

341761

P.- 35.406
AA 2201 Spa/ih



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

a nombre de AB ASTRA, entidad sueca, establecida en Södertälje,
Suecia, por: "UN METODO PARA LA PROTECCION DE PERSONAS Y ANIMA-
LES CONTRA LOS INSECTOS QUE PONEN HUEVCS", (Clase Internacional
A01n)

=====



P.- 35.406

A A 2201 Spa/ih

Este invento se refiere a métodos y a composiciones para la protección de personas y animales contra los insectos que depositan huevos, los que pican, y los que chupan sangre. Más particularmente, se refiere a métodos y a composiciones para repeler insectos y para desalentar a estos insectos nocivos o plagas para que no piquen ni depositen huevos.

Son conocidos un gran número de agentes repelentes de insectos. Ya en 1901 se registró la eficacia del aceite de citronella como agente repelente. Desde aquella época se han ensayado, con grado variable de éxito, muchos otros aceites esenciales, mezclas de diversas clases de aceites, grasas, ungüentos y polvos. Entre los agentes repelentes de insectos disponibles actualmente, y que se utilizan ampliamente, se encuentran la N,N-dietil-toluamida, 2,3,4,5-bis(Delta₂-butileno)-tetrahidro fufural, isocincomeronato de di-n-propilo, butoxi-polipropilenglicol y succinato de di-n-butilo.

Para que una sustancia sea generalmente aceptable como agente repelente, deberá poseer duración o eficacia durante un período de tiempo relativamente largo, contra uno o más de los insectos nocivos o plagas que ponen huevos, que pican o que chupan sangre, tales como moscardones, mosquitos, moscas picadoras,

25
6.6.67.

- 2 - 341761



pulgas, chinches, garrapatas, polillas y similares. A este fin, deberá ser relativamente estable químicamente, y no se disipará fácilmente por evaporación ni vaporización. Para aplicación dérmica, un agente repelente no deberá ser irritante, y deberá ser fácil de aplicar con las manos, o con una esponja, o en forma de pulverización. Para ser utilizado bajo condiciones de piel húmeda, es decir una piel que pueda estar humedecida o mojada por el sudor, el agente repelente deberá ser, de manera preferible, relativamente insoluble en agua.

Son de utilidad limitada los agentes repelentes que puedan afectar a la ropa coloreando, blanqueando o debilitando a la fibra, o que puedan tener un aspecto o tacto "oleoso" o "aceitoso" sobre la piel. Preferiblemente, el agente repelente deberá estar exento de olor, especialmente de los olores que pueden ser considerados como desagradables y difíciles de enmascarar. Preferiblemente, también, la substancia repelente deberá tener poca o ninguna acción disolvente sobre diversos acabados, pinturas, barnices, lacas, plásticos, fibras sintéticas, y similares.

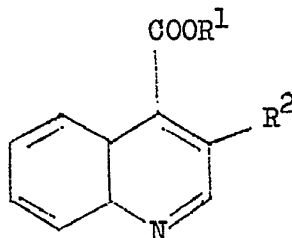
Se ha encontrado ahora que las cualidades o características deseables antes enumeradas, así como una excelente actividad repelente, se combinan hasta un grado excepcionalmente alto en ésteres relativamente

25
6.6.67.



no volátiles de los ácidos alcohol-cincomáticos. Son especialmente activos los compuestos de la fórmula

5



I

10

en la que R^1 es un grupo alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, y R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol de 1 a 4 átomos de carbono.

15

El método de acuerdo con el presente invento para la protección de personas y animales contra los insectos que ponen huevos, los que pican y los que chupan sangre, está caracterizado por aplicar a la piel o a la ropa uno o más compuestos de la fórmula I, solos o conjuntamente con uno o más de otros compuestos repelentes de insectos, posiblemente en mezcla con un vehículo.

20

Uno o más compuestos activos de la fórmula I, solos o conjuntamente con otros compuestos repelentes, pueden ser mezclados, emulsificados o disueltos en un vehículo, y pueden ser aplicados en esta forma o sin que esté presente ningún vehículo. El vehículo puede estar en una forma líquida, semilíquida o sólida;

25
6.6.67.

341761



preferiblemente, se utilizan vehículos líquidos o semi-líquidos. Entre estos vehículos se encuentran diluyentes orgánicos líquidos, por ejemplo disolventes orgánicos tales como alcoholes, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, cetonas, y similares; por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, glicerina, ciclohexanol, metilciclohexanol, tricloroetileno, benceno, y también ésteres de origen vegetal o animal, tales como aceites y grasas vegetales o animales tales como aceite de cacahuete, manteca de cacao, lanolina, y otros; alternativamente se pueden utilizar también aceites y grasas minerales tales como aceite de parafina, petrolato o aceite mineral blanco, vaselina y similares. Si se busca una emulsión acuosa del agente repelente, el agua, juntamente con un agente emulsificante, posiblemente con adición de uno o más de los compuestos antes mencionados, desempeña el papel de vehículo. Como vehículo sólido, se pueden considerar compuestos de origen orgánico así como inorgánico. Entre los miembros del grupo primeramente mencionado se encuentran cera de abejas, parafina, alcohol cetílico y entre los del grupo últimamente mencionado, caolín y talco. Desde luego, se pueden realizar otras adiciones a dicha composición para tener en cuenta cualquier finalidad secundaria para la que se pueda utilizar la composi-

25
6.6.67.

341761



ción, por ejemplo como agente de protección contra
los rayos solares. Eligiendo uno o más vehículos, así
como otras adiciones de manera apropiada, se pueden ob-
tener pulverizaciones de aerosol, soluciones, afeites
5 o cosméticos, cremas, aceites, emulsiones o polvos, ba-
rras cosméticas, lociones y paños impregnados.

Los compuestos de la fórmula I se pueden
preparar esterificando ácido cinconínico con un alco-
hol de la fórmula R^1-OH en presencia de un ácido mine-
10 ral en los casos en que R^2 es un átomo de hidrógeno, y
esterificando el cloruro de ácido cinconínico sustitui-
do con un alcohol de la fórmula R^1-OH en los casos en
que R^2 representa un grupo alcohol de 1 a 4 átomos de
carbono.

15 Estos ésteres repelentes son en su mayor
parte líquidos a temperaturas ordinarias, que tienen
solo una limitada miscibilidad con agua y que pueden
ser puestos en contacto directo con la piel sin nin-
gún efecto irritante sustancial. El olor, si lo hay,
20 es suave y puede ser enmascarado fácilmente. Es peque-
ña la acción disolvente sobre materiales o artículos
con los que es probable que entren en contacto los és-
teres durante la utilización ordinaria, y los tejidos,
pinturas, barnices, lacas, plásticos y similares no
25 son atacados de manera apreciable por los mismos, si

6.6.67.



llegan a ser atacados.

La toxicidad de los compuestos del presente invento es baja. Por ejemplo se encontró que la DL₅₀ por vía oral del éster etílico del ácido 3-etil cinconínico era de 3,4 g/kg de peso corporal del individuo, comparado con la DL₅₀ por vía oral de la N,N-dietil toluamida que se encontró que era de 1,8 g/kg de peso corporal del individuo.

Estos ésteres repelentes han mostrado hasta ahora que comunican una protección relativamente duradera contra los siguientes insectos para ensayo: *Stomoxys calcitrans*; *Lucilia sericata*; *Lucilia cuprina*; *Musca domestica*, *Aedes aegypti* y *Culex fatigans*; *Culicoides obsoletus*; *Glossina pallidipes* y *Glossina palpalis*. El efecto de estos ésteres repelentes se encuentra ilustrado en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Bandas o tiras de melaza de 6 mm de anchura fueron aplicadas en caliente sobre pequeñas terjetas o cartulinas. Se dispersaron cantidades conocidas del material de ensayo en 0,1 ml de acetona, sobre retales de tejidos de 75 x 13 mm, los cuales fueron apilados después sobre las tiras de melaza. Se pesó cada cartulina o terjeta completa y se fijó después en una cubeta de cultivo en una posición curvada que aseguraba un contacto.

25
6.6.67.



tacto muy íntimo del tejido con la melaza. Se encerraron en la cubeta 10 moscas (*Lucilia sericata*) de cada sexo, con una edad de 4 días, que llevaban 19 horas sin comer (sólo habían bebido agua). Se registró durante 5 horas, a intervalos de 60 minutos, el número de moscas que habían comido. Al final de las 5 horas se volvieron a pesar las cartulinas o tarjetas. Se juzgó el resultado basándose en el número total de moscas que habían comido y en la cantidad ingerida de melaza, juzgada por el cambio de peso de la cartulina tarjeta.

En la Tabla I se da el porcentaje de repelencia de los compuestos de la fórmula I en los que R^1 y R^2 tienen el significado especificado, juntamente con una caracterización de los compuestos por sus puntos de ebullición (exceptuando los ésteres netílicos del ácido 3-metil cinconínico, cuyo punto de fusión es de 74,5 a 76,0°C). A título de comparación, se da el grado de repelencia de la dietil-toluamida.

341761

6.6.67.

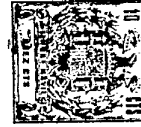


TABLA I

R ¹	R ²	Punto de ebullición 90/mm Hg	% de Repelencia con						
			0,05	0,1	0,4	1,35	2,7	5,0 mg/cm ²	
C ₂ H ₅	H	170/10	0	63					96
CH ₃	CH ₃			61	11	41	64		56
C ₂ H ₅	CH ₃	143/1,0	100	94	100	98	100		100
C ₃ H ₇	CH ₃	148/0,8	73	98	100	99	99		100
C ₄ H ₉	CH ₃	161/0,9		68	100	90	100		96
C ₅ H ₁₁	CH ₃	130/0,6		40	78	74	93		89
C ₆ H ₁₃	CH ₃	189/2,0		15	39	65	77		47
CH ₃	C ₂ H ₅	135/0,3		87	98	94	99		68
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	132/0,8	98	90	99	100	100		100
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	150/0,6		52	96	95	99		100
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	158/0,1		11	91	78	90		91
C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	167/0,3		10	32	64	89		52
C ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	180/0,6		0	57	55	70		63
CH ₃	C ₃ H ₇	133/0,3		73	98	94	99		100
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	126/0,2		73	100	77	98		88
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	145/0,3		73	94	86	95		98
C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	154/0,2		9	76	61	90		77
C ₅ H ₁₁	C ₃ H ₇	172/0,4		14	55	35	74		0
Diethyltoluamida			20	53	83	84	96		92

6.6.67.

1 9 1 341761



Ejemplo 2

Se aplicaron cantidades dosificadas de las
substancias de ensayo disueltas en 0,06 mg de etanol,
al abdomen afeitado de ratones blancos, para proporcio
5 nar una dosis de aplicación de 0,0008 ml/cm², dosis que
se encontró que proporcionaba una actividad convenien-
te superior a la del testigo, pero inferior al grado
de repelencia de 100%. Después de 5 horas, la zona tra
10 tada fue expuesta a un fuerte ataque de aproximadamente
30 Stomoxys calcitrans cultivadas normales, que habían
sido privadas de alimento y de agua durante las 24 ho-
ras anteriores. Se utilizó un anestésico general y los
ratones fueron expuestos durante una hora (es decir en
15 tre las horas 5^a y 6^a después de la aplicación). Des-
pués de esto, las moscas fueron matadas o muertas con
cloroformo y fueron aplastadas sobre un papel de fil-
tro entre placas de vidrio, para indicar las que habían
ingerido sangre. A partir de esto se determinó el por-
centaje de las que habían comido, y a partir de éste
20 por comparación con los testigos (que fueron califica-
dos con 0% de repelencia) se dedujo un "porcentaje de
repelencia". Se llevaron a cabo repeticiones de los en
sayos en cada caso, realizándose para estos la exposi-
ción aproximadamente entre las horas 6^a y 7^a después de
25 la aplicación. Se combinaron los resultados y se tomó
6.6.67.



su promedio. En la tabla II se da el porcentaje de repelencia de compuestos de la fórmula I, en los que R^1 y R^2 tienen el significado especificado, juntamente con el porcentaje de repelencia de la dietil-toluamida, ensayada por el mismo método. En la última columna, se da el promedio global de todos los ensayos para cada compuesto.

6.6.67.

341761

6.6.67.

TABLA II

R ¹	R ²	% de repelencia en el ensayo número									
		1	2	3	4	5	6	7	8	Promedio	
C ₂ H ₅	OH ₃		6	25	79	50					40
C ₃ H ₇	CH ₃		54	23	100	95	15	50	24		52
C ₄ H ₉	CH ₃	48		68			47		73		59
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	79	54	53	100	100	55	34	59		67
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	89		45					61		65
Dietiltoluamida			48	5	30	40	47	57	16		35

1 12 1

341761





Ejemplo 3

Se aplicaron cantidades dosificadas de las sustancias de ensayo disueltas en etanol al abdomen afeitado de ratones blancos, y a telas metálicas de 1 cm de anchura que los envolvían, de manera tal que las moscas que desearan comer o alimentarse sobre los ratones no pudieran evitar el tocar una superficie tratada.

a) para el ensayo de la potencia o eficacia inicial, los ratones fueron expuestos a un fuerte ataque de aproximadamente 30 *Stomoxys calcitrans* cultivadas normales, que habían sido privadas de alimento y de agua durante las 24 horas anteriores. Se utilizó un anestésico general y los ratones fueron expuestos durante 30 minutos. Después de esto, las moscas fueron muertas con cloroformo y aplastadas sobre papel de filtro entre placas de vidrio, para indicar cuales de ellas habían ingerido sangre. A partir de esto se determinó el porcentaje de las que habían comido, y a partir de ello, por comparación con los testigos, (que fueron calificados como con 0% de repelencia) se dedujo un "porcentaje de repelencia". Se realizaron repeticiones de ensayo en cada caso.

Los resultados combinados están mostrados en la Tabla IIIa.

341761

6.6.67.

6.6.67.

TABLA IIIa

Compuesto	% de repelencia en una dosis de aplicación de									
	$\frac{\mu\text{ml}}{\text{cm}^2}$	10^{-3}	3×10^{-3}	10^{-4}	3×10^{-4}	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-6}	3×10^{-6}	10^{-7}
	$\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$	1,0	0,3	0,1	0,03	0,01	0,003	0,001	0,0001	0,0001
Ester etílico del ácido 3-etil cinconínico	100		100	100	83	48	37	38	33	
Ester butílico del ácido 3-metil cinconínico	100		100	100	100	88	82	67	57	
Ester butílico del ácido cinconínico	100		100	100	89	82	34	18	26	
N,N-dietil-toluamida	100		100	98	69	40	37	58	46	
2,3,4,5-bis (Delta-butileno)-tetrahidrofurfural	-		-	-	93	59	31	33	30	
isocincomeronato de di-n-propilo	-		-	-	67	48	25	24	31	
butoxi polipropilenglicol	-		-	-	-	34	-	53	24	
succinato de di-n-butilo	-		-	-	-	-	-	24	16	



341761



- = no se ha ensayado

x = punto de ebullición 200°C a 10 mm de Hg

5 b) Con el fin de ensayar la persistencia, se realizó un ensayo similar al anterior, pero se dejó transcurrir un período de tiempo de 5 horas entre la aplicación a los ratones y a las telas metálicas, y el ataque por parte de los insectos de ensayo. Los resultados están mostrados en la tabla IIIb.

10 TABLA IIIb

Compuesto	% de repelencia con una dosis de aplicación de	
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵ ml/cm ²
15 Ester etílico del ácido 3-etil cinconínico	82	0
Ester butílico del ácido 3-metil cinconínico	97	66
Ester butílico del ácido cinconínico	70	51
20 2,3,4,5-bis(Delta ₂ -butileno)-tetrahidrofurfural	79	20
Isocincomeronato de di-n-propilo	54	0

Ejemplo 4

25 Por el método descrito en el Ejemplo 2, pero utilizando una dosis de aplicación de 0,0016 ml/cm²,
6.6.67.



14

5 se ensayaron compuestos de acuerdo con el invento contra un fuerte ataque de aproximadamente 50 *Aedes aegypti* cultivados normales. Ya que solamente pican las hembras, se determinó el sexo de los mosquitos aplastados con el fin de determinar el "porcentaje de los que habían comido". En la Tabla IV se da el porcentaje de repelencia de los compuestos de la fórmula I, en que R^1 y R^2 tienen el significado especificado.

6.6.67.

- 16 -

341761

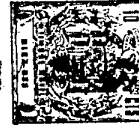
6.6.67.

TABLA IV

R ¹	R ²	% de Repelencia en el ensayo número					Promedio
		1	2	3	4	5	
C ₃ H ₇	CH ₃		28	50	96	60	50
C ₄ H ₉	CH ₃	26					-
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		81	53		58	66
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	80	44	36			53
CH ₃	C ₃ H ₇	25					-
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	30					-



341761



En los siguientes ejemplos se ilustran composiciones repelentes de insectos que comprenden compuestos de acuerdo con el invento en calidad de ingredientes activos.

5 Ejemplo 5

Se mezclaron y homogeneizaron 30 g de éster propílico del ácido 3-metil cinconínico y 70 g de tierra de diatomeas. Se obtuvo de esta manera un polvo repelente de insectos.

10 Ejemplo 6

Se calentaron conjuntamente a 70°C 16 g de cera blanca de abejas, 10 g de vaselina y 12 g de aceite de parafina, hasta que se hubieron fundido todas las sustancias. Entonces, se añadieron 30 g de éster etílico del ácido 3-etil cinconínico.

15

Se disolvieron 0,8 g de borato de sodio en 3l g de agua calentada a 70°C, después de lo cual se añadieron esta solución y 0,5 g de perfume a las sustancias fundidas, mientras se agitaba vigorosamente.

20

Se continuó la agitación hasta que la crema se enfrió.

Ejemplo 7

Se disolvieron 20 g de éster propílico del ácido 3-etil-cinconínico en una mezcla de 15 g de monolaurato de polioxietilen sorbitano y 40 g de etanol.

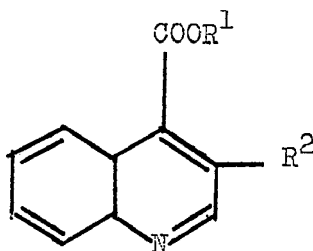
25

Mientras se agitaba se añadieron 0,5 g de perfume y

6.6.67.



nas y animales contra los insectos que ponen huevos, los que pican, y los que chupan sangre, caracterizado por aplicar sobre la piel y/o sobre la ropa uno o más compuestos de la fórmula



5 en la que R¹ es un grupo alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente a de 2 a 4 átomos de carbono, y R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, solos o conjuntamente con uno o más de otros compuestos repelentes de insectos,
10 posiblemente en mezcla con un vehículo.

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en que R¹ es un grupo butilo y R² es un grupo metilo.

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en que R¹ y R² son grupos etilo.
15

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en que R¹ es un grupo butilo y R² es hidrógeno.

5.- Un método para la protección de personas
19 y animales contra los insectos que ponen huevos.

24.5.68.



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

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

31 MAY. 1938

Madrid,

P. A.

Alfaro

G.D.S.
24.5.68.

341761