



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1478372 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/7048 (2006.01) A61K 31/277

(2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.02.12**

(30) Prioridade(s): **2002.02.28 GB 0204712**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.11.24**

(45) Data e BPI da concessão: 2006.12.13
001/2007

(73) Titular(es):

**NORBROOK LABORATORIES LIMITED
STATION WORKS NEWRY, COUNTY DOWN
BT35 6JP**

GB

(72) Inventor(es):

(7E) INVENTOR(S):
WILLIAM BLAKELY

LILLIAN CROMIE

GB

GB

(74) Mandatário:

(74) Mandatário:
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA

R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: COMPOSIÇÃO PARASITICIDA DE LONGA DURAÇÃO CONTENDO UM COMPOSTO DE SALICILANILIDA, UMA ESPÉCIE POLIMÉRICA E PELO MENOS UM OUTRO COMPOSTO ANTI-PARASITÁRIO

(57) Resumo:

RESUMO

"Composição parasiticida de longa duração contendo um composto de salicilanilida, uma espécie polimérica e pelo menos um outro composto anti-parasitário"

Composição preparada para tratar animais que sofrem de parasitas, os quais se sabe serem susceptíveis a pelo menos um de avermectinas, milbemicinas ou salicilanilidas, que comprehende por exemplo ivermectina numa quantidade de 0,1 a 10% (p/v), um solvente seleccionado do grupo que consiste em glicerolformal, propilenoglicol, polietilenoglicol e suas combinações, e uma salicilanilida tal como closantel, numa quantidade de dosagem requerida para o animal a tratar, tipicamente cerca de 2,5 mg/kg de peso vivo do animal a tratar, uma espécie polimérica seleccionada do grupo que consiste em polivinilpirrolidona e copolímeros em blocos de polioxipropileno/polioxietileno, melhorando a referida espécie polimérica a biodisponibilidade do closantel na extensão em que são conseguidos níveis do referido composto no plasma superiores a cerca de 20 ppm ao longo do período de tratamento.

DESCRIÇÃO

"Composição parasiticida de longa duração contendo um composto de salicilanilida, uma espécie polimérica e pelo menos um outro composto anti-parasitário"

Campo do invento

Este invento refere-se a composições parasiticidas, em especial a produtos de combinação para utilização veterinária, baseados por exemplo em uma avermectina ou milbemicina em conjunto com outro agente parasiticida. Tais produtos de combinação exibem eficácia num espectro de parasitas mais amplo do que é observado com a utilização de um único agente parasiticida.

Antecedentes do invento

Os animais de sangue quente estão sujeitos a ataques por parasitas, e o homem tem procurado combater os parasitas que afligem os animais de companhia domésticos, animais de criação em quinta e animais exóticos, para aliviar o sofrimento e para ganho comercial. O modo de ataque pelos parasitas, e a identificação de uma etapa sensível no ciclo de vida do parasita, pode influenciar grandemente a escolha do agente combatente. Assim, os tratamentos percutâneos que utilizam preparações aplicadas topicalmente, tais como loções, tintas, cremes, geles, pós, soluções tópicas ("pour-on") e imersões são normalmente adequados para ectoparasitas, mas o combate aos endoparasitas requer uma selecção cuidada do método de administração e do sistema de entrega. Doses orais, pastas, bólus, comprimidos e grânulos para incorporação em misturas de rações são métodos conhecidos capazes de serem utilizados pelos criadores, mas outros métodos que se pretende evitarem o uso da via gastrointestinal são tipicamente administrados pelos profissionais qualificados. Esses outros métodos incluem a utilização de aerossóis, composições parentéricas de droga que são preparadas selectivamente como formulações em solução ou suspensão ou pó micronizado destinadas a injecção subcutânea, intracutânea e intramuscular, de acordo com o regime de entrega pretendido. Estes últimos métodos requerem um cuidado especial na

formulação para evitar irritação no local de injecção ou possíveis reacções alérgicas ou pirogénicas prejudiciais.

Formulações injectáveis são preparadas tipicamente utilizando veículos aquosos ou não aquosos ("solventes"). Esta última classe pode compreender álcoois, glicóis e ésteres fisiologicamente toleráveis, uma gama limitada de solventes orgânicos aromáticos, e óleos vegetais e seus extractos ou formas modificadas. Ao seleccionar veículos, o perito na especialidade tem de considerar um número de aspectos, incluindo a solubilidade dos ingredientes activos pretendidos, a afinidade da droga para certos veículos, a possibilidade de afectar quaisquer auxiliares essenciais, o pH, a estabilidade ao longo do tempo, a viscosidade, e naturalmente o risco de qualquer efeito tóxico sobre o animal a tratar. Como tal, a formulação de um parasiticida é uma tarefa complexa.

Os parasiticidas tradicionais incluem agentes químicos tais como os benzimidazoles e carbamatos, e extractos de plantas tais como os piretróides, que tendem a ser utilizados para combater ectoparasitas tais como carraças e ácaros.

As avermectinas são agentes anti-parasitários muito potentes, que são úteis contra um amplo espectro de endoparasitas e ectoparasitas em mamíferos, assim como têm utilização agrícola contra vários parasitas encontrados em culturas e no solo. Os compostos de avermectina básicos são isolados a partir de caldos de fermentação do micro-organismo do solo *Streptomyces avermitilis* e estes compostos são descritos na patente US 4310519. Além disso, foram preparados derivados destes compostos básicos de avermectina através de uma variedade de meios químicos.

Alguns dos compostos do grupo da avermectina contêm uma dupla ligação 22,23 e outros contêm um dissacárido na posição 13, que consiste num grupo α -L-oleandrosil- α -L-oleandrosilo. Uma ou ambas unidades sacárido podem ser removidas formando um monossacárido ou uma aglicona (quando ambos sacáridos são removidos) como descrito na patente US 4206205. Os derivados de aglicona possuem um grupo hidroxi na posição 13, que pode ser removido para formar o composto 13-desoxi, tal como

descrito nas patentes US 4171314 e US 4173571. A acilação de grupos hidroxi nos compostos de avermectina e derivados pode ser realizada como descrito em US 4201861.

A série de compostos de milbemicina, divulgada em US 3950360, é estruturalmente similar à família avermectina por conterem o anel macrocíclico de dezasseis membros. No entanto, não contém a subunidade dissacárido e há diferenças nos grupos substituintes.

A ivermectina, divulgada em US 4199569, é preparada pela redução selectiva da dupla ligação 22,23 dos compostos de avermectina. A ivermectina é uma mistura de 22,23-di-hidro-avermectina Bla e Blb, numa razão de pelo menos 80:20.

A ivermectina é um componente activo especialmente preferido em composições pesticidas, e existe uma extensa literatura sobre a sua actividade, demonstrando a sua eficácia contra parasitas internos e externos, e a sua capacidade para interferir no ciclo de vida de certos parasitas. O Índice Merck (1996) cita várias referências, incluindo J.C. Chabala *et al.*, *J. Med. Chem.*, 23, 1134 (1980); J.R. Egerton *et al.*, *Brit. Vet. J.*, 136, 88 (1980); W.C. Campbell *et al.*, *Science*, 221, 823-828 (1983) para mencionar apenas algumas.

A formulação de ivermectina com a finalidade de entrega numa variedade de apresentações, e.g. como uma dose oral, solução tópica, formulações parentéricas, grânulos para adicionar a alimentos, e pastas administráveis por seringa, mostrou ser um desafio e foram publicadas numerosas patentes sobre a sua utilização. A ivermectina exibe um carácter lipófilo mas pode ser solvatada em sistemas aquosos, e várias patentes descrevem sistemas de solventes especiais para utilização na sua formulação. Assim, pode ser feita referência pelo menos a EP 0045655 e EP 0146414, por exemplo.

Embora a ivermectina seja surpreendentemente eficaz, e tenha gozado de um longo período de sucesso comercial, permanece um interesse na exploração da ivermectina contra uma gama mais ampla de parasitas e em ultrapassar a tolerância por alguns parasitas, o que requer a entrega de

maiores quantidades de ivermectina. Tendo em conta o facto de um volume significativo da utilização da ivermectina se destinar a proteger e tratar animais destinados a consumo humano, há restrições sobre a quantidade residual de ivermectina na carcaça desses animais. Assim, elevadas cargas de ivermectina num sistema de entrega, mesmo se tecnicamente possíveis, não são necessariamente a solução óptima.

As formulações de combinação também são desejáveis, tendo em conta a tolerância ou resistência adquiridas em pestes pelo uso prolongado de outros agentes parasiticidas mais tradicionais. Este fenómeno está bem documentado, e.g. em relação a composições de vermes. Foram observados efeitos sinergísticos ou complementares de agentes parasiticidas combinados, como via para o combate ao referido problema de tolerância. Composições anti-helmínticas sinergísticas são discutidas em WO 94/28887, onde são focados mono- e bisfenóis substituídos, salicilanilidas, benzenossulfonamidas, benzimidazoles halogenados, benzimidazoles, e carbamatos de benzimidazole.

Em WO 95/16447 descreve-se uma suspensão de uma salicilanilida (rafoxanida) e um benzimidazole (fenbendazole), para administração oral a um animal sofrendo de infestação helmíntica. Em WO 02/09764 descreve-se um produto de combinação que inclui um activo hidrófilo e um activo lipófilo que é estabilizado pela inclusão de mono- e di-glicéridos.

As salicilanilidas tendem a ser eficazes contra ataques fúngicos, mas o derivado closantel quimicamente modificado é um agente eficaz contra vermes. O closantel é descrito em US 4005218 e na literatura, e.g. J. Guerrero et al., *J. Parasitol.*, 68, 616, (1983); H. Van den Bossche et al., *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 87, 851 (1979); H.J. Kane et al., *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1, 347 (1980).

A oportunidade para combinar a utilização de avermectinas com outros agentes parasiticidas já foi explorada. Assim, verifica-se que formulações tópicas absorvíveis pela pele e contendo triclabendazole, opcionalmente contendo uma avermectina, tetramisole ou levamisole foram propostas em

WO 00/61068. Uma formulação injectável contendo closantel juntamente com uma avermectina ou milbemicina foi proposta em WO 95/05812. Formulações do tipo tópico e injectáveis são discutidas em WO 01/60380, que compreende a utilização de um solvente de pirrolidona e um solvente de ponte tal como xileno, opcionalmente incluindo um agente de solubilidade adicional tal como propilenoglicol, ácidos e ésteres caprílicos ou óleo de amendoim. Este sistema de solventes especial é necessário para enfrentar as dificuldades da formulação conjunta de diferentes agentes parasiticidas, tais como closantel e ivermectina.

Os derivados de salicilanilida tais como closantel proporcionam um controlo útil sobre uma gama de parasitas e são especialmente úteis contra fasciola hepática. O grupo de compostos anti-parasitários de avermectina dos quais a ivermectina é o exemplo mais conhecido, proporcionam uma protecção complementar contra muitos outros parasitas tais como ascariase. Portanto, haveria vantagens a ganhar se uma combinação destas drogas fosse proporcionada numa forma que pudesse ser convenientemente administrada ao gado, e que proporcionasse um controlo eficaz das infecções parasíticas.

Para ivermectina e closantel, a taxa de dosagem estabelecida para injecção de gado é da ordem de 200 µg/kg (ivermectina) e de 2,5 mg/kg (closantel). A provisão de uma formulação aquosa satisfatória é problemática porque o pH óptimo para cada droga é diferente. Um sistema acídico proporciona o pH óptimo para ivermectina, ao passo que closantel requer um meio alcalino para uma dissolução satisfatória.

Em conformidade, foram investigadas formulações não aquosas ou essencialmente não aquosas. A ivermectina pode ser preparada em sistemas não aquosos ou de baixo teor de água que sejam adequados para injecção. Glicerolformal, propilenoglicol, polietilenoglicol, pirrolidona, e solventes relacionados têm sido utilizados em várias formulações, isoladamente ou em combinação. A publicação da patente WO 95/05812 divulga soluções de closantel e ivermectina para injecção, empregando alguns dos solventes estabelecidos como adequados para ivermectina (glicerolformal, polietileno-

glicol, propilenoglicol e água). Contudo, não foi divulgada a eficácia das formulações, em termos de biodisponibilidade dos agentes parasiticidas activos, descritas naquela publicação de patente.

Os resultados da nossa pesquisa sobre a eficácia de tais formulações estão resumidos na Tabela 1 apresentada a seguir.

Para avaliar formulações do tipo descrito na referência WO 95/05812, realizou-se a administração de um produto de combinação ivermectina/closantel como aí divulgado, a uma dosagem correspondente a 2,5 mg/kg de closantel, de acordo com as práticas estabelecidas na indústria. Contudo, este falhou em produzir níveis de closantel no plasma sanguíneo superiores a 20 ppm (Exemplos 1 e 2 na Tabela 1 referida adiante). De acordo com a experiência típica, foi antecipado que uma maior quantidade de closantel teria um efeito favorável sobre os níveis no plasma sanguíneo. O aumento da concentração de closantel nessas formulações foi conseguido prontamente, permitindo uma maior dosagem de closantel no produto de combinação. Apesar destas tentativas a maior dosagem, a administração de closantel a 5 mg/kg não aumentou de todo os níveis no plasma sanguíneo, e mesmo a um nível de dosagem excepcionalmente elevado de 7,5 mg/kg os níveis no plasma sanguíneo apenas aumentaram para 31 ppm (Exemplos 3 e 4 na Tabela 1). Como tal, as formulações propostas disponíveis a partir dos ensinamentos da referência WO 95/05812 falharam surpreendentemente no fornecimento de uma solução esperada para o problema da obtenção de um produto de combinação satisfatório.

Objectos do invento

Em conformidade, é um objecto do presente invento proporcionar preparações farmacêuticas veterinárias melhoradas. Em particular, é um objecto do invento proporcionar uma composição possuindo actividade contra uma ampla gama de endo- e ecto-parasitas, incluindo fasciola. É um objecto adicional deste invento proporcionar preparações que sejam adequados para administração por injecção. Um outro objecto adicional do invento é proporcionar um produto farmacêutico veterinário que combina ivermectina e closantel

numa formulação eficaz, permitindo uma biodisponibilidade aumentada de closantel, superior aos níveis observados na arte anterior.

Sumário do invento

Surpreendentemente, verificou-se que a inclusão de uma quantidade significativa de uma porção polimérica, em especial de polivinilpirrolidona (PVP), tem um efeito dramático sobre a biodisponibilidade de salicilanilidas tais como o closantel em formulações parasiticidas. O Lutrol (um copolímero em blocos de polioxipropileno/polioxietileno, conhecido como um tensioactivo polimérico) também exibiu algum benefício a este respeito, mas não tão claramente eficaz como a PVP.

Em conformidade, o presente invento proporciona uma composição anti-parasitária contendo uma quantidade eficaz de um composto de salicilanilida anti-parasitário juntamente com uma quantidade suficiente de uma espécie polimérica seleccionada do grupo que consiste em polivinilpirrolidonas (PVP), e copolímeros em blocos de polioxipropileno/polioxietileno, numa quantidade na gama de 1% a 35% que seja eficaz para proporcionar níveis do referido composto no plasma sanguíneo superiores a cerca de 20 ppm ao longo de um período de tratamento, e uma quantidade eficaz de pelo menos um outro composto anti-parasitário seleccionado do grupo que consiste em avermectinas e milbemicinas, num solvente fisiologicamente aceitável.

Preferivelmente, o composto de salicilanilida anti-parasitário é closantel.

O outro composto anti-parasitário é preferivelmente ivermectina, presente numa quantidade na gama de 0,1 a 10% (p/v).

A polivinilpirrolidona (PVP) é especialmente preferida como espécie polimérica, e pode estar presente numa quantidade de pelo menos 11%.

A polivinilpirrolidona está disponível numa forma em pó, de vários pesos moleculares (M_w de cerca de 10000 até 55000, e superiores: Aldrich Catalogue 2000-2001) para uso farmacêutico e é geralmente adoptada como um agente dispersante e de suspensão (Índice Merck). Como tal, é surpreendente que ofereça o efeito benéfico observado por duas razões. Primeiro, a sua utilização normal está na preparação da formulação, mas aqui tal é desnecessário, porque os activos são prontamente introduzidos no sistema de solventes sem essa ajuda, e na verdade as nossas verificações a este respeito corroboram as constatações do anterior requerente de patente (Phoenix - W 01/60380) em termos de fabrico de uma formulação estável. Segundo, um perito na especialidade iria prever que as macromoléculas podem ter um efeito prejudicial sobre a biodisponibilidade quando presentes numa preparação, devido à interacção entre a macromolécula e o componente de droga, conduzindo à chamada "ligação da droga" que impede a biodisponibilidade.

Portanto, até aqui e com base no actual estado da arte, antes do presente trabalho não seria previsível que a PVP pudesse ter um efeito benéfico em relação à inibição da deplecção de quantidades eficazes de closantel do sangue após a dose ser administrada. Assim, verifica-se surpreendentemente que a PVP é eficaz no fabrico de uma composição parasiticida que comprehende closantel possuindo uma eficácia duradoura, de modo que a quantidade de PVP utilizada permite que o desejado período de eficácia seja consignado na formulação para proporcionar um período controlável de tratamento eficaz, ao mesmo tempo que ainda permite o abate do animal tratado para consumo humano se necessário, tendo em conta o período de carência legalmente prescrito.

Um sistema de solventes adequado comprehende glicerolformal (GF), ou uma mistura de propilenoglicol (PG) e GF, ou uma mistura de um polietilenoglicol (PEG) e GF. Está disponível comercialmente uma gama de solventes de PEG de acordo com o peso molecular, e qualquer desses, ou outros que possam ainda estar disponíveis, pode ser escolhido por conveniência, desde que o PEG seja apresentado ou tornado disponível como um líquido durante a formulação. Tipicamente, estão prontamente disponíveis a partir de fontes comerciais

PEG 200 a 1500, e podem assim ser utilizados com esta finalidade, mas PEG 200 a PEG 600 são empregues com utilidade neste invento. Um sistema de solventes preferido consiste em PEG 200 com GF.

Assim, de acordo com o invento, é agora possível obter numa única formulação injectável uma avermectina, de preferência ivermectina e uma salicilanilida, preferivelmente closantel, que seja eficaz para entrega de closantel quando administrada a um animal, de forma que seja facilmente conseguida uma concentração eficaz de closantel no plasma.

As gamas potenciais dos agentes parasiticidas preferidos úteis em tais formulações são:

Ivermectina: de 0,1 a 10% p/v, preferivelmente 1 a 5% p/v;
Closantel: de 1 a 30% p/v, preferivelmente 1 a 15% p/v.

A quantidade de espécie polimérica, especialmente polivinilpirrolidona, requerida para ser eficaz depende da desejada actividade de salicilanilida da mistura, mas tipicamente pelo menos 11% de PVP é necessário para permitir as maiores quantidades eficazes de e.g. closantel que se deseja conseguir, e bons resultados são demonstrados a níveis de 15% ou mais. Em relação à razão relativa de componente polimérico para closantel, foi demonstrado que uma boa biodisponibilidade de closantel é conseguida quando é estabelecida na formulação uma razão superior a 1,44:1.

Modos de concretização do invento

Exemplos de formulação - Sistemas de solventes

A: Na preparação de uma solução parentérica de ivermectina a 0,5% p/v, a composição foi a seguinte:

| | |
|----------------------------|------------------|
| Ivermectina | 0,5% p/v |
| Closantel (como sal de Na) | 12,5% p/v |
| PVP (K12) | 18,0% p/v |
| Glicerolformal | q.s. ad 100% v/v |

B: Na preparação de uma solução parentérica de ivermectina a 0,5% p/v, a composição foi a seguinte:

| | |
|----------------------------|------------------|
| Ivermectina | 0,5% p/v |
| Closantel (como sal de Na) | 12,5% p/v |
| PVP (K12) | 18,0% p/v |
| Propilenoglicol | 40% p/v |
| Glicerolformal | q.s. ad 100% v/v |

C: Na preparação de uma solução parentérica de ivermectina a 0,5% p/v, a composição foi a seguinte:

| | |
|----------------------------|------------------|
| Ivermectina | 0,5% p/v |
| Closantel (como sal de Na) | 12,5% p/v |
| PVP (K12) | 18,0% p/v |
| Polietilenoglicol 200 | 40% p/v |
| Glicerolformal | q.s. ad 100% v/v |

Método geral de formulação:

Estas formulações foram realizadas seguindo a prática industrial habitual. Assim, a PVP é inicialmente dissolvida no PEG 200 e metade do volume de glicerolformal. Em seguida o closantel é introduzido com agitação, conforme necessário. Por fim, a ivermectina é adicionada, e dissolvida, e o restante solvente é adicionado até ao desejado volume final. A solução é esterilizada por filtração com membrana e embalada assepticamente.

Resultados dos testes

Os Exemplos de desempenho 1 a 7 descrevem os ensaios das propostas da arte anterior, em comparação com formulações de acordo com o invento.

Exemplo de teste 1:

2,5 mg/kg de closantel numa formulação de ivermectina a 0,5% em glicerolformal.

Exemplo de teste 2:

2,5 mg/kg de closantel numa formulação de ivermectina a 0,5% em glicerolformal e polietilenoglicol 200.

Exemplo de teste 3:

5 mg/kg de closantel numa formulação de ivermectina a 0,5% em glicerolformal com polietilenoglicol 200.

Exemplo de teste 4:

7,5 mg/kg de closantel numa formulação de ivermectina a 0,5% em glicerolformal com polietilenoglicol 200.

Exemplo de teste 5:

5 mg/kg de closantel numa formulação de ivermectina a 0,5% em glicerolformal, e contendo PVP.

Exemplo de teste 6:

5 mg/kg de closantel numa formulação de ivermectina a 0,5% em glicerolformal com propilenoglicol, e contendo PVP.

Exemplo de teste 7:

5 mg/kg de closantel numa formulação de ivermectina a 0,5% em glicerolformal com polietilenoglicol 200, e contendo PVP.

Os resultados de biodisponibilidade em relação ao closantel são apresentados na seguinte Tabela 1.

Tabela 1

| Exemplo | Sistema de solventes | Teor de ivermectina (% p/v) | Teor de closantel (% p/v) | Teor de PVP (% p/v) | Dose de closantel (mg/kg) | Nível máximo de closantel no plasma (ppm) |
|---------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---|
| 1 | GF | 0,5 | 6,25 | - | 2,5 | 14,8 |
| 2 | PEG/GF | 0,5 | 6,25 | - | 2,5 | 19,3 |
| 3 | PEG/GF | 0,5 | 25 | - | 5 | 18,6 |
| 4 | PEG/GF | 0,5 | 18,75 | - | 7,5 | 31,3 |
| 5 | GF | 0,5 | 12,5 | 18 | 5 | 52,8 |
| 6 | PG/GF | 0,5 | 12,5 | 18 | 5 | 48,3 |
| 7 | PEG/GF | 0,5 | 12,5 | 18 | 5 | 57,8 |

GF = Glicerolformal

PEG = Polietilenoglicol

PG = Propilenoglicol

Em formulações utilizando dois solventes, o primeiro solvente referido é adicionado a 40%, sendo o segundo adicionado para perfazer o volume requerido.

Aplicação industrial

Tendo em conta as anteriores vantagens e propriedades das composições aqui descritas, o invento será aplicado com utilidade no campo da medicina veterinária, em particular para combater endoparasitas e ectoparasitas que afligem tipicamente animais de criação, tais como bovinos, equinos, ovinos e caprinos.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Composição anti-parasitária que contém uma quantidade eficaz de um composto de salicilanilida anti-parasitário juntamente com uma quantidade suficiente de uma espécie polimérica seleccionada a partir do grupo que consiste em polivinilpirrolidonas (PVP), e copolímeros em blocos de polioxipropileno/polioxietileno, numa quantidade na gama de 1% a 35% que seja eficaz para proporcionar níveis do referido composto no plasma sanguíneo superiores a cerca de 20 ppm ao longo do período de tratamento, e uma quantidade eficaz de pelo menos um outro composto anti-parasitário seleccionado do grupo que consiste em avermectinas e milbemicinas, num solvente fisiologicamente aceitável.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a salicilanilida é closantel.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o outro composto anti-parasitário é ivermectina, presente numa quantidade na gama de 0,1 a 10% (p/v).

4. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o closantel está presente numa quantidade de 1 a 30% (p/v).

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o solvente é seleccionado do grupo que consiste em propilenoglicol (PG), polietileno-glicóis (PEG), glicerolformal, e água, individualmente ou em combinação.

6. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que a espécie polimérica é uma polivinilpirrolidona presente numa quantidade de pelo menos 11%.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, apresentada para administração parentérica.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, que comprehende 0,5% (p/v) de ivermectina, 12,5% (p/v) de closantel (sal de Na), e 18% (p/v) de PVP (K12), num sistema

de solventes seleccionado a partir de respectivamente (i) GF; (ii) uma mistura de PG/GF (40% p/v de PG); (iii) uma mistura de PEG/GF (40% p/v de PEG 200).

Lisboa,