



323448

P. - 31.201

P. 3106 Sp.

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

323448

a nombre de SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ N.V., entidad holandesa, establecida en 30, Carel van Bylandtlaan, La Haya, Holanda, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE COMPOSICIONES APROPIADAS PARA CONTROLAR HELMINTOS EN ANIMALES"

Este invento se refiere a composiciones apropiadas, para controlar o reprimir helmintos en animales (mamíferos o aves), y a un método para controlar helmintos en animales, particularmente en animales domésticos de granja y en animales domesticados caseros.

5

El control de endoparásitos (helmintos) de mamíferos y aves, es uno de los problemas más importantes encontrados actualmente en la cría animal, con respecto a los helmintos en animales de granja, aves de corral, animales de piel fina y animales domésticos que causa grandes pérdidas anuales.

10

El descubrimiento de un antihelmíntico efectivo pero inocuo, se ha encontrado es muy difícil, ya que un buen antihelmíntico debe satisfacer unos requisitos seve-



323448

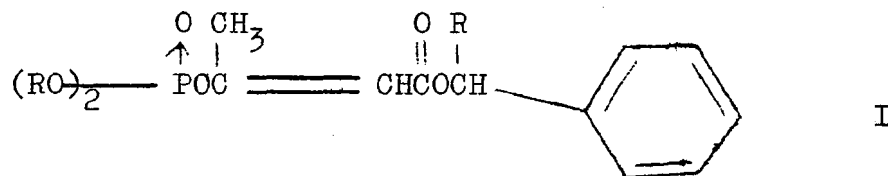
ros y en algunos casos contradictorios. Así, un buen anti-
helmíntico debe: (a) ser tóxico para un amplio espectro
de helmintos; (b) no perjudicar al animal huésped a las
dosis efectivas contra el parásito; (c) ser capaz de una
5 introducción fácil dentro del animal huésped por medios
que sean adaptables al tratamiento de pocos o muchos ani-
males, por ejemplo por incorporación en el pienso del ani-
mal y/o agua, lo cual requiere que el material sea agra-
dable al paladar del animal; (d) no ser inactivado por
10 los jugos gástricos y/o otros flúidos del cuerpo y/o re-
sistir la inactivación por microbios en el animal huésped;
(e) permanecer en el animal durante un tiempo suficiente
para matar y/o causar la eliminación de los parásitos de
él; (f) no acumularse en el animal huésped, debiendo me-
15 tabolizarse y/o expulsarse del animal, después de que ha
cumplido su objetivo. En el caso de rumiantes, el anti-
helmíntico no debe afectar de forma adversa la microflora
presente en el rumen o panza.

Aproximadamente desde 1.956, se han investiga-
do compuestos de organofósforo de varios tipos como posi-
bles antihelmínticos. Sin embargo, los antihelmínticos de
organofósforo han probado tener ciertas desventajas. To-
dos son más o menos tóxicos a los mamíferos, y en muchos
casos, el factor de inocuidad (relación entre la dosis tó-
25 xica para el animal huésped y la dosis efectiva contra el
parásito) es tan pequeña, que debe tenerse mucho cuidado
al usar estos antihelmínticos, y a pesar del mayor cuida-
do, es frecuente encontrar a los animales huéspedes afec-
tados de forma adversa por el antihelmíntico. Además, los
30 antihelmínticos de fósforo, no parecen actuar de forma con



secuente, particularmente cuando el animal huésped es un
 rumiante. Una posible explicación de este comportamiento,
 puede ser que los compuestos de organofósforo parecen ser
 insuficientemente estables para conseguir pasar sin cambio,
 5 a través del sistema digestivo del rumiante. En el caso
 de animales monogástricos, la inestabilidad de los com-
 puestos de fósforo, parecería ser también un factor en
 sus efectos antihelmínticos algunas veces inconsecuentes.

Se ha encontrado ahora, que los compuestos de
 10 organofósforo que tienen la fórmula general



15

en la cual cada grupo R individualmente representa un
 grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono, pueden
 ser administrados con seguridad a animales domésticos y
 20 animales domesticados caseros. Estos compuestos, poseen
 un grado suficiente de inocuidad para ser usados con fi-
 nes antihelmínticos. A las dosis que son efectivas para
 controlar endoparásitos de animales, dichos compuestos
 de organofósforo no perjudican al huésped.

25

Los grupos R, representados en la fórmula ante-
 rior, pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de com-
 puestos organofosforosos apropiados del tipo anterior,
 son el crotonato de α -etil-bencil 3-(dimetoxifosfiniloxi),
 crotonato de α -etil-bencil- 3-(dietoxifosfiniloxi), cro-
 30 tonato de α -propil-bencil-3-(dimetoxifosfiniloxi), croto

323448

23



puestos de organofósforo o las composiciones que lo contienen pueden administrarse añadiéndolos al pienso de los animales, el presente invento se refiere también a un pienso o un suplemento de pienso para animales que con-
5 tienen un compuesto de organofósforo que tiene la fórmula I anterior, o una composición que contiene tal compuesto.

Los compuestos de organofósforo anteriores, son efectivos contra un amplio espectro de endoparásitos, y son particularmente efectivos, contra los endoparásitos:
10 lombriz redonda o del intestino infantil, lombriz de punta, lombriz-látigo del intestino, lombriz filiforme, lombriz del duodeno (lombrices de los mineros), lombrices del estómago, lombriz capilar, lombrices de cuello filiforme, y lombrices Trichostrongylidae.

15 Los compuestos pueden actuar de forma tópica o sistemáticamente para controlar endoparásitos, tales como por ejemplo reznos, mosca borriquera, lombriz en espiral y larva del ganado. Además, en ciertos casos el compuesto pasará a través del tramo digestivo y hará a las heces
20 del animal incapaces para el desarrollo de la cresa. Los compuestos de organofósforo, son efectivos contra los siguientes géneros importantes de endoparásitos: Taenia, Dipylidium, Toxocara, Ancylostoma, Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Trichuria, Ascaris y Nematodirus.
25

Los compuestos de organofósforo son efectivos para el control de endoparásitos de mamíferos y aves, generalmente, y más particularmente, para controlar endoparásitos en animales de granja tales como ganado vacuno,
30 carnero, cerdo, caballos y cabras, en animales domésticos

323448

23 F



tales como perros y gatos, en conejos, en aves de corral tales como pollos, pavos y gansos y en animales de piel fina, tales como visón, zorros y chinchilla.

Dichos antihelmínticos, pueden usarse para liberar a los animales de las infecciones por endoparásitos, o pueden usarse para impedir tales infecciones.

La dosis a usar del compuesto de organofósforo, dependerá de las especies o tipos particulares de parásitos a controlar del compuesto de organofósforo particular empleado, de la formulación de la composición de antihelmíntico, de la especie del animal huésped, tanto si el antihelmíntico se usa para curar al animal huésped del parásito como si se usa de forma profiláctica para evitar la infección. Tales factores son bien conocidos a los especialistas en la técnica. En general, las dosis profilácticas son inferiores a las dosis curativas. Así, dosis de, por ejemplo, un miligramo por kilo de peso del cuerpo del animal huésped, pueden requerirse en algunos casos. La dosis total, puede administrarse en una sola dosis, puede darse al animal a intervalos regulares, o puede administrarse de forma continua durante un período específico de tiempo.

El antihelmíntico puede usarse puro y puede ser administrado en cápsula, por intubación, inyectado oralmente, dado como una bebida purgante o puede ser disuelto o suspendido en un excipiente apropiado para su administración oral.

Las composiciones antihelmínticas, según el invento, pueden contener además de uno o más de los compuestos de organofósforo anteriores excipientes que pueden

323448



ser sólidos o líquidos. Las preparaciones para la administración oral, pueden ser líquidas o sólidas, o cualquier combinación de estas formas, tal como jarabes, elixires, emulsiones, polvos, cápsulas o tabletas. Las preparaciones para la administración del compuesto de organofósforo en dosis unitarias, pueden tomar la forma de polvos comprimidos o tabletas o de polvo encerrado en una cápsula apropiada de un material tal como la gelatina. Los polvos comprimidos, tabletas, o cápsulas, pueden contener también excipientes apropiados y/o diluyentes, tales como por ejemplo, almidón, lactosa, ácido esteárico, estearato magnésico, dextrina y polivinilpirrolidina. El compuesto de organofósforo puede disolverse en un material resinoso sólido tal como poli(cloruro de vinilo) para obtener formulaciones para la liberación controlada del antihelmíntico activo.

Las preparaciones para la administración parenteral, pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones estériles en, por ejemplo, agua solución salina fisiológica, soluciones de alcohol bencílico, oleato de etilo, aceite de maíz, aceite de cacahuete, Carbowax 600 (polietileno soluble en agua, de peso molecular aproximado de 600), Carbowax 400 (polietileno soluble en agua, de peso molecular aproximado de 400), monooleato de glicerina, Methocel (metil celulosa soluble en agua) y sulfóxido de dimetilo, y puede contener diluyentes solubles o insolubles y/o excipientes sólidos o líquidos.

Las composiciones pueden usarse en suplementos de pienso. Así, los compuestos de organofósforo pueden mezclarse con un excipiente o diluyente inerte. Un exci-

323448

23

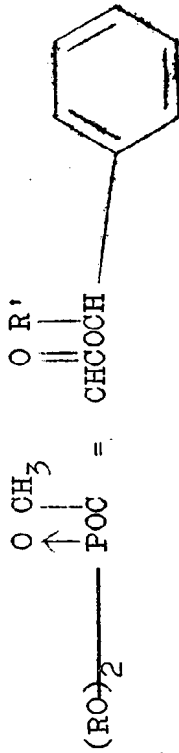


5 piente inerte, es el que no es reactivo con respecto a los compuestos de organofósforo y puede administrarse de manera inocua a los animales a tratar. El excipiente puede ser uno de los ingredientes del pienso animal y puede ser por ejemplo, atapulgita, pirofilita o bentonita, y puede ser de origen vegetal, tal como por ejemplo harina de mazorca de maíz, polvo de cáscara de nuez, harina de cítricos, harina de grano y harina de salvado, o puede ser de origen animal, tal como harina de huesos, harina de desbulla, harina de sangre y harina de pescado. Cuando se usan como aditivos de pienso o agua, puede requerirse una dosis tan baja como una parte por millón, o tal elevada como mil partes por millón del ingrediente activo.

15 EJEMPLO I. Actividad antihelmíntica en ratones.

20 Ratones de laboratorio, infectados de manera uniforme con la tenia Hymenolepis nana, y la lombriz del intestino infantil Syhpacia obvelata, se dieron en una serie de dosis orales del compuesto de ensayo por procedimientos normalizados. De dos a tres días después del tratamiento, se sacrificaron los ratones y se examinó el tramo digestivo para determinar la presencia de endoparásitos. De esta forma, se estableció la dosis mínima efectiva de cada compuesto. Además, se determinó la máxima dosis tolerada en un número limitado de ratones por administración oral. La tabla I, da un resumen de estos datos.

Tabla I. EFICACIA CONTRA PARASITOS DE RATONES



R	R ₁	DL ₅₀ oral mg./kg.	DEMA ^a (mg./kg.)	relación de inocuidad b)	Gama de dosis para la limpieza de parásitos mg./kg. tenía lombriz intest.
CH ₃	CH ₃	89	8	6	40-25 40-8
C ₂ H ₅	CH ₃	44	2	16	30-7 30-2
C ₃ H ₇	CH ₃	136	2	62	125-2 125-2
C ₄ H ₉	CH ₃	176	8	20	250-8 250-62
CH ₃	C ₂ H ₅	176	4	31	125-62 125-4
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	2	62	125-16 125-2

a) dosis efectiva mínima.

b) índice terapéutico = $\frac{\text{dosis máxima tolerada}}{\text{dosis efectiva mínima}}$

323448

23



323448

23 F



Activo también en este ensayo fue el crotonato de α -propilbencil-3-dimetoxifosfiniloxi.

EJEMPLO II. Ensayos con gatos y perros.

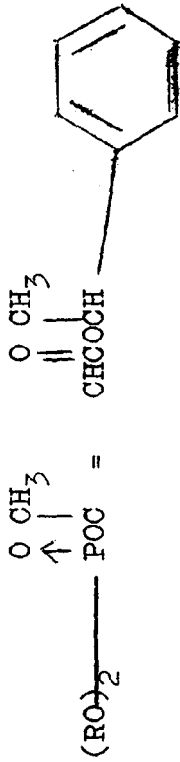
5 Gatos fuertemente infectados con la tenia común, Taenia taeniformis, fueron administrados en dosis de forma oral con los compuestos de ensayo. Después de 27 días, los animales se sacrificaron y se anotó la presencia de endoparásitos en el tramo digestivo. Se determinó también la dosis máxima tolerada de los compuestos de ensayo por los gatos, por administración oral. Los resultados se recogen en la Tabla II.

10

323448



TABLA II. ENSAYOS DE EFICACIA E INOCUIDAD EN GATOS



R	dosis tolerada mg./kg.	dosis de ensayo mg./kg.	gatos limpios de tenias número ensayado
CH ₃	> 125	16	1/1
C ₂ H ₅	> 125	16	1/1
C ₃ H ₇	> 125	32	1/1
C ₄ H ₉	250 - 500	15	1/2

323448

23F



5 En los ensayos con perros, se encontró que los animales podían tolerar por lo menos 50 miligramos por kilo de peso de cuerpo de crotonato de α -metilbencil-3-(dimetoxifosfiniloxi) y que una dosis oral de 25 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo, fue efectiva para limpiar los perros de tenias y lombrices.

EJEMPLO III. ENSAYOS EN OVEJAS.

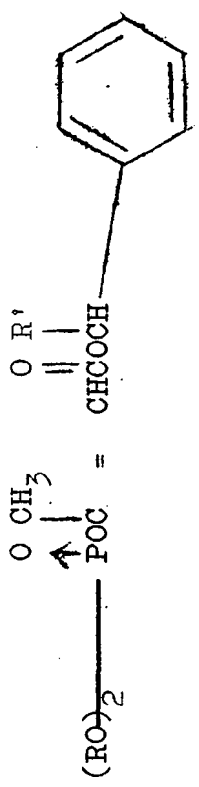
10 Los compuestos de ensayo se administraron de forma oral a ovejas, para encontrar los niveles efectivos que controlan los endoparásitos y la cantidad del agente químico que el animal podía tolerar de manera inocua. Los resultados se han recogido en la Tabla III.



EJEMPLO IV. ENSAYOS EN CERDOS.

De forma similar a lo indicado en el Ejemplo III, los compuestos que se indican a continuación, se ensayaron en cochinos y los datos se recogen en la Tabla IV.

TABLA IV. ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA Y TOLERANCIA EN CERDOS



R	R'	dosis máxima tolerada mg./kg.	dosis mínima efectiva mg./kg.
CH ₃	CH ₃	>1000	500
C ₃ H ₇	CH ₃	500	31 - 62
CH ₃	C ₂ H ₅	>1000	500
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	62	31

323448

23



La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 24 de Febrero de 1.965, bajo el número 435.038, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

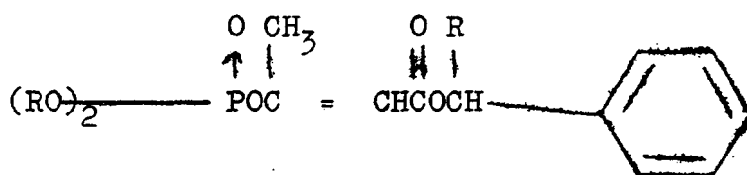
5

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones apropiadas para controlar helmintos en animales, que comprenden como ingrediente activo un compuesto de organofósforo que tiene la fórmula general

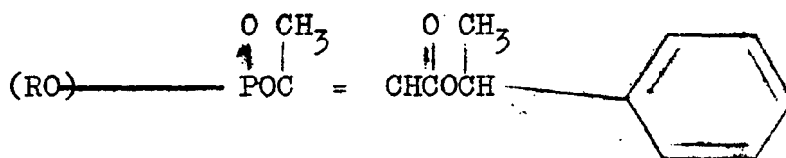


15

en la cual cada grupo R, representa individualmente un grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono.

2.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones como se reivindicó en la reivindicación 1, que tienen la fórmula general

323448



en la cual cada grupo R, representa individualmente un grupo alquilo, que contiene 1-4 átomos de carbono.

3.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones, como se reivindicó en la reivindicación 1 ó 2, en las cuales el compuesto de organofósforo es crotonato de α -metilbencil 3-(dimetoxifosfiniloxi), crotonato de α -metilbencil 3-(dipropiloxifosfiniloxi) y crotonato de α -metilbencil 3-(dibutiloxifosfiniloxi).

4.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones como se reivindicó en la reivindicación 1 ó 2, en las cuales el compuesto de organofósforo es crotonato de α -metilbencil 3-(dietoxifosfiniloxi).

5.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que contienen un material portador.

6.- Un método para controlar helmintos en animales que comprende administrar a dichos animales, compuestos de organofósforo, como los especificados en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una composición como se reivindicó en la reivindicación 5.

7.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones apropiadas para controlar helmintos en animales.

323448



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

15 OCT. 1966

P. A.

Alberto de Eizabara
Per Fuma

G.D.S.

26-IX-66