



(19) ES	(21) NUMERO 440.393	(20) A I
(22) FECHA DE PRESENTACION 22-8-75		

P.- 61.144

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
37079/74 (prov.) 37079/74 (completa)	23-8-74 12-8-75	Gran Bretaña " "
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION PARA APLICACION A LA PIEL DE UN ANIMAL"		
(71) SOLICITANTE (S) FISONS LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra.		
(72) INVENTOR (ES) Peter John Brooker y John Goose.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar composiciones sedantes para aplicación a la piel de los animales.

Es bien conocida la sedación de animales por administración de productos químicos a dichos animales por vía oral o, más convenientemente, por inyección. Por ejemplo, se administran sedantes con frecuencia a las cerdas antes de parir y a los cerditos antes de separarlos de sus madres y mezclar las camadas. Se ha descubierto ahora un método nuevo, y además sencillo y ventajoso, de tratamiento que implica aplicación externa.

De acuerdo con ello, la invención proporciona un método de sedación de animales, método que comprende aplicar a la piel del animal una cantidad de uno o más compuestos sedantes suficiente para ejercer un efecto sedante, por el cual el o los compuestos es o son absorbidos por el animal a través de su piel. Tales compuestos incluyen:

2-Acetil-10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma;

2-cloro-10-(dimetilaminopropil)fenotiazina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma;

10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma;

10-(3-dimetilamino-2-metilpropil)fenotiazina y las sales farmacéuticas aceptables de la misma;

4'-fluoro-4-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]buti-
rofenona y las sales farmacéuticamente aceptables de la
misma;

5 4'-fluoro-4-[4-(2-piridil)-1-piperazinil]buti-
rofenona y las sales farmacéuticamente aceptables de la mis-
ma; y

5,6-dihidro-2-(2,6-xilidin)-4H-1,3-triazina y las
sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

10 En los casos en que se emplea una sal, ésta es, en
caso apropiado, preferiblemente una sal con un ácido mine-
ral u orgánico adecuado. Se considera que la elección de
una sal adecuada está dentro de la competencia de los ex-
pertos en farmacia.

15 Son especialmente preferidas 4'-fluoro-4-[4-(2-pi-
ridil)-1-piperazinil]buti-rofenona y las sales farmacéuti-
camente aceptables de la misma.

20 La invención proporciona también una composición
sedante para aplicación a la piel de un animal, composición
que comprende uno o más compuestos sedantes en un vehícu-
lo efectivo para hacer pasar los compuestos a través de
la piel del animal. Las composiciones preferidas son aqué-
llas que contienen uno o más de los compuestos específica-
mente citados arriba.

25 La técnica presente hace que sea más fácil asegu-
rar una dosis exacta que cuando se añade un sedante al su-

ministro de pienso o de agua proporcionado al animal. Dicha técnica evita la posibilidad de inhalación o expulsión subsiguiente cuando se aplica un sedante directamente en la boca del animal. Es rápida y fácil de utilizar. Además, no es necesario esterilizar los materiales, como es el caso cuando se aplica un sedante por inyección. La técnica presente evita también cualquier daño a los tejidos o reacción local que pueda surgir alrededor del punto de inyección.

El método presente se aplica preferiblemente a mamíferos, en particular a aquéllos que son animales domésticos o de granja, tales como ovejas, cerdos, ganado vacuno, caballos, cabras, perros y gatos. Puede aplicarse también a los animales utilizados en los laboratorios, tales como ratas, ratones y cobayas.

En la técnica presente, el animal absorbe el o los compuestos a través de su piel. Los compuestos se aplican usualmente en una composición que contiene un vehículo. Puede aplicarse una extensa gama de vehículos apropiados. La composición puede ser una crema. No obstante, es particularmente conveniente utilizar una composición líquida, al facilitar ésta, p.ej., la medición de las dosis y la absorción a través de la piel. Así, se prefiere una solución o suspensión del o los compuestos en un vehículo líquido. Las soluciones son especialmente satisfactorias

para transmitir el o los compuestos a través de la piel y son, por esta razón, las más preferidas. El vehículo líquido comprende preferiblemente uno o más líquidos seleccionados de entre hidrocarburos (p.ej., hidrocarburos aromáticos tales como una fracción de hidrocarburos aromáticos de punto de ebullición 130 a 250°C, p.ej. 180-220°C, xileno, benceno o tolueno, o parafinas tales como las de 6 a 20 átomos de carbono), hidrocarburos alifáticos halogenados (p.ej. tetracloruro de carbono), cetonas (p.ej. ciclohexanona ó 2-butanona), ésteres (p.ej. acetato de etilo, benzoato de etilo o triacetina), éteres (p.ej. éter diisopropílico o tetrahidrofurano), alcoholes (p.ej. alcoholes de 2 a 8 átomos de carbono tales como alcohol butílico, alcohol amílico o alcohol isopropílico, o glicoles tales como monopropilenglicol), amidas (p.ej. dimetilformamida), sulfonas (p.ej. dimetilsulfona o sulfolano) y sulfóxidos (p.ej. sulfóxido de dimetilo). En muchos casos es deseable una mezcla de líquidos. Los resultados varían dependiendo del vehículo particular empleado. Cualquier vehículo considerado puede, por supuesto, ensayarse fácilmente por experimentos de rutina, que usualmente se hacen al principio sobre animales de laboratorio tales como ratones o ratas, y en general se ha encontrado un grado satisfactorio de correlación entre los resultados obtenidos sobre tales animales de laboratorio y los resultados en-

contrados sobre animales de granja tales como ovejas y ganado vacuno. Los resultados obtenidos sobre una especie pueden, sin embargo, no repetirse exactamente sobre otra. Preferiblemente, el vehículo líquido comprende uno o más líquidos seleccionados de entre hidrocarburos (p.ej. hidrocarburos aromáticos), alcoholes (p.ej. alcohol isopropílico o alcohol amílico) y sulfóxidos (p.ej. sulfóxido de dimetilo). La invención proporciona particularmente una composición sedante líquida para uso por aplicación externa al animal, composición que comprende una solución o suspensión de uno o más de los compuestos arriba identificados en un vehículo que comprende al menos uno de los compuestos sulfóxido de dimetilo y alcohol amílico, preferiblemente ambos.

Además del o los compuestos y del vehículo que es efectivo para hacer pasar el compuesto a través de la piel del animal, la composición puede contener aditivos que, p.ej. faciliten su aplicación al animal. Por ejemplo, la composición puede contener aditivos que faciliten el contacto con la piel del animal, que protejan la piel contra cualquier efecto indeseable, p.ej. contra una irritación indeseable ocasionada de otro modo por el vehículo, o que mejoren la retención de la composición en el animal.

La viscosidad de las composiciones líquidas puede aumentarse sobre la que tendrían de otro modo, por

inclusión de espesantes, que hacen aumentar la viscosidad. Esto puede ser deseable con el fin de retardar o impedir que la composición se corra y se separe así del cuerpo del animal.

Los aditivos pueden incluir, por ejemplo, un agente tensioactivo, una grasa o cera animal, p.ej. lanolina, un aceite mineral, p.ej. aceite de parafina, un aceite vegetal, p.ej. aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite de ricino, o un polímero, p.ej. un polímero hidrocarburado tal como poliisobuteno.

Los agentes tensioactivos pueden comprender compuestos aniónicos, por ejemplo jabones, ésteres de sulfatos grasos tales como dodecil-sulfato de sodio, sulfonatos aromáticos grasos tales como alcoholbencenosulfonatos o butilnaftalensulfonatos, sulfonatos grasos más complejos tales como el producto de condensación amídico de ácido oleico y N-metil-aurina o el sulfonato de sodio de succinato de dioctilo.

Los agentes tensioactivos pueden comprender también agentes tensioactivos no iónicos tales como por ejemplo productos de condensación de ácidos grasos, alcoholes grasos o fenoles sustituidos grasos con óxido de etileno, o ésteres y éteres grasos de azúcares o alcoholes polivalentes, o los productos obtenidos a partir de los últimos por condensación con óxido de etileno, o bien los pro-

ductos conocidos como copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Los agentes tensioactivos pueden comprender también agentes catiónicos tales como por ejemplo bromuro de cetil trimetilamonio.

5 El término "agente tensioactivo" se utiliza en el sentido amplio para cubrir materiales denominados diversamente agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes.

10 La composición puede contener sustancias cuyo sabor disuada a otros animales de eliminar por lamido la composición del animal tratado. Un ejemplo de una tal sustancia es el áloe amargo.

15 Un material único puede comportarse en más de un aspecto, p.ej. puede proteger la piel y mejorar la retención.

20 Los aditivos particulares y las cantidades de los mismos que se emplean dependen del compuesto y del tratamiento particulares. Por lo general, sin embargo, la composición puede estar constituida, en peso, por 0,5 a 95% del o los compuestos, 5 a 99,5% del vehículo y 0 a 60% del aditivo, usualmente de 1 a 15%, p.ej. de 1 a 10% del o los compuestos, 45 a 99% del vehículo y 0 a 60%, p.ej. de 5 a 50%, del aditivo.

25 Convenientemente, la presente invención contiene de 1 a 10% en peso del o los compuestos. Una realización

preferida comprende un método de sedación de un animal, en especial un animal mamífero no humano, método que comprende aplicar a la piel del animal una composición que es una solución o suspensión de 1 a 10% en peso de uno o más de los compuestos arriba identificados en un vehículo, en una cantidad suficiente para ejercer un efecto sedante.

Usualmente el compuesto se aplica directamente al cuerpo del animal, convenientemente sólo a su lomo, y preferiblemente sólo a una pequeña porción de su lomo. Así, cuando se emplea una composición líquida, la misma se puede verter simplemente sobre el lomo del animal. El volumen de composición empleado es generalmente de 0.01 a 10 ml por kg de peso corporal del animal.

El nivel de dosificación depende de factores tales como el vehículo empleado, el efecto deseado y el animal tratado. En general, sin embargo, la composición se aplica en un nivel de 1 a 250, preferiblemente de 1 a 100, especialmente de 1 a 50, mg del o los compuestos por kg de peso corporal del animal. Para los mamíferos de mayor tamaño, una dosis adecuada es de 150 a 1500 mg. Puede ser suficiente una sola dosis, o bien se puede repetir ésta si es necesario.

La composición puede hallarse en forma de dosis unitarias, p.ej. en cápsulas individuales. Aquella es, deseablemente, estéril. Puede prepararse por mezclado de

los ingredientes.

La invención se describe además, aunque sólo a modo de ilustración, en los Ejemplos siguientes.

5. Ejemplo 1

10 Se formuló 4-fluoro-4-(2-piridil)-1-piperazinil⁷ butirofenona en forma de una solución al 5% peso/volumen en 20% volumen/volumen de sulfóxido de dimetilo, 80% volumen/volumen de Aromasol H (una fracción hidrocarbureada n-
15 tentada) y se aplicó dérmicamente a ratas en dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg. Para estos tratamientos, se aplicó el volumen apropiado del material formulado a la piel afai-
20 tada de los lomos de los animales y se cubrió inmediatamente con una hoja delgada de aluminio y con un emplasto elástico para impedir la ingestión del compuesto activo por lamido. Se trataron también ratas con una solución acuosa al 4% del compuesto por inyección intramuscular a los mismos niveles de dosificación a fin de que pudieran compararse los efectos por las vías dérmica e intramuscular. Los animales se observaron atentamente después del tratamiento en cuanto a síntomas de sedación, tiempo de acceso y de recuperación, etc.

25 Antes que hubiesen transcurrido quince minutos del tratamiento a ambos niveles de dosificación, tanto

5 dérmicamente como por inyección, las ratas estaban marcadamente sedadas, pero respondían a los estímulos. Una hora y quince minutos después del tratamiento, todas las ratas estaban todavía sedadas aun cuando respondían a los estímulos. Todos los animales aparecían normales al día siguiente.

Ejemplo 2

10 Se trataron lechones recién destetados, de 8 semanas de edad, con una formulación que contenía 4% peso/volumen de 4-fluoro-4-[4-(2-piridil)-1-piperazinil]butirofona, 20% volumen/volumen de sulfóxido de dimetilo, y 80% volumen/volumen de Aromasol H. Los efectos sedantes que
15 se observaron después de la aplicación de un tratamiento a niveles de dosificación de 1 a 8 mg/kg por vía dérmica, eran similares a los que se produjeron después de la inyección intramuscular de niveles de dosificación similares.

20 La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, el 23 de Agosto de 1974, bajo el número 37079/74 (prov.) y el 12 de Agosto de 1975 (completa), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

17.9.75

REIVINDICACIONES

5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para preparar una composición para aplicación a la piel de un animal, cuyo procedimiento se caracteriza por las operaciones de dosificar 1/2 - 95 partes en peso de un compuesto sedante y 5 - 99 1/2 partes en peso de un vehículo eficaz para hacer pasar el compuesto a través de la piel del animal, combinar dicho compuesto y dicho vehículo, agitar la combinación y efectuar la suspensión o disolución de dicho compuesto en dicho vehículo.

15

20

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el o los compuestos sedantes contenidos en la composición es/son uno o más entre: 2-acetil-10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma; 2-cloro-10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma; 10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma; 10-(3-

25

-dimetilamino-2-metilpropil)fenotiazina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma; 4'-fluoro-4- $\overline{4}$ -(o-metoxifenil)-1-piperazinil/butirofenona y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma; 4'-fluoro-4- $\overline{4}$ -(2-piridil)-1-piperazinil/butirofenona y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y 5,6-dihidro-2-(2,6-xilidin)-4H-1,3-triazina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª ó la reivindicación 2ª, en el que el vehículo es un vehículo líquido que comprende uno o más líquidos seleccionados de entre hidrocarburos, hidrocarburos alifáticos halogenados, cetonas, ésteres, éteres, alcoholes, amidas, sulfonas y sulfóxidos.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que el vehículo líquido comprende uno o más líquidos seleccionados de entre fracciones hidrocarbonadas aromáticas, xileno, benceno, tolueno, parafinas, tetracloruro de carbono, ciclohexanona, 2-butanona, acetato, de etilo, benzoato de etilo, triacetina, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, alcoholes de 2 a 8 átomos de carbono, glicoles, dimetilformamida, dimetilsulfona, sulfolano y sulfóxido de dimetilo.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que el vehículo líquido comprende una

mezcla de uno o más hidrocarburos aromáticos, uno o más alcoholes y uno o más sulfóxidos.

5 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que se utiliza de 0,5 a 95% en peso del o los compuestos sedantes y de 5 a 99,5% en peso del vehículo.

7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6ª, en el que se utiliza de 1 a 15% en peso del o los compuestos sedantes.

10 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, en el que se utiliza de 1 a 10% en peso del o los compuestos sedantes.

9ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION PARA APLICACION A LA PIEL DE UN ANIMAL.

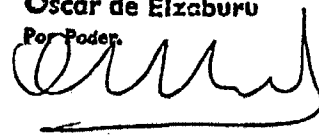
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

MADRID, 20.ENE.1977

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



11.1.77

CGD.