(11) Número de Publicação: **PT 1838295 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/00 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2006.01.19**

(30) Prioridade(s): **2005.01.21 GB 0501220**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.10.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.12.23**
053/2010

(73) Titular(es):
NORBROOK LABORATORIES LIMITED
STATION WORKS NEWRY, COUNTY DOWN
BT35 6JP **GB**

(72) Inventor(es):
WILLIAM BLAKELY **GB**
LILLIAN CROMIE **GB**

(74) Mandatário:
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO ANTI-HELMÍNTICA**

(57) Resumo:

RESUMO

"Composição anti-helmíntica"

Uma formulação tópica que compreende como princípios activos pelo menos um agente eficaz derivado de *Streptomyces avermitilis*, ou seja, uma lactona macrocíclica, por exemplo, uma avermectina ou um seu derivado quimicamente modificado ou sintético, por exemplo, ivermectina, juntamente com outro anti-helmíntico do tipo sulfonamida, por exemplo, clorsulon, num transportador propício à administração tópica e entrega transdérmica dos princípios activos, em que um transportador útil para esta finalidade compreende, por exemplo, solventes alcoólicos, como etanol e isopropanol, com excipientes opcionais e auxiliares de formulação, que podem incluir uma espécie polimérica, tal como PVP ou um poloxâmero.

DESCRIÇÃO

"Composição anti-helmíntica"

Domínio da invenção

Esta invenção refere-se a uma composição que exibe eficácia contra infecções de *Fasciola hepatica, Ostertagia ostertagi* e *Cooperia oncophora* em ruminantes propensos a estas, sobretudo gado.

Antecedentes da invenção

As infecções por *Fasciola hepatica, Ostertagia ostertagi* e *Cooperia oncophora* no gado são problemáticas e o gado em pastoreio na primeira estação está especialmente sujeito a pastagens contaminadas. A injecção de soluções contendo ivermectina e clorsulon é utilizada na indústria pecuária no tratamento de bovinos para carne e de gado que não esteja em lactação.

O clorsulon é um composto pertencente à família da benzenossulfonamida (benzenossulfonamida-E.U.A.), a qual é recomendada para o controlo de parasitas (*Fasciola hepatica* e *Fasciola gigantica*) adultos do fígado de gado na forma de suspensões para uso oral ou em formulações injectáveis para administração subcutânea. O nível de dose oral recomendado é de 7 mg/kg de peso corporal (pc) e o nível por via subcutânea é de 2 mg/kg pc. Actualmente, não há nenhuma formulação tópica conhecida e isso é provavelmente devido às dificuldades previsíveis em conseguir uma penetração adequada da pele por clorsulon.

Em US-A-2003/0180350 revela-se uma composição veterinária para incorporação tanto em fármacos hidrófilos como fármacos lipófilos utilizando mono- e diglicéridos de cadeia média.

Em EP-A-0125004 revela-se uma composição sinérgica anti-parasitas que compreende clorsulon e ivermectina.

Um dos objectivos da invenção é proporcionar uma formulação tópica que seja eficaz contra as infecções

citadas, de preferência apresentada como uma formulação para unção contínua (“pour-on”). Outro objecto da invenção é proporcionar uma composição que compreende pelo menos um agente eficaz derivado de *Streptomyces avermitilis*, ou seja, uma lactona macrocíclica ou um seu derivado quimicamente modificado ou sintético, juntamente com outro anti-helmíntico do tipo sulfonamida. Outro objecto da invenção é proporcionar uma composição adequada para o tratamento de *Fasciola hepatica* imatura.

Com este objectivo em mente, realizou-se um estudo para determinar a viabilidade de uma formulação tópica contendo agentes conhecidos já reconhecidos na área das formas de administração, por exemplo, injecções, que seja eficaz contra infecções de *Fasciola hepatica* (Adulto), *Ostertagia ostertagi* (Adulto) e *Cooperia oncophora* (Adulto) no gado.

A nova formulação em consideração para efeitos do presente estudo deverá incluir, pelo menos, um composto anti-helmíntico do tipo dissulfonamida, por exemplo, clorsulon, um membro da família da benzenossulfonamida (CAS.No. 60200-06-84; amino-6-(tricloroetenil)-1,3-benzenodissulfonamida), e uma avermectina adequada para o tratamento de *Fasciola hepatica* imatura, por exemplo, ivermectina, uma mistura de lactonas macrocíclicas semi-sintéticas (CAS.No. 70288-86-7; "22,23-di-hidro-C076B", uma mistura de 80% do componente B_{1a} da ivermectina (5-O-dimetil-22,23-di-hidroavermectina A_{1a}) e 20% do componente B_{1b} da ivermectina (5-O-dimetil-35-de(1-metilpropil)-22,23-di-hidro-35-(1-metiletil)avermectina A_{1a})].

Este estudo seguiu um protocolo autorizado em conformidade com as práticas reconhecidas na indústria pecuária, numa instalação credenciada para animais da Norbrook Laboratories Limited, Divisão de Investigação, com vitelos machos saudáveis do efectivo bovino europeu.

Durante o estudo, cada animal foi infectado com 500 metacercárias de *Fasciola hepatica*, 10 000 larvas de *Ostertagia ostertagi* e 10 000 larvas de *Cooperia oncophora*. Ao 79.º dia após a administração de *Fasciola hepatica* e ao 32.º dia após a administração de *Ostertagia ostertagi* e *Cooperia oncophora*, os animais foram tratados com uma

formulação para unção contínua recentemente desenvolvida por Norbrook Laboratories Limited, compreendendo ivermectina e clorsulon. Cerca de 3 semanas após tratamento, todos os animais foram abatidos e os fígados, abomasos e intestinos delgados foram removidos. Estes órgãos foram processados para permitir a contagem de helmintos presentes em cada um.

Todos os vitelos utilizados no estudo estavam saudáveis na altura da selecção e do princípio ao fim do estudo. O produto para unção contínua testado foi bem tolerado pelo gado e não houve reacções adversas ao tratamento durante o curso do estudo.

A contagem das cargas de *Fasciola hepatica, Ostertagia ostertagi* e *Cooperia oncophora* após o abate e a comparação com as do grupo controlo não tratado confirmaram uma eficácia superior a 90% para cada parasita e, por conseguinte, pode-se concluir que o produto para unção contínua testado é eficaz no tratamento de infecções de gado por *Fasciola hepatica* no estado adulto, *Ostertagia ostertagi* no estado adulto e *Cooperia oncophora* no estado adulto.

Foi reconhecida a eficácia do produto para unção contínua testado, neste caso compreendendo ivermectina e clorsulon, contra infecções induzidas por *Fasciola hepatica* no estado adulto, *Ostertagia ostertagi* no estado adulto e *Cooperia oncophora* no estado adulto, após administração tópica a uma dose nominal de 500 µg de ivermectina e 5 mg de clorsulon por kg de peso corporal.

Resumo da invenção

Assim, a presente invenção proporciona uma formulação tópica até agora não disponível, que compreende como princípios activos pelo menos um agente eficaz derivado de *Streptomyces avermitilis*, ou seja, uma lactona macrocíclica, por exemplo, uma avermectina, ou um seu derivado quimicamente modificado ou sintético, por exemplo, ivermectina, juntamente com outro anti-helmíntico do tipo sulfonamida, por exemplo, clorsulon, num transportador propício à administração tópica e entrega transdérmica dos princípios activos. O transportador compreende solventes alcoólicos com excipientes

opcionais e auxiliares de formulação, que podem incluir uma espécie polimérica tal como PVP ou um poloxâmero. Na forma preferida, proporciona-se uma formulação de unção contínua contendo clorsulon e ivermectina. Os solventes alcoólicos compreendem pelo menos 30% (v/v) de etanol e isopropanol a perfazer a formulação até 100%.

Uma concretização da formulação da presente invenção é:

Ivermectina 0,5% (p/v)	Clorsulon 5,0% (p/v)
Etanol 30% (v/v)	PEG200 10% (v/v)
Cromadol Cap 20% (v/v)	IPA (isopropanol) até 100% (v/v)
Corante azul brilhante 0,01% (p/v)	Benzoato de denatónio 0,001% (p/v)

O nível de dose nominal da mesma é de 500 µg de ivermectina e 5 mg de clorsulon por kg de peso corporal.

Um método para combater a infecção por *Fasciola hepatica* no estado imaturo é conseguido usando a presente formulação.

Procedimento experimental

Este estudo compreendeu um único grupo de quatro vitelos machos, com idade aproximada de 3 a 4 meses aquando da administração de *Fasciola hepatica*. Um organismo independente levou a cabo análises de contagem de ovos nas fezes para determinar se os animais estavam isentos de helmintos antes da infecção por metacercárias de *Fasciola hepatica*. Os animais foram aclimatados durante 19 dias antes da administração dos parasitas hepáticos.

Antes do tratamento (79 dias pré-tratamento), todos os vitelos foram inicialmente infectados com 500 metacercárias de *Fasciola hepatica* administradas por via oral e, posteriormente (32 dias pré-tratamento), cada vitelo foi infectado com 10 000 larvas de *Ostertagia ostertagi* e 10 000 larvas de *Cooperia oncophora* administradas por via oral. Os vitelos foram pesados 3 dias antes da administração do produto de unção contínua para calcular a dose a ser administrada a cada animal. Os animais foram abatidos ao 18.º dia pós-tratamento, com o fígado, o abomaso e o intestino delgado de cada animal sendo removido e processado para permitir a contagem de helmintos.

O produto para unção contínua da invenção continha nominalmente 0,5% p/v de ivermectina e 5,0% p/v de clorsulon e um teor analisado de 0,498% p/v de ivermectina e 4,94% p/v de clorsulon. Isso assegura um nível de dose nominal de 500 µg de ivermectina e 5 mg de clorsulon por kg de peso corporal.

O produto para unção contínua foi administrado por via tópica ao longo da linha média do dorso, numa faixa estreita entre o garrote e o princípio da cauda, sobre uma área com 24 polegadas de comprimento para cada animal. Isto corresponde à proposta via de administração para o produto de unção contínua. Todas as doses foram administradas de uma só vez a cada animal, usando seringas de 20 ml com uma exactidão de 0,5 ml. As doses administradas a cada animal estão dadas na Tabela 1.

Contagem de parasitas hepáticos: os parasitas do fígado foram contados esvaziando o conteúdo do recipiente rotulado para um prato de vidro de fundo chato. Uma superfície escura debaixo do prato ajudou a identificar os parasitas pequenos ou imaturos. A contagem total foi anotada. A contagem foi realizada por uma entidade externa independente num teste cego em relação ao grupo.

Contagem de nemátodos: o conteúdo de cada frasco rotulado foi analisado separadamente. Pequenas quantidades foram vertidas em placas de Petri graduadas com linhas paralelas marcadas a 1 cm de distância na sua parte inferior, e os parasitas foram contados utilizando um microscópio estereoscópico de dissecação. Uma vez que tinha sido adicionado iodo durante o processamento das amostras para corar os nemátodos, uma solução de tiossulfato de sódio foi utilizada, quando necessário, para descolorar o fundo. A contagem de cada frasco foi anotada separadamente e multiplicada por 100 (o factor de diluição original). A média de uma série de 2 contagens foi determinada para se obter a contagem final. Os nemátodos foram identificados escolhendo os parasitas machos para uma placa de cultura de embriões com lactofenol e transferindo para lâminas de microscópio com uma gota de lactofenol adicionada e cobertas com lamelas. Os parasitas foram identificados por meio de métodos parasitológicos padrão. A contagem foi realizada por uma entidade independente num teste cego em relação ao grupo.

Análises

A seguir ao abate, as contagens de *Fasciola hepatica*, *Ostertagia ostertagi* e *Cooperia oncophora* foram levadas a cabo para cada animal e descritas em termos de média, média geométrica, mínimo, máximo e tamanho da amostra. Uma vez que este estudo não tinha um grupo controlo, os resultados do grupo controlo de um estudo paralelo, que empregou os mesmos níveis de infecção e com as infecções na mesma fase na altura de abate (*Fasciola hepatica* no estado adulto e nemátodos adultos), foram usados para calcular os valores de eficácia conforme detalhado abaixo (Ver Tabelas 3a-5b para todos os resultados).

$$\text{Eficácia (\%)} = \frac{\text{Média Geométrica dos Controlos} - \text{Média Geométrica Tratada}}{\text{Média Geométrica dos Controlos}} \times 100$$

As médias geométricas das contagens de grupo foram comparadas por um teste t para duas amostras após transformação logarítmica para normalização de dados. No caso de os dados não seguirem uma distribuição normal, fez-se um teste não paramétrico para comparar os grupos, nomeadamente o teste de Mann-Whitney para dados não emparelhados. Nesta análise de dados não foram utilizadas covariáveis.

Resultados

Contagens de ovos nas fezes

Todas as amostras fecais colhidas antes do tratamento foram considerados isentas de ovos de helmintos. Três das quatro amostras fecais colhidas 29 dias após infecção por *Ostertagia ostertagi* e *Cooperia oncophora* continham ovos do tipo estrongilídeo (Refira-se à Tabela 2).

Contagens de *Fasciola hepatica* após o abate:

Resumo das contagens de *Fasciola hepatica*.

	Tratado	Controlo
Média	7,75	198,63
Máximo	19	264
Mínimo	1	84
Média Geométrica	5,16	189,38
Número	4	8

A percentagem média global de parasitas estabelecidos no grupo controlo não tratado foi de 39,7%, isto é, ligeiramente acima do intervalo previsto (cerca de 30-35% com base em estudos semelhantes deste tipo) para o número de metacercárias administradas (500 cada) e a idade dos bovinos. O nível de infecção alcançado foi muito superior à média mínima de 20 parasitas por animal (como descrito em VICH GL 12 - Efficay of Anthelmintics: Specific Recommendations for Bovines) necessária para se considerar uma infecção adequada.

No momento do tratamento, a *Fasciola hepatica* estava dentro da faixa de 8 a 12 semanas (conforme descrito em VICH GL 12 - Efficay of Anthelmintics: Specific Recommendations for Bovines) necessária para ser considerada no estado adulto.

A eficácia do tratamento anti-parasitas foi de 97,3% (ver Tabela 6 para Resumo dos Cálculos de Eficácia). As diferenças estatísticas entre o número de parasitas recuperados dos animais de teste tratados e dos animais controlo não tratados eram muito significativas (p=0,0117) pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney (Wilcoxon Rank-Sum) em dados transformados logaritmicamente, uma vez que os pressupostos de normalidade não estavam preenchidos. Refira-se à Tabela 3 para as contagens individuais de *Fasciola hepatica*.

Contagens de *Ostertagia ostertagi* após o abate:

Resumo das contagens de *Ostertagia ostertagi*.

	Tratado	Controlo
Média	0	1937,50
Máximo	0	2950
Mínimo	0	550
Média Geométrica	0	1646,48
Número	4	8

A percentagem média de *Ostertagia ostertagi* estabelecida no grupo controlo não tratado foi de 19,4%, isto é, dentro do intervalo previsto (com base em estudos semelhante) para o número de larvas administradas (10 000 cada) e a idade dos bovinos. O nível de infecção alcançado O nível de infecção alcançado foi bastante superior à média mínima de 100 nemátodos por animal (como descrito em VICH GL 12 - Efficay of Anthelmintics: Specific Recommendations for Bovines) necessária para se considerar uma infecção adequada.

O tratamento dos animais de teste foi levado a cabo 32 dias após a administração de larvas de *Ostertagia ostertagi* a todos os animais. Por conseguinte, no momento do tratamento, a *Ostertagia ostertagi* estava dentro da faixa de 28-32 dias (como descrito em VICH GL 12 - Efficay of Anthelmintics: Specific Recommendations for Bovines) necessária para ser considerada no estado adulto.

A eficácia do tratamento foi de 100% (ver Tabela 6 para Resumo dos Cálculos de Eficácia). As diferenças estatísticas entre os números de nemátodos recuperados dos animais de teste tratados e dos animais do grupo controlo não tratados eram muito significativas (p=0,0117) através do teste não paramétrico de Mann-Whitney (Wilcoxon Rank-Sum) em dados transformados logaritmicamente, uma vez que os pressupostos de normalidade não estavam preenchidos. Ver Tabela 4 para as contagens individuais de *Ostertagia ostertagi*.

Contagens de *Cooperia oncophora* após o abate:

Resumo das contagens de *Cooperia oncophora*

	Tratado	Controlo
Média	100,00	5662,50
Máximo	350	7950
Mínimo	0	3750
Média Geométrica	10,57	5485,59
Número	4	8

A percentagem de parasitas estabelecidos no grupo controlo não tratado foi de 56,6%, isto é, dentro do intervalo previsto (com base em estudos semelhantes) para o número de larvas administradas (10 000 cada) e a idade dos bovinos. O nível de infecção alcançado foi muito superior à média mínima de 100 nemátodos por animal (como descrito em VICH GL - 12 Efficay of Anthelmintics: Specific Recommendations for Bovines) necessária para se considerar uma infecção adequada.

No momento do tratamento, a *Cooperia oncophora* estava dentro da faixa de 28 a 32 dias (conforme descrito em VICH GL 12 - Efficay of Anthelmintics: Specific Recommendations for Bovines) necessária para ser classificada no estado adulto.

A eficácia do tratamento foi de 99,8% (ver Tabela 6 para Resumo dos Cálculos de Eficácia). As diferenças estatísticas entre os números de nemátodos recuperados dos animais de teste tratados e dos animais controlo não tratados eram muito significativas (p=0,0244) pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney (Wilcoxon Rank-Sum) em dados transformados logaritmicamente, uma vez que os pressupostos de normalidade não estavam preenchidos. Ver Tabela 5 para as contagens individuais de *Cooperia oncophora* Fasciola hepatica.

Estes resultados demonstraram que a administração do produto para unção contínua resulta numa eficácia de 97,3% contra *Fasciola hepatica* de 11 semanas pós-infecção e, portanto, atende o requisito de uma eficácia superior a 90% recomendada em VICH GL 12 (Efficay of Anthelmintics: Specific Recommendations for Bovines). A análise dos dados mostrou que o efeito do tratamento produziu diferenças muito

significativas nas carga parasitárias. O estudo também mostrou que o produto para unção contínua ivermectina/clorsulon da invenção teve uma eficácia de 100,0% contra *Ostertagia ostertagi* no estado adulto e de 99,8% contra *Cooperia ancophora* no estado adulto, mais uma vez indo ao encontro do requisito de uma eficácia superior a 90% como recomendada em VICH GL 12. A análise dos dados mostrou que o efeito do tratamento produziu diferenças estatisticamente muito significativas das cargas de nemátodos.

O produto para unção contínua foi bem tolerado pelos bovinos durante a aplicação e não se observaram reacções adversas localizadas ou sistémicas ao tratamento em nenhuma altura a seguir ao tratamento.

Pode-se concluir que o produto para unção contínua ivermectina/clorsulon da presente invenção, administrado topicamente a uma dose de 500 µg de ivermectina e de 5 mg de clorsulon por kg de peso corporal, é clinicamente eficaz no tratamento contra *Fasciola hepatica* no estado adulto, *Ostertagia ostertagi* no estado adulto e *Cooperia oncophora* no estado adulto em bovinos. Para cada parasita, a eficácia foi superior a 90% e houve uma diferença estatisticamente significativa ($P<0,05$) entre as contagens nos animais tratados e não tratados. Com esta formulação especial, os níveis de clorsulon no plasma sanguíneo oscilavam entre 1,20 µg/ml e 2,4 µg/ml para os animais tratados com Tmaxs de 54 +/- 22,9.

Tabela 1. Dados sobre os animais e doses

Identidade Do Animal	Raça	Sexo	Idade[1] (meses)	Peso[2] (kg)	Dose administrada (ml)
DY 1109-2	Fr	M	4,0	201,0	20,0
DY 1819-7	Fr	M	3,5	154,0	15,5
DY 1820-1	Ayr	M	4,0	141,0	14,0
DY 2472-2	Fr	M	4,0	187,5	19,0

1 - Idade aproximada aquando da selecção.
2 - Os animais foram pesados 3 dias antes da administração do produto para unção contínua
Ayr - Ayrshire
Fr - Friesian
M - Macho

Tabela 2. Contagens de Ovos nas Fezes (3 dias antes do tratamento)

Identidade do Animal	Contagem de Ovos do Tipo Estrongilídeo nas Fezes (o/g)
DY 1109-2	0
DY 1819-7	900
DY 1820-1	700
DY 2472-2	800

o/g - ovos por grama

Tabela 3a - Contagens de *Fasciola hepatica* (Tratado)

Identidade do Animal	Contagem de *Fasciola hepatica*
DY 1109-2	8
DY 1819-7	1
DY 1820-1	3
DY 2472-2	9
Média	7,75
Média Geométrica	5,16
Mínimo	1
Máximo	19
Tamanho da Amostra	4

Tabela 3b - Contagens de *Fasciola hepatica* (Controlo)

Identidade do Animal	Contagem de *Fasciola hepatica*
DY 351-1	214
DY 1097-3	165
DY 1167-7	84
DY 1184-3	257
DY 1498-7	196
DY 1499-1	264
DY 1500-2	203
DY 1577-7	206
Média	198,63
Média Geométrica	189,38
Mínimo	84
Máximo	264
Tamanho da Amostra	8

Tabela 4a – Contagens de *Ostertagia ostertagi* (Tratado)

Identidade do Animal	Contagem de *Ostertagia ostertagi*
DY 1109-2	0
DY 1819-7	0
DY 1820-1	0
DY 2472-2	0
Média	0
Média Geométrica	0
Mínimo	0
Máximo	0
Tamanho da Amostra	4

Tabela 4b – Contagens de *Ostertagia ostertagi* (Controlo)

Identidade do Animal	Contagem de *Ostertagia ostertagi*
DY 351-1	2950
DY 1097-3	550
DY 1167-7	2650
DY 1184-3	2550
DY 1498-7	1800
DY 1499-1	650
DY 1500-2	2900
DY 1577-7	1450
Média	1937,50
Média Geométrica	1646,48
Mínimo	550
Máximo	2950
Tamanho da Amostra	8

Tabela 5a – Contagens de *Cooperia oncophora* (Tratado)

Identidade do Animal	Contagem de *Cooperia oncophora*
DY 1109-2	0
DY 1819-7	350
DY 1820-1	50
DY 2472-2	0
Média	100,00
Média Geométrica	10,57
Mínimo	0
Máximo	350
Tamanho da Amostra	4

Tabela 5b – Contagens de *Cooperia oncophora* (Controlo)

Identidade do Animal	Contagem de *Cooperia oncophora*
DY 351-1	4800
DY 1097-3	7950
DY 1167-7	7900
DY 1184-3	5550
DY 1498-7	6050
DY 1499-1	4800
DY 1500-2	3750
DY 1577-7	4500
Média	5662,50
Média Geométrica	5485,59
Mínimo	3750
Máximo	7950
Tamanho da Amostra	8

Tabela 6. Resumo dos Cálculos de Eficácia

Helminto	Média Geométrica Tratados	Média Geométrica do Grupo Controlo	Percentagem de eficácia
Fasciola hepatica	5,16	189,38	97,3
Ostertagia ostertagi	0	1646,48	100,0
Cooperia oncophora	10,57	5485,59	99,8

Lisboa, 2010-03-11

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação tópica anti-helmíntica compreendendo como princípios activos uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente anti-helmíntico derivado de *Streptomyces avermitilis*, com uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um outro anti-helmíntico do tipo sulfonamida, num transportador à base de solventes alcoólicos adequado para administração tópica e entrega transdérmica dos ingredientes activos, compreendendo o referido transportador pelo menos 30% (v/v) de etanol juntamente com uma quantidade de isopropanol suficiente para perfazer 100% e, opcionalmente, excipientes e auxiliares de formulação.

2. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com a reivindicação 1, em que a formulação é apresentada como um produto para unção contínua.

3. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com a reivindicação 1, em que a formulação compreende uma avermectina.

4. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com a reivindicação 1, em que a formulação compreende ivermectina.

5. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o anti-helmíntico do tipo sulfonamida é clorsulon.

6. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, que compreende clorsulon e ivermectina.

7. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, com uma eficácia tal que, quando aplicada à pele de um animal infectado com *F. hepatica*, mata pelo menos 90% da *F. hepatica* madura.

8. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com a reivindicação 5, em que a quantidade de clorsulon terapeuticamente eficaz para o gado é de pelo menos 5% (p/v).

9. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o transportador compreende uma espécie polimérica.

10. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com a reivindicação 1, cujo uso proporciona pelo menos 2 µg de uma benzenossulfonamida por ml de plasma sanguíneo.

11. Formulação tópica anti-helmíntica de acordo com a reivindicação 6, para utilização em gado, em que os níveis de dose são regulados para fornecer cerca de 500 µg de ivermectina e 5 mg de clorsulon por kg de peso corporal.

12. Formulação tópica anti-helmíntica para utilização em gado, apresentada como um produto para unção contínua e consistindo em:

Ivermectina 0,5% (p/v)	Clorsulon 5,0% (p/v)
Etanol 30% (v/v)	PEG200 10% (v/v)
Cromadol Cap 20% (v/v)	IPA (isopropanol) até 100% (v/v)
Corante azul brilhante 0,01% (p/v)	Benzoato de denatónio 0,001% (p/v)

Lisboa, 2010-03-11