INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 692964 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K031/14 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1994.04.05

(30) *Prioridade:* 1993.04.09 US 44597

(43) *Data de publicação do pedido:*
1996.01.24

(45) *Data e BPI da concessão:*
2001.09.19

(73) *Titular(es):*
BUCKMAN LABORATORIES INTERNATIONAL, INC.
1256 NORTH MCLEAN BOULEVARD P.O. BOX 8305 MEMPHIS, TENNESSEE 38108-0305 US

(72) *Inventor(es):*
WALLACE E. PUCKETT US
KEVIN D. DRAKE US

(74) *Mandatário(s):*
PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* POLÍMEROS DE IONENO COMO ANTELMÍNTICOS EM ANIMAIS

(57) *Resumo:*

POLÍMEROS DE IONENO COMO ANTELMÍNTICOS EM ANIMAIS

DESCRIÇÃO

"POLÍMEROS DE IONENO COMO ANTELMÍNTICOS EM ANIMAIS"

A presente invenção diz respeito à utilização de polímeros de ioneno como antelmínticos para o tratamento de infecções de helmintas em animais.

A doença ou conjunto de doenças descritas genericamente como helmintíases deve-se à infecção de um hospedeiro animal com vermes parasíticos conhecidos por helmintas. A helmintíase é um problema económico prevalecente e grave em animais de produções pecuárias, tais como suínos, ovinos, equídeos, bovinos, caprinos e aves. A helmintíase constitui também um risco grave para a saúde dos seres humanos e dos animais domésticos, tais como cães, gatos e outros animais de estimação.

Entre os helmintas, o grupo de vermes conhecido por nemátodos origina infecções generalizadas e frequentemente muito graves em diversas espécies de animais. Alguns dos géneros mais vulgares de nemátodos que infectam os sistemas digestivos dos animais referidos antes são *Ascaris*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Strongyloides*, *Syphacia* e *Trichostrongylus*. Alguns destes géneros, tais como o género *Oesophagostomum*, atacam essencialmente o tracto intestinal, ao passo que outros, tais como o género *Haemonchus*, são mais prevalecentes no estômago.

Os impactos económicos adversos que sobre a agricultura têm as infecções parasíticas conhecidas por helmintíases são bem conhecidos. Ver, *v.g.*, R.S. Morris *et al.*, Measurement and Evaluation of the Economic Effects of Parasitic Disease, 6. Vet. Parasitology 165 (1980). As infecções helmínticas interferem com a digestão dos animais e por tal motivo provocam anemias, insuficiências de alimentação, fraqueza e perdas de peso. Os helmintas também podem provocar danos graves às paredes do tracto intestinal e de outros

tecidos e órgãos e se o seu tratamento for descurado pode daí resultar a morte do animal hospedeiro infectado. Assim sendo, os resultados de produção com os animais infectados são medíocres devido a um aumento diminuto, ou mesmo nenhum, do peso, perturbações metabólicas, anomalias nos ciclos sexuais e uma reduzida produção e qualidade do leite.

As infecções parasíticas diminuem também a qualidade de vida dos seres humanos e dos animais de estimação. O impacto nos seres humanos é particularmente grave nas nações do terceiro mundo. A helmintíase determina nos seres humanos e nos animais de estimação sintomas idênticos aos observados no gado das explorações pecuárias, incluindo náuseas, diarreia, anemia, deficiências de alimentação, perdas de peso, fraqueza e nos casos mais graves a própria morte.

A presente invenção proporciona uma composição útil para o tratamento de infecções helmínticas em animais.

A presente invenção também proporciona um método para o tratamento de infecções helmínticas em animais.

Além disso, a presente invenção evita a quebra de resultados de produção no gado das explorações pecuárias e noutros animais domésticos devido às infecções helmínticas.

Mais ainda, a presente invenção permite melhorar a saúde e o bem-estar de animais de estimação e de seres humanos devido ao facto de evitar ou tratar as infecções helmínticas.

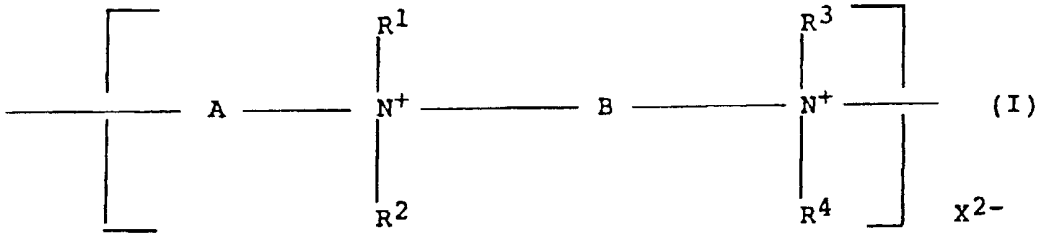
Os aspectos da invenção descritos antes são conseguidos por meio de uma composição para o tratamento de infecções helmínticas em animais, composição essa que compreende uma quantidade eficaz e um polímero de ioneno, pelo menos, e também pelo menos um ingrediente fisiologicamente aceitável, diferente da água.

Posto isto, a presente invenção diz respeito a uma composição para o tratamento de infecções helmínticas em mamíferos, composição essa adaptada para utilização oral ou parentérica, com exclusão da utilização tópica, a qual compreende uma quantidade eficaz de um polímero de ioneno e um ingrediente fisiologicamente aceitável

diferente da água. Os polímeros de inonco ou os compostos de amónio quaternário poliméricos, isto é, os polímeros catiónicos que contêm átomos de azoto quaternário na estrutura polimérica (também conhecidos por 'quats' poliméricos ou 'poliquats') pertencem a uma classe de compostos perfeitamente conhecidos. A actividade biológica desta classe de polímeros também é conhecida. Ver, *v.g.*, A. Rembaum, Biological Activity of Ionene Polymers, 'Applied Polymer Symposium nº 22.', 299-317 (1973). Os polímeros de ioneno têm diversas aplicações em sistemas aquosos, tais como microbicidas, bactericidas, algicidas, germicidas e desinfectantes. As patentes de invenção norte-americanas nºs 3 874 870, 3 931 319, 4 027 020, 4 089 977, 4 111 679, 4 506 081, 4 581 058, 4 778 813, 4 970 211, 5 051 124 e 5 093 078 apresentam diversos exemplos de tais polímeros e suas aplicações. No entanto, até ao momento presente nunca os polímeros de ioneno haviam sido aplicados ao tratamento de infecções helmínticas.

Os polímeros de ioneno podem ser classificados de acordo com a unidade repetitiva existente no polímero. Esta unidade repetitiva resulta dos reagentes utilizados para a produção do polímero de ioneno.

Um primeiro tipo de polímero de ioneno compreende a unidade repetitiva de fórmula I:



Nesta fórmula, os substituintes R^1, R^2, R^3 e R^4 podem ser idênticos ou diferentes e são seleccionados entre H, alquilo(C_1-C_{20}) facultativamente substituído pelo menos com um grupo hidroxilo e ainda benzilo facultativamente substituído no radical benzeno pelo menos com um grupo alquilo(C_1-C_{20}). De preferência, os substituintes R^1, R^2, R^3 e R^4 são todos eles metilo ou etilo.

O grupo "A" é um radical divalente seleccionado entre alquilo(C_1-C_{10}), alcenilo(C_2-C_{10}), alquinilo(C_2-C_{10}), hidroxi-alquilo(C_1-C_{10}), éter de dialquilo(C_1-C_{10}) simétrico ou assimétrico, arilo, aril-alquilo(C_1-C_{10}) ou alquil(C_1-C_{10})-aril-alquilo(C_1-C_{10}). De preferência, o grupo "A" é seleccionado entre alquilo(C_1-C_5), alcenilo(C_2-C_5), hidroxi-alquilo(C_2-C_5) ou éter de dialquilo(C_2-C_5) simétrico e mais preferencialmente o grupo "A" é seleccionado entre $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2-$ ou $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

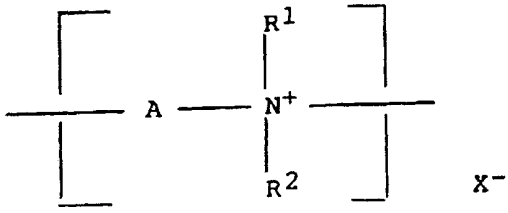
O grupo "B" é um radical divalente seleccionado entre alquilo(C_1-C_{10}), alcenilo(C_2-C_{10}), alquinilo(C_2-C_{10}), hidroxi-alquilo(C_1-C_{10}), arilo, aril-alquilo(C_1-C_{10}) ou alquil(C_1-C_{10})-aril-alquilo(C_1-C_{10}). De preferência, o grupo "B" é seleccionado entre alquilo(C_1-C_5), alcenilo(C_2-C_5), hidroxi-alquilo(C_2-C_5), arilo, aril-alquilo(C_1-C_5) ou alquil(C_1-C_5)-aril-alquilo(C_1-C_5). Mais preferencialmente o grupo "B" é seleccionado entre $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ou $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$.

O ião simétrico X^{2-} é um ião simétrico divalente, é uma combinação de dois iões simétricos monovalentes ou é uma fracção de um ião simétrico polivalente suficiente para equilibrar a carga catiónica existente na unidade repetitiva que forma a estrutura do polímero de ioneno. De preferência, o símbolo X^{2-} representa dois aniões monovalentes seleccionados entre um anião halogeneto e um anião tri-halogeneto e mais preferencialmente cloreto ou brometo. Os polímeros de ioneno que possuem iões simétricos tri-halogeneto estão descritos na patente de invenção norte-americana nº 3 778 476.

Os polímeros de ioneno que possuem a unidade repetitiva de fórmula I podem ser preparados por meio de diversos métodos conhecidos. Um desses métodos consiste em fazer reagir uma diamina de fórmula $R^1R^2N-B-NR^1$ com um di-halogeneto de fórmula X-A-X. Os polímeros de ioneno que possuem esta unidade repetitiva e os métodos para a sua preparação estão descritos, por exemplo, nas patentes de invenção norte-americanas nºs 3 874 870, 3 931 319, 4 025 627,

4 027 020, 4 506 081 e 5 093 078. A actividade biológica dos polímeros de ioneno que possuem a unidade repetitiva de fórmula I também está descrita nessas patentes de invenção.

Há um segundo tipo de polímeros de ioneno que compreendem a unidade repetitiva de fórmula II:

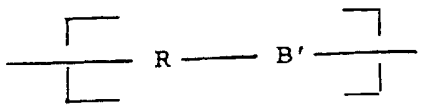


(II)

Nesta fórmula, as definições dos símbolos R^1, R^2 e A são as que foram indicadas antes a propósito da fórmula I. O símbolo X^- representa um ião simétrico monovalente, metade de um ião simétrico divalente ou uma fracção de um ião simétrico polivalente suficiente para equilibrar a carga catiónica da unidade repetitiva que forma o polímero de ioneno. O anião X^- pode ser, por exemplo, um anião halogeneto ou tri-halogeneto e de preferência é cloreto ou brometo.

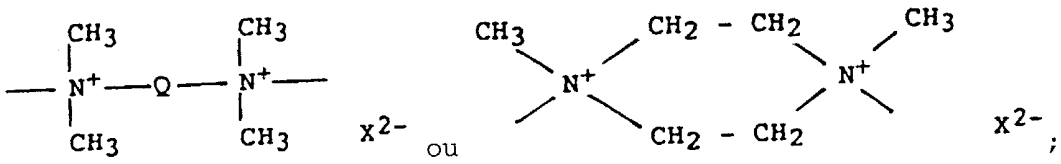
Os polímeros de ioneno que possuem a unidade repetitiva de fórmula II podem ser preparados por métodos conhecidos. Um desses métodos consiste em fazer reagir uma amina de fórmula R^1R^2N com um haloepóxido, tal como a epicloridrina. Os polímeros de ioneno que possuem a unidade repetitiva de fórmula II estão descritos, por exemplo, nas patentes de invenção norte-americanas n^{os} 4 111 679 e 5 051 124. A actividade biológica dos polímeros de ioneno que possuem a unidade repetitiva de fórmula II também está descrita nessas patentes de invenção.

Há um terceiro tipo de polímeros de ioneno que compreendem a unidade repetitiva de fórmula III:



(III)

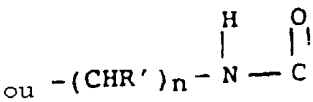
em que R é



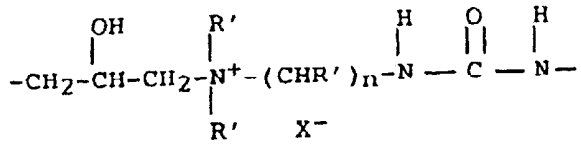
ou

;

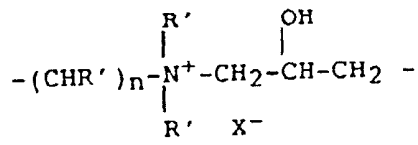
Q é $-(CHR')_p-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$



ou $-(CHR')_n-N-C-N-(CHR')_n-$; e



B' é



ou

;

n e p representam números que variam independentemente entre 2 e 12; cada substituinte R' é seleccionado independentemente entre hidrogénio e grupos alquilo inferior; o símbolo X^{2-} representa um ião simétrico divalente, dois iões simétricos monovalentes ou uma fracção de um ião simétrico polivalente suficiente para equilibrar a carga catiónica no substituinte R; e o símbolo X^- representa um ião simétrico monovalente, metade de um ião simétrico divalente ou uma fracção de um ião simétrico polivalente suficiente para equilibrar a carga catiónica no grupo B'. De preferência, o substituinte R' é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_4), n é um número entre 2 e 6 e p é um número entre 2 e 6. Mais preferencialmente, o substituinte R' é hidrogénio ou metilo, n é igual a 3 e p é igual a 2. Os iões simétricos preferidos para X^{2-} e X^- são os mesmos indicados anteriormente a propósito das fórmulas I e II.

Os polímeros de fórmula III são obtidos por métodos conhecidos a partir de bis-(di-alquil-amino-alquil)-ureia, também conhecidas por diaminas de ureia. Os polímeros de ioneno de fórmula III, os métodos para a sua preparação e as suas actividades biológicas estão descritos na patente de invenção norte-americana nº 4 506 081.

Os polímeros de ioneno que compreendem as unidades repetitivas de fórmulas I, II e III também podem ser reticulados com aminas primárias, secundárias ou com outras aminas polifuncionais, sendo para tal utilizados processos conhecidos na especialidade. Os polímeros de ioneno podem ser reticulados quer por meio do átomo de azoto quaternário quer através de outro grupo funcional acoplado à estrutura polimérica ou a uma cadeia lateral.

Os polímeros de ioneno reticulados, preparados mediante a utilização de co-reagentes reticulantes, estão descritos na patente de invenção norte-americana nº 3 738 945 e na reedição da patente de invenção norte-americana nº 28 808. A reedição da patente de invenção descreve a reticulação de polímeros de ioneno preparados mediante a reacção de dimetilamina e epicloridrina. Os co-reagentes reticulantes enumerados são amónia, aminas primárias, alquilenodiaminas, pioliglicolaminas, piperazinas, diaminas heteroaromáticas e diaminas aromáticas.

A patente de invenção norte-americana nº 5 051 124 descreve polímeros de ioneno reticulados que resultam da reacção de dimetilamina, uma amina polifuncional e epicloridrina. A patente de invenção norte-americana nº 5 051 124 também descreve métodos para inibir o crescimento de microrganismos utilizando tais polímeros de ioneno reticulados.

Há outros exemplos de diversos polímeros de ioneno reticulados e das suas propriedades que se encontram descritos nas patentes de invenção norte-americanas nºs 3 894 946, 3 894 947, 3 930 877, 4 104 161, 4 164 521, 4 147 627, 4 166 041, 4 606 773 e 4 769 155.

Os polímeros de ioneno que compreendem as unidades repetitivas de fórmulas I, II ou III também podem ser rematados, isto é, podem ter um grupo amino específico terminal. A operação de remate das extremidades pode ser conseguida por métodos conhecidos na especialidade. Por exemplo, é possível recorrer a um excesso de qualquer reagente utilizado para se fazer o polímero de ioneno para assim se conseguir o grupo de remate das extremidades. Em alternativa,

é possível utilizar uma quantidade calculada de uma amina terciária monofuncional ou de um halogeneto de alquilo monofuncional substituído ou insubstituído que se faz reagir com um polímero de ioneno para se obter um polímero de ioneno rematado nas extremidades. Os polímeros de ioneno podem ser rematados em uma ou em ambas as extremidades. Os polímeros de ioneno rematados nas extremidades e as suas propriedades microbicidas estão descritos nas patentes de invenção norte-americanas n^{os} 3 931 319 e 5 093 078.

Entre os polímeros de ioneno discutidos antes, há um polímero de ioneno particularmente preferido, que possui uma unidade repetitiva de fórmula I, que é o dicloreto de poli[oxietileno-(dimetil-imino)--etileno-(dimetil-imino)-etileno. Neste polímero de ioneno, cada um dos substituintes R^1, R^2, R^3 e R^4 é metilo, o símbolo A representa $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, o símbolo B representa $-CH_2CH_2-$ e X^{2-} é $2Cl^-$ e o seu peso molecular médio está compreendido entre 1000 e 5000. Este polímero de ioneno pode ser obtido em 'Buckman Laboratories, Inc.' de Memphis, Tennessee, com a marca de produto "Busan® 77" ou com a marca de produto "WSCP®", sendo qualquer destas substâncias uma dispersão do polímero a 60% em água. Os produtos "Busan® 77" e "WSCP®" são biocidas utilizados essencialmente em sistemas aquosos, incluindo os fluídos para o fabrico de peças metálicas, para o combate aos microrganismos.

Outro polímero de ioneno particularmente preferido, que possui uma unidade repetitiva de fórmula I, é o polímero de ioneno em que cada um dos substituintes R^1, R^2, R^3 e R^4 é metilo, o símbolo A representa $-CH_2CH(OH)CH_2-$, o símbolo B representa $-CH_2CH_2-$ e X^{2-} é $2Cl^-$. Este polímero de ioneno é um produto de reacção de N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etanodiamina com (clorometil)-oxirano e tem um peso molecular médio entre 1000 e 5000. O polímero pode ser adquirido a 'Buckman Laboratories, Inc.' como produto de marca "Busan® 79" e como produto de marca "WSCP® II", sendo cada um destes produtos uma solução do polímero a 60% em água.

Os polímeros de ioneno preferidos, que possuem a unidade repetitiva de fórmula II, são aqueles em que cada um dos substituintes R^1 e R^2 é metilo, o símbolo A representa $-CH_2CH(OH)CH_2-$ e X^- é Cl^-. Este polímero é obtido como um produto de reacção de N-dimetilamina com (clorometil)-oxirano e tem um peso molecular médio compreendido entre 2000 e 10000. O polímero pode ser adquirido a 'Buckman Laboratories, Inc.' como produto de marca "Busan® 1055" que é uma dispersão do polímero a 50% em água.

Outro polímero de ioneno preferido, que possui a unidade repetitiva de fórmula II, é obtido como um produto de reacção de dimetilamina com epicloridrina e é reticulado com etilenodiamina, em que cada um dos substituintes R^1 e R^2 é metilo, o símbolo A representa $-CH_2CH(OH)CH_2-$ e X^- é Cl^-. Este polímero tem um peso molecular médio compreendido entre 100000 e 500000 e pode ser adquirido em 'Buckman Laboratories, Inc.' como um produto de marca "Busan® 1157" que é uma dispersão do polímero a 50% em água.

Um outro polímero de ioneno preferido, que possui a unidade repetitiva de fórmula II, em que cada um dos substituintes R^1 e R^2 é metilo, o símbolo A representa $-CH_2CH(OH)CH_2-$ e X^- é Cl^-, é aquele que é reticulado com amónia. Este polímero de ioneno tem um peso molecular médio compreendido aproximadamente entre 100000 e 500000 e pode ser adquirido em 'Buckman Laboratories, Inc.' como um produto comercializado com a marca "BL® 1155" que é uma dispersão do polímero a 50% em água.

Os produtos "Busan® 1099" ou "Bubond® 65" dos 'Buckman Laboratories, Inc.' são dispersões do polímero de ioneno reticulado, a 25% em água, o qual possui unidades repetitivas de fórmula II, em que cada um dos substituintes R^1 e R^2 é metilo, o símbolo A representa $-CH_2CH(OH)CH_2-$ e X^- é Cl^-, e em que o agente reticulante é a monometilamina. Este polímero de ioneno preferido tem um peso molecular médio compreendido aproximadamente entre 10000 e 100000.

Os polímeros de ioneno preferidos que possuem a unidade repetitiva de fórmula III são aqueles em que o substituinte R é diamina

de ureia e o símbolo B representa $-CH_2CH(OH)CH_2-$ e X^- é Cl^-. O produto "ASTAT" e o produto de marca "BL® 1090", fornecidos por 'Buckman Laboratories, Inc.', são dispersões deste polímero de ioneno a 50% em água. O polímero de ioneno é obtido como um produto de reacção de N,N'-bis-[1-(3-dimetilamino)-propil]-ureia e epicloridrina, possuindo esse polímero de ioneno um peso molecular médio compreendido entre 2000 e 15000 e de preferência entre 3000 e 7000.

Chegou-se à conclusão de que os polímeros de ioneno podem ser bastante eficazes contra infecções helmínticas provocadas por nemátodos em animais tais como os das explorações pecuárias e os animais de estimação. Estudos efectuados com animais, adiante descritos nos exemplos, indicam também que os polímeros de ioneno podem ser utilizados com êxito para o tratamento de infecções helmínticas nos seres humanos.

Os polímeros de ioneno permitem tratar eficientemente infecções de helmintas pertencentes à ordem dos *Strongylida*, em particular os helmintas das superfamílias de *Ascaridoidea*, *Oxiuroidea*, *Strongyloidea* e *Trichostrongyloidea*. Mais particularmente, os polímeros de ioneno são úteis para o tratamento de infecções provocadas pelos helmintas das famílias *Ascarididae*, *Trichonematidae* e *Trichostrongylidae*; da subfamília *Oesophagostomatinae*; e ainda mais particularmente, pelos helmintas dos géneros *Ascaris*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Syphacia* e *Trichostrongylus*. Muito mais particularmente, os polímeros de ioneno são eficazes contra os helmintas *Ascaris suum*, *Oesophagostomum dentatum*, *Oesophagostomum quadrispinulatum*, *Syphacia muris* e *Trichostrongylus colubriformis*.

Os polímeros de ioneno também conseguem tratar eficientemente infecções provocadas por helmintas da ordem *Rhabditida*, em particular os helmintas da superfamília *Rhabditoidea*, mais particularmente os helmintas da família *Strongyloididae*, ainda mais particularmente os helmintas dos géneros *Strongyloides* e muito mais particularmente os helmintas *Strongyloides ransomi*.

Os polímeros de ioneno também permitem tratar eficientemente infecções provocadas por helmintas da ordem *Spirurida*, em particular

os helmintas da superfamília *Filarioidea*, mais particularmente os helmintas da família *Onchocercidae*, ainda mais particularmente os helmintas dos géneros *Dirofilaria* e muito mais particularmente os helmintas *Dirofilaaria* immitis (dirofilária).

Conforme se disse antes, os polímeros de ioneno são eficazes para o tratamento de infecções helmínticas em diversos animais hospedeiros, incluindo os animais de estimação e os das explorações pecuárias. Entre os animais de estimação refere-se cães, gatos e equídeos e também os animais de estimação menos vulgares, tais como roedores, aves e répteis. Entre os animais das explorações pecuárias estão os animais monogástricos, tais como suínos, equídeos e aves, e os animais poligástricos ou ruminantes, tais como bovinos, ovídeos e caprinos.

De acordo com uma variante da presente invenção, há pelo menos um polímero de ioneno presente numa composição para o tratamento de infecções helmínticas em animais, numa quantidade eficaz para tratar a helmintíase, ou seja, para combater o desenvolvimento ou a proliferação dos nemátodos que provocam a helmintíase. De acordo com um determinado regime, a quantidade eficaz compreende a quantidade de polímero de ioneno necessária para curar ou para livrar um animal de uma infecção helmíntica ou para reduzir a população de nemátodos para um nível aceitável que não ponha em perigo a saúde do animal ou a produtividade desejada, no caso dos animais das explorações pecuárias. De acordo com esta variante, os polímeros de ioneno também podem ser utilizados num segundo regime para prevenir de forma prospectiva infecções helmínticas. No contexto deste tratamento profilático, uma quantidade eficaz do polímero de ioneno pode ser inferior à necessária para curar ou para reduzir uma infecção existente, mas é uma quantidade eficaz para evitar a ocorrência de infecções helmínticas. Em qualquer dos regimes enunciados antes, o polímero de ioneno pode ser administrado em uma ou em várias doses.

Os polímeros de ioneno podem ser administrados por via oral ou então, no caso da dirofilária, por via intravenosa. A administração

oral pode fazer-se por meio de uma forma de dosagem unitária, tal como grânulos, um comprimido ou uma cápsula ou sob a forma de uma poção no estado líquido. A poção é normalmente uma solução, uma suspensão ou uma dispersão do ingrediente activo, vulgarmente em água, em conjunto com um agente auxiliar de suspensão, tal como a bentonite, e um agente humectante ou um excipiente idêntico. O etanol também é um solvente adequado. De um modo geral, as poções contêm também um agente contra a formação de espuma. Os grânulos, os comprimidos ou as cápsulas contêm o ingrediente activo misturado com um veículo que é um ingrediente fisiologicamente aceitável, tal como amido, talco, estearato de magnésio ou difosfato de cálcio.

A expressão "ingrediente fisiologicamente aceitável" significa que a substância em causa não irá interactuar de forma adversa e em particular não irá reagir com o agente antelmíntico e que se tràta de uma substância que pode ser administrada aos animais de uma forma segura. Os ingredientes fisiologicamente aceitáveis especificamente contemplados para utilização com a presente invenção são aqueles vulgarmente utilizados nas práticas de medicina veterinária e farmacêuticas, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, os veículos e os adjuvantes para fazer com que os polímeros fiquem mais aceitáveis para um animal hospedeiro, os agentes aromatizantes, os agentes texturizantes, os agentes de regulação do aroma, os adjuvantes para outros tratamentos, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, vitaminas, medicamentos, alimentos reforçados com medicamentos ou com vitaminas, agentes para aumentar o ganho de peso, outros adjuvantes benéficos ou qualquer dos ingredientes genericamente incorporados nos alimentos ou na água para animais.

Se for desejável administrar os polímeros de ioneno sob a forma de doses unitárias, é possível utilizar grânulos, comprimidos ou cápsulas que contenham a quantidade desejada do composto activo. Estas formas de dosagem são preparadas preferencialmente misturando muito bem e uniformemente o ingrediente activo com diluentes,

cargas, agentes desintegradores e/ou aglutinates inertes convenientes. Tais formulações de doses unitárias podem variar de uma forma bastante ampla, relativamente ao seu peso total e ao conteúdo em agente parasítico, dependendo isso de factores tais como o tipo de animal hospedeiro que irá ser tratado, a gravidade e o tipo da infecção e ainda o peso do hospedeiro.

No caso de o composto activo se destinar a ser administrado através das rações alimentares dos animais, então será preferencialmente dispersado muito bem nos alimentos ou será utilizado como um complemento alimentar. O composto também pode ser administrado sob a forma de grânulos que são acrescentados à ração alimentar final ou que são fornecidos facultativamente de uma forma separada. Os compostos da invenção também podem ser incorporados em blocos de minerais para os animais. Em alternativa, os compostos antelmínticos da invenção podem ser administrados aos animais por via parentérica, por exemplo, por injecção intrarruminal, caso em que o ingrediente activo pode ser dissolvido ou disperso num veículo adjuvante líquido. Para efeitos de administração parentérica, o material activo pode ser misturado convenientemente com um veículo aceitável sob o ponto de vista fisiológico.

No caso de se administrar o polímero de ioneno ou uma mistura de polímeros de ioneno com um componente dos alimentos ou com a água potável dos animais, então esse polímero de ioneno ou esses polímeros de ioneno podem ser dissolvidos ou colocados em suspensão na água de beber. Em alternativa, é possível conceber composições em que o polímero de ioneno ou os polímeros de ioneno sejam dispersos, de preferência muito bem, num veículo ou num diluente inerte. De preferência, um veículo para a administração de alimentos é ou pode ser um ingrediente da ração dos animais.

As composições representativas compreendem as misturas prévias alimentares ou os suplementos em que o ingrediente activo ou os ingredientes activos se encontram presentes em quantidades relativamente grandes e que são adequadas para alimentar directamente os

animais ou são adequadas para serem acrescentadas às rações alimentares, quer directamente quer após uma diluição intermédia quer após um passo de mistura. Como exemplos de veículos e diluentes convenientes para essas composições refere-se, por exemplo, os grãos secos das destilarias, a farinha de milho, a farinha de citrinos, os resíduos de fermentações, as cascas de ostras moídas, restos de trigo, melaços solúveis, farinha das espigas de milho, rações moídas comestíveis à base de feijão, grãos de soja, calcário moído e não só. Os polímeros de ioneno activos são dispersos muito bem por todo o veículo recorrendo a métodos tais como trituração, agitação, moagem ou tamboração.

Os suplementos alimentares que contêm quantidades eficazes dos polímeros de ioneno podem ser acrescentados às rações alimentares dos animais numa quantidade que confira às rações alimentares finais a concentração do composto activo desejada para tratar e combater as doenças parasíticas. A concentração desejada do composto activo irá variar em função dos factores anteriormente enumerados e também em função da infecção helmíntica particular tratada e ainda em função do polímero de ioneno particular utilizado.

Na prática da presente invenção é possível preparar e utilizar polímeros de ioneno individuais. Em alternativa, é possível utilizar misturas de dois ou vários polímeros individuais e também misturas de polímeros e de outros compostos activos não relacionados com os compostos da presente invenção.

É possível combinar outros antelmínticos ou métodos para o tratamento de infecções helmínticas com os diversos tratamentos de infecções helmínticas, utilizando os polímeros de ioneno de acordo com a presente invenção. Esses outros métodos ou antelmínticos podem ser utilizados separadamente ou em combinação com um polímero de ioneno para tratar ou para evitar uma determinada infecção helmíntica. Não é necessário utilizar o mesmo tipo de regime de tratamento para o polímero de ioneno e para os outros antelmínticos. A combinação dos outros antelmínticos ou dos outros métodos com o tratamento ou com a profilaxia com o polímero de ioneno pode ter uma eficácia

aditiva ou mesmo sinérgica no tratamento de uma infecção helmíntica. Como exemplos desses outros antelmínticos refere-se os seleccionados entre fen-bendazol, oxfendazol ou a classe de avermectinas de marca "Ivermectin®" da 'Merck & Co.'.

Os exemplos adiante descritos têm por objecto proporcionar uma melhor compreensão da presente invenção e não são construídos com o fim de limitar a invenção.

Exemplo 1. Confirmação da eficácia antelmíntica nos ratos

Para o estudo de 5 potenciais compostos antelmínticos foram seleccionados ratos híbridos sobre os quais se sabia que estavam infectados com *Syphacia muris*. Foram utilizados 98 ratos divididos em 8 grupos e foram identificados com polímeros de ioneno do modo seguinte: grupo 1 - 'Busan® 77', grupo 2 - 'Busan® 1055', grupo 3 - 'Busan® 1099', grupo 4 - 'Busan® 1157', grupo 5 - 'ASTAT'. Os grupos 6 e 7 foram utilizados como contraprovas negativas e foram tratados com água. O grupo 8 foi utilizado como contraprova positiva e foi tratado com piperazina. Todos os animais foram doseados por um método de intubação com um tratamento por dia durante 4 dias. Determinou-se a eficácia por meio de protocolos convencionais de necropsia e de contagem do número de vermes. As taxas de dosagem e os resultados de eficácia estão agrupados no quadro I subsequente.

Quadro I

Número do grupo	Composto	Dose (mg/kg/dia)	Eficácia
1	'Busan® 77'	500	90,1%
2	'Busan® 1055'	1000	94,0%
3	'Busan® 1099'	1000	37,9%
4	'Busan® 1157'	1000	93,3%
5	'ASTAT'	250	12,7%
6	Água	-	-
7	Água	-	-
8	piperazina	1000	65,0%

Exemplo 2. Confirmação da eficácia antelmíntica nos suínos

Estudo 1

Foram seleccionados 44 porcos híbridos e foram marcados individualmente para tratamento com três compostos experimentais. Cada porco foi infectado com culturas de *Ascaris suum*, *Strongyloides ransomi*, *Oesophagostomum spp.* e *Trichuris suis*. Foram definidos cinco grupos de tratamento: três para os compostos experimentais, um como contraprova negativa e um como contraprova positiva. Os tratamentos foram administrados nos alimentos para um total de três tratamentos ao longo de três dias. A avaliação da eficácia foi feita por métodos convencionais de necropsia. Os resultados da eficácia estão agrupados no quadro II subsequente.

Quadro II

Tratamento	Dose mg/kg/dia	*Ascaris*	*Strongyloides*	*Oesophagostomum*
'Busan® 77'	500	51,6%	92,2%	67,6%
'Busan® 1055'	1000	62,4%	74,7%	85,6%
'Busan® 1157'	1000	0%	65,8%	75,1%
Fen-bendazol	não indicada	92,6%	63,3%	100,0%
Contraprova	-----	0%	0%	0%

Exemplo 3. Confirmação da eficácia antelmíntica nos suínos

Estudo 2

Efectuou-se um estudo idêntico ao descrito no exemplo 2, com a excepção de o tratamento ter durado 7 dias. Os resultados da eficácia estão agrupados no quadro III subsequente.

Quadro III

Tratamento	Dose mg/kg/dia	*Ascaris*	*Strongyloides*	*Trichuris*	*Oesophagostomum*
'Busan® 77'	506	65,2%	99,6%	100%	100%
'Busan® 1055'	491	22,0%	91,4%	100%	100%
'Busan® 1157'	593	48,8%	52,8%	99,6%	99,7%
Fen-bendazol	1,5	100%	47,6%	100%	100%

Exemplo 4. Confirmação da eficácia antelmíntica no gado bovino

Foram seleccionados 30 vitelos híbridos de ambos os sexos e foram marcados individualmente para tratamento com três compostos experimentais. Cada vitelo foi infectado aproximadamente com 10000 larvas de espécies mistas (*Osetrtagia, Haemonchus, Trichostrongylus, Cooperia* e *Oesophagostomum*). Foram definidos cinco grupos de tratamento: três para os compostos experimentais, um como contraprova negativa e um como contraprova positiva. Os tratamentos foram administrados por via oral durante 5 dias consecutivos. A avaliação de eficácia foi feita utilizando métodos convencionais de contagem nas fezes. Os resultados de eficácia estão agrupados no quadro IV subsequente.

Quadro IV

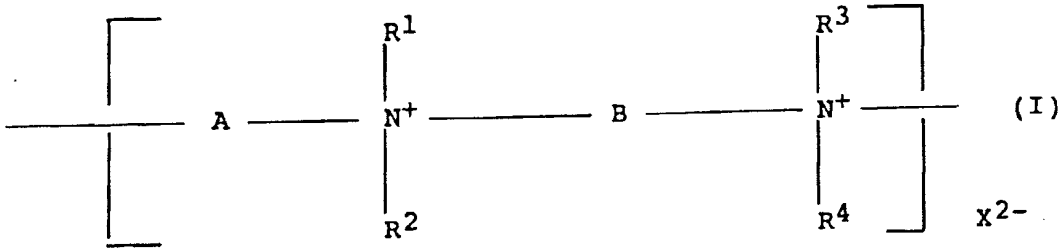
Tratamento	Dose (mg/kg/dia)	Número de ovos	Eficácia
'Busan® 1157'	730	42	96,3%
'Busan® 1055'	650	241	78,9%
'Busan® 77'	480	120	80,5%
Oxfendazol	4,5	0	100,0%
Contraprova	----	1140	NA

$$\text{Eficácia} = \frac{\text{Ovos da contraprova por grama de fezes} - \text{Ovos tratados por grama de fezes}}{\text{Ovos de contraprova por grama de fezes}} \times 100\%$$

Lisboa, 29 de Novembro de 2001
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada pelo facto de estar adaptada para utilização oral ou parentérica, com exclusão da aplicação tópica, para o tratamento de infecções helmínticas num animal, a qual compreende uma quantidade eficaz pelo menos de um polímero de ioneno que possui i) uma unidade repetitiva de fórmula I:



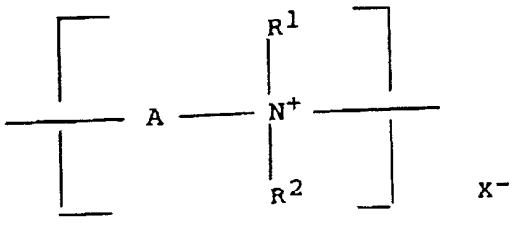
(I)

em que os substituintes R^1, R^2, R^3 e R^4 podem ser idênticos ou diferentes e são seleccionados entre H, alquilo(C_1-C_{20}) facultativamente substituído pelo menos com um grupo hidroxilo e ainda benzilo facultativamente substituído no radical benzeno pelo menos com um grupo alquilo(C_1-C_{20});

o substituinte A é um radical divalente seleccionado entre alquilo(C_1-C_{10}), alcenilo(C_2-C_{10}), alquinilo(C_2-C_{10}), hidroxi-alquilo(C_1-C_{10}), éter de dialquilo(C_1-C_{10}) simétrico ou assimétrico, arilo, aril-alquilo(C_1-C_{10}) ou alquil(C_1-C_{10})-aril-alquilo(C_1-C_{10});

o substituinte B é um radical divalente seleccionado entre alquilo(C_1-C_{10}), alcenilo(C_2-C_{10}), alquinilo(C_2-C_{10}), hidroxi-alquilo(C_1-C_{10}), arilo, aril-alquilo(C_1-C_{10}) ou alquil(C_1-C_{10})-aril-alquilo(C_1-C_{10}); e

X^{2-} é um ião simétrico divalente, é uma combinação de dois iões simétricos monovalentes ou é uma fracção de um ião simétrico polivalente suficiente para equilibrar a carga catiónica existente na unidade repetitiva do referido polímero de ioneno; ou ii) uma unidade repetitiva de fórmula II:

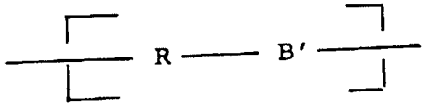


(II)

em que os substituintes R^1 e R^2 podem ser idênticos ou diferentes e são seleccionados entre H, alquilo(C_1-C_{20}) facultativamente substituído pelo menos com um grupo hidroxilo e ainda benzilo facultativamente substituído no radical benzeno pelo menos com um grupo alquilo(C_1-C_{20});

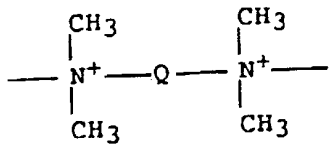
o substituinte A é um radical divalente seleccionado entre alquilo(C_1-C_{10}), alcenilo(C_2-C_{10}), alquinilo(C_2-C_{10}), hidroxi-alquilo(C_1-C_{10}), éter de dialquilo(C_1-C_{10}) simétrico ou assimétrico, arilo, aril-alquilo(C_1-C_{10}) ou alquil(C_1-C_{10})-aril-alquilo(C_1-C_{10}); e

o símbolo X^- representa um ião simétrico monovalente, metade de um ião simétrico divalente ou uma fracção de um ião simétrico polivalente suficiente para equilibrar a carga catiónica da unidade repetitiva do referido polímero de ioneno; ou iii) uma unidade repetitiva de fórmula III:

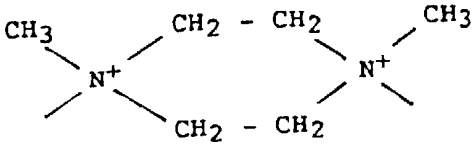


(III)

em que R é



X^{2-} ou



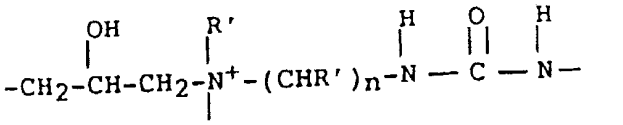
X^{2-};

Q é $-(CHR')_p-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$

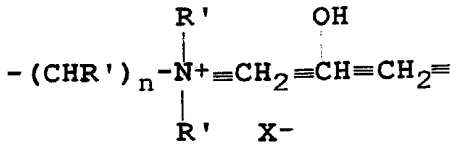
ou

; e

B' é



ou



:

em que n e p representam números que variam independentemente entre 2 e 12; cada substituinte R' é seleccionado independentemente entre hidrogénio e grupos alquilo inferior; o símbolo X^{2-} representa um ião simétrico divalente, dois iões simétricos monovalentes ou uma fracção de um ião simétrico polivalente suficiente para equilibrar a carga catiónica no substituinte R; e o símbolo X^- representa um ião simétrico monovalente, metade de um ião simétrico divalente ou uma fracção de um ião simétrico polivalente suficiente para equilibrar a carga catiónica no grupo B';
e pelo menos um ingrediente fisiologicamente aceitável diferente da água.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polímero de ioneno possui a fórmula (I) e os substituintes R^1, R^2, R^3 e R^4 são todos eles metilo; o substituinte A é alquilo(C_1-C_5), alcenilo(C_2-C_5), hidroxi-alquilo(C_2-C_5) ou éter de dialquilo(C_2-C_5) simétrico; o substituinte B é seleccionado entre alquilo(C_1-C_5), alcenilo(C_2-C_5), hidroxi-alquilo(C_2-C_5), arilo, aril-alquilo(C_1-C_5) ou alquil(C_1-C_5)-aril-alquilo(C_1-C_5); e o símbolo X^{2-} representa dois aniões monovalentes seleccionados entre um anião halogeneto e um anião tri-halogeneto.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o substituinte A é seleccionado entre $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2-$ ou $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$; o substituinte B é seleccionado entre $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ou $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$; e X^{2-} é $2Cl^-$.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polímero de ioneno possui a fórmula (II) e os substituintes R^1 e R^2 podem ser iguais ou diferentes e são metilo ou etilo; o substituinte A é alquilo(C_1-C_5), alcenilo(C_2-C_5), hidroxi-alquilo(C_2-C_5) ou éter de dialquilo(C_2-C_5) simétrico; e X^- é um anião halogeneto.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o substituinte A é seleccionado entre $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2-$ ou $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$; e X^- é Cl^-.

6. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que cada um dos substituintes R^1 e R^2 é metilo e o substituinte A é $-CH_2CH(OH)CH_2-$ e o referido polímero de ioneno é reticulado com etilenodiamina ou amónia.

7. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que cada um dos substituintes R^1 e R^2 é metilo, o substituinte A é $-CH_2CH(OH)CH_2-$, X^- é Cl^- e o referido polímero de ioneno é reticulado com mono-metilamina.

8. Composição de acordo com uma das reivindicações 1, 2 ou 4, em que o referido polímero de ioneno é um polímero reticulado.

9. Utilização de um polímero de ioneno, pelo menos, tal como definido numa qualquer das reivindicações 1 a 8, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção helmíntica num animal.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o referido animal é um ser humano.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o referido animal é seleccionado entre cães, gatos, equídeos, pássaros, roedores, répteis, bovinos, suínos, ovídeos, caprinos ou aves.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que a referida infecção helmíntica é provocada por helmintas seleccionados entre a) as ordens *Strogylida* ou *Rhabditida*; b) as superfamílias *Ascaridoidea*, *Strongyloidea*, *Oxyuroidea*, *Trichostrongyloidea* ou *Rhabditoidea*; c) as famílias *Ascarididae*, *Trichonematidae*,

Trichostrongylidae ou *Strongyloididae* ou a subfamília *Oesophagostomatinae*; d) os géneros *Ascaris*, *Oesophagostomum*, *Syphacia*, *Trichostrongylus*, *Haemonchus* ou *Strongyloides*; ou e) as espécies *Ascaris suum*, *Oesophagostomum dentatum*, *Oesophagostomum quadrispinulatum*, *Syphacia muris*, *Trichostrongylus colubriformis* e *Strogyloides ransomi*.

13. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o referido medicamento é uma composição que compreende pelo menos um polímero de ioneno e pelo menos um ingrediente fisiologicamente aceitável diferente da água.

Lisboa, 29 de Novembro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL