



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101982900000744
Data Deposito	25/11/1982
Data Pubblicazione	25/05/1984

Priorità	PF 1691
Nazione Priorità	AU
Data Deposito Priorità	25-NOV-81

Titolo

Sali antielmintici

**DOCUMENTAZIONE
RILEGATA**

ORIGINALE

COMMONWEALTH DI AUSTRALIA

Legge sui Brevetti 1952-62

DESCRIZIONE PROVVISORIA PER LA INVENZIONE CON TITOLO:

"COMPOSTI E COMPOSIZIONI"

La presente invenzione è descritta nella dichiarazione che segue:

La presente invenzione riguarda sali organici aventi una attività biologica e in particolare riguarda sali organici aventi proprietà antielmintiche, ri-

=
=
=
=
=

guarda procedimenti per la preparazione di tali sali, riguarda composizioni antielmintiche contenenti tali sali e riguarda procedimenti per combattere la elmintiasi impiegando tali sali.

Il D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolo, qui di seguito denominato tetramisolo, e in particolare l'isomero ottico levogiro, qui di seguito denominato levamisolo, sono antielmintici potenti che hanno trovato un notevole successo commerciale a causa della loro efficacia nel controllare i nematodi intestinali e vermi parassiti dei polmoni in animali a sangue caldo. Una parte del successo commerciale del tetramisolo e del levamisolo è dovuto indubbiamente allo sviluppo di formulazioni adatte per una somministrazione mediante iniezione che come risultato dà un notevole miglioramento nella facilità di somministrazione del medicinale.

Sono stati sviluppati anche molti antielmintici efficaci nel controllo di trematodi in particolare del distoma epatico Fasciola hepatica. Sfortunatamente, la maggioranza di questi composti e in particolare i composti più efficaci che sono stati sviluppati commercialmente, vengono somministrati per via orale, di solito sotto forma di una pozione poichè la loro insolubilità ha impedito lo sviluppo di una formula-

zione adatta per un'iniezione sottocutanea. Tuttavia, il composto 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenolo, qui di seguito denominato nitroxinil, è un agente attivo contro la fasciola che è efficace sia contro il distoma epatico maturo e non maturo e che è disponibile in una formulazione adatta per la somministrazione mediante iniezione.

E' evidente che una composizione adatta per una somministrazione parenterale e che comprende levamisolo oppure tetramisolo in combinazione con un distomicida efficace come il nitroxinil darebbe come risultato un notevole miglioramento dal punto di vista economico nel trattamento di animali per il controllo di elminti fornendo un mezzo per effettuare il trattamento in una operazione semplice. Tuttavia le formulazioni attuali di tetramisolo e di levamisolo che sono adatte per una somministrazione mediante iniezione sottocutanea non sono compatibili con la formulazione di nitroxinil che è adatta per una somministrazione mediante iniezione sottocutanea.

D'altra parte, il tetramisolo e il levamisolo sono soggetti ad una idrolisi catalizzata da basi e come risultato entrambi di solito vengono forniti e vengono somministrati sotto forma di loro sali di addizione con acidi, in particolare con acidi inorganici forti.

Nella diffusa applicazione del tetramisolo e del levamisolo attraverso il mondo, quasi universalmente entrambi vengono forniti e vengono usati sotto forma di loro sali cloridrati oppure sotto forma di fosfati biacidi. Formulazioni di questi sali che sono adatte per una somministrazione mediante iniezione sottocutanea vengono descritte nei brevetti australiani 440,746 e 450,030 e in loro forme equivalenti.

D'altra parte, la formulazione di nitroxinil che è stata sviluppata per una somministrazione parenterale è un sale solubile in acqua di nitroxinil e di una ammina, il prodotto disponibile in commercio essendo una soluzione acquosa del sale con N-etil-D-glucammina di nitroxinil.

Si è ora trovato che è possibile preparare composti che sono sali di tetramisolo o levamisolo e nitroxinil e che possono venire formulati per una somministrazione parenterale, dermica oppure orale per controllare gli elminti.

Pertanto la presente invenzione realizza un composto scelto tra D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo-[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido e L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido.

Per praticità i composti forniti dalla presente

invenzione ossia il D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido è il L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido, qui di seguito verranno denominati il sale nitroxinile di tetramisolo e il sale nitroxinile di levamisolo rispettivamente. Risulterà evidente a coloro che sono esperti nel settore che il sale di nitroxinil del tetramisolo è costituito da una miscela del sale di nitroxinil dell'isomero ottico destrogiro del tetramisolo, ossia D-tetramisolo e del sale di nitroxinil dell'isomero ottico levogiro del tetramisolo, ossia L-tetramisolo, qui di seguito denominato levamisolo.

Nel settore è noto che almeno nei ruminanti costituiti da ovini e bovini, il levamisolo è circa due volte più attivo rispetto al tetramisolo come agente antielmintico. Ossia l'isomero levogiro levamisolo è responsabile di tutta oppure della massima parte dell'attività antielmintica del tetramisolo. Come risultato il composto preferito dell'invenzione è il sale di nitroxinil del levamisolo.

I composti della presente invenzione possono venire preparati per esempio, mediante aggiunta di tetramisolo oppure levamisolo ad una soluzione di nitroxinil in un solvente organico.

Pertanto, in un ulteriore aspetto l'invenzione realizza un procedimento per la preparazione di un composto dell'invenzione il quale procedimento consiste nell'aggiungere tetramisolo oppure levamisolo ad una soluzione di nitroxinil in un solvente organico. Preferibilmente il tetranisolo oppure levamisolo viene aggiunto ad una soluzione calda di nitroxinil in un solvente organico relativamente polare come per esempio metanolo, etanolo oppure acetone, il volume del solvente viene diminuito mediante evaporazione oppure mediante distillazione, la soluzione viene fatta raffreddare e il composto della invenzione viene lasciato cristallizzare dalla soluzione.

I nuovi composti dell'invenzione combinano l'attività sperimentata del tetramisolo e del levamisolo contro nematodi come Haemonchus contortus, Ostertagia spp., Trichostrongylus spp. (per es. Trichostrongylus axei), Cooperia spp. (per es. Cooperia oncophora), Nematodirus spp. (per es. Nematodirus fillicolis), Oesaphagostomum spp. (Oesaphagostomum venulosum), Strongyloides spp. (Strongyloides pappilosus), Bunostomum spp. (Bunostomum

trigonocephalum), Chabertia spp. (Chabertia ovina),
Trichuris spp. (Trichuris ovis) e Dictyocaulus spp.
(Dictyocaulus filaria e Dictyocaulus viviporus) e
l'attività sperimentata del nitroxinil contro trema-
todi come Fasciola hepatica e Fasciola gigantica.

Pertanto, ancora in un ulteriore aspetto l'inven-
zione realizza un procedimento per distruggere paras-
siti interni di animali a sangue caldo il quale pro-
cedimento consiste nel trattare l'animale infettato
con una quantità _____ efficace di un com-
posto dell'invenzione.

Per un trattamento antielmintico efficace sono
desiderabili certi livelli di dosaggio, il dosaggio
specifico dipendendo dal composto impiegato e dall'ani-
male che viene trattato. In generale, si realizza una
efficacia soddisfacente quando il sale di nitroxinil
del tetramisolo viene somministrato in una singola
dose in corrispondenza di livelli di dosaggio compre-
si tra circa 20 e 40 milligrammi di ingrediente at-
tivo per kg di peso corporeo dell'animale, in modo tipi-
co in corrispondenza di livelli di dosaggio intorno
a 25 milligrammi/kg e quando il sale di nitroxinil
del levamisolo viene somministrato in un singolo do-
saggio in corrispondenza di livelli di dosaggio compresi
tra circa 10 e 25 milligrammi di ingrediente attivo

per Kg di peso corporeo dell'animale, in modo tipico in corrispondenza di livelli di dosaggio di circa 12,17 milligrammi/chilogrammo.

Preferibilmente i composti della presente invenzione vengono somministrati in una singola dose parenterale efficace nel momento in cui è evidente oppure si sospetta l'infezione da parte del nematode e/o del trematode. Tuttavia i composti dell'invenzione possono venire somministrati anche per via orale, preferibilmente in una forma di dosaggio orale unitaria singola come per esempio una compressa, una pillola, una capsula oppure una posizione ma anche come additivo per il mangime oppure per via dermica, preferibilmente in una forma di dosaggio da applicare (pour-on) unitaria singola.

L'espressione "parenterale" viene qui usata nel significato di una iniezione endovenosa, intramuscolare e sottocutanea. Preferibilmente i composti della presente invenzione vengono somministrati in una dose efficace singola mediante iniezione sottocutanea.

Nel procedimento della presente invenzione i composti dell'invenzione vengono somministrati preferibilmente sotto forma di una composizione che comprende una sostanza-veicolo inerte.

Pertanto ancora in una ulteriore forma di realiz-

zazione la presente invenzione realizza una composizione che comprende come ingrediente attivo un composto dell'invenzione e una sostanza-veicolo inerte farmaceuticamente accettabile.

La natura delle composizioni della presente invenzione da impiegare sarà determinata in notevole misura dalla via di somministrazione all'animale infettato. Le composizioni possono venire somministrate all'animale mediante una dose parenterale e l'invenzione realizza quindi una composizione iniettabile che comprende una soluzione sterile contenente da 5 fino a 70% peso/peso, preferibilmente da 5 a fino a 30% peso/peso dell'ingrediente attivo in un solvente farmaceuticamente accettabile.

Adatti solventi possono venire scelti tra polipropilenglicoli, accettabili farmaceuticamente polietilenglicoli, polipropilenglicol mono- e di-alcohol eteri, polietilenglicol mono- e di- alchil eteri, N-metilpirrolidone e poli(N-vinilpirrolidone), e loro miscele.

La composizione può essere sterilizzata con metodi noti agli esperti nel ramo della tecnica per la sterilizzazione di soluzioni iniettabili come ad esempio ultra filtrazione o radiazioni gamma.

Le composizioni possono anche essere somministrate mediante applicazione alla pelle dell'animale e l'invenzione realizza anche una composizione liquida per una applicazione esterna ad un animale, detta composizione comprendendo una soluzione oppure una sospensione contenente da 1% fino a 70% peso/peso, preferibilmente da 1% fino a 10% peso/peso dell'ingrediente attivo in una sostanza-veicolo liquida accettabile dal punto di vista farmaceutico efficace nel far passare l'ingrediente attivo attraverso la pelle dell'animale. Adate sostanze-veicolo liquide comprendono per esempio idrocarburi farmaceuticamente accettabili, chetoni, esteri, eteri, alcoli, ammidi solfoni esolfossidi.

Le composizioni della presente invenzione possono comprendere, oltre ai composti dell'invenzione come qui in precedenza definiti, uno o più di altri agenti farmaceuticamente terapeutici; additivi per migliorare la durata di conservazione delle composizioni; agenti di tamponamento; agenti conservanti; e/o additivi per prevenire o ridurre una reazione da parte dei tessuti in corrispondenza del punto di iniezione di composizioni somministrate per via parenterale.

L'invenzione viene ora illustrata, ma non viene limitata, dagli esempi che seguono.

Esempio 1

Preparazione di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido (sale di nitroxinil del levamisolo)

L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolo solido (35,0 g; 172 millimoli) è stato aggiunto lentamente ad una soluzione bollente di 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenolo (50,0 g; 172 millimoli) in etanolo (400 ml). Completata l'aggiunta metà dell'etanolo è stata allontanata mediante distillazione e la soluzione concentrata è stata filtrata a caldo ed è stata lasciata a sè. Dopo raffreddamento del prodotto, il sale di nitroxinil del levamisolo, è cristallizzato dalla soluzione sotto forma di cristalli aghiformi fini di colore giallo (67,0 g; 79%), PF.129,5°C. Si è ottenuta un'ulteriore quantità di prodotto concentrando le acque madri. Il prodotto è stato caratterizzato mediante spettroscopia nell'infrarosso (I.R.), mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare protonica (P.M.R.) e mediante spettrometria di massa (M.S.).

I.R. ν_{MAX} in cm^{-1} (Nujol Mull): 2620 m, 2213 m, 1598 s, 1540 s, 1456 s, 1355 m, 1345 s, 1324 m, 1260 s, 1206 m, 1156 m, 1073 w, 1045 w, 1029 w, 929 w, 894 m, 880 w, 810 w, 778 m, 716 m, 703 m,

P.M.R. δ in ppm ($CDCl_3$): 9.87 (1H, br.s); 8.10 (1H, d, $J=2.2$ Hz); 7.86 (1H, d, $J=2.2$ Hz); 7.31 (5H, s); 5.72 (1H, d of d, $J_1 = 7.92$ Hz, $J_2 = 10.12$ Hz); 4.11 (1H, t, $J=10.11$ Hz); 3.89-3.45 (5H, m).

M.S. m/e (%): 291 (14), 290 (100), 273 (13), 260 (6), 206 (5), 205 (25), 204 (92), 203 (53), 176 (7), 150 (6), 149 (17), 148 (96), 146 (13), 133 (6), 127 (30), 121 (14), 118 (11), 117 (72), 116 (8), 104 (24), 103 (16), 102 (11), 101 (86), 91 (10), 90 (8), 89 (30), 88 (51), 87 (6), 78 (5), 77 (25), 76 (7), 75 (9), 74 (6), 73 (83), 72 (7), 63 (15), 62 (25), 61 (15), 56 (13), 54 (6), 53 (20), 51 (14), 50 (8), 45 (15).

Esempio 2

Questo esempio dimostra la preparazione di soluzioni del sale di nitroxinil del levamisolo adatte per una somministrazione parenterale.

a) Una soluzione del sale di nitroxinil del levamisolo è stata preparata sciogliendo il sale (435 parti in peso) in polietilenglicol di peso molecolare medio 200 e portando la soluzione a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso molecolare medio 200. La soluzione è stata filtrata ed è stata suddivisa in

fiale in quantità tali da ottenere una dose unitaria adatta. Le fiale sono state sigillate e sono state sterilizzate ottenendo una soluzione sterile adatta per una iniezione parenterale.

b) Il procedimento descritto in (a) di cui sopra è stato ripetuto impiegando 435 parti in peso del sale, 750 parti in volume di N-metilpirrolidone e completando a 3000 parti in volume con propilenglicol.

c) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 750 parti in volume di N-metilpirrolidone e portando a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

d) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 750 parti in volume di diglime e completando a 3000 parti in volume con propilenglicol.

e) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 150 parti in volume di N-metilpirrolidone e portando a 3000 parti in volume con propilenglicol.

f) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 150 parti in volume di N-metilpirrolidone e portando a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso mole-

colare medio 200.

ESEMPIO 3

Un certo numero di bovini è stato sottoposto ad iniezione con le formulazioni preparate come descritto nell'Esempio 2 parti (a) ad (f) per esaminare se vi era una reazione da parte del tessuto inaccettabile. L'entità di dose usata era circa 21 milligrammi di ingrediente attivo per chilogrammo di peso corporeo dell'animale. Il punto dell'iniezione era al di sopra della terza costola. Non si sono osservate reazioni del tessuto inaccettabili.

DATATO questo 24° giorno di Novembre 1981

ICI AUSTRALIA LIMITED

per traduzione conforme

p. Ing. *Barzanò* & Zanardo Milano S.p.A.

DESCRIZIONE

dell'invenzione industriale dal titolo:

"Sali antielmintici"

della Società: ICI AUSTRALIA LIMITED, di nazionalità australiana, con sede in Melbourne, Victoria AUSTRALIA

Inventore: Errol James McGARRY

depositata il

25 NOV. 1982

N°

24446 A/82

RIASSUNTO

L'invenzione riguarda nuovi composti scelti tra D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido e L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido. I composti sono antielmintici efficaci contro nematodi e trematodi e in ulteriori forme di realizzazione la presente invenzione realizza procedimenti per la preparazione dei composti dell'invenzione, composizioni che comprendono come ingrediente attivo i composti dell'invenzione e procedimenti per distruggere elminti impiegando i composti della presente invenzione.

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda sali organici aventi una attività biologica e in particolare riguarda sali organici aventi proprietà antielmintiche, ri-

guarda procedimenti per la preparazione di tali sali, riguarda composizioni antielmintiche contenenti tali sali e riguarda procedimenti per combattere la elmintiasi impiegando tali sali.

Il D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolo, qui di seguito denominato tetramisolo, e in particolare l'isomero ottico levogiro, qui di seguito denominato levamisolo, sono antielmintici potenti che hanno trovato un notevole successo commerciale a causa della loro efficacia nel controllare i nematodi intestinali e vermi parassiti dei polmoni in animali a sangue caldo. Una parte del successo commerciale del tetramisolo e del levamisolo è dovuto indubbiamente allo sviluppo di formulazioni adatte per una somministrazione mediante iniezione che come risultato dà un notevole miglioramento nella facilità di somministrazione del medicinale.

Sono stati sviluppati anche molti antielmintici efficaci nel controllo di trematodi in particolare del distoma epatico Fasciola hepatica. Sfortunatamente, la maggioranza di questi composti e in particolare i composti più efficaci che sono stati sviluppati commercialmente, vengono somministrati per via orale, di solito sotto forma di una pozione poichè la loro insolubilità ha impedito lo sviluppo di una formula-

zione adatta per un'iniezione sottocutanea. Tuttavia, il composto 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenolo, qui di seguito denominato nitroxinil, è un agente attivo contro la fasciola che è efficace sia contro il distoma epatico maturo e non maturo e che è disponibile in una formulazione adatta per la somministrazione mediante iniezione.

E' evidente che una composizione adatta per una somministrazione parenterale e che comprende levamisolo oppure tetramisolo in combinazione con un distomicida efficace come il nitroxinil darebbe come risultato un notevole miglioramento dal punto di vista economico nel trattamento di animali per il controllo di elminti fornendo un mezzo per effettuare il trattamento in una operazione semplice. Tuttavia le formulazioni attuali di tetramisolo e di levamisolo che sono adatte per una somministrazione mediante iniezione sottocutanea non sono compatibili con la formulazione di nitroxinil che è adatta per una somministrazione mediante iniezione sottocutanea.

D'altra parte, il tetramisolo e il levamisolo sono soggetti ad una idrolisi catalizzata da basi e come risultato entrambi di solito vengono forniti e vengono somministrati sotto forma di loro sali di addizione con acidi, in particolare con acidi inorganici forti.

Nella diffusa applicazione del tetramisolo e del levamisolo attraverso il mondo, quasi universalmente entrambi vengono forniti e vengono usati sotto forma di loro sali cloridrati oppure sotto forma di fosfati biacidi. Formulazioni di questi sali che sono adatte per una somministrazione mediante iniezione sottocutanea vengono descritte nei brevetti australiani 440,746 e 450,030 e in loro forme equivalenti.

D'altra parte, la formulazione di nitroxinil che è stata sviluppata per una somministrazione parenterale è un sale solubile in acqua di nitroxinil e di una ammina, il prodotto disponibile in commercio essendo una soluzione acquosa del sale con N-etil-D-glucammina di nitroxinil.

Si è ora trovato che è possibile preparare composti che sono sali di tetramisolo o levamisolo e nitroxinil e che possono venire formulati per una somministrazione parenterale, dermica oppure orale per controllare gli elminti.

Pertanto la presente invenzione realizza un composto scelto tra D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo-[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido e L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido.

Per praticità i composti forniti dalla presente

invenzione ossia il D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido e il L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido, qui di seguito verranno denominati il sale nitroxinile di tetramisolo e il sale nitroxinile di levamisolo rispettivamente. Risulterà evidente a coloro che sono esperti nel settore che il sale di nitroxinil del tetramisolo è costituito da una miscela del sale di nitroxinil dell'isomero ottico destrogiro del tetramisolo, ossia D-tetramisolo e del sale di nitroxinil dell'isomero ottico levogiro del tetramisolo, ossia L-tetramisolo, qui di seguito denominato levamisolo.

Nel settore è noto che almeno nei ruminanti costituiti da ovini e bovini, il levamisolo è circa due volte più attivo rispetto al tetramisolo come agente antielmintico. Ossia l'isomero levogiro levamisolo è responsabile di tutta oppure della massima parte dell'attività antielmintica del tetramisolo. Come risultato il composto preferito dell'invenzione è il sale di nitroxinil del levamisolo.

I composti della presente invenzione possono venire preparati per esempio, mediante reazione di tetramisolo oppure levamisolo con nitroxinil in un solvente organico.

Pertanto, in un ulteriore aspetto l'invenzione realizza un procedimento per la preparazione di un composto dell'invenzione il quale procedimento consiste nel far reagire tetramisolo oppure levamisolo con nitroxinil in presenza di un solvente organico. Preferibilmente il levamisolo viene fatto reagire con nitroxinil in un solvente organico polare in modo da ottenere una soluzione del sale di nitroxinil del levamisolo, una parte oppure tutto il solvente viene allontanato e il composto viene recuperato. In un esempio di un procedimento adatto il levamisolo viene aggiunto ad una soluzione calda di nitroxinil in un solvente organico polare come per esempio metanolo, etanolo oppure acetone, il volume del solvente viene diminuito mediante evaporazione oppure mediante distillazione, la soluzione viene raffreddata e il composto viene lasciato cristallizzare dalla soluzione.

I nuovi composti dell'invenzione combinano l'attività sperimentata del tetramisolo e del levamisolo contro nematodi come Haemonchus contortus, Ostertagia spp., Trichostrongylus spp. (per es. Trichostrongylus axei), Cooperia spp. (per es. Cooperia oncophora), Nematodirus spp. (per es. Nematodirus fillicolis), Oesaphagostomum spp. (Oesaphagostomum venulosum), Strongyloides spp. (Strongyloides pappilosus), Bunostomum spp. (Bunostomum

trigonocephalum), Chabertia spp. (Chabertia ovina),
Trichuris spp. (Trichuris ovis) e Dictyocaulus spp.
(Dictyocaulus filaria e Dictyocaulus viviporus) e
l'attività sperimentata del nitroxinil contro trema-
todi come Fasciola hepatica e Fasciola gigantica.

Pertanto, ancora in un ulteriore aspetto l'inven-
zione realizza un procedimento per distruggere paras-
siti interni di animali a sangue caldo il quale pro-
cedimento consiste nel trattare l'animale infettato
con una quantità terapeuticamente efficace di un com-
posto dell'invenzione.

Per un trattamento antielmintico efficace sono
desiderabili certi livelli di dosaggio, il dosaggio
specifico dipendendo dal composto impiegato e dall'ani-
male che viene trattato. In generale, si realizza una
efficacia soddisfacente quando il sale di nitroxinil
del tetramisolo viene somministrato in una singola
dose in corrispondenza di livelli di dosaggio compre-
si tra circa 20 e 40 milligrammi di ingrediente at-
tivo per kg di peso corporeo dell'animale, in modo tipi-
co in corrispondenza di livelli di dosaggio intorno
a 25 milligrammi/kg e quando il sale di nitroxinil
del levamisolo viene somministrato in un singolo do-
saggio in corrispondenza di livelli di dosaggio compresi
tra circa 10 e 25 milligrammi di ingrediente attivo

per kg di peso corporeo dell'animale, in modo tipico in corrispondenza di livelli di dosaggio di circa 12-17 milligrammi/chilogrammo.

Preferibilmente i composti della presente invenzione vengono somministrati in una singola dose parenterale efficace nel momento in cui è evidente oppure si sospetta l'infezione da parte del nematode e/o del trematode. Tuttavia i composti dell'invenzione possono venire somministrati anche per via orale, preferibilmente in una forma di dosaggio orale unitaria singola come per esempio una compressa, una pillola, una capsula oppure una pozione ma anche come additivo per il mangime oppure per via dermica, preferibilmente in una forma di dosaggio da applicare (pour-on) unitaria singola.

L'espressione "parenterale" viene qui usata nel significato di una iniezione endovenosa, intramuscolare e sottocutanea. Preferibilmente i composti della presente invenzione vengono somministrati in una dose efficace singola mediante iniezione sottocutanea.

Una somministrazione parenterale dei composti della presente invenzione presenta diversi vantaggi rispetto ai metodi delle tecniche precedenti per controllare nematodi e trematodi in animali a sangue caldo. Evidentemente i composti della presente inven-

zione offrono il vantaggio economico di consentire il controllo di infezioni provocate da nematodi e di infezioni provocate da trematodi in animali a sangue caldo mediante la somministrazione di una dose terapeutica in una singola iniezione. Una somministrazione parenterale dei composti della presente invenzione offre inoltre certi vantaggi terapeutici rispetto ai metodi delle tecniche precedenti per il controllo di nematodi e trematodi in animali a sangue caldo. Per esempio quando il fosfato biacido del levamisolo viene somministrato mediante iniezione sottocutanea secondo le tecniche precedenti la concentrazione di levamisolo nel sangue aumenta rapidamente fino ad un valore massimo e quindi diminuisce rapidamente. Tuttavia quando il sale di nitroxinil del levamisolo viene somministrato mediante iniezione sottocutanea secondo la presente invenzione la concentrazione di levamisolo nel sangue aumenta fino ad un livello massimo più lentamente e vantaggiosamente la concentrazione di levamisolo nel sangue viene mantenuta per un periodo di tempo più lungo rispetto al caso in cui si somministri fosfato biacido di levamisolo.

Nel procedimento della presente invenzione i composti dell'invenzione vengono somministrati preferibilmente sotto forma di una composizione che comprende

una sostanza-veicolo inerte.

Pertanto ancora in una ulteriore forma di realizzazione la presente invenzione realizza una composizione che comprende come ingrediente attivo un composto dell'invenzione e una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile.

La natura delle composizioni della presente invenzione da impiegare sarà determinata in notevole misura dalla via di somministrazione all'animale infettato. Le composizioni possono venire somministrate all'animale mediante una dose parenterale e l'invenzione realizza quindi una composizione iniettabile che comprende una soluzione sterile contenente da 5 fino a 70% peso/peso, preferibilmente da 5 fino a 30% peso/peso dell'ingrediente attivo in un solvente farmaceuticamente accettabile.

Adatti solventi possono venire scelti tra solventi accettabili farmaceuticamente: alcoli, come alcol benzilico e alcol tetraidrofurfurilico; chetoni; esteri come etil lattato; ammidi come N-(2-idrossietil)-lattammide; solfossidi come dimetilsolfossido; solfo- ni come solfolano; derivati di eteri ciclici; formali come glicerolformale; idrocarburi; idrocarburi perfluorurati come perfluoro decalina; glicoli e derivati di glicoli come etilenglicol, propilenglicol,

etilenglicolmono- e di- alchil eteri, propilen glicol mono- e di- alchil eteri, polipropilenglicoli, polietilenglicoli, polipropilenglicol mono- e di- alchil eteri, polietilenglicol mono- e di- alchil eteri, pirrolidoni come N-metilpirrolidone e poli(N-vinilpirrolidone), oli di silicone come polimetilsilossano, solventi aprotici come dimetilformammide, dimetilacetammide e tetrametilurea; e loro miscele.

Solventi preferiti da usare nelle composizioni della presente invenzione comprendono: alcol benzilico; alcol tetraidrofurfurilico; etil lattato; N-(2-idrossietil)-lattammide; solfolano; glicerol formale; propilenglicol; polietilenglicol di peso molecolare medio compreso tra 100 e 600, preferibilmente di peso molecolare medio 200; dietilenglicol dimetiletere; N-metilpirrolidone; poli(N-vinilpirrolidone); tetrametilurea; e loro miscele.

Una composizione iniettabile particolarmente preferita comprende una soluzione sterile costituita dal 10 fino al 20% in peso del sale di nitroxinil del levamisolo in polietilenglicol di peso molecolare medio compreso tra 200 e 400.

Le composizioni iniettabili della presente invenzione possono venire preparate sciogliendo l'ingrediente attivo in un solvente farmaceuticamente accetta-

bile e sterilizzando la soluzione. Come alternativa, le composizioni possono venire preparate in situ nel solvente farmaceuticamente accettabile facendo reagire tetramisolo oppure levamisolo con nitroxinil nel solvente farmaceuticamente accettabile in modo da ottenere una soluzione di un composto dell'invenzione in quel solvente e sterilizzando la soluzione.

Si possono formulare anche composizioni dell'invenzione adatte per una somministrazione mediante applicazione alla pelle dell'animale. Pertanto l'invenzione realizza anche una composizione liquida per una applicazione esterna ad un animale, detta composizione comprendendo una soluzione oppure una sospensione contenente da 1% fino a 70% peso/peso, preferibilmente da 1% fino a 10% peso/peso dell'ingrediente attivo in una sostanza-veicolo liquida accettabile dal punto di vista farmaceutico efficace nel far passare l'ingrediente attivo attraverso la pelle dell'animale. Adatte sostanze-veicolo liquide comprendono per esempio idrocarburi farmaceuticamente accettabili, chetoni, esteri, eteri, alcoli, ammidi, solfoni, solfossidi, alchilenglicoli, alchilenglicol mono- e di- alchil-eteri, polialchilenglicoli e polialchilenglicol mono- e di- alchil eteri.

Le composizioni della presente invenzione possono

venire somministrate a quegli animali per i quali si usano tetramisolo e/o levamisolo nel trattamento di infezioni provocate da elminti e in particolare infezioni provocate da nematodi e si usa nitroxinil nel trattamento di infezioni provocate da elminti e in particolare infezioni provocate da trematodi. Esempi di tali animali comprendono ovini, bovini, maiali, capre, cavalli e cani. Le composizioni dell'invenzione sono particolarmente utili nel trattamento di infezioni provocate da elminti in ovini e bovini.

Le composizioni della presente invenzione possono comprendere, oltre ai composti dell'invenzione come qui in precedenza definiti, uno o più di altri agenti farmaceuticamente terapeutici; additivi per migliorare la durata di conservazione delle composizioni; agenti di tamponamento; agenti conservanti; e/o additivi per prevenire o ridurre una reazione da parte dei tessuti in corrispondenza del punto di iniezione di composizioni somministrate per via parenterale.

L'invenzione viene ora illustrata, ma non viene limitata, dagli esempi che seguono.

Esempio 1

Preparazione di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido (sale di

nitroxinil del levamisolo)

L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolo solido (35,0 g; 172 millimoli) è stato aggiunto lentamente ad una soluzione bollente di 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenolo (50,0 g; 172 millimoli) in etanolo (400 ml). Completata l'aggiunta metà dell'etanolo è stata allontanata mediante distillazione e la soluzione concentrata è stata filtrata a caldo ed è stata lasciata a sè. Dopo raffreddamento del prodotto, il sale di nitroxinil del levamisolo, è cristallizzato dalla soluzione sotto forma di cristalli aghiformi fini di colore giallo (67,0 g; 79%), PF. 129,5°C. Si è ottenuta un'ulteriore quantità di prodotto concentrando le acque madri. Il prodotto è stato caratterizzato mediante spettroscopia nell'infrarosso (I.R.), mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare protonica (P.M.R.) e mediante spettrometria di massa (M.S.).

I.R. ν_{MAX} in cm^{-1} (Nujol Mull): 2620 m, 2213 m, 1598 s, 1540 s, 1456 s, 1355 m, 1345 s, 1324 m, 1260 s, 1206 m, 1156 m, 1073 w, 1045 w, 1029 w, 929 w, 894 m, 880 w, 810 w, 778 m, 716 m, 703 m,

P.M.R. δ in ppm ($CDCl_3$): 9.87 (1H, br.s); 8.10 (1H, d, $J=2.2$ Hz); 7.86 (1H, d, $J=2.2$ Hz); 7.31 (5H, s); 5.72 (1H, d of d, $J_1 = 7.92$ Hz, $J_2 = 10.12$ Hz); 4.11 (1H, t, $J=10.11$ Hz); 3.89-3.45 (5H, m).

M.S. m/e (%): 291 (14), 290 (100), 273 (13), 260 (6), 206 (5), 205 (25), 204 (92), 203 (53), 176 (7), 150 (6), 149 (17), 148 (96), 146 (13), 133 (5), 127 (30), 121 (14), 118 (11), 117 (72), 116 (8), 104 (24), 103 (16), 102 (11), 101 (86), 91 (10), 90 (8), 89 (30), 88 (51), 87 (6), 78 (5), 77 (25), 76 (7), 75 (9), 74 (6), 73 (83), 72 (7), 63 (15), 62 (25), 61 (15), 56 (13), 54 (6), 53 (20), 51 (14), 50 (8), 45 (15).

Esempio 2

Questo esempio dimostra la preparazione di soluzioni del sale di nitroxinil del levamisolo adatte per una somministrazione parenterale.

a) Una soluzione del sale di nitroxinil del levamisolo è stata preparata sciogliendo il sale (435 parti in peso) in polietilenglicol di peso molecolare medio 200 e portando la soluzione a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

La soluzione è stata filtrata ed è stata suddivisa in

fiale in quantità tali da ottenere una dose unitaria adatta. Le fiale sono state sigillate e sono state sterilizzate ottenendo una soluzione sterile adatta per una iniezione parenterale.

b) Il procedimento descritto in (a) di cui sopra è stato ripetuto impiegando 435 parti in peso del sale, 750 parti in volume di N-metilpirrolidone e completando a 3000 parti in volume con propilenglicol.

c) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 750 parti in volume di N-metilpirrolidone e portando a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

d) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 750 parti in volume di diglime e completando a 3000 parti in volume con propilenglicol.

e) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 150 parti in volume di N-metilpirrolidone e portando a 3000 parti in volume con propilenglicol.

f) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 150 parti in volume di N-metilpirrolidone e portando a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso mole-

colare medio 200.

g) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra sciogliendo 435 parti in peso del sale e 150 parti in peso di "Kollidon" 12 PF [un poli(N-vinilpirrolidone) avente un valore K di 12 e disponibile dalla BASF AG; "Kollidon" è un marchio di fabbrica] in polietilenglicol di peso molecolare medio 200, e portando la soluzione a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

h) Si è ripetuto il procedimento descritto in (g) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 300 parti in peso di "Kollidon" 12 PF e portando la soluzione a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

i) Si è ripetuto il procedimento descritto in (g) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 150 parti in peso di "Kollidon" 17 PF [un poli(N-vinilpirrolidone) avente un valore K di 17 e disponibile dalla BASF AG; "Kollidon" è un marchio di fabbrica] e portando la soluzione a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

j) Si è ripetuto il procedimento descritto in (g) di cui sopra impiegando 435 parti in peso del sale, 300 parti in peso di "Kollidon" 17 PF e portando la soluzione a 3000 parti in volume con polietilenglicol di

peso molecolare medio 200.

k) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra sciogliendo 435 parti in peso del sale in alcol benzilico e portando la soluzione a 3000 parti in volume con alcol benzilico.

l) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra sciogliendo 435 parti in peso del sale in etillattato e portando la soluzione a 3000 parti in volume con etillattato.

m) Si è ripetuto il procedimento descritto in (a) di cui sopra sciogliendo 435 parti in peso del sale e 300 parti in peso di N-(2-idrossietil)lattammide in polietilenglicol di peso molecolare medio 200 e portando la soluzione a 3000 parti in volume con polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

Esempio 3

Questo esempio illustra la preparazione di soluzioni del sale di nitroxinil del levamisolo adatte per una somministrazione parenterale in cui il sale viene formato in situ.

a) 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenolo (19,98 g) è stato aggiunto ad una soluzione sottoposta ad agitazione di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazolo (14,05 g) in polietilenglicol di peso molecolare medio 200 (100 ml) sotto una atmosfera di azoto e la miscela

è stata sottoposta ad agitazione fino a che è diventata omogenea. Il volume della miscela è stato portato a 200 ml mediante aggiunta di un'ulteriore quantità di polietilenglicol di peso molecolare medio 200 e la soluzione ottenuta è stata filtrata ed è stata ripartita in fiale in quantità necessarie a ottenere una dose unitaria adatta. Le fiale sono state sigillate e sterilizzate ottenendo una soluzione sterile adatta per una iniezione parenterale.

b) Si è ripetuto il procedimento descritto in a) di cui sopra impiegando polietilenglicol di peso molecolare medio 300 al posto del polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

c) Si è ripetuto il procedimento descritto in a) di cui sopra impiegando polietilenglicol di peso molecolare medio 400 al posto del polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

d) Si è ripetuto il procedimento descritto in a) di cui sopra impiegando alcol tetraidrofurfurilico al posto del polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

e) Si è ripetuto il procedimento descritto in a) di cui sopra impiegando solfolano al posto del polietilenglicol di peso molecolare medio 200.

f) Si è ripetuto il procedimento descritto in a) di cui sopra impiegando tetrametilurea al posto del polietilen-

glicol di peso molecolare medio 200.

g) Si è ripetuto il procedimento descritto in f) di cui sopra impiegando metà della quantità di tetrametilurea.

h) Si è ripetuto il procedimento descritto in g) di cui sopra impiegando glicerol formale al posto della tetrametilurea.

Esempio 4

Le formulazioni preparate come descritto negli Esempi 2 e 3 di cui sopra sono state esaminate per determinare una reazione da parte del tessuto in corrispondenza del punto di iniezione mediante iniezione di una dose terapeutica delle formulazioni in bovini. L'entità di dose usata era circa 21 milligrammi di ingrediente attivo per chilogrammo di peso corporeo dell'animale e il punto dell'iniezione era al di sopra della terza costola dell'animale. La valutazione della reazione del tessuto, se vi è stata, è stata effettuata regolarmente per un periodo fino a 21 giorni dopo l'iniezione. Non si sono osservate reazioni del tessuto inaccettabili e dopo 21 giorni (N.B. l'animale trattato con nitroxinil non deve venire macellato per un periodo di 28 giorni) si è valutato il tipo di reazione in corrispondenza di ciascun punto nel modo seguente e i risultati della valutazione sono riportati nella

tabella 1 che segue:

- 0 - nessuna reazione
- 1 - Blando ispessimento della pelle e leggero rigonfiamento dei tessuti sottocutanei
- 2 - Simile a 1 però leggermente più esteso
- 4 - Rigonfiamento fino ad un diametro di circa 5 cm leggermente sollevato al di sopra della superficie del corpo
- 8 - Ampio rigonfiamento fino a un diametro di 10 cm e sollevato di circa 5-20 mm al disopra del livello del corpo
- 16 - Rigonfiamento più grande rispetto a 8.

L'aumento esponenziale nei valori di valutazione tiene conto della misura crescente dell'irritazione. Le valutazioni da 0 a 4 compreso passerebbero in pratica inosservate. Le valutazioni di 8 e superiori sono osservabili e indesiderabili. La valutazione 16 non è accettabile.

TABELLA 1

Reazioni dei tessuti in bestiame dopo 21 giorni

Animale No	Formulazione del- l'Esempio No.	Reazione del tessuto
1	2a)	1
2	2a)	0
3	2a)	0
4	2a)	0
5	2a)	0
6	2b)	1
7	2c)	2
8	2d)	4
9	2e)	1
10	2f)	1
11	2g)	0
12	2h)	0
13	2i)	0
14	2j)	0
15	2k)	0
16	2l)	-
17	2m)	0
18	3a	0
19	3a	0
20	3a	4
21	3a	1
22	3a	4
23	3a	1
24	3b	1
25	3b	1
26	3c	1
27	3c	0

TABELLA 1 (continuazione)

Animale No	Formulazione dell'Esempio No.	Reazione del tessuto
28	3d	1
29	3d	1
30	3e	1

Esempio 5

In una prova per determinare se i composti della presente invenzione, somministrati per via parenterale in una singola dose, sono adatti per sostituire il levamisolo e il nitroxinil somministrati separatamente rispettivamente sotto forma di soluzioni acquose di fosfato biacido di levamisolo e sale dell'N-etil-D-glucammina del nitroxinil, si è effettuato un confronto dei livelli di levamisolo e nitroxinil nel sangue di bovini iniettati con fosfato biacido di levamisolo, con sale della N-etil-D-glucammina del nitroxinil e con L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido.

Nella prova ciascuno di 4 bovini è stato iniettato con una soluzione acquosa di fosfato biacido di

levamisolo in una dose equivalente a 6 milligrammi di levamisolo per chilogrammo di peso corporeo dell'animale. Campioni di sangue sono stati prelevati dagli animale 1 ora, 2 ore, 4 ore e 24 ore dopo l'iniezione e si è determinato il contenuto di levamisolo del sangue adottando una cromatografia in fase liquida ad alta pressione. In ciascuno dei quattro animali il livello di levamisolo nel sangue ha raggiunto un massimo entro un'ora dall'iniezione ed è diminuito fino a circa il 25% del livello massimo entro 4 ore dall'iniezione.

La prova di cui sopra è stata ripetuta iniettando in altri quattro bovini una soluzione acquosa del sale di N-etil-D-glucammina del nitroxinil in una dose equivalente a 10 milligrammi di sale della N-etil-D-glucammina del nitroxinil per chilogrammo di peso corporeo dell'animale. Campioni di sangue sono stati prelevati dagli animali un'ora, 2 ore, 4 ore e 24 ore dopo l'iniezione e si è determinato il contenuto di nitroxinil del sangue adottando la cromatografia liquida ad alta pressione. In ciascuno dei quattro animali il livello di nitroxinil nel sangue ha raggiunto un valore massimo 4 ore dopo l'iniezione ed è rimasto quasi uguale al livello massimo per almeno 24 ore.

La prova di cui sopra è stata ripetuta iniettando in altri 4 bovini una soluzione di 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo [2,1-b] tiazolio in polietilenglicol di peso molecolare medio 200 preparata come descritto nell'Esempio 2 a) di cui sopra, in una dose equivalente a 17 milligrammi del sale per chilogrammo di peso corporeo dell'animale. Campioni di sangue sono stati prelevati dagli animali 1 ora, 2 ore, 4 ore e 24 ore dopo l'iniezione e si è determinato il contenuto di levamisolo e il contenuto di nitroxinil del sangue adottando la cromatografia in fase liquida ad alta pressione. In ciascuno dei quattro animali il livello di levamisolo nel sangue ha raggiunto un massimo circa 2 ore dopo l'iniezione ed è rimasto ancora ad un valore di almeno 50% rispetto al livello massimo 4 ore dopo l'iniezione. In ciascuno dei quattro animali il livello di nitroxinil nel sangue ha raggiunto un massimo circa 24 ore dopo l'iniezione.

I risultati dello studio di confronto hanno dimostrato che si possono ottenere livelli terapeutici di levamisolo e di nitroxinil nel sangue di animali mediante somministrazione parenterale di 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolio. Inoltre i risultati hanno

dimostrato anche che i livelli ematici sia del levamisolo che del nitroxinil sono saliti fino ad un valore massimo molto più lentamente in animali iniettati con 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazolio rispetto ad animali iniettati rispettivamente con fosfato biacido di levamisolo e con il sale di N-etil-D-glucammina del nitroxinil. I risultati hanno dimostrato inoltre che in confronto alla somministrazione parenterale di fosfato biacido di levamisolo, la somministrazione parenterale di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo [2,1-b]tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido ha il vantaggio che il livello di levamisolo nel sangue dell'animale trattato viene mantenuto per un periodo di tempo più lungo.

Esempio 6

Questo esempio dimostra l'efficacia antielmintica dei composti della presente invenzione. Per assicurare che i composti sono stati esaminati in animali fortemente infettati, si sono scelte pecore che presentavano una forte infezione parassitica acquisita naturalmente e tali pecore sono state ulteriormente infettate con larve delle specie Ostertagia, Trichostrongylus e Haemonchus. Le infezioni sono state lasciate proseguire. Un gruppo di pecore è stato

iniettato con una soluzione di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido in polietilenglicol di peso molecolare medio 200 in una dose equivalente a 14,5 milligrammi del sale per chilogrammo di peso corporeo dell'animale. Un secondo gruppo di pecore, i controlli, sono stati iniettati con una soluzione acquosa di fosfato biacido di levamisolo in una dose equivalente a 6 milligrammi di levamisolo base per chilogrammo di peso corporeo dell'animale.

Metà delle pecore di ciascun gruppo sono state macellate 7 giorni dopo il trattamento e si sono contati i parassiti nell'abomaso, nell'intestino tenue, nell'intestino crasso e nei polmoni. In ciascun caso l'esame dell'animale macellato ha dimostrato che sia il composto dell'invenzione che il composto di controllo avevano sradicato completamente oppure in modo essenzialmente completo l'infezione elmintica.

Per stabilire che tutte le uova e le forme immature degli elminti erano state uccise mediante il trattamento, l'altra metà delle pecore di ciascun gruppo è stata macellata 28 giorni dopo il trattamento e si sono contati i parassiti presenti nell'abomaso, nell'intestino tenue, nell'intestino crasso e nei polmoni. Anche in questo caso l'esame degli animali macel-

lati ha dimostrato che sia il composto dell'invenzione che il composto di controllo avevano sradicato completamente oppure in modo essenzialmente completo l'infezione elmintica.

RIVENDICAZIONI

1. Un composto scelto tra D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido e L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido.

2. Il composto costituito da L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido.

3. Composizione che comprende come ingrediente attivo un composto come definito secondo la rivendicazione 1 oppure secondo la rivendicazione 2 e una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile.

4. Composizione sotto forma di una soluzione sterile adatta per una somministrazione parenterale che comprende da 5% fino a 70% in peso di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo-[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido in un solvente farmaceuticamente accettabile.

5. Composizione secondo la rivendicazione 4 in cui detto solvente viene scelto dal gruppo costituito da: alcoli; chetoni; esteri; ammidi; solfossidi;

solfoni; eteri ciclici; formali; idrocarburi; idrocarburi perfluorurati; glicoli e glicol derivati; pirrolidoni; oli di silicone, solventi aprotici; e loro miscele.

6. Composizione secondo la rivendicazione 4 oppure la rivendicazione 5 in cui detto solvente viene scelto dal gruppo costituito da: alcol benzilico; alcol tetraidrofurfurilico; etil lattato; N-(2-idrossietil)lattammide; dimetilsolfossido; solfolano; glicerol formale; perfluorodecalina; propilenglicol; polietilenglicoli; dietilenglicol dimetiletere; N-metilpirrolidone; poli(N-vinilpirrolidone); polimetilsilossano; dimetilformammide; dimetilacetammide; tetrametilurea; e loro miscele.

7. Composizione iniettabile sterile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 6 compresa, che contiene da 5% a 30% in peso di L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo-[2,1-b]tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido in un solvente scelto dal gruppo costituito da: alcol benzilico; etil lattato; polietilenglicol di peso molecolare medio compreso tra 100 e 600; poli(N-vinilpirrolidone); e loro miscele.

8. Soluzione iniettabile sterile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 7 compresa che comprende da 10 fino a 20% in peso di L-2,3,5,6-tetra-

idro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolio 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenossido in polietilen glicol di peso molecolare medio compreso tra 200 e 400.

9. Procedimento per distruggere parassiti interni di animali a sangue caldo il quale procedimento consiste nel trattare l'animale infettato con una quantità terapeuticamente efficace di un composto come definito secondo la rivendicazione 1 oppure la rivendicazione 2.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9 in cui detto composto viene somministrato sotto forma di una composizione come definita secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 3 a 8 compresa.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 9 oppure la rivendicazione 10 in cui detto composto viene somministrato per via parenterale sotto forma di una composizione come definita secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 8 compresa.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 11 in cui detto composto viene somministrato in una dose compresa tra 10 e 25 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo dell'animale.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12 in cui la dose è compresa tra 12 e 17 milligrammi per chilogrammo.

14. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 9 a 13 compresa in cui detti animali a sangue caldo sono ovini oppure bovini.

15. Procedimento per la preparazione di un composto come definito secondo la rivendicazione 1, il quale procedimento consiste nel far reagire D,L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolo oppure L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolo con 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenolo in presenza di un solvente organico.

16. Procedimento per la preparazione del composto definito secondo la rivendicazione 2 il quale procedimento consiste: nel far reagire L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazolo con 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenolo in presenza di un solvente organico polare in modo da ottenere una soluzione di detto composto; nell'allontanare una parte oppure tutto detto solvente e nel recuperare detto composto.

17. Procedimento per la preparazione di una composizione come definita secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 8 compresa, il quale procedimento consiste nel sciogliere l'ingrediente attivo in un solvente farmaceuticamente accettabile e nel sterilizzare la soluzione.

18. Procedimento per la preparazione di una com-

posizione come definita secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 8 compresa il quale procedimento consiste nel far reagire L-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazolo con 4-ciano-2-iodo-6-nitrofenolo in presenza di detto solvente farmaceuticamente accettabile e nel sterilizzare la soluzione.

19. Composto come definito secondo la rivendicazione 1 oppure la rivendicazione 2 sostanzialmente come qui descritto riferendosi all'esempio 1.

20. Composizione come definita secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 3 a 8 compresa sostanzialmente come qui descritta riferendosi all'esempio 2 oppure all'esempio 3.

21. Procedimento come definito secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 9 a 14 compresa sostanzialmente come qui descritto riferendosi ad uno qualsiasi degli esempi da 4 a 6 compreso.

22. Procedimento come definito secondo la rivendicazione 15 oppure la rivendicazione 16, sostanzialmente come qui descritto riferendosi all'esempio 1.

23. Procedimento come definito secondo la rivendicazione 17 oppure la rivendicazione 18 sostanzialmente come qui descritto riferendosi all'esempio 2 oppure all'esempio 3.

P. Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.



l'Ufficio Roma
(Pietro Mezzanone)

tr. 7198/COR/C/