2	0/2	2/2	1/1
						(+)	(+)
Ternero	0,017		1/1	0/3	0/2	1/2	0/2

- significa: sin ensayos a esta dosificación.

+ significa: más de 10 lombrices en estado evolutivo de 3 a 4 mm de longitud (equivalente a una edad de 3 a 4 semanas) que no han alcanzado todavía la madurez en el momento de sacrificar el animal, como lo demuestra la ausencia de huevos en la vesícula



biliar; tampoco se han encontrado lombrices adultas en ninguno de los terneros no tratados.

++ significa: de 1 a 6 lombrices encontradas en el exámen post mortem, frente a 54 a 57 halladas a 4 semanas de esta dosificación.

5.

B. Administración por "intubación" del esófago.

Por "intubación" del esófago se suministra a conejos el iodo-3 hidroxilo-4 nitro-5 benzonitrilo en suspensión en agua potable.

10.

Dosis g / kg.	Nº animales curados/Nº animales tratados		
	Período de la infección al tratar(en días)		
	14	21	28
0,185	0/2	1/3	3/3
0,066	-	-	-
0,050	-	-	2/4

20.

- significa: sin ensayos a esta dosificación.

C. Administración por inyección.

Se inyecta, por vía subcutánea, a carneros infestados por 5000 metacercarias de Fasciola hepática, 5 semanas antes, una solución estéril de sal

25.

de N-metilglucamina de iodo-3 hidroxilo-4 nitro-5 benzonitrilo y se comparan los resultados con los obtenidos en carneros infestados del mismo modo y no tratados y tratados mediante administración por vía oral de una mezcla de 5 cc de tetracloruro de carbono



y 10 cc de aceite de parafina. Todos los animales se sacrifican, para el exámen, 10 semanas después de la infección.

Tratamiento.	Número de carneros.	Resultados.	
		Hígado.	Lombrices vivas que se encontraron.
20 mg/kg subcutáneo	2	Normal	0
		Normal	0
Tetracloruro de carbono 5 cc Aceite de parafina 10 cc	1	Muy fibrosado	110
Sin tratar (control)	2	Muy fibrosado	560
		Muy fibrosado	523

3º - Actividades contra las lombrices adultas y en estado evolutivo.

20. Se infestan carneros con 100 a 300 metacercarias de Fasciola hepática, y 28, 35, 42, 56 y 70 días después, se les administra por inyección subcutánea única, una solución acuosa estéril de sal de N-metilglucamina del iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo al 57% p/v (equivalente a 34% p/v de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo).
25. Los animales se sacrifican en seguida y se examinan. La tabla siguiente indica los resultados. Las dosis se refieren a la cantidad de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo.



1955

Período de la infección en el momento del tratamiento en días.	Dosis mg/kg	Período de la infección al sacrificar el animal en días.	Número de lombrices encontradas		Huevos en la vesícula biliar.
			vivas	necrósicas	
28 días	34	87	13	0	0
		94	7	0	+
		101	20	0	+
		105	5	0	+
		90	16	0	+
"	20	86	15	0	+
		82	13	0	+
		77	9	0	+
		103	132	0	+
35 días	34	105	0	0	0
		159	3	0	+
		102	1	0	+
		91	45	0	+
"	20	88	40	0	+
		108	4	0	+
		74	25	0	+
		94	20		
42 días	20	81	0	7	0
		77	0	21	0
		81	0	8	0
		86	0	0	0
		63	0	5	0
"	10	103	37	0	+
		108	3	1	+
		94	21	0	+
		91	70	0	+
56 días	20	84	0	11	0
		83	0	77	0
		78	0	0	0
		83	0	36	0
	10	78	0	9	0
		92	0	10	0
97		15	0	0	
70 días	20	81	0	2	0
	10	87	0	113	0
		104	1	0	+
102		0	1	-	
Animales no tratados		85	70	0	+
		55(muerte)	72	0	+
		86	135	0	+
		85	51	0	+
		90	62	0	+
		105	147	0	+
		104	126	0	+
		89	131		+
		91	98		+
		83	91		+
	184	101		+	

+ significa: huevos presentes en la vesícula biliar



A. Actividad contra los nematodos.

5. Terneros no "parasitados" reciben una dosis única de larvas de *Hoemonchus contortus*. Tres animales reciben respectivamente 7, 14 y 21 días después de la infección, una inyección intramuscular profunda única, de una solución acuosa estéril de sal de N-metilglucamina de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo (66% p/v que contiene 40% p/v de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo), con objeto de administrar 0,025 g/kg de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo. Un cuarto animal se conserva como control. Se sacrifican los animales, 28 días después de la infección y se cuenta el número de gusanos encontrados.

15.

Período de la infección por <i>Hoemonchus contortus</i>	Número de gusanos encontrados.
7	0
14	0
21	0
no tratado	4200

20.

Se encuentran resultados análogos por administración de la sal por inyección subcutánea.

25.

Estos ensayos demuestran perfectamente la actividad del iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo contra las diversas fases de desarrollo del *Hoemonchus contortus*.

B. Actividad contra *Ancylostoma caninum*.

30.

Se administra a dos cachorros cruzados



- de unos 3 meses, una dosis única de 150 larvas de *Ancylostoma caninum*. Un control de las heces muestra que la infección se ha realizado. Se tratan los animales, respectivamente, el día 26 y 32 después de la infección, por una inyección subcutánea de una solución al 57% p/v de sal de N-metilglucamina de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo (correspondiente a 34% p/v de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo) diluída con agua destilada, con objeto
5. de administrar en un volúmen de 0,25 ml/kg una de las dosis de 10 mg/kg para el primero y 5 mg/kg de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo para el segundo. Siete días más tarde el segundo perro ha recibido otra inyección subcutánea, correspondiente
10. esta vez a 10 mg/kg de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo. Se controla la actividad, por dos métodos.
15. a) Cuenta de los huevos en heces recientes, antes y después del tratamiento, utilizando la
20. técnica de recuento por solución salina saturada de Mc Master.
- Si el número de huevos es demasiado reducido para obtener una buena exactitud, se recoge por flotación el total de los huevos en muestras
25. de 2 g y se cuentan todos los huevos recogidos.
- b) Se recoge la totalidad de las heces expulsadas durante períodos de 24 horas después del tratamiento, y se pone en suspensión en una solución salina formolada al 5%. Se pasa la suspensión
30. por el tamiz de 40 (Norma Británica) y se examina



320898

la presencia de *Ancylostoma caninum* en lo que resta sobre el filtro.

Los resultados son los siguientes:

Animal	Recuento de los huevos antes del tratamiento (huevos/g)	Dosis única mg/kg subcu-tánea	Recuento de los huevos después del tratamiento (huevos/g)	Número de gusanos expulsados después del tratamiento
I Hembra (4,6 kg)	2.900	10	0	51
II Macho (5,6 kg)	11.000	5	10	35
	10	10 *	0	16

15. \* Segunda dosis administrada 10 días después de la primera.

Durante las dos semanas siguientes ninguno de los <sup>dos</sup> animales ha expulsado huevos o gusanos; pueden considerarse, pues, como curados.

20. Los dos animales han tolerado muy bien las dosis y no han acusado signo alguno de malestar ni de reacción tóxica.

Preparación de los productos utilizables.

25. El iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo, puede prepararse por ioduración en solución acuosa, por mezcla de un ioduro alcalino, tal como de sodio o potasio y de un iodato alcalino, tal como de sodio o potasio en medio ácido, de un ciano-4 nítro-2 fenol. Este se prepara por nitración del p.cianofenol
30. por la mezcla de ácido nítrico y acético.

320898

- 28 -



- Las sales de metales alcalinos, alcalino térreos u otros, tales como las sales de cadmio, amonio, amidinas, aminas y las sales de amonio cuaternario, pueden prepararse por los métodos conocidos de preparación de las sales de los fenoles substituídos. Por ejemplo, tratando el iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo con una cantidad estequiométrica o un ligero exceso (del orden de 5%) de un metal alcalino, de un alcoholato, hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalino, de un hidróxido alcalino térreo, de cloruro de cadmio, de clorhidrato de amidina, de citrato o de isotionato de amonio, de amoníaco, de una amina o de un hidróxido de amonio cuaternario en un disolvente conveniente, tal como el agua, un alcohol alifático inferior, tal como el metanol o el etanol o una de sus mezclas.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las sales de baja solubilidad, pueden prepararse calentando el iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo con una sal del catión deseado dotada de una solubilidad en el medio en cuestión, por ejemplo el cloruro de sodio en agua.
- 20.

- Los Ejemplos siguientes aclaran la preparación del iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo y sus sales.
- 25.

EJEMPLO A -

Preparación del iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo.

- Se añade lentamente una solución de 110 cc de ácido nítrico fumante, en 260 cc de ácido acético glacial, a una solución de 250 g de p.cianofenol en
- 30.



790 cc de ácido acético glacial, y se calienta durante 1 hora a 50-55°.

Se enfría en baño de hielo durante 1 hora y luego se vierte en agua destilada helada (600 cc).

5. Se recoge el sólido duro formado y se lava con alrededor de 1 litro de agua destilada. Se seca a 100° durante 2 horas y se obtienen 340 g de ciano-4 nitro-2 fenol que funde a 142-146°.

10. Se prepara una papilla de 340 g de ciano-4 nitro-2 fenol, 83 g de sosa, 233 g de ioduro potásico y 150 g de iodato potásico en 2,1 litros de agua destilada. Se agrega esta papilla, con agitación, a una solución de 1,6 litros de etanol, 335 cc. de agua destilada y 170 cc de ácido sulfúrico concentrado, y se mantiene el conjunto a 50°.

15. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas y luego se agita 10 horas a la temperatura ambiente.

20. Se agrega una pequeña cantidad de bisulfito sódico (unos 5 g) para decolorar el producto que se recoge, se lava con agua destilada (alrededor de 1 litro) y se seca a 100°C durante 3 horas. Se obtienen 576 g de iodo-3 hidroxil-4 nitro-5 benzonitrilo, en cristales amarillos, brillantes, que funden a 136-140°. Por recristalización en el benceno, se obtiene un producto que funde a 137-138°.

25. Los ejemplos siguientes describen la preparación de sales de iodo-3 hidroxil-4 nitro-5 benzonitrilo.

320898

- 30 -



EJEMPLO B -

5. Se añade una solución de 0,75 g de hidróxi-  
do de litio en 25 cc de agua, a una solución de 5 g  
de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo en 150 cc  
de etanol caliente. Se evapora el disolvente, se  
recristaliza el residuo en una mezcla de acetato de  
etilo-éter de petróleo (fracción 40-60°), y se ob-  
tiene la sal de litio de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5  
benzonitrilo, que funde a 240°C con descomposición.

10. Procediendo de modo análogo con los hidró-  
xidos apropiados, se prepara la sal de calcio que  
funde a 250° y la sal de magnesio que funde por en-  
cima de 300°.

EJEMPLO C -

15. Se añade un ligero exceso de una solución  
acuosa de sosa al 50% p/v, a una solución caliente  
de 45 g de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo en  
1 litro de metanol caliente. Se filtra. Se evapora  
a sequedad y se recristaliza el residuo amarillo, en  
20. el etanol acuoso. Se obtiene la sal de sodio de  
iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo, que funde  
por encima de 300°.

25. Procediendo de modo análogo con los hidró-  
xidos adecuados, se obtiene la sal de amonio que  
funde a 250-254°, y la sal de potasio que funde por  
encima de 350°C.

EJEMPLO D -

30. Se añade una solución de 1,3 g. de dieta-  
nolamina en 25 cc de etanol, a una solución de 5 g  
de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo en 150 cc



de etanol caliente y se enfría la solución durante 30 minutos a 0°. Se aísla por filtración el precipitado cristalino amarillo formado, y se obtiene la sal de dietanolamina del iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo, que funde a 136-140°.

5.

Procediendo de modo análogo con las aminas adecuadas, se prepara la sal de trietanolamina, que funde a 100-102, la sal de piperidina que funde a 173-176, y la sal neutra de piperacina que funde con

10.

descomposición a 250-252°, la sal de (dimetilamino-4 metoxi-2 fenoxi)-1 fenil-5 pentano, que funde a 114-116°, la sal de isopropilamina que funde a 163-165°, la sal de dimetilestearilamina que funde a

15.

55-57°, la sal de (p-metoxietil)-2 piridina que funde a 106-108°, la sal de metilamina que funde a 215-220°, la sal de dimetilamina que funde a 196-200° y la sal de fenil-2 bencimidazol que funde a 225°.

20.

Procediendo de modo análogo, pero evaporando el disolvente y recristalizando luego en el acetato de etilo, se prepara la sal de etilamina que funde a 163-166°.

#### EJEMPLO E -

Preparación de diversas sales.

25.

Se disuelven 1,45 g de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo y 0,8 g de dietil aminopentanol, en 35 cc de agua destilada, a 80-90°. Se obtiene una solución clara roja de sal de dietilamina pentanol de iodo-3 hidroxí-4 nitro-5 benzonitrilo.

30.

Partiendo de los productos adecuados, se preparan del mismo modo las sales de monoetanolamina,



dimetilamino-4 butanol, dietilamino-5 amino-2 pentano, taurina, glicina y tetrametilamonio; esta última partiendo del hidróxido de tetrametilamonio.

EJEMPLO F -

5. Se agrega 0,95 g de isetionato de bis(p. amidinofenoxi)-1,5 pentano, disuelto en 10 cc de agua, a una solución de 1 g de sal de sodio de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo en 25 cc de etanol. Se hiela la solución y se filtra. Se obtiene la sal neutra de bis(p.amidinofenoxi)-1,5 pentano del iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo que funde a 197-199°.

10. Procediendo de modo análogo, pero partiendo respectivamente del acetato de formamidina, clorhidrato de benzamidina, cloruro de cadmio, citrato de dietilcarbamoil-1 metil-4 piperacina, se obtienen la sal de formamidina que funde a 214-218°. La sal de benzamidina que funde a 228-230°, la sal de cadmio que funde a 240-250°, y la sal de dietilcarbamoil-1 metil-4 piperacina, que funde a 142-144°.

EJEMPLO G -

15. Durante 15 minutos se calienta al baño maría 30 g de una mezcla comercial de embonato y de hidroxinaftoato de N-bencil, N-dimetil, N-(β-etoxi) etilamonio, con 900 cc de ácido clorhídrico 2N. Se filtra la solución y se lava el residuo con 100 cc de agua caliente. Se agregan 90 g de ioduro de sodio al filtrado, que se hiela durante 30 minutos. Se filtra el sólido, se le lava con una solución al 5% de ioduro de sodio, se le lava con acetona y se le
- 20.
- 25.
- 30.



recristaliza en etanol. Se obtienen 14,7 g de ioduro de N-bencil-N,N-dimetil-N-( $\beta$ -etoxi)etilamonio, que funde a 144-147°.

- Se mantiene en reflujo durante 30 minutos,
5. 19,3 g de este ioduro con 16,5 g de la sal de potasio del iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo en 300 cc de etanol acuoso. Por adición de agua, se precipita un sólido que se filtra, seca y recristaliza en una mezcla de éter dietílico-acetato de etilo. Se obtienen 23 g de la sal de N-bencil-N,N-dimetil, N-( $\beta$ -etoxi)-etilamonio del iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo que funde a 110-112°.

- Las sales de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo con el dietilamino-2 etanol, la glucosamina, la glucamina, los derivados N-substituidos de la glucamina, de fórmula general  $R_1R_2NCH_2(CHOH)_4CH_2OH$  (en la que R representa un radical alcoholo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxio-2 etilo o hidroxio-2 propilo y  $R_2$  representa 1 átomo de hidrógeno), tal como los N-n-propilo, N-etilo, N-butilo y N-metilglucamina, son sales especialmente interesantes por su elevada solubilidad.
- 15.
- 20.

Pueden prepararse:

- a) disolviendo el iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo en una solución acuosa concentrada de la amina, y evaporando luego el agua, para aislar el producto,
- 25.
- b) disolviendo el iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo y la amina en un disolvente adecuado, tal como un alcohol alifático inferior, por ejemplo,
- 30.

320898

- 34 -

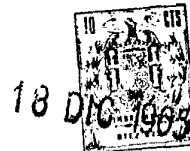


- metanol o etanol, o también mezclando las soluciones en uno de estos disolventes del derivado benzonitrilo y de la amina. Puede aislarse la sal por evaporación del disolvente o también por filtración,
5. si es preciso después de enfriamiento y adición de un mal disolvente de la sal, tal como el acetato de etilo,
- c) por doble descomposición de una sal soluble de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo, tal como la
10. sal de sodio, con una sal conveniente de la amina, por ejemplo, un clorhidrato, bromhidrato o sulfato. Se lleva a cabo la reacción cómodamente, agregando la solución de la sal de amina en un disolvente, tal como un alcohol, por ejemplo, el etanol, a una
15. solución caliente de la sal soluble de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo, por ejemplo, sal de sodio, en el mismo disolvente, y, si es preciso, calentando a reflujo para terminar la reacción. La sal de amina deseada, puede aislarse por filtra-
20. ción de la mezcla para eliminar la sal inorgánica insoluble formada, por ejemplo, el cloruro sódico, y evaporando después el filtrado a sequedad.

Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de estas sales.

25. EJEMPLO H -

- Se añade una solución de 27 g de N-metilglucamina en 50 ml de etanol, a 39,5 g de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo en 150 cc de etanol. Se calienta el baño de maría durante 15 minutos y se filtra. Se evapora a sequedad y se obtiene la
- 30.



sal de N-metilglucamina del iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo.

5. Su solución en 100 cc de agua es de un color rojo brillante. Procediendo del mismo modo, pueden prepararse las sales de N-n-propilglucamina, N-n-butilglucamina, N-etilglucamina, y la sal de glucosamina así como sus soluciones acuosas.

EJEMPLO I -

10. Se disuelven 19,8 g de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo y 13,5 g de N-metilglucamina en 150 ml de etanol caliente. Se filtra la solución. Se añaden 100 cc de acetato de etilo al filtrado y se enfría la mezcla al baño de hielo durante 2 horas. Se separa el precipitado formado. Se obtiene la sal de N-metilglucamina del iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo, producto cristalizado amarillo, que funde a 85-90°.

EJEMPLO J -

20. Se disuelven 39,5 g de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo y 26,5 g de N-metilglucamina, en un mínimo de agua destilada (unos 35 cc) a 80-90°. Se obtiene una solución roja de la sal de N-metilglucamina de iodo-3 hidroxio-4 nitro-5 benzonitrilo, que se clarifica por filtración. Después de enfriar a la temperatura ordinaria, se añade agua destilada para llegar a 100 cc. Se obtiene así una solución de la sal al 66% p/v.

EJEMPLO K -

30. Se añade una solución de 6 g de dietilamino-2 etanol en 15 cc de etanol, a una solución

520898

- 36 -



- de 14,5 g de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo en 45 cc de etanol caliente. Se añade un volúmen igual de agua destilada y se enfría la solución durante 30 minutos a 0°. Se aísla por filtración el precipitado de la sal de dietilamino-2 etanol, del iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo, que funde a 71-74°.
- 5.

EJEMPLO I -

- Se mezclan 170,45 g de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo y 114,55 g de N-metilglucamina con unos 350 cc de agua destilada. Se mantiene al baño maría hasta la obtención de una solución clara. Se deja enfriar y se ajusta a 500 cc. Se filtra y se obtiene una solución al 57% p/v de la sal de N-metilglucamina de iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo, cuyo pH es de 7.
- 10.
- 15.

- 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 fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra, con fecha 18 de Diciembre de 1964, bajo el N° 51.644/64, acogíendose, por tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por
- 20.
- 25.
- 30.



1963

37 -

320 898

20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION VETERINARIA ANTIHELMINTICA"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- "Procedimiento para la preparación de una composición veterinaria antihelmíntica"; caracterizado por el hecho de que se mezcla un material activo, de fórmula: iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo o sus sales atóxicas, con uno o más vehículos inertes auxiliares, con agentes emulsionadores y con agentes de dispersión, así como con agentes lubricantes.
10. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque una vez formada la composición, por mezcla íntima de sus componentes se esteriliza mediante filtros bacterianos, por incorporación de agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento.
15. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la composición esterilizada contiene del 5 al 90% en peso del agente activo, y más específicamente del 5 al 50% en peso.
20. 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como diluyentes inertes, se utilizan sustancias que no reaccionen con el compuesto activo y no sean peligrosos para los animales, tales como harina de sémola de trigo, lactosa, caolín, fosfato cálcico, carbonato cálcico, sulfato potásico y tierra de diatomeas.
25. 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como agentes vehículo
- 30.



38 -

320 898

se utilizan pienso y el agua para beber de los animales.

5. 6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque a la composición, obtenida por mezcla de los ingredientes, se la adicionan otras sustancias terapéuticamente activas complementarias.

10. 7ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto activo, el iodo-3 hidroxí-4 nítro-5 benzonitrilo, se prepara por iodación, en solución acuosa, por mezcla de un ioduro alcalino, tal como sódico o potásico, en medio ácido, con ciano-4 nítro-2 fenol, y este último se prepara por nitración del p-cianofenol, por mezcla de ácido nítrico y acético.

15. 8ª.- Procedimiento para la preparación de una composición veterinaria antihelmíntica; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

MAY & BAKER LIMITED,

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

por el Firmado: F. Hernández Ruiz

18 DIC. 1906