

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 892 078**

51 Int. Cl.:

A01N 43/80 (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01)
A01P 7/04 (2006.01)
A01P 7/02 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2017** **PCT/US2017/019239**
87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017** **WO17147352**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2017** **E 17709300 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021** **EP 3419424**

54 Título: **Formulaciones inyectables de acción prolongada que comprenden compuestos de isoxazolina antiparasitarios y uso de las mismas**

30 Prioridad:

24.02.2016 US 201662299333 P
25.08.2016 US 201662379348 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.02.2022

73 Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US

72 Inventor/es:

LE HIR DE FALLOIS, LOIC, PATRICK;
MENG, CHARLES, Q.;
CADY, SUSAN, MANCINI;
CHEIFETZ, PETER y
GALESKA, IZABELA

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 892 078 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones inyectables de acción prolongada que comprenden compuestos de isoxazolina antiparasitarios y uso de las mismas

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención proporciona compuestos plaguicidas y antiparasitarios de isoxazolina y composiciones inyectables de larga duración que comprenden como mínimo un agente activo de isoxazolina, un polietilenglicol líquido (PEG) y, opcionalmente, un co-disolvente. La invención contempla también el uso de estos compuestos y composiciones contra plagas y parásitos (incluyendo ectoparásitos (por ejemplo, pulgas o garrapatas) y/o endoparásitos) y los procedimientos para controlar plagas y prevenir o tratar infecciones e infestaciones parasitarias en animales.

REFERENCIA CRUZADA DE SOLICITUDES RELACIONADAS

[0002] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la Solicitud Provisional de EE. UU. Números 62/299.333, presentada el 24 de febrero de 2016 y 62/379.348, presentada el 25 de agosto de 2016.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Los animales, tales como, mamíferos y pájaros a menudo son propensos a infestaciones/infecciones parasitarias. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como, pulgas, garrapatas y moscas parasitarias y endoparásitos, tales como, nematodos y otros gusanos.

Los animales domésticos, tales como, gatos y perros, a menudo se infestan con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., tal como, *Ctenocephalides felis* y similares),
- garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma* spp. y similares),
- ácaros (por ejemplo, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp. y similares),
- piojos (por ejemplo, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp. y similares),
- mosquitos (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. y similares); y
- moscas (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. y similares).

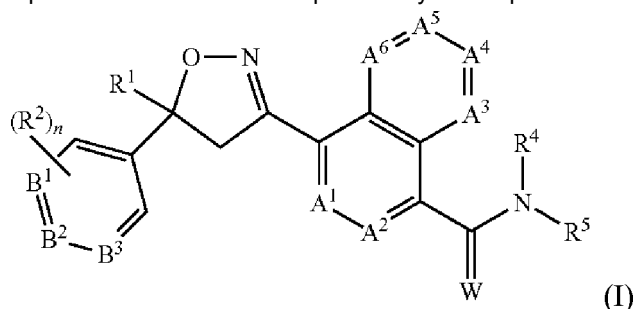
[0004] Las pulgas son un problema particular, debido a que no solamente afectan negativamente a la salud del animal o el humano, pero provocan, también, mucho estrés psicológico. Además, las moscas, también, pueden transmitir agentes patógenos a animales y humanos, tales como, tenia (*Dipylidium caninum*).

[0005] De manera similar, las garrapatas, también, son dañinas para la salud física y psicológica del animal o el humano. Sin embargo, el problema más serio asociado con garrapatas es que las garrapatas son los vectores de agentes patógenos tanto en humanos como en animales. Las graves enfermedades que pueden transmitirse con garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* spp.) y rickettsiosis (por ejemplo, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas liberan, también, toxinas, que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el huésped.

[0006] Asimismo, los animales de ganadería también son propensos a infestaciones parasitarias. Por ejemplo, el ganado y otros bovinos son afectados por un gran número de parásitos. Un parásito predominante entre el ganado en algunas regiones es la garrapata de género *Rhipicephalus*, especialmente aquellas de las especies *microplus* (garrapata de ganado), *decoloratus* y *anulatus*. Las garrapatas, tales como *Rhipicephalus microplus* (anteriormente *Boophilus microplus*) son particularmente difíciles de controlar debido a que ponen huevos en la pastura, donde pastan los animales de ganadería. Esta especie de garrapatas se considera una garrapata de un solo huésped y pasa las etapas de inmadurez y adulta sobre un animal antes de que la hembra se hinche y caiga del huésped para poner huevos en el ambiente. El ciclo vital de la garrapata es de aproximadamente tres a cuatro semanas. Además de ganado, *Rhipicephalus microplus* puede infestar búfalos, caballos, monos, cabras, ovejas, venado, cerdos y perros. Una carga mayor de garrapatas en animales puede disminuir la producción y dañar la piel, así como también transmitir enfermedades, tales como, babesiosis («fiebre de ganado») y anaplasmosis.

[0007] Los animales y los humanos también sufren de infecciones por endoparásitos que incluyen, por ejemplo, helmintiasis la que es causada por gusanos parasitarios clasificados como cestodos (tenia), nematodos (ascáride) y trematodos (platelminto o trematodos). Estos parásitos afectan negativamente la nutrición del animal y causan severas pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, así como también afectan animales domésticos y aves domésticas. Otros parásitos que se encuentran en el tracto gastrointestinal de animales y humanos incluyen aquellos de los tipos *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre y otros tejidos u órganos, tales como, gusanos filaria y las fases extraintestinales de *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

[0008] Recientemente, isoxazol y compuestos que contienen isoxazolina han demostrado ser eficaces contra parásitos que dañan a los animales. Por ejemplo, US 7.964.204 (a DuPont) divulga los compuestos de isoxazolina según la fórmula (I) a continuación, los que son activos contra ectoparásitos y/o endoparásitos.



[0009] Adicionalmente, las solicitudes de patentes publicadas números US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1 y WO 2007/075459 A2 y Patentes de EE. UU. Números 7.951.828 y 7.662.972 describen otros diferentes compuestos parasitocidas de isoxazolina. Otras solicitudes de patentes publicadas que describen otros diferentes compuestos parasitocidas de isoxazolina y composiciones que comprenden lo mismo incluyen WO 2007/079162 A1, WO 2008/154528 A1, WO 2009/002809 A2, WO 2011/149749 A1, WO 2014/039475 A1, US 8,466,115, WO 2012/120399, WO 2014/039484, WO 2014/189837, (Zoetis), WO 2012 120135 A1 (Novartis), WO 2016/164487, WO 2016/138339, JP 2016-145160, WO 2011/157733, WO 2011/075591, WO 2015/066277, WO 2010/070068, WO 2011/104089, WO 2012/120399, WO 2009/024541, WO 2011/149749, WO 2015/048371, WO 2012/017359, WO 2011/157748, WO 2012/107533, WO 2013/078070, WO 2008/154528, EP 2172448 y JP 2007-016017. WO 2012/089623 describe composiciones tópicas localizadas de isoxazolina que comprenden glicofuroil. WO 2013/039948 A1 contempla las composiciones veterinarias tópicas que comprenden como mínimo un agente activo de isoxazolina y WO 2013/119442 A1 contempla las composiciones veterinarias orales, tales como, un producto masticable blando que comprende como mínimo un agente activo de isoxazolina. Kilp et al. (2014), "Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration", Parasites Vectors, 7, 85 contempla las composiciones veterinarias orales e intravenosas que comprenden un agente activo de isoxazolina.

[0010] Además de formas de administración tópicas y orales, a veces es posible formular principios activos como composiciones de acción prolongada, dependiendo de, por ejemplo, las propiedades fisicoquímicas del agente activo individual; estas propiedades incluyen, por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, etc. Por ejemplo, US 6.733.767 y US 8.362.086 contemplan composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden una sustancia bioactiva, tal como, por ejemplo, una avermectina o una milbemicina y un polímero biológicamente aceptable.

[0011] A pesar de los principios activos de isoxazolina altamente activa y composiciones que comprenden principios activos de isoxazolina solos o en combinación con otros principios activos descritos en los documentos mencionados anteriormente, existe una necesidad de compuestos de isoxazolina y composiciones veterinarias más eficaces y procedimientos con eficacia, biodisponibilidad y espectro de cobertura mejorados para proteger los animales contra endoparásitos y/o ectoparásitos. Más específicamente, existe una necesidad de desarrollar una composición de acción prolongada que comprende un compuesto de isoxazolina, que tiene buena biodisponibilidad y muestra irritación reducida en el sitio de inyección, mientras aun sigue eficaz contra parásitos (por ejemplo, pulgas y garrapatas) durante un periodo largo de tiempo (por ejemplo, desde tres (3) hasta seis (6) meses).

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0012] En un primer aspecto, la presente invención contempla nuevas e ingeniosas composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento o la prevención de infecciones o infestaciones por parásitos en un animal que comprenden una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), un PEG líquido, opcionalmente, un co-disolvente que es un disolvente polar miscible con agua, opcionalmente un antioxidante, y, opcionalmente, un aditivo o excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, en los que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

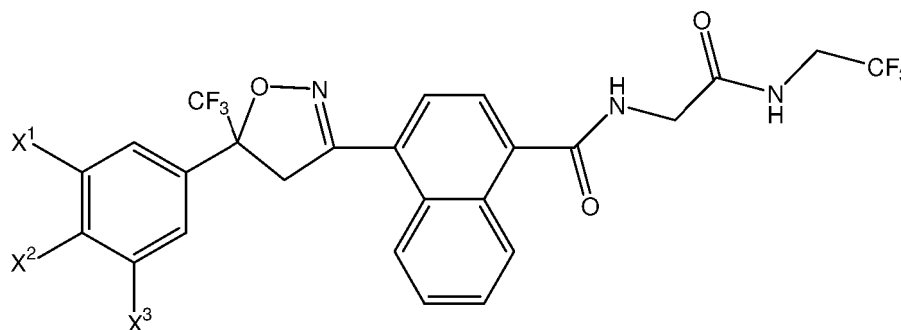
[0013] Según el primer aspecto de la presente invención, se ha descubierto que las composiciones ingeniosas de acción prolongada muestran generalmente biodisponibilidad y duración de eficacia deseados, mientras causan mínima irritación en el sitio de inyección. Las composiciones proporcionan también perfiles deseados de seguridad con respecto a los receptores de sangre caliente y pájaros, animales. Adicionalmente, se ha descubierto que una administración única de tales composiciones proporciona de manera general actividad potente contra uno o más parásitos (por ejemplo, ectoparásitos), mientras que también tiende a proporcionar rápida aparición de actividad, larga duración de actividad y/o perfiles deseados de seguridad.

[0014] La invención abarca los usos o los usos veterinarios de los compuestos de isoxazolina y los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en

o sobre los animales (tanto salvajes como domesticados), que incluyen animales de ganadería y animales de compañía, tales como, gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado con el objetivo de liberar estos huéspedes de parásitos que se encuentran de manera común por tales animales.

[0015] La invención proporciona también las composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina conjuntamente con como mínimo un PEG líquido y, opcionalmente, un co-disolvente, que es un disolvente polar miscible en agua, un aditivo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en los animales. Sorprendentemente, se ha descubierto que las composiciones ingeniosas que contienen isoxazolina descritas en el presente documento muestran una eficacia de espectro superior más amplio contra los parásitos dañinos (por ejemplo, ectoparásitos, tales como pulgas y garrapatas) más rápidamente, y durante un largo periodo de tiempo en comparación con otras composiciones inyectables que contienen principios activos de isoxazolina conocidas en la técnica mientras muestran irritación mínima en el sitio de inyección.

[0016] La invención contempla composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente halógeno, alquilo C_1 - C_3 o haloalquilo C_1 - C_3 . Las composiciones de acción prolongada que comprenden un compuesto de fórmula (Ic), en el que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 han mostrado tener una eficacia de duración prolongada y excelente contra *Rhipicephalus microplus* con un inicio rápido y un periodo de tiempo muy largo.

[0017] En otras realizaciones, las composiciones inyectables de acción prolongada pueden comprender además uno o más principios activos adicionales que son sistémicamente activos. Los principios activos de acción sistémica pueden incluir, pero no se limitan a, principios activos de isoxazolina de una estructura diferente, un agente activo de neonicotinoide de acción sistémica, un agente activo de 1-N-arilpirazol de acción sistémica, lactonas macrocíclicas, tales como, compuestos de avermectina y milbemicina, un depsipéptido cíclico, tal como, emodepsida o PF1022A o análogos de los mismos, benzimidazoles, imidazotiazoles, un agente activo de tetrahidropirimidina, un agente activo de organofosfato, levamisol, un agente activo de parahercuamida y/o un agente activo de marcfortina, praziquantel, closantel, clorsulón, morantel, pirantel, un agente activo de spinosina o spinosoide, un agente activo de amino acetonitrilo, un agente activo de ariloazol-2-il cianoetil, un regulador de crecimiento de insectos de acción sistémica. En una realización, las composiciones inyectables de acción prolongada comprenden como mínimo un agente activo de lactona macrocíclica, que incluye, pero no se limita a, avermectinas o milbemicinas. En algunas realizaciones, el agente activo de avermectina o milbemicina es epinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima o moxidectina.

[0018] En otras realizaciones, las composiciones y los procedimientos comprenden como mínimo uno de tiabendazol, oxbendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, un agente activo de amino acetonitrilo o un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino.

0019] Estas y otras realizaciones se divulgan o son evidentes a partir de y se abarcan por, la siguiente Descripción Detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

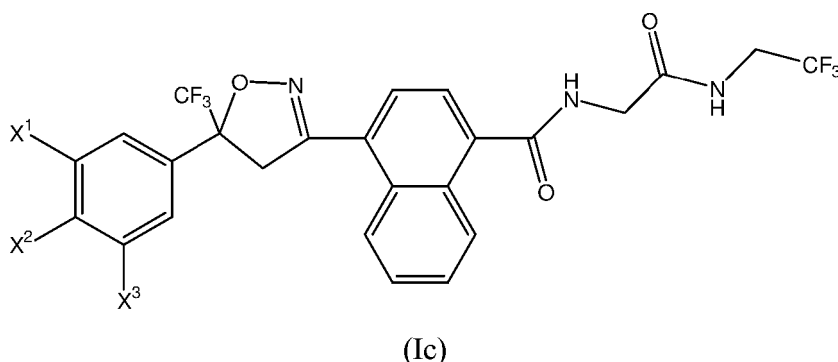
Composiciones Inyectables de Acción Prolongada

[0020] En un primer aspecto, la presente invención contempla nuevas e ingeniosas composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento o la prevención de infecciones o infestaciones por parásitos en un animal que comprenden una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), un PEG líquido, opcionalmente, un co-disolvente que es un disolvente polar miscible con agua, opcionalmente, un antioxidante, y, opcionalmente, un aditivo y/o excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, en los que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable, como se define en el presente documento.

[0021] En otra realización, la presente invención contempla composiciones inyectables de acción prolongada, como se define anteriormente, para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales.

[0022] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

X¹, X² y X³ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃.

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0023] En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic), en la que X¹, X² y X³ son cada uno independientemente halógeno.

[0024] En otra realización de la invención, las composiciones inyectables de acción prolongada comprenden un compuesto de fórmula (Ic), en la que X¹ y X³ son cada uno independientemente halógeno y X² es haloalquilo C₁-C₃.

[0025] En otra realización de la invención, las composiciones inyectables de acción prolongada comprenden un compuesto de fórmula (Ic), en la que X¹ y X² son cada uno independientemente halógeno y X³ es haloalquilo C₁-C₃.

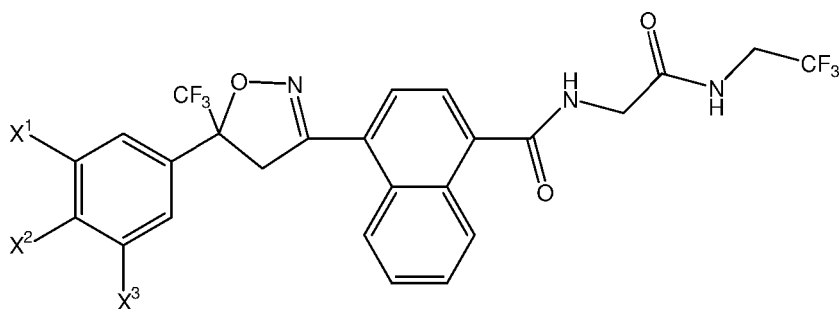
[0026] En otra realización, la invención proporciona una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de fórmula (Ic), en la que X¹ y X² son independientemente halógeno y X³ es CF₃.

[0027] En otra realización adicional, la invención proporciona una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃.

[0028] En otra realización, la invención proporciona una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de fórmula (Ic), en la que X¹ y X³ son cloro y X² es fluoro.

[0029] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

X^1 y X^3 son cada uno independientemente halógeno o haloalquilo C_1-C_3 ; y X^2 es halógeno;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0030] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X^1 y X^2 son cada uno cloro o fluoro independientemente; y

X^3 es cloro o CF_3 ;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0031] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

X^1 y X^2 son cada uno cloro o fluoro independientemente; y

X^3 es cloro o CF_3 ;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1-C_6 , un éter de glicol (por ejemplo, que incluye, pero no se limita a, éter monoetílico de dietilenglicol, butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0032] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para

el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X¹ y X³ son cada uno cloro; y
X² es fluoro;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0033] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X¹ es cloro;
X² es fluoro, y
X³ es CF₃.

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0034] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

X¹ es cloro;
X² es fluoro; y
X³ es CF₃;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C₁-C₆, un éter de glicol (por ejemplo, que incluye, pero no se limita a, éter monoetílico de dietilenglicol, butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o glicerol formal o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0035] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde

X¹ es cloro;
X² es fluoro, y
X³ es CF₃;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un alcohol C₁-C₆;

- d) opcionalmente, un antioxidante; y
- e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

5 **[0036]** En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

- a) una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 donde

X¹ es cloro;
X² es fluoro, y
X³ es CF₃;

- b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
- d) opcionalmente, un antioxidante; y
- e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

25 **[0037]** En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

- a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 donde

X¹ y X³ son cloro; y
X² es fluoro;

- b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;
- d) opcionalmente, un antioxidante; y
- e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

40 **[0038]** En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

- a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

45 en la que

X¹ y X³ son cloro; y
X² es fluoro;

- b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C₁-C₆, un éter de glicol (por ejemplo, que incluye, pero no se limita a, éter monoetílico de dietilenglicol, butildiglicol, dipropilenglicol n-butyl éter, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o glicerol formal, o una combinación de los mismos;
- d) opcionalmente, un antioxidante; y
- e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

65 **[0039]** En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

- a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 , X^2 y X^3 son cada uno cloro;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0040] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en la que

X^1 , X^2 y X^3 son cada uno cloro;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1 - C_6 , un éter de glicol (por ejemplo, que incluye, pero no se limita a, éter monoetílico de dietilenglicol, butildiglicol, dipropilenglicol n-butyl éter, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o glicerol formal o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0041] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 , X^2 y X^3 son cada uno cloro;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1 - C_6 ;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0042] En otra realización, la presente invención contempla una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad antiparasitaria eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic), como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 , X^2 y X^3 son cada uno cloro o fluoro independientemente;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0043] Los compuestos de fórmula (Ic) pueden existir como estereoisómeros, y cada estereoisómero individual presente se incluye en las fórmulas estructurales descritas en el presente documento. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y isómeros superponibles. Para evitar dudas, cuando un compuesto de isoxazolina (por ejemplo, cualquiera de los principios activos de isoxazolina como se describen en el presente documento) incluye dos o más estereoisómeros (por ejemplo, un (S)- y (R)-enantiómero), la fórmula representada en el presente documento que no incluye explícitamente configuraciones estereoquímicas comprende cada uno de los estereoisómeros posibles. Un experto en la técnica entenderá que un estereoisómero de un compuesto activo de isoxazolina puede ser más activo y/o puede mostrar propiedades beneficiosas relativas al otro enantiómero. Adicionalmente, el experto en la técnica sabe como separar, enriquecer y/o preparar de manera selectiva un estereoisómero de los compuestos de isoxazolina descritos en el presente documento. Los compuestos de isoxazolina descritos en el presente documento contienen un átomo de carbono cuaternario quiral en el anillo de isoxazolina de cinco miembros (se muestra con el asterisco en las estructuras a continuación); por lo tanto, los compuestos

contendrán como mínimo dos estereoisómeros posibles. Las representaciones moleculares descritas en el presente documento siguen las convenciones estándares para la representación estereoquímica.

[0043] Los compuestos de fórmula (Ic) pueden existir como estereoisómeros, y cada estereoisómero individual presente se incluye en las fórmulas estructurales descritas en el presente documento. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y isómeros superponibles. Para evitar dudas, cuando un compuesto de isoxazolina (por ejemplo, cualquiera de los principios activos de isoxazolina como se describen en el presente documento) incluye dos o más estereoisómeros (por ejemplo, un (S)- y (R)-enantiómero), la fórmula representada en el presente documento que no incluye explícitamente configuraciones estereoquímicas comprende cada uno de los estereoisómeros posibles. Un experto en la técnica entenderá que un estereoisómero de un compuesto activo de isoxazolina puede ser más activo y/o puede mostrar propiedades beneficiosas relativas al otro enantiómero. Adicionalmente, el experto en la técnica sabe como separar, enriquecer y/o preparar de manera selectiva un estereoisómero de los compuestos de isoxazolina descritos en el presente documento. Los compuestos de isoxazolina descritos en el presente documento contienen un átomo de carbono cuaternario quiral en el anillo de isoxazolina de cinco miembros (se muestra con el asterisco (*)) en las estructuras a continuación; por lo tanto, los compuestos contendrán como mínimo dos estereoisómeros posibles. Las representaciones moleculares descritas en el presente documento siguen las convenciones estándares para la representación estereoquímica. Para indicar la configuración estereo, los enlaces que salen del plano del dibujo hacia el espectador están indicados con las cuñas rellenas en la que el extremo amplio del enlace se une con el átomo que sale del plano del dibujo hacia el espectador. Los enlaces que van hacia la parte inferior del plano del dibujo y se alejan del espectador están indicados con las cuñas con líneas discontinuas en la que el extremo estrecho de la cuña se une con el átomo más lejos del espectador. Las líneas con el ancho constante indican los enlaces con una dirección opuesta o neutral relativa a los enlaces mostrados con las cuñas rellenas o discontinuas; las líneas con el ancho constante representan también los enlaces en moléculas o partes de moléculas en las que no se pretende especificar ninguna configuración estereo particular.

[0044] En una realización de la invención, el enantiómero biológicamente activo de fórmula (Ic) se cree que tenga la configuración (S) en el carbono quiral del anillo de isoxazolina. En determinadas realizaciones, un compuesto de isoxazolina de la invención o las composiciones que comprenden el compuesto están enriquecidos en un enantiómero que muestra actividad significativa in vitro e in vivo (el eutómero) con un perfil favorable de toxicidad en comparación con un compuesto o una composición enriquecidos con el otro enantiómero correspondiente que muestra actividad menos significativa in vitro e in vivo (el distómero).

[0045] Si está enriquecido enantioméricamente, un enantiómero está presente en cantidades mas grandes que el otro, y se puede definir el alcance del enriquecimiento utilizando una expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como $(2x-1) \cdot 100\%$, donde x es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla (por ejemplo, un ee del 20 % corresponde a una proporción 60:40 de enantiómeros). En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden compuestos que tienen como mínimo un exceso enantiomérico del 50%. En otras realizaciones, las composiciones de la invención comprenden compuestos que tienen como mínimo un exceso enantiomérico del 75%, como mínimo un exceso enantiomérico del 90%, o como mínimo un exceso enantiomérico del 94% del isómero más activo. Cabe destacar las realizaciones puras enantioméricamente del isómero más activo (el eutómero).

[0046] Los compuestos de esta invención pueden existir también como uno o más isómeros conformacionales debido a la rotación restringida del enlace amida unido con el anillo de arilo o heteroarilo (por ejemplo, la amida unida con el grupo de naftilo en fórmula (Ic)). Esta invención comprende mezclas de isómeros conformacionales. Adicionalmente, esta invención incluye compuestos que están enriquecidos en un conformero en relación con otros.

[0047] Se apreciará que los compuestos de fórmula (Ic) tendrán como mínimo dos enantiómeros posibles como el resultado del átomo de carbono cuaternario en el anillo de isoxazolina. Adicionalmente, determinados compuestos pueden incluir otros centros quirales en uno o más sustituyentes.

[0048] Esta invención comprende mezclas racémicas, por ejemplo, cantidades iguales de los enantiómeros de fórmula (Ic). La invención incluye también compuestos de fórmula (Ic) que están enriquecidos en un enantiómero en comparación con la mezcla racémica. También se incluyen los enantiómeros esencialmente puros de los compuestos de fórmula (Ic).

[0049] Por consiguiente, en una realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo una isoxazolina de fórmula (Ic), que está enriquecido sustancialmente en un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término «enriquecido sustancialmente» significa que el compuesto está enriquecido en un peso: la proporción de peso de como mínimo aproximadamente 1,5 o más alta a favor del enantiómero deseado. En otra realización, las composiciones de acción prolongada de la invención comprenden como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic) que están enriquecidos en un enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo 2:1, como mínimo 5:1 o como mínimo 10:1. En otra realización, las composiciones comprenden como mínimo un compuesto de fórmula (Ic), que está enriquecido en un enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo 15:1 o como mínimo 20:1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, los compuestos de isoxazolina

de fórmula (Ic) presentes en las composiciones de la invención son enantiómeros esencialmente puros.

[0050] En otra realización de la invención, las composiciones comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso es como mínimo aproximadamente 1,5:1 o 2:1. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 5:1 o más. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo 10:1, 20:1 o más. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que es esencialmente el (S)-enantiómero puro.

[0051] En una realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido sustancialmente en un enantiómero. En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido sustancialmente en el (S)-enantiómero. En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido sustancialmente en el (R)-enantiómero.

[0052] En otra realización de la invención, las composiciones comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso es como mínimo aproximadamente 1,5:1 o 2:1 o más. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 5:1 o más. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 10:1, 20:1 o más. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que es esencialmente el (S)-enantiómero puro.

[0053] En otra realización de la invención, las composiciones comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (R)-enantiómero en una proporción de peso:peso es como mínimo aproximadamente 2:1 o más. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (R)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 5:1 o más. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que está enriquecido en el (R)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 10:1, 20:1 o más. En otra realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) que es esencialmente el (R)-enantiómero puro.

[0054] En una realización, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de cualquier fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tanto como una mezcla racémica o enriquecida en un enantiómero como se describe anteriormente. En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de cualquier fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización adicional, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30% (p/v), desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% (p/v) o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de cualquier fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10% (p/v) o desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 5% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de cualquier fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0055] En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 40% (p/v) o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, las composiciones pueden comprender desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 40% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización adicional, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40% (p/v), desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 35% (p/v) o desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0056] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 0,5 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, tal como, por ejemplo, los compuestos de isoxazolina proporcionados en las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula Ic descrito anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, desde aproximadamente 1 hasta 40% (p/v) de co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables.

en la que el polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0057] En otra realización la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 0,5 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, tal como, por ejemplo, los compuestos de isoxazolina proporcionados en las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula Ic descrito anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0058] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 5 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, tal como, por ejemplo, los compuestos de isoxazolina proporcionados en las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula Ic descrito anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;

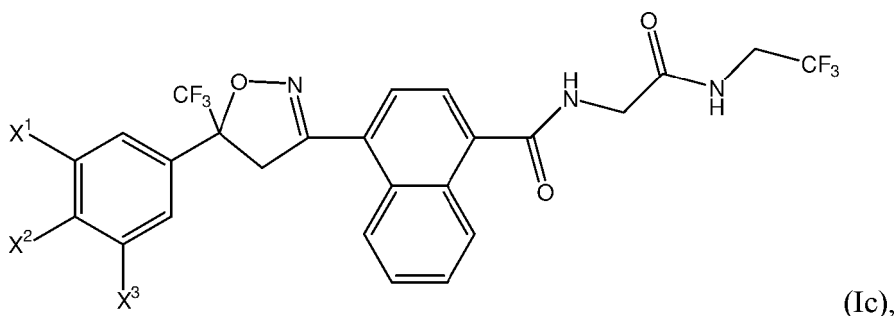
d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

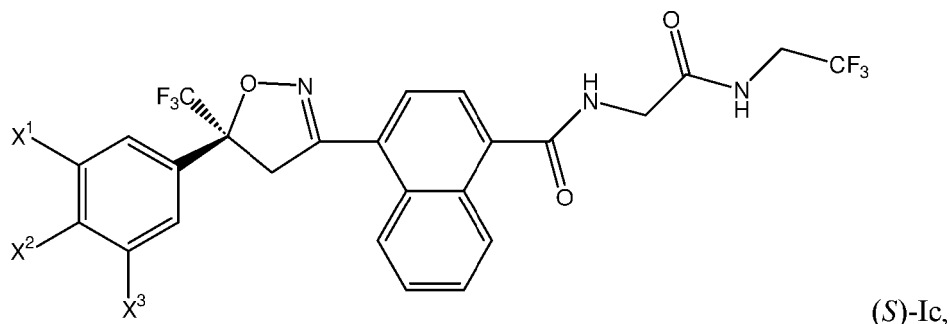
en la que el polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0059] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

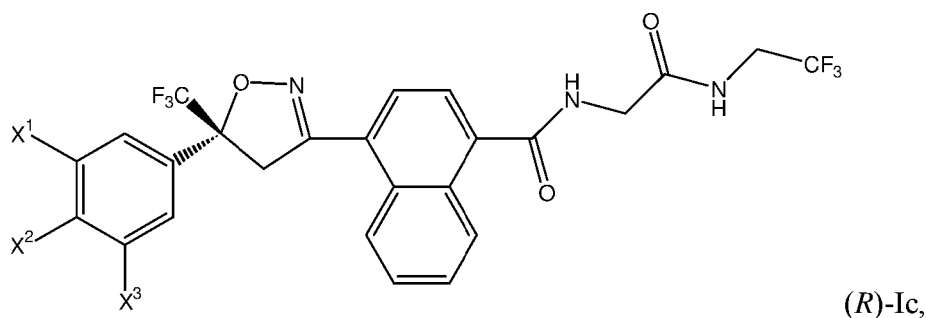
a) aproximadamente 0,5 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), tal como, un compuesto de la fórmula:



en la que X¹, X² y X³ son cloro, fluoro o CF₃ independientemente;



en la que X¹, X² y X³ son cloro, fluoro o CF₃ independientemente;



en la que X¹, X² y X³ son cloro, fluoro o CF₃ independientemente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C₁-C₆, un éter de glicol (por ejemplo, que incluye, pero no se limita a, éter monoetílico de dietilenglicol, butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o glicerol formal o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0060] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 0,5 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹, X² y X³ son cloro, fluoro o CF₃ independientemente; (S)-Ic, en la que X¹, X² y X³ son cloro, fluoro o CF₃ independientemente; (R)-Ic en la que X¹, X² y X³ son cloro, fluoro o CF₃ independientemente como se muestra anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C₁-C₆, un éter de glicol (por ejemplo, que incluye, pero no se limita, éter monoetílico de dietilenglicol, butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o glicerol formal o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0061] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 1 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (R)-Ic en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente como se muestra anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1 - C_6 , un éter de glicol (por ejemplo, que incluye, pero no se limita, éter monoetilico de dietilenglicol, butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, éter monoetilico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol,

éter monoetilico de propilenglicol y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o glicerol formal o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0062] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 1 hasta 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (R)-Ic en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1 - C_6 , un éter de glicol (por ejemplo, que incluye, pero no se limita a, éter monoetilico de dietilenglicol, butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, éter monoetilico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetilico de propilenglicol y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o glicerol formal o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0063] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 0,5 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1 - C_6 ;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0064] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que

comprenden:

a) aproximadamente 0,5 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente como se muestra anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1-C_6 ;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0065] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 1 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente como se muestra anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1-C_6 ;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0066] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 1 hasta 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es un alcohol C_1-C_6 ;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0067] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 0,5 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 ; o (S)-Ic, en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 , como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0068] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 0,5 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 ; o (S)-Ic, en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 , como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
 - c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
 - d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
 - e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0069] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 1 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃; o (S)-Ic, en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃, como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
 - c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
 - d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
 - e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0070] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 1 hasta 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃; o (S)-Ic, en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃, como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
 - c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
 - d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
 - e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0071] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 0,5 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃; o (S)-Ic, en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃, como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
 - c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 20% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
 - d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
 - e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0072] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 0,5 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃; o (S)-Ic, en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃, como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 20% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
- d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables; en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0073] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 1 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃; o (S)-Ic, en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃, como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 20% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
- d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
- e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables; en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0074] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 1 hasta 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃; o (S)-Ic, en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃, como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, aproximadamente 1% hasta 20% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
- d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
- e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables; en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0075] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 0,5 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃; o (S)-Ic, en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃, como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, aproximadamente 2% hasta 15% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
- d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
- e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables; en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0076] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 0,5 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃; o (S)-Ic, en la que X¹ es cloro, X² es fluoro y X³ es CF₃, como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, aproximadamente 2% hasta 15% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
- d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
- e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables; en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que

representa el resto hasta 100% de la composición.

[0077] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 1 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 ; o (S)-Ic, en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 , como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
 - c) opcionalmente, aproximadamente 2% hasta 15% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
 - d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
 - e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0078] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 1 hasta 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (Ic), en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 ; o (S)-Ic, en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 , como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
 - c) opcionalmente, aproximadamente 2% hasta 15% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
 - d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
 - e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0079] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 0,5 hasta 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (S)-Ic, en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 , como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
 - c) opcionalmente, aproximadamente 2% hasta 15% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
 - d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
 - e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0080] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 5 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (S)-Ic, en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 , como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
 - c) opcionalmente, aproximadamente 2% hasta 15% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;
 - d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
 - e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0081] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 5 hasta 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (S)-Ic, en la que X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3 , como se muestra anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% hasta 10% (p/v) de un co-disolvente, en la que el co-disolvente es etanol, isopropanol o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0082] En determinadas realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 0,5 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos de isoxazolina contemplado en las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula Ic descrito anteriormente), tal como, un compuesto de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (R)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente, como se muestra anteriormente;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 55 hasta 40% (p/v) de un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol e isopropanol;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0083] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 1 hasta 30% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos de isoxazolina contemplado en las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de cualquier fórmula Ic), tal como, un compuesto de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (R)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente, como se muestra anteriormente;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 55 hasta 40% (p/v) de un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol e isopropanol;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0084] En otras realizaciones adicionales la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

a) aproximadamente 1 hasta 20% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos de isoxazolina contemplado en las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula Ic), tal como, un compuesto de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (R)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente, como se muestra anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 55 hasta 40% (p/v) de un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol e isopropanol;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0085] En otras realizaciones la presente invención contempla las composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprenden:

- a) aproximadamente 5 hasta 20% (p/v) o aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15% (p/v) de un agente activo de isoxazolina, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos de isoxazolina contemplado en las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula Ic), tal como, un compuesto de la fórmula (Ic), en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (S)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente; (R)-Ic, en la que X^1 , X^2 y X^3 son cloro, fluoro o CF_3 independientemente, como se muestra anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, aproximadamente 55 hasta 40% (p/v) de un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol e isopropanol;
- d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y
- e) opcionalmente, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo, excipiente o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptables;
- en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

[0086] Otra realización de la presente invención es una composición para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que consisten esencialmente en:

- a) una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto activo de isoxazolina, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos de isoxazolina proporcionado en las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula Ic), y, opcionalmente, como mínimo un agente activo adicionalmente como identificado en esta aplicación;
- b) un PEG líquido;
- c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible con agua;
- d) opcionalmente, un antioxidante; y
- e) opcionalmente, como mínimo un aditivo, excipiente o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

- [0087]** En esta divulgación y en las reivindicaciones, los términos, tales como, "comprende," "que comprende," "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado "incluye," "que incluye" y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" es no concluyente, que permite la presencia de más de aquello que se enumera con tal de que las características básicas o nuevas de aquello que se enumera no se cambien por la presencia de más de aquello que se enumera, pero excluye realizaciones de técnicas anteriores. El término «consiste en» excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en las reivindicaciones.

Definiciones

- [0088]** Los términos utilizados en el presente documento tendrán su significado habitual en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Las fracciones orgánicas mencionadas en las definiciones de los variables de fórmula (Ic) son - como el término halógeno - términos colectivos para las listas individuales de los miembros de grupo individual. El prefijo Cn-Cm indica en cada caso el posible número de átomos de carbono en el grupo.

- [0089]** El término "animal" se utiliza en el presente documento para incluir todos mamíferos, pájaros y pescado y también incluye todos los animales vertebrados. Los animales incluyen, pero no se limitan a, gatos, perros, ganado, pollos, vacas, venado, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También se incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo etapas embrionarias y fetales. En algunas realizaciones, el animal será un animal no humano.

- [0090]** El término "esencialmente puro" se utiliza en el presente documento para indicar que un compuesto o un enantiómero es como mínimo aproximadamente 90% puro, como mínimo aproximadamente 95%, como mínimo aproximadamente 98% puro o más.

- [0091]** El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados t, lineales, primarios, secundarios o terciarios, que incluyen aquellos que tienen 1 hasta 20 átomos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluirán grupos alquilo C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 o C_1 - C_4 . Los ejemplos de alquilo C_1 - C_{10} incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. C_1 - C_4 -alquilo significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

- [0092]** Los grupos de alquilo cíclico o "cicloalquilo" incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados únicos o múltiples. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo incluyen grupos de alquilo cíclico C_4 - C_7 o C_3 - C_4 . Los ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

[0093] Los grupos alquilo descritos en el presente documento pueden ser no sustituidos o sustituidos con una o más fracciones seleccionadas del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquil- o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanil, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfino, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfórico, fosfato, fosfonato o cualquier otro grupo funcional viable que no inhibe la actividad biológica de los compuesto de la invención, no protegidos o protegidos según sea necesario, según se conozca por los expertos en la técnica, por ejemplo, según se enseña en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999.

[0094] Los términos incluyen el término "alquilo", tal como, "alquilcicloalquilo," "cicloalquilalquilo," "alquilamino," o "dialquilamino" se entenderán para comprender un grupo alquilo como se define anteriormente unido a otro grupo funcional, en el que el grupo se une con el compuesto a través del último grupo enumerado, como se entiende por un experto en la técnica.

[0095] El término "alquenilo" se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen como mínimo un enlace doble de carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo pueden incluir grupos alquenilo C_2-C_{20} . En otras realizaciones, alquenilo incluye grupos alquenilo C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_4 . En una realización de alquenilo, el número de enlaces dobles es 1-3, en otra realización de alquenilo, el número de enlaces dobles es uno o dos. Otros rangos de enlaces dobles de carbono-carbono y números de carbono se contemplan también dependiendo de la localización de la fracción de alquenilo en la molécula. Los grupos " C_2-C_{10} -alquenilo" pueden incluir más de un enlace doble en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo 1-etil-1-propenilo 1-etil-2-propenilo 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

[0096] El término "alquinilo" se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen como mínimo un enlace triple de carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de enlaces triples es 1-3; en otra realización de alquinilo, el número de enlaces triples es uno o dos. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen desde grupos alquinilo C_2-C_{20} . En otras realizaciones, grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_4 . Otros rangos de enlaces triples de carbono-carbono y números de carbono se contemplan también dependiendo de la localización de la fracción de alquinilo en la molécula. Por ejemplo, el término " C_2-C_{10} -alquinilo" como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo de hidrocarburo no saturado de cadena lineal o ramificada que tiene 2 hasta 10 átomos de carbono y contiene como mínimo un enlace triple, tal como, etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

[0097] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que se sustituye por uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, C_1-C_4 -haloalquilo incluye, pero no se limita a, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

[0098] El término "haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, como se define en el presente documento, que se sustituye por uno o más átomos de halógeno.

[0099] El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, como se define en el presente documento, que se sustituye por uno o más átomos de halógeno.

[0100] "Alcoxi" se refiere a alquil-O-, en la que alquilo es como se define anteriormente. De manera similar, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "haloalcoxi", "haloalqueniloxi", "haloalquiniloxi", "cicloalcoxi", "cicloalqueniloxi",

"halocicloalcoxi", y "halocicloalqueniloxi" se refiere a los grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O-, y halocicloalquenil-O-, respectivamente, en la que alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo y halocicloalquenilo son como se definen anteriormente. Los ejemplos de C₁-C₆-alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O- (CH₃)₃CO-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y similares.

[0101] El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-, en la que alquilo es como se define anteriormente. De manera similar, los términos «haloalquiltio», «cicloalquiltio» y similares se refieren a haloalquil-S- y cicloalquil-S- donde haloalquilo y cicloalquilo son como se define anteriormente.

[0102] El término "alquilsulfinilo" se refiere a alquil-S(O)-, en la que alquilo es como se define anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilsulfinilo" se refiere a haloalquil-S(O)- donde haloalquilo es como se define anteriormente.

[0103] El término "alquilsulfinilo" se refiere a alquil-S(O)₂-, en la que alquilo es como se define anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilsulfinilo" se refiere a haloalquil-S(O)₂- donde haloalquilo es como se define anteriormente.

[0104] El término alquilamino y dialquilamino se refiere a alquil-NH- y (alquil)₂N donde alquilo es como se define anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilamino" se refiere a haloalquil-NH- donde haloalquilo es como se define anteriormente.

[0105] Los términos "alquilcarbonilo", "alcoxicarbonilo", «alquilaminocarbonilo» y "dialquilaminocarbonilo" se refieren a alquil-C(O)-, alcoxi-C(O)-, alquilamino-C(O)- y dialquilamino-C(O)- donde alquilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino son como se definen anteriormente. De manera similar, los términos "haloalquilcarbonilo", "haloalcoxicarbonilo", "haloalquilaminocarbonilo" y "dihaloalquilaminocarbonilo" se refiere a los grupos haloalquil-C(O)-, haloalcoxi-C(O)-, haloalquilamino-C(O)- y dihaloalquilamino-C(O)- donde haloalquilo, haloalcoxi, haloalquilamino y dihaloalquilamino son como se definen anteriormente.

[0106] "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de desde 6 a 14 átomos de carbono que tienen un anillo único o anillos condensados múltiples. En algunas realizaciones, los grupos ariilo incluyen grupos ariilo C₆-C₁₀. Los grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos ariilo pueden ser no sustituidos o sustituidos por una o más fracciones seleccionadas de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo, haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino o trialquilsililo.

[0107] Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo ariilo que se une con el compuesto original a través de un puente de alquilenol diradical, (-CH₂-)_n, en el que n es 1-12 y en el que "ariilo" es como se define anteriormente.

[0108] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de desde 1 hasta 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente. Tales grupos de heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o anillos condensados múltiples siempre y cuando el punto de acoplamiento es a través de un átomo de anillo de heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo y benzotiofenilo. Los anillos de heteroarilo pueden ser no sustituidos o sustituidos por una o más fracciones como se describe anteriormente para ariilo.

[0109] "Heterocíclico," "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a grupos cíclicos completamente saturados o no saturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros o monocíclicos de 4 a 7 miembros; bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferiblemente, de 1 a 4 o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. El grupo heterocíclico se puede acoplar a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillo y puede ser no sustituido o sustituido con una o más fracciones como se describe para los grupos ariilo anteriormente.

[0110] Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo,

oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, 1,3- dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo y similares.

[0111] Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinucidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, fuopiridinilo (tales como, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como, 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

[0112] Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[0113] Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La denominación de «halo» (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una única sustitución a una sustitución perhalo (por ejemplo, como se ilustra con metilo, tal como, clorometilo ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), diclorometilo ($-\text{CHCl}_2$), triclorometilo ($-\text{CCl}_3$)).

[0114] Por el término "enriquecido" se entiende cuando la proporción peso: peso es de como mínimo aproximadamente 1,05 o mayor a favor del enantiómero que muestra actividad significativa in vitro e in vivo (el eutómero).

Estereoisómeros y formas polimórficas

[0115] Como se indica anteriormente, expertos en la técnica apreciarán que determinados compuestos dentro de las composiciones de la invención puedan existir e aislarse como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, que incluidos en un átomo de sulfuro, pueden presentarse como enantiómeros únicos o diastereómeros o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, se conoce bien en la técnica que los compuestos de sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros únicos o mezclas racémicas. Adicionalmente, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, que da como resultado a un número teórico de isómeros ópticamente activos. Cuando los compuestos dentro de las composiciones de la invención incluyen centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta segundos isómeros ópticos. La presente invención abarca las composiciones que comprenden los enantiómeros o diastereómeros específicos de cada compuesto, así como también las mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros diferentes de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles descritas en el presente documento. Adicionalmente, la invención abarca las composiciones que comprenden uno o más isómeros conformacionales (por ejemplo, rotámeros), así como también mezclas de isómeros conformacionales. Los isómeros conformacionales de los compuestos de isoxazolina pueden producirse por una restricción de rotación del enlace amida unido con el anillo de arilo o heteroarilo (por ejemplo, la amida unida con el grupo de naftilo en fórmula (Ic)). Las formas ópticamente activas se pueden preparar utilizando, por ejemplo, resolución de las formas racémicas mediante técnicas de cristalización selectiva, mediante síntesis de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral o mediante resolución enzimática.

[0116] Adicionalmente, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los que una determinada cantidad estequiométrica de agua o un disolvente se asocia con la molécula en la forma cristalina. Las composiciones de la invención pueden incluir hidratos y solvatos de los principios activos. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir hasta 15% (p/p), hasta 20% (p/p), o hasta 30% (p/p) de una forma sólida particular.

Sales

[0117] También se contemplan dentro del alcance de la invención sales de ácido o base, cuando proceda, de los compuestos de la invención proporcionados en el presente documento.

[0118] El término "sal ácida" contempla las sales de los compuestos con todas las sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como, ácidos hidrohálidos, tales como, ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos, alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. En una realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos alifáticos $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos $\text{C}_6\text{-C}_{12}$. Los ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α -hidroxiaácidos, tales como, ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido

tartárico, ácido fumárico y ácido maleico. Un ejemplo de ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéuticamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicohéptónico y ácido lactobiónico.

[0119] El término "sal de base" contempla las sales de los compuestos con todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o metales alcalinotérreos. Las sales formadas con tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, que incluyen, pero no se limitan a, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales formadas con bases orgánicas incluyen las sales comunes de hidrocarburo y de amina heterocíclica, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio (NH₄⁺), sales de alquil- y dialquilamonio, y sales de aminas cíclicas, tales como las sales de morfina y piperidina.

[0120] En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de como mínimo una isoxazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con como mínimo otro agente activo. En una realización, las composiciones inyectables de acción prolongada comprenden una cantidad eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con como mínimo otro agente activo que es sistémicamente activo.

[0121] Los ingredientes activos veterinarios/farmacéuticos adicionales pueden utilizarse con las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, los principios activos adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir ambos agentes ectoparasitoides y/o endoparasitoides.

[0122] Los agentes veterinarios farmacéuticos que se pueden incluir en las composiciones de la invención se conocen bien en la técnica (véanse, por ejemplo, Plumb's Veterinary Drug Handbook, 5ª Edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª Edición, (Enero de 2005)) e incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, sodio de acetazolamida, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, allopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, sulfato de hidrógeno de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de amfotericina B, basado en lípidos de amfotericina B, ampicilina, amprolio, antiácidos (oral), antivenin, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurofinina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbitúricos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budesónida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, salmón calcitonina, calcitriol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanilo sodio, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, clorsulón, cefoperazona sódica, cefotaxima de sodio, cefotetano disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetil, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftriaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloramfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato de dipotasio, clorsulón, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferroxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpantenol, dextrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenaco sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), difloxacin, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato de hierro, filgrastim, finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furozolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (OXYGLOBIN®), heparina, hetalmidón, hialuronato de sodio, hidralazina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, imipenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humana), yoduro (sodio/potasio),

- ippecac (sirope), ipodato de sodio, hierro dextrano, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolaco trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína, lincomicina, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacino, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de nandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas de narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiaco de sodio, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetrón, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacino, oxacilina sódica, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorфона, oxitetraciclina, oxicodona, pamidronato disódico, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, paroxetina, penicilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de propionibacterium acnes, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrófilo de psilio, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirlimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampin, s-adenosilmetionina (SAMe), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina /l-deprenilo, sertralina, sevelámero, sevoflurano, cardo silimarina/leche, bicarbonato de sodio, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espectinomina, espirolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclopiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprima, sulfametoxazol/trimetoprima, sulfadimetoxina, sulfadimetoxina/orimetoprima, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida sódica, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tiotropina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina/zolazepam, tilmocina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocinida, tolazolina, ácido tolfenámico, topiramato, tramadol, acetónido de triamcinolona, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxino con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilacina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de zinc/sulfato de zinc, zonisamida y las mezclas de los mismos.
- [0123]** En una realización de la invención, los compuestos de arilpirazol, tales como, fenilpirazoles, conocidos en la técnica pueden combinarse con los compuestos de isoxazolina en las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención. Los ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de EE. UU. Números 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131.
- [0124]** En otra realización de la invención, se pueden añadir una o más lactonas o lactamas macrocíclicas, que actúan como un agente acaricida, antihelmíntico y/o insecticida, a las composiciones de la invención.
- [0125]** Las lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, avermectinas, tales como, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y ML-1.694.554, y milbemicinas, tales como, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima, moxidectina y nemadectina. También, se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Los ejemplos de combinaciones de compuestos de arilpirazol con lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de EE. UU. Números 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131).
- [0126]** Los compuestos de lactona macrocíclica se conocen en la técnica y se pueden obtener fácilmente comercialmente o utilizando técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace una mención de literatura técnica y comercial ampliamente disponible. Se puede hacer una mención para avermectinas, ivermectina y abamectina, por ejemplo, del trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, de M.H Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina, se puede consultar "Veterinary Parasitology", volumen 49, Número.1, Julio de 1993, 5-15. Para milbemicinas, se puede hacer una mención, *entre otros*, de Davies H.G. et al, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente de EE. UU. Número 4.134.973 y EP 0 677 054.
- [0127]** Las lactonas macrocíclicas son o productos naturales o son derivados de los mismos. Las estructuras de las avermectinas y las milbemicinas se relacionan estrechamente, por ejemplo, compartiendo un anillo complejo de lactona macrocíclica con 16 miembros. Las avermectinas de producto natural se dan a conocer en la Patente de EE. UU. Número 4.310.519 y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se dan a conocer en la Patente de EE. UU. Número 4.199.569. Se hace, también, una mención de las Patentes de EE. UU. Números 4.468.390, 5.824.653, EP 0 007 812 A1, la Especificación de la Patente de Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916, y la Patente de Nueva Zelanda Número 237 086, *entre otros*. Las milbemicinas de origen natural se describen en la Patente de EE. UU. Número

3.950.360, así como, también, en varias referencias citadas en "The Merck Index" 12ª edición, S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). Latidectina se describe en la "Denominación Común Internacional de Sustancias Farmacéuticas (DCI)", Información sobre Fármacos de la OMS, volumen 17, número 4, páginas 263-286, (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. Números 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y EP 0 667 054.

[0128] En otra realización de la invención, la invención comprende una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de isoxazolina en combinación con compuestos de acción sistémica de una clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores de crecimiento de insectos (IGRs). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por el profesional y representan una amplia gama de clases químicas diferentes. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o el crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores de crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. Números 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010, así como también, las Patentes de EE. UU. Números 6.096.329 y 6.685.954.

[0129] En una realización el IGR es un compuesto que imita la hormona juvenil. Los ejemplos de los imitadores de hormona juvenil incluyen azadiractina, diofenolano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridazina-3(2H)-ona.

[0130] En una realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de como mínimo una isoxazolina de fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con metopreno o piriproxifeno.

[0131] En otra realización, el compuesto de IGR es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, fluazurón, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenurón, tebufenozida, teflubenzuron, triflumuron, novaluron, 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroeto)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

[0132] En otra realización adicional de la invención, se pueden añadir también los insecticidas y los acaricidas adulticidas a las composiciones de acción prolongada de la presente invención. Estos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y las mezclas de los mismos) y piretroides, y carbamatos que incluyen, pero no se limitan a, benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, metiocarb, metolcarb, promacilo, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox. En una realización, las composiciones pueden incluir permetrina en combinación con un agente activo de isoxazolina.

[0133] En algunas realizaciones, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir uno o más agentes antihelmínticos que incluyen, pero no se limitan a, principios activos en las clases de compuestos de benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas y organofosfatos. En algunas realizaciones, se pueden incluir los benzimidazoles que incluyen, pero no se limitan a, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo o,o-dimetilo en las composiciones.

[0134] En otras realizaciones, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir compuestos de imidazotiazol que incluyen, pero no se limitan a, tetramisol, levamisol y butamisol. En otras realizaciones adicionales, las composiciones de acción prolongada de la presente invención pueden incluir principios activos de tetrahidropirimidina que incluyen, pero no se limitan a, pirantel, oxantel y morantel. Los principios activos adecuados de organofosfatos incluyen, pero no se limitan a, cumafós, triclorfon, haloxón, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfós, monocrotofós, TEPP, y tetraclorvinfos.

[0135] En otras realizaciones, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir los compuestos antinematodales de fenotiazina y piperazina como el compuesto neutro o en diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como, disofenol, arsenicales, tales como, arsenamida, etanolaminas, tales como, befenio, closilato de tenio, y metiluridina; colorantes de cianina que incluyen cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos que incluyen bitoscanato, suramina sódica, ftalofina y diferentes productos naturales que incluyen, pero no se limitan a, higromicina B, α -santonina y ácido kaínico.

[0136] En otras realizaciones, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir agentes antitremátodos. Los agentes antitremátodos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los miracilos, tales como, miracilo D y mirasan; praziquantel, clonazepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diferentes compuestos de bisfenol conocidos en la técnica que incluyen hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolan; diferentes compuestos de salicilanilida que incluyen tribromsalano, oxiclozanida, diloxanida, rafoxanida, brotlanida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolina y emetina.

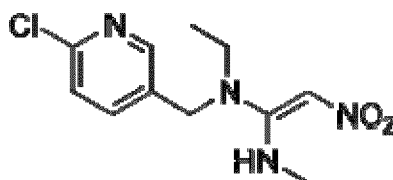
[0137] Se pueden utilizar de manera ventajosa los compuestos anticéstopos en las composiciones de acción prolongada de la presente invención que incluyen, pero no se limitan a, arecolina en distintas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

[0138] En otras realizaciones adicionales, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir otros principios activos que son eficaces contra los parásitos artrópodos. Los principios activos incluyen, pero no se limitan a, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifós, crotoxisfós, citioato, diazinón, diclorentión, dimetoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, iodofenós, malation, naled, fosadona, fosmet, foxim, propetamfos, ronnel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzuron, difenilamina, disulfiram, tiocianato acetato de isobornilo, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, deet, ftalato de dimetilo y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindole-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridinedicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

[0139] Un agente antiparasitario, que se puede combinar con los compuestos de isoxazolina en las composiciones de acción prolongada de la presente invención para formar una composición puede ser un péptido o una proteína activo biológicamente, que incluye, pero no se limita a, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina que lleva a la parálisis y la muerte de parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsida (véanse, Willson et al., Parasitology, Enero de 2003, 126(Pt 1):79-86). En otra realización, el depsipéptido es PF1022A o un derivado del mismo.

[0140] En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden comprender un agente activo de la clase neonicotinoide de pesticidas. Los neonicotinoides unen e inhiben receptores específicos de acetilcolina de tipo nicotínico. En una realización, el agente insecticida neonicotinoide que se puede combinar con un compuesto de isoxazolina para formar una composición inyectable de acción prolongada de la invención es imidacloprid. Imidacloprid es un agente activo neonicotinoide bien conocido y es el ingrediente activo principal en los productos parasiticidas tópicos Advantage®, Advantage® II, K9 Advantix® y K9 Advantix® II comercializados por Bayer Animal Health y la composición oral masticable blanda Advantus™ de Piedmont Animal Health. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. Número 4.742.060 o en EP 0 892 060.

[0141] En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden comprender nitenpiram, otro agente activo de la clase neonicotinoide de pesticidas. Nitenpiram tiene la siguiente estructura química y es el ingrediente activo en el producto oral CAPSTAR™ Comprimidos comercializado por Novartis Animal Health.



[0142] Nitenpiram es activo contra moscas adultas cuando se administra cada día como un comprimido oral. Nitenpiram funciona interfiriendo con la transmisión nerviosa normal y lleva a la muerte del insecto. Nitenpiram tiene un inicio muy rápido de acción contra las pulgas. Por ejemplo, CAPSTAR™ Comprimidos empieza a actuar contra las pulgas a partir de 30 minutos después de la administración y es indicado para el uso con una frecuencia de una vez al día. Sin embargo, se conoce que nitenpiram solamente es eficaz cuando se administra por la vía oral como un parasiticida sistémico, como con CAPSTAR™ Comprimidos.

[0143] En determinadas realizaciones, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de acción prolongada de la presente invención es una semicarbazona, tal como, metaflumizona.

[0144] En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir de manera ventajosa una combinación de compuestos de isoxazolina conocidos en la técnica. Estos principios activos se describen en WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375.

[0145] En otra realización de la invención, se pueden añadir ácido nodulisporico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas) a las composiciones de acción prolongada de la presente invención. Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. Números 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.99.786. En la técnica las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulisporico, incluyendo todos los

estereoisómeros, tales como, aquellos descritos en las patentes mencionadas anteriormente.

[0146] En otra realización, se pueden añadir los compuestos antihelmínticos de la clase de amino acetonitrilo (AAD) de los compuestos, tales como, monepantel (ZOLVIX), y similares, a los compuestos de acción prolongada de la presente invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en WO 2004/024704 y la Patente de EE. UU. Número 7.084.280; Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181.

[0147] Las composiciones de la invención pueden incluir también los compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino, tales como, aquellos descritos en la Patente de EE. UU. Número 8.088.801 de Soll et al., y los derivados de tioamida de estos compuestos, como se describen en la Patente de EE. UU. Número 7.964.621.

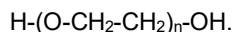
[0148] Las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención se pueden combinar también con los compuestos de paraherquamida y derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véase, Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de paraherquamida es una clase de compuestos conocida que incluye un núcleo de indol espirodioxepino con actividad contra ciertos parásitos (véanse, *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, y *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Adicionalmente, la familia de compuestos de marcfortina estructuralmente relacionada, tal como, marcfortinas A-C, se conocen bien y pueden combinarse con las composiciones de la invención (véanse, *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Se pueden encontrar otras referencias a los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, la Patente de EE. UU. 5.703.078 y la Patente de EE. UU. 5.750.695.

[0149] Generalmente, el agente activo adicional se incluye en las composiciones de acción prolongada de la presente invención en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Más típicamente, el agente activo adicional se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 200 mg o aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg.

[0150] En otras realizaciones de la invención, se puede incluir el agente activo adicional en la composición para administrar una dosis de aproximadamente 5 µg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg por peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso de animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg hasta aproximadamente 200 µg/kg o aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg.

[0151] Se ha descubierto inesperadamente que las composiciones de acción prolongada de la presente invención que incluyen como mínimo un agente activo de isoxazolina, como mínimo un PEG líquido y, opcionalmente, un co-disolvente son estables y eficaces contra un amplio espectro de ectoparásitos y posiblemente también endoparásitos, si se incluye otro activo durante un largo periodo de tiempo; por ejemplo, un periodo desde tres (3) hasta seis (6) meses mientras se muestran propiedades favorables con respecto al sitio de inyección.

[0152] Los PEGs como se contemplan en el presente documento son aquellos polietilenglicoles que son líquidos a temperatura ambiente (20 - 30 °C). Los polietilenglicoles tienen la siguiente fórmula estructural:



Los ejemplos no limitativos para n en la fórmula mencionada anteriormente son aquellos compuestos en los que n es desde 1 hasta aproximadamente 10000 (por ejemplo, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 25). Los PEGs líquidos incluyen combinaciones de diferentes polietilenglicoles. Los ejemplos no limitativos de PEGs líquidos incluyen PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y PEG 1000 o combinaciones de los mismos.

[0153] Los polímeros farmacéuticamente aceptables además de los PEGs se excluyen de manera específica de las composiciones ingeniosas de acción prolongada. Los ejemplos de polímeros farmacéuticamente aceptables que se excluyen de manera específica de las composiciones ingeniosas de acción prolongada incluyen polilactidas, poliglicólidos, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, poliquetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleratos, oxalatos de polialquileño, succinatos de polialquileño, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), poli(metil vinil éter), poli(anhídrido maleico), quitina, quitosano y copolímeros, terpolímeros o combinaciones o mezclas en los mismos que incluyen copolímeros de polilactidas, policaprolactonas, poliglicólidos (por ejemplo, poli(lactida-co-glicólido)).

[0154] Los co-disolventes utilizados en las composiciones inyectables de acción prolongada pueden ser un co-

disolvente simple o una mezcla de co-disolventes. Se puede utilizar los co-disolventes en las combinaciones de la invención para mejorar la solubilidad del agente activo de isoxazolina y/o para disminuir la viscosidad de las composiciones. En una realización, los co-disolventes utilizados en las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención incluyen disolventes polares que son miscibles en agua. Los ejemplos no limitativos de estos co-disolventes incluyen etanol, isopropanol, éteres de glicol (por ejemplo, que incluyen, pero no se limitan a, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME, Transcutol®), butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol y similares), propilenglicol, glicerina, carbonatos (por ejemplo, carbonato de propileno o carbonato de etileno), 2-pirrolidona, 2-pirrolidonas sustituidas que incluyen N-metilpirrolidona, 1-etilpirrolidona, 1-octilpirrolidona, 1-dodecilpirrolidona, 1-isopropilpirrolidona, 1-(sec- o *trans*-n-butil)pirrolidona, 1-hexilpirrolidona, 1-vinil-2-pirrolidona, 1-ciclohexilpirrolidona, 1-(2-hidroxiethyl)-pirrolidona, 1-(3-hidroxiethyl)pirrolidona, 1-(2-metoxiethyl)-pirrolidona, 1-(3-metoxipropil)pirrolidona y 1-bencilpirrolidona; dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), glicerol formal o una mezcla de como mínimo dos de estos disolventes.

[0155] En una realización, las composiciones de acción prolongada de la invención comprenden un disolvente prótico polar que incluye, pero no se limita a, un alcohol, tal como, un alcohol C₁-C₆ que incluye, pero no se limita a, etanol, isopropanol. En otra realización, el disolvente prótico polar es un glicol, tal como, glicerol o propilenglicol o un éter de glicol, tal como, éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol) u otros éteres de glicol utilizados comúnmente, tal como, aquellos descritos anteriormente.

[0156] En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un disolvente aprótico polar que incluye, pero no se limita a, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o carbonato de propileno.

[0157] En una realización, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 70% (p/v) de un co-disolvente. En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 60% (p/v) o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50% (p/v) de co-disolvente. En otra realización adicional, las composiciones pueden comprender desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 40% (p/v), desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50% (p/v) o desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 40% (p/v) o desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 35% (p/v) de un co-disolvente. En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20% (p/v), desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 15% (p/v) o desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 10% (p/v) del co-disolvente.

[0158] Las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención pueden incluir aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los aditivos o los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes estabilizantes de pH (por ejemplo, tampones) y otros excipientes no activos. En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 20% (p/v) de un aditivo farmacéuticamente aceptable, excipiente o mezclas de los mismos. En otras realizaciones, las composiciones pueden comprender desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5% (p/v), desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 10% (p/v) o desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5% (p/v) de un aditivo farmacéuticamente aceptable, excipiente o mezclas de los mismos. En otras realizaciones, las composiciones pueden comprender desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15% (p/v) o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10% (p/v) de un aditivo farmacéuticamente aceptable, excipiente o mezclas de los mismos. En otra realización adicional, las composiciones pueden comprender desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 10% de un aditivo farmacéuticamente aceptable, excipiente o mezclas de los mismos.

[0159] Los tensioactivos pueden estar presentes en las composiciones inventivas en concentraciones desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 10% (p/p), desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 10% (p/p) o desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 10% (p/p). Más típicamente, los tensioactivos pueden estar presentes en concentraciones de aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5% (p/p), o de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% (p/p). Los ejemplos de tensioactivos que pueden utilizarse en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, monooleato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, ésteres de sorbitán que incluyen monooleato de sorbitán (Span® 20), alcohol polivinílico, polisorbato incluyendo polisorbato 20 y polisorbato 80, succinato de *D*- α -tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS), lauril sulfato de sodio, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxámeros, tales como, LUTROL® F87 y similares), derivados de aceite de resino de polietilenglicol (Cremophor® EL), aceite de resino hidrogenado de polioxil 40 (Cremophor® RH 40), aceite de resino hidrogenado de polioxil 60 (Cremophor® RH60); monolaurato de propilenglicol (LAUROGLYCOL®); ésteres de glicérido incluyendo caprilato/caprato de glicerol (CAPMUL® MCM), glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE®), glicéridos caprílicos/cápricos PEG 300 (Softigen® 767), glicéridos caprílicos/cápricos PEG 400 (Labrasol®), glicéridos oleicos PEG 300 (Labrafil® M-1944CS), glicéridos linoleicos PEG 300 (Labrafil® M-2125CS); estearatos de polietilenglicol y hidroxiestearatos de polietilenglicol que incluyen estearato de polioxil 8 (monoestearato PEG 400), estearato de polioxil 40 (monoestearato PEG 1750, y similares). Los estearatos de polietilenglicol (sinónimos incluyen estearatos de macrogol, estearatos de polioxietileno, estearatos etoxilados;

Número CAS 9004-99-3, 9005-08-7) y las mezclas de ésteres mono- y diestearato de polímeros polioxi-etilenados mezclados. Hidroxiestearato de polietilenglicol es una mezcla de mono- y diésteres de ácido hidroxiesteárico con polietilenglicoles. Un hidroxiestearato de polietilenglicol que se puede utilizar en las composiciones es 12-hidroxiestearato de polietilenglicol. En otra realización, las composiciones ingeniosas pueden incluir el tensioactivo de 12-hidroxiestearato de polietilenglicol 15 (Kolliphor® HS 15 de BASF), una mezcla de mono- y diésteres de ácido 12-hidroxiesteárico con 15 moles de óxido de etileno. De nuevo, estos compuestos, así como también sus cantidades se conocen bien en la técnica. En otra realización de la invención, las composiciones ingeniosas pueden incluir aceite de resino de polioxil 35 (Kolliphor® EL) como un tensioactivo. En otras realizaciones, las composiciones ingeniosas pueden incluir aceite de resino hidrogenado de polioxil 40 (Kolliphor® RH 40) o aceite de resino hidrogenado de polioxil 60 como tensioactivos. Las composiciones de la invención pueden incluir también una combinación de tensioactivos.

[0160] Las composiciones ingeniosas pueden contener otros ingredientes inertes, tales como, antioxidantes, conservantes o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de las composiciones. Los antioxidantes, tales como, vitamina E, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), BHA y ácido cítrico, monotioglicerol, tertbutilhidroquinona (TBHQ) y similares, pueden añadirse a la presente composición. Generalmente los antioxidantes se incluyen en las composiciones de la invención en cantidades de aproximadamente 0,015 hasta aproximadamente 3% o desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 2% (p/v), basándose en el peso total de la composición (p/p). En otra realización, las composiciones contienen desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de un antioxidante o de una mezcla de antioxidantes.

[0161] Los conservantes, tales como, los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se utilizan de forma adecuada en la composición en cantidades que oscilan entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2,0%, siendo especialmente preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0%. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol fenilético, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y similares. Los intervalos preferidos de estos compuestos incluyen desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5%.

[0162] También se contemplan los compuestos que estabilizan el pH de la composición. De nuevo, tales compuestos se conocen bien por un experto en la técnica, así como también, como utilizar estos compuestos. Los sistemas tampón incluyen, por ejemplo, sistemas seleccionados del grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/maleato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio.

[0163] Las formas de administración pueden contener desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 5 g de un agente activo o una combinación de principios activos. Más típicamente, la cantidad de principio(s) activo(s) en las composiciones de la invención será desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 3 g. En otra realización, la cantidad de principio(s) activo(s) en las composiciones será desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 3 g. En otra realización, la cantidad de principio(s) activo(s) presente(s) en las composiciones será desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 2 g, desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 1,5 g o desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 1 g. En otras realizaciones, la cantidad de principio(s) activo(s) en las composiciones será desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 200 mg o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg. En otra realización adicional, la cantidad de principio(s) activo(s) presente(s) en las composiciones será desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 2 g, desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 1 g o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 500 mg. En otra realización adicional, la cantidad de principio(s) activo(s) presente(s) será desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 2 g, desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1 g o desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 500 mg.

[0164] En otra realización adicional, la cantidad de principio(s) activo(s) presente(s) en las composiciones de la invención es desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg de un agente activo, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg o desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg. En otras realizaciones adicionales, la cantidad del agente activo presente en las composiciones es desde aproximadamente 10 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg. En otras realizaciones, la cantidad del agente activo presente en las composiciones es desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 300 mg hasta aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 400 mg hasta aproximadamente 800 mg o desde aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 1000 mg.

[0165] Las composiciones de la invención se fabrican mezclando la cantidad apropiada de los principios activos, un PEG líquido, un co-disolvente (si está presente) y, opcionalmente, un antioxidante, aditivo y/o excipiente

farmacéuticamente aceptable para formar una composición de la invención. En algunas realizaciones las composiciones de la presente invención pueden obtenerse siguiendo el procedimiento de fabricación de estas formas descrito anteriormente en la descripción de producción de estas formas que se encuentra en la composición general del texto conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, Remington - The Science and Practice of Pharmacy (21ª Edición) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11ª Edición) (2005) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8ª Edición), editado por Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Procedimientos de Tratamiento

[0166] En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para prevenir o tratar una infestación/infección parasitaria en un animal, que comprende administrar al animal una composición inyectable de acción prolongada que comprende una cantidad eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina, un PEG líquido, opcionalmente, un co-disolvente y, opcionalmente, un antioxidante, aditivo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención tienen una eficacia de duración prolongada contra ectoparásitos (por ejemplo, pulgas y garrapatas) y en determinadas realizaciones pueden ser activas contra endoparásitos que dañan a los animales.

[0167] En una realización de la invención, se proporcionan los procedimientos para el tratamiento o la prevención de una infestación o una infección parasitaria en un animal de ganadería, que comprenden administrar una composición inyectable de acción prolongada que comprende una cantidad eficaz de como mínimo un agente activo de isoxazolina al animal. Los ectoparásitos contra los cuales los procedimientos y las composiciones de la invención son eficaces incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. En determinadas realizaciones en las que las composiciones ingeniosas incluyen uno o más principios activos que son activos contra parásitos internos, las composiciones y los procedimientos de la invención pueden también ser eficaces contra endoparásitos que incluyen, pero no se limitan a, cestodos, nematodos, anquilostomas y ascárides del tracto digestivo de animales y humanos.

[0168] En una realización alternativa de la invención, se proporcionan los procedimientos para el tratamiento o la prevención de una infestación o una infección parasitaria en un animal doméstico, que comprenden administrar una composición inyectable de acción prolongada que comprende una cantidad eficaz de como mínimo un agente activo de isoxazolina al animal. Los ectoparásitos contra los cuales los procedimientos y las composiciones de la invención son eficaces incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. En determinadas realizaciones en las que las composiciones ingeniosas incluyen uno o más principios activos que son activos contra parásitos internos, las composiciones y los procedimientos de la invención pueden también ser eficaces contra endoparásitos que incluyen, pero no se limitan a, cestodos, nematodos, anquilostomas y ascárides del tracto digestivo de animales y humanos.

[0169] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos, que incluyen aquellos del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenopotes*, *Trichodectes* y *Felicola*.

[0170] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, pulgas de gato y perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y los similares), garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. y los similares) y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y los similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp. y los similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp. y los similares) y moscas (*Haematobia* sp. incluyendo *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp. incluyendo *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., y los similares).

[0171] Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen, pero no se limitan al género de garrapatas *Boophilus*, especialmente aquellas de las especies *microplus* (garrapata de ganado), *decoloratus* y *annulatus*; miasis, tal como, *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (mosca verde); miasis ovina, tal como, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como picadura de moscardón en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Las moscas en sí, más específicamente aquellas, cuyos adultos constituyen el parásito, tal como, *Haematobia irritans* (mosca del cuerno) y *Stomoxys calcitrans* (mosca de los establos); piojos, tales como, *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros, tales como, *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. El listado mencionado anteriormente no es exhaustivo y se conocen bien otros ectoparásitos en la técnica, que son dañinos para animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas de díptera migratoria.

[0172] En algunas realizaciones de la invención, se puede utilizar la composición para el tratamiento contra endoparásitos, tales como, aquellos helmintos seleccionados del grupo, que consiste en *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* y *Trichostrongylus*, entre otros

[0173] En una realización, la invención proporciona los procedimientos para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre los animales (tanto salvajes como domesticados), que incluyen animales de ganadería y animales de compañía, tales como, gatos, perros, caballos, pájaros que incluyen pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado con el objetivo de liberar estos huéspedes de parásitos que se encuentran de manera común en tales animales.

[0174] En una realización, la invención proporciona los procedimientos y las composiciones para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en los animales de ganadería (por ejemplo, ovejas y ganado) o animales de compañía que incluyen, pero no se limitan a, gatos y perros. Los procedimientos y las composiciones son particularmente eficaces para prevenir o tratar infestaciones parasitarias de ganado y ovejas con pulgas y garrapatas.

[0175] En otra realización, los procedimientos y las composiciones de la invención se utilizan para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en ganado u ovejas. Cuando se tratan los animales de ganadería, tales como, ganado u ovejas, los procedimientos y las composiciones son particularmente eficaces contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Haematobia irritans* (mosca del cuerno), *Stomoxys calcitrans* (mosca de los establos), y miasis ovina, tal como, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como picadura de moscardón en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica).

[0176] Los términos "tratando" o "tratar" o "tratamiento" pretenden significar la administración de una composición de acción prolongada de la presente invención a un animal que tiene una infestación por parásitos para erradicar el parásito o reducir el número de los parásitos que infestan al animal que se somete al tratamiento. Cabe señalar que se puede utilizar las composiciones de la invención para prevenir tal infestación por parásitos.

[0177] Los términos "prevenir", "prevención" y "profilaxis" pretenden significar la administración de las composiciones de acción prolongada de la presente invención al animal antes de que ocurra la infección o la infestación por parásitos para evitar que dicha infección o infestación ocurra. La administración de las composiciones de acción prolongada con intervalos regulares recomendados previene de manera eficaz nuevas infestaciones o infecciones por parásitos en animales eliminando los nuevos parásitos que atacan un animal antes de que puedan multiplicarse para crear una infestación o una infección.

[0178] Las composiciones de la invención se administran en cantidades parasiticidamente eficaces que son adecuadas para controlar al parásito en cuestión hasta el punto deseado, como se describe a continuación. En cada aspecto de la invención, los compuestos y las composiciones de la invención pueden aplicarse contra una plaga única o combinaciones de la misma.

[0179] Por "cantidad antiparasitaria eficaz" se concibe una cantidad suficiente de una composición de la invención para erradicar o reducir el número de parásitos que infestan al animal. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz del agente activo alcanza como mínimo 70% de eficacia contra el parásito objetivo. En otras realizaciones, una cantidad eficaz del agente activo alcanza como mínimo 80% o como mínimo 90% de eficacia contra las plagas objetivo. Preferiblemente, una cantidad eficaz del agente activo alcanzará como mínimo 95%, como mínimo 98% o 100% de eficacia contra los parásitos objetivo.

[0180] Generalmente, una dosis de aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria pero, por supuesto, puede haber casos en los que se indiquen rangos de dosificación más altos o más bajos y estos se encuentran dentro del alcance de esta invención. Está dentro de la habilidad rutinaria del médico determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específicos.

[0181] En algunas realizaciones para animales de compañía, la dosis del agente activo de isoxazolina administrado a partir de las composiciones tópicas de la invención es entre aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg per kg de peso corporal. Más típicamente la dosis del agente activo de isoxazolina administrada es desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 30 mg/kg o desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En otra realización adicional, la dosis del agente activo de isoxazolina será desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 mg/kg o desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg/kg o desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. En otra realización, la dosis será desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal. En otra realización, la dosis del agente activo de isoxazolina administrada es desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg/kg o desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 mg/kg o desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal.

[0182] En otras realizaciones, la dosis administrada puede ser inferior dependiendo del animal y la isoxazolina administrada. Por ejemplo, si la composición comprende el enantiómero el más activo de los compuestos de isoxazolina se puede administrar una dosis más baja. En algunas realizaciones, la dosis es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En otra realización, la dosis puede ser desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 mg/kg o desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10

mg/kg de peso corporal. En otra realización, se utilizará una dosis desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5 mg/kg o desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal. En otra realización, la dosis puede ser desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/kg. En otra realización, la dosis puede ser desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 mg/kg o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.

[0183] El volumen de la dosis de las composiciones inyectables de acción prolongada es típicamente inferior a aproximadamente 10 mL/50 kg de peso corporal del animal al que se está tratando. En otras realizaciones, el volumen de inyección es aproximadamente 7 mL/50 kg de peso corporal. En otras realizaciones adicionales, el volumen de inyección es inferior a aproximadamente 5 mL/50 kg, inferior a aproximadamente 3 mL/50 kg o inferior a aproximadamente 2 mL/50 kg de peso corporal. En otras realizaciones adicionales, el volumen de inyección es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2 mL/50 kg de peso corporal del animal. En otras realizaciones, el volumen de inyección es desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 1 mL/50 kg de peso corporal del animal.

[0184] En otras realizaciones para el tratamiento de animales de ganadería, tales como, ganado u ovejas, las dosis del agente activo de isoxazolina administrada pueden ser desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal. Más típicamente, las dosis administradas serán desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg/kg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg/kg o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En otra realización adicional, la dosis puede ser desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25 mg/kg, desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal o desde aproximadamente 20-30 mg/kg de peso corporal.

[0185] En una realización del procedimiento de uso en los animales de ganadería (por ejemplo, ganado u ovejas), las composiciones de acción prolongada de la presente invención que comprenden un compuesto de isoxazolina tienen eficacia contra los ectoparásitos que incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros y moscas parasitarias, de como mínimo aproximadamente 90,0% o mayor durante aproximadamente 3 meses o más. En otra realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proporcionan una eficacia contra ectoparásitos de como mínimo 95,0% o mayor durante 3 meses o más.

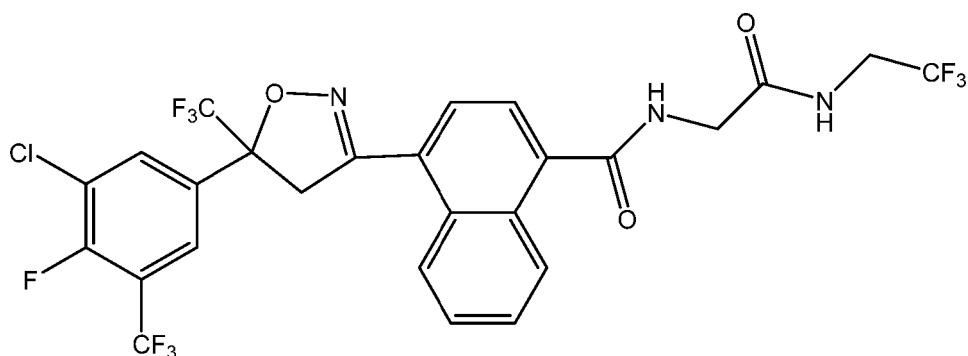
[0186] En otra realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proporcionan una eficacia contra ectoparásitos en los animales de ganadería (por ejemplo, ganado u ovejas) de como mínimo aproximadamente 80% durante dos meses o más. En otra realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proporcionan una eficacia contra ectoparásitos en los animales de ganadería (por ejemplo, ganado u ovejas) de aproximadamente 90% durante como mínimo aproximadamente 2 meses. En otra realización adicional, las composiciones proporcionan una eficacia de aproximadamente 95% durante aproximadamente 2 meses o más. En otra realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proporcionan una eficacia contra ectoparásitos en los animales de ganadería (por ejemplo, ganado u ovejas) de aproximadamente 90% durante aproximadamente 3 meses o más. En otra realización adicional, las composiciones proporcionan una eficacia de aproximadamente 95% durante aproximadamente 3 meses o más.

[0187] En otra realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proporcionan una eficacia de como mínimo aproximadamente 80% contra ectoparásitos durante aproximadamente 3 meses o más. En otra realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proporcionan una eficacia de como mínimo aproximadamente 90% contra ectoparásitos durante 3 meses o más. En otra realización adicional, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proporcionan una eficacia de como mínimo aproximadamente 95% contra ectoparásitos durante 3 meses o más. En otra realización adicional, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proporcionan una eficacia contra ectoparásitos en los animales de ganadería (por ejemplo, ganado u ovejas) de como mínimo 80% o como mínimo 90% durante aproximadamente 3 meses hasta aproximadamente 6 meses o más.

[0188] En otra realización, las composiciones de acción prolongada de la invención tienen una eficacia de como mínimo aproximadamente 90% contra ectoparásitos que incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros y moscas parasitarias durante aproximadamente 7 meses o más, aproximadamente 8 meses o más o aproximadamente 9 meses o más. En otras realizaciones, las composiciones de acción prolongada de la invención tienen una eficacia de como mínimo aproximadamente 90% contra ectoparásitos que incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros y moscas parasitarias durante aproximadamente 10 meses o más, aproximadamente 118 meses o más o incluso aproximadamente 12 meses o más.

[0189] En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal, que comprende una composición de acción prolongada de la invención y una jeringuilla.

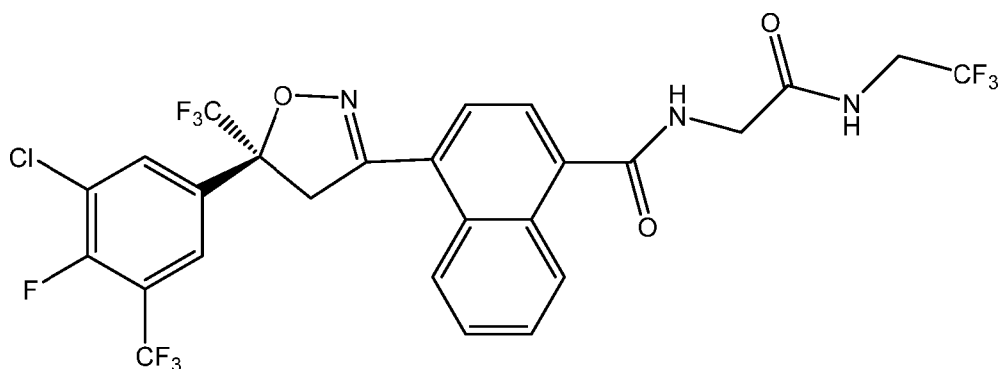
[0190] En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ie) mostrado a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ie)

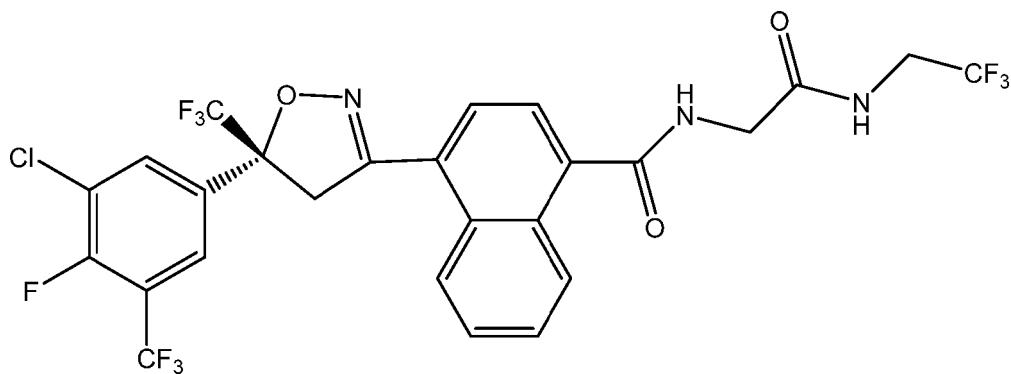
[0191] En una realización, los compuestos de fórmula (Ie) o las composiciones que comprenden los compuestos están enriquecidos en un enantiómero sobre el otro enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo 1,5:1. En otra realización, los compuestos de fórmula (Ie) y las composiciones que comprenden los compuestos están enriquecidos en un enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo 2:1, como mínimo 5:1, como mínimo 10:1 o como mínimo 20:1.

[0192] En el presente documento se da a conocer un compuesto de fórmula (S)-Ie, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mostrado a continuación:



(S)-Ie.

[0193] En el presente documento se da a conocer un compuesto de fórmula (R)-Ie, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mostrado a continuación:



compuesto de fórmula (S)-le. En el presente documento se dan a conocer las composiciones plaguicidas y parasiticidas que comprenden un compuesto de fórmula (R)-le.

[0195] En otro aspecto de la divulgación, los compuestos de fórmula (le), o las composiciones que comprenden los compuestos, son enantiómeros esencialmente puros. En otro aspecto de la divulgación, los compuestos y las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (le) que está enriquecido sustancialmente en un enantiómero. El término «enriquecido sustancialmente» significa en la que la proporción de peso:peso es de como mínimo aproximadamente 1,5:1 o mayor a favor del enantiómero deseado. En otro aspecto de la divulgación, los compuestos y las composiciones de la invención están enriquecidos sustancialmente en el (S)-enantiómero. En otro aspecto de la divulgación, los compuestos y las composiciones de la invención están enriquecidos sustancialmente en el (R)-enantiómero.

[0196] En otro aspecto de la divulgación, los compuestos de fórmula (le), o las composiciones que comprenden los compuestos, están enriquecidos en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 2:1, (S) a (R), o mayor. En otro aspecto más de la divulgación, los compuestos o las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (le) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 5:1, (S) a (R), o mayor. En otro aspecto más de la divulgación, los compuestos y las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (le) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 10:1, (S) a (R), o mayor. En otro aspecto de la divulgación, los compuestos o las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (le) que está enriquecido en el (S)-enantiómero en una proporción de peso:peso de como mínimo aproximadamente 20:1, (S) a (R), o mayor. En otro aspecto más de la divulgación, los compuestos y las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (le) que es esencialmente el (S)-enantiómero puro.

[0197] Los co-disolventes utilizados en las composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden un compuesto de fórmula (lc) o (le) pueden ser un co-disolvente simple o una mezcla de co-disolventes. Los co-disolvente utilizados en las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención son disolventes polares que son miscibles en agua. Los ejemplos no limitativos de estos co-disolventes incluyen etanol, isopropanol, alcohol bencílico, ésteres de glicol (por ejemplo, que incluyen, pero no se limitan a, éter monoetilico de dietilenglicol (DGME, Transcutol®), butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, éter monoetilico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetilico de propilenglicol y similares), polietilenglicoles líquidos (PEGs) (por ejemplo, PEG 400), propilenglicol, carbonatos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, glicerol formal o una mezcla de como mínimo dos de estos disolventes.

[0198] En una realización, las composiciones de acción prolongada de la invención comprenden un disolvente prótico polar que incluye, pero no se limita a, un alcohol, tal como, etanol, isopropanol o un glicol o éter de glicol. En otra realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un disolvente aprótico polar, tal como, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o carbonato de propileno.

[0199] En otra realización, la presente invención proporciona composiciones inyectables de liberación extendida para el tratamiento o la prevención de infecciones o infestaciones por parásitos en un animal que comprenden una cantidad antiparasitaria eficaz de como mínimo un compuesto de isoxazolina de fórmula (le), un polímero farmacéuticamente aceptable, que es un PEG líquido, como mínimo un co-disolvente que es un disolvente polar miscible en agua, opcionalmente, un antioxidante, y, opcionalmente, un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos, en los que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

[0200] A continuación se describirá la invención con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

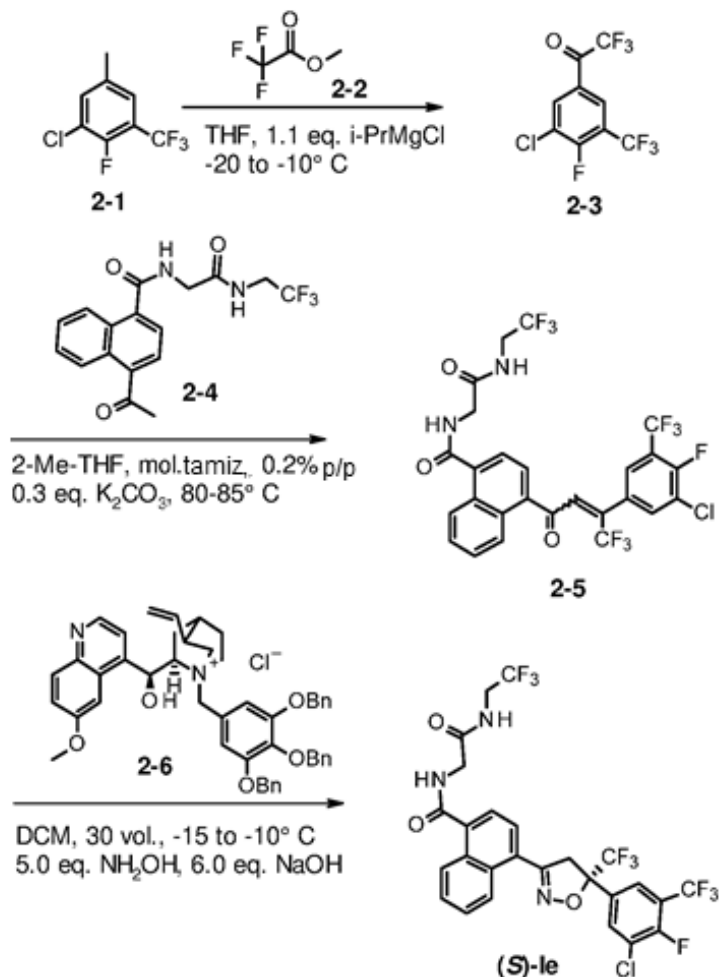
[0201] A continuación, se describe la invención utilizando los siguientes ejemplos no limitativos, que ilustrarán aun más la invención, y ni pretenden ni deberían interpretarse así para limitar el ámbito de la invención.

Ejemplos de Síntesis

Ejemplo de Síntesis 1: Síntesis de (S)-le

[0202] El compuesto de fórmula (S)-le se preparó de acuerdo con el Esquema 2 a continuación. El compuesto **2-1** se describe en US 7.951.828 B1. La preparación del compuesto **2-4** se describe en US 8.217.180 B2 y US 8.546.618 B2. El catalizador de fase quiral basado en alcaloide de cinchona similar a **2-6** se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, US 9.126.995 B2, WO 2011/104089 y US 2014/0206633. Further, Matoba et al., Angew. Chem. 2010, 122, 5898-5902 describe el uso de estos catalizadores para preparar compuestos de isoxazolina enantioméricamente puros.

Esquema 2



5

Etapa 1

[0203] 1-Cloro-2-fluoro-5-yodo-3-(trifluorometil)benceno (**2-1**, 100 g, 0,31 mol) y tetrahidrofurano (THF, 200 ml, 2 volúmenes) se cargaron en un reactor de 500 ml bajo la atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta -15 hasta -20° C y se añadió lentamente una solución de *i*-PrMgCl en THF (2M, 170 ml, 0,34 mol, 1,1 eq.) al reactor (durante un período de 30 minutos) a -20 hasta -5° C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5-1 hora adicional y se comprobó la finalización de reacción mediante GCMS que mostró que el material inicial se consumió. Se añadió metil 2,2,2-trifluoroacetato a la mezcla de reacción durante un periodo de 0,5-1 hora a -20 hasta -5° C. La mezcla resultante se agito durante la noche a -20 hasta -10° C y se comprobó la conversión de reacción. Cuando la reacción se finalizó, se añadió HCl acuoso (1 M, 500 ml) y la mezcla se agitó durante 1-2 horas a -5 to 5° C. Se extrajo la mezcla de reacción apagada con el doble de ciclohexano (500 ml, 200 ml) y se concentraron las capas orgánicas combinadas al vacío para proporcionar 2-3 intermedio como un producto bruto (62,0 g, pureza 98,4%, 77,7%).

Etapa 2

[0204] Se cargaron 2-metiltetrahidrofurano (2-Me-THF, 25 ml, 5 vol.), **2-4** intermedio (5,0 g, 17 mmol, 1 eq.), tamices moleculares (1,0 g, 20% p/p) y carbonato de potasio (0,7 g, 5,1 mmol, 0,3 eq.) en un matraz de 3 cuellos de 100 ml. La mezcla resultante se calentó hasta 75-85° C y se añadió gota a gota el compuesto **2-3** a la mezcla a 75-85° C durante un periodo de 0,5-1 hora. A continuación la mezcla se agitó durante 4 horas adicionales a la misma temperatura y se puso a prueba de progresión de reacción mediante HPLC. Se añadieron K₂CO₃ adicional (0,2 g, 1,7 mmol) y **2-3** (0,1 g, 0,34 mmol, 0,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La mezcla se enfrió hasta 30-40° C y se filtró. El filtrado se concentró hasta un sólido marrón. El producto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo) para producir el producto como un sólido amarillo (6,6 gramos, 79,7% de pureza). A continuación el producto se volvió a cristalizar a partir de acetonitrilo para producir un compuesto **2-5** en

44,9 % de rendimiento (4,0 gramos) y 91,6% de pureza.

Etapas 3

5 **[0205]** Se cargaron diclorometano (DCM, 150 ml, 30 vol.) y **2-5** (5,0 g, 7,95 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de 3 cuellos de 500 ml. La mezcla se agitó durante 10-30 minutos hasta que el compuesto se disolvió y a continuación se enfrió hasta -10 a 15° C. Se añadió a la solución el catalizador de transferencia de fase quiral **2-6** (0,18 g, 0,024 mmol, 0,03 eq.) y a continuación se añadió una solución de NH₂OH (50% p/p)/NaOH/H₂O (20 ml, 5 vol.) gota a gota desde -10 hasta 15° C durante un periodo de 0,5-1 hora. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a -10 hasta 15° C y se recogieron muestras para el análisis mediante HPLC para comprobar la finalización de reacción, en el tiempo en el que había menos de 3,0% del material inicial. Se separó la capa orgánica y se lavó dos veces con una solución saturada de KH₂PO₄ (20 ml, 4 vol.). La capa orgánica resultante se lavó adicionalmente con salmuera (20 ml) dos veces y, a continuación, se concentró al vacío a 30-40° C con el concomitante adicional de tolueno (20 ml, 4 vol.) y, a continuación, se concentró hasta desecarse.

15 **[0206]** A 4,9 gramos del producto bruto aislado se cargaron 15 ml de tolueno en un matraz de 3 cuellos y la mezcla se calentó hasta 60-70° C para disolver el sólido. La solución resultante se enfrió lentamente hasta 45-50° durante 1 hora y se añadió una semilla (0,025 g, 0,05% p/p). La mezcla con semilla se agitó durante 1 hora a 45-50° C y a continuación se enfrió más hasta 37-42° C durante 1 hora y a continuación se agitó durante 6 horas más. Durante este tiempo se observó que el producto se cristalizó a partir de la solución. La mezcla se enfrió hasta 30-35° C durante 1 hora y se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró y la torta se lavó con tolueno (10 ml, 2 vol.). A continuación la torta se secó en un horno a 40-45° al vacío durante 6 horas para producir 2,3 gramos (45,1% de rendimiento) de (S)-le con 99,4% de pureza y 99,3% de pureza quiral.

25 **[0207]** Utilizando el mismo procedimiento, pero un catalizador de transferencia de fase quiral (por ejemplo, isómero de 2-6), se puede producir el compuesto (R)-le. Alternativamente, se puede preparar un compuesto racémico de fórmula (le) sin utilizar de un catalizador de transferencia de fase quiral. La etapa final en estos procesos se describe en los ejemplos a continuación.

30 Ejemplo de Síntesis 2: compuesto racémico (le)

Etapas 3

35 **[0208]** En un reactor de 5 litros se cargaron 2 litros (10 volúmenes) de DCM y 200,0 gramos (0,32 mol, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 10-30 minutos para disolver el sólido. La solución se enfrió hasta 0-5° C y se añadió NH₂OH (50% p/p)/NaOH/H₂O (104,9 g/76,3 g/1,0 L) gota a gota a 0-25° C durante 30-60 minutos. La mezcla resultante se agitó a 10-25° C durante 3 horas y a continuación se recogieron muestras para comprobar la conversión de reacción mediante HPLC, que mostró que el material inicial estaba presente en menos de 3,5%. Se permitió que la mezcla se asentase y la capa DCM se lavó dos veces con una solución saturada de KH₂PO₄ (0,8 L, 4 vol.). La capa orgánica resultante se lavó dos veces más con salmuera (0,8 L, 4 vol.). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a 30-40° C hasta secarse y producir el producto bruto como un sólido amarillo (196,0 g, pureza: 94%, pureza quiral: 49,7%). El producto bruto se purificó utilizando cromatografía sobre gel sílice utilizando DCM:etanol (100:1 hasta 20:1) para conseguir 138,0 gramos del producto puro (pureza: 99,5%, pureza quiral: 49,7%). El producto se secó más para eliminar tolueno para producir 125,0 gramos como un sólido amarillo claro (rendimiento, 61,2%, pureza: 99,5%, pureza quiral: 49,7%).

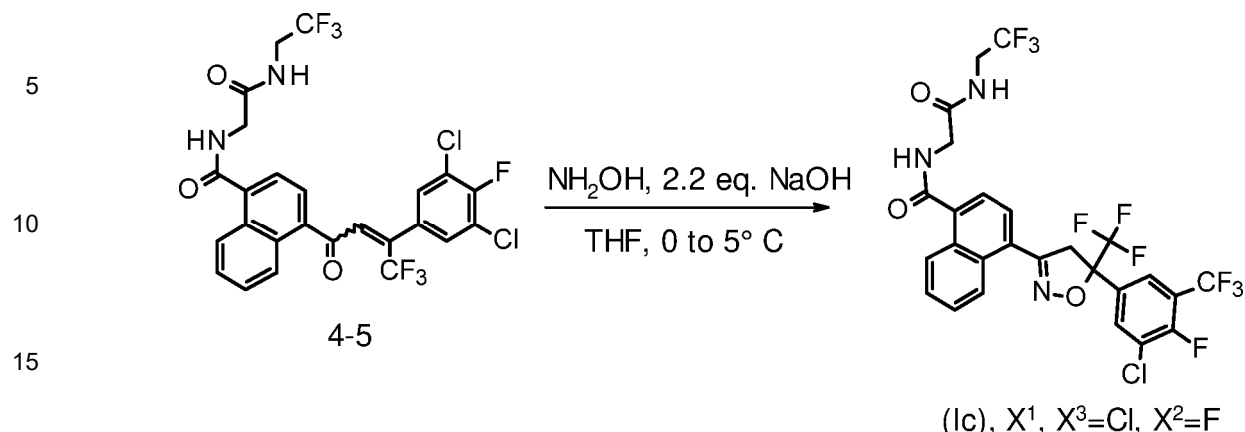
Ejemplo de Síntesis 3: Preparación de compuesto (lc) donde X¹ y X² = Cl y X³=F

50 **[0209]** El compuesto de fórmula (lc), en el que X¹ y X² = Cl y X³=F, se preparó de acuerdo con un proceso muy similar a aquel que se muestra en el Esquema 2 anteriormente con la diferencia clave que se utilizó 1,3-dicloro-2-fluoro-5-yodobenceno como el material inicial en vez de 1-cloro-2-fluoro-5-yodo-3-(trifluorometil)benceno. La etapa 3 del proceso se describe más detalladamente a continuación.

55

60

65



[0210] El compuesto 4-5 (5,0 g, 8,4 mmol, 1,0 eq.) y THF (30 ml, 6 vol.) se cargaron en un matraz de 3 cuellos de 100 ml. El sólido se disolvió y se añadieron NaOH (1,5 g, 50%, 18,5 mmol, 2,2 eq.) y sulfato de hidroxilamina (0,6 g, 4,62 mmol, 0,55 eq.) a la mezcla a 0-5° C. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos y se recogieron muestras para el análisis mediante HPLC, que indicó que se quedó menos de 1,0% del material inicial. Se añadió KH₂PO₄ (1,3 g, 10,9 mmol, 1,3 eq.) a la mezcla resultante y la mezcla se calentó hasta 20-25° C. Se permitió que las capas se separasen y se aisló la capa orgánica. Se eliminó el THF mediante destilación con la adición de concomitante de acetonitrilo (20 ml, 4 vol.) dos veces y a continuación se concentró hasta secarse. Se añadió acetonitrilo (20 ml, 4 vol.) para disolver el residuo y la solución se enfrió lentamente hasta 25-30° C y se agitó a esta temperatura durante 180 minutos. El sólido se filtró y la torta se lavó con acetonitrilo (10 ml, 2 vol.). El sólido se secó al vacío a 30-35° C durante 6 horas para obtener el producto (2,1 g, 98,9% de pureza, rendimiento, 41,2%).

Ejemplos de Formulación Veterinaria Inyectable de Acción Prolongada

[0211] Las composiciones inyectables de acción prolongada se preparan mezclando los siguientes ingredientes:
Ejemplo de Formulación 4:

Compuesto de fórmula Ic en el que X ¹ , X ³ = Cl, X ² es F	30 % (p/v)
Etanol	9 % (p/v)
PEG 400	CS.

Ejemplo de Formulación 5:

Compuesto de fórmula (Ic) en el que X ¹ = Cl, X ² = F, X ³ = CF ₃	30 % (p/v)
Etanol	9 % (p/v)
PEG 400	QS

Ejemplo de Formulación 6:

Compuesto de fórmula(S)-Ic, en el que X ¹ , X ³ = Cl, X ² es F	13 % (p/p)
PEG 400	79% (p/p)
Etanol	8% (p/p)

Ejemplo de Formulación 7:

Compuesto de fórmula(S)-Ic, en el que X ¹ =Cl, X ² = F, X ³ = CF ₃	13 % (p/p)
PEG 400	79% (p/p)
Etanol	8 % (p/p).

Ejemplo de Formulación 8:

Compuesto de fórmula (S)-Ic, en el que X ¹ , X ³ = Cl, X ² es H	13 % (p/p)
PEG 400	79% (p/p)
Etanol	8 % (p/p).

Ejemplo de Formulación 9:

Compuesto de fórmula(S)-Ic, en el que X ¹ , X ² , X ³ = cloro	13 % (p/p)
PEG 400	79% (p/p)

	Etanol	8 % (p/p).
	Ejemplo de Formulación 10:	
5	Compuesto de fórmula (S)-Ic, $X^1=Cl$, $X^2=F$, $X^3=CF_3$ Etanol PEG 400	10 % (p/v) 8% (p/p) CS.
	Ejemplo de Formulación 11:	
10	Compuesto de fórmula (S)-Ic, $X^1=Cl$, $X^2=F$, $X^3=CF_3$ PEG 400	10 % (p/v) CS.
	Ejemplo de Formulación 12:	
15	Compuesto de fórmula (S)-Ic, $X^1=Cl$, $X^2=F$, $X^3=CF_3$ PEG 400	5 % (p/v) CS.
	Ejemplo de Formulación 13:	
20	Compuesto de fórmula (S)-Ic, $X^1=Cl$, $X^2=F$, $X^3=CF_3$ Etanol PEG 400	10 % (p/v) 3 % (p/v) CS.
	Ejemplo de Formulación 14:	
25	Compuesto de fórmula (S)-Ic, $X^1=Cl$, $X^2=F$, $X^3=CF_3$ Etanol PEG 400	5 % (p/v) 8% (p/v) CS.
30	Ejemplo de Formulación 15:	
	Compuesto de fórmula (S)-Ic, $X^1=Cl$, $X^2=F$, $X^3=CF_3$ PEG 400	2,5 % (p/v) CS.
35	Ejemplo de Formulación 16:	
	Compuesto de fórmula (S)-Ic, $X^1=Cl$, $X^2=F$, $X^3=CF_3$ Etanol PEG 400	2,5 % (p/v) 8 % (p/v) CS.
40	Ejemplo de Formulación 17:	
	Compuesto de fórmula (S)-Ic Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol® 812) Monooleato de sorbitano Alcohol bencílico	20% (p/v) QS 0,5% (p/v) 8% (p/v)
	Ejemplo de Formulación 18:	
50	Compuesto de fórmula (S)-Ic Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol® 812) Monooleato de sorbitano Alcohol bencílico	10% (p/v) QS 0,5% (p/v) 8% (p/v).
55	Ejemplo de Formulación 19:	
	Compuesto de fórmula (S)-Ic Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol® 812) Monooleato de sorbitano Alcohol bencílico	5% (p/v) QS 0,5% (p/v) 8% (p/v).
60	Ejemplo de Formulación 20:	
	Compuesto de fórmula (S)-Ic Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol® 812)	2,5% (p/v) QS
65		

	Monooleato de sorbitano	0,5% (p/v)
	Alcohol bencílico	8% (p/v).
5	Ejemplo de Formulación 21:	
	Compuesto de fórmula (S)-le	20% (p/v)
	PEG 400	QS
	Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol®812)	30% (p/v)
10	Monooleato de sorbitano	0,5% (p/v)
	Alcohol bencílico	8% (p/v).
	Ejemplo de Formulación 22:	
15	Compuesto de fórmula (S)-le	10 % (p/v)
	PEG 400	QS
	Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol®812)	30 % (p/v)
	Monooleato de sorbitano	0,5 % (p/v)
	Alcohol bencílico	8 % (p/v).
20	Ejemplo de Formulación 23:	
	Compuesto de fórmula (S)-le	5 % (p/v)
	PEG 400	QS
25	Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol®812)	30 % (p/v)
	Monooleato de sorbitano	0,5 % (p/v)
	Alcohol bencílico	8 % (p/v).
30	Ejemplo de Formulación 24:	
	Compuesto de fórmula (S)-le	2,5% (p/v)
	PEG 400	QS
	Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol® 812)	30% (p/v)
35	Monooleato de sorbitano	0,5% (p/v)
	Alcohol bencílico	8% (p/v).
	Ejemplo de Formulación 25:	
40	Compuesto de fórmula (S)-le	20 % (p/v)
	Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840)	QS
	Monooleato de sorbitano	0,5 % (p/v)
	Alcohol bencílico	8 % (p/v).
45	Ejemplo de Formulación 26:	
	Compuesto de fórmula (S)-le	10 % (p/v)
	Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840)	QS
50	Monooleato de sorbitano	0,5 % (p/v)
	Alcohol bencílico	8 % (p/v).
	Ejemplo de Formulación 27:	
55	Compuesto de fórmula (S)-le	5 % (p/v)
	Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840)	QS
	Monooleato de sorbitano	0,5 % (p/v)
	Alcohol bencílico	8 % (p/v).
60	Ejemplo de Formulación 28:	
	Compuesto de fórmula (S)-le	2,5% (p/v)
	Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840)	QS
	Monooleato de sorbitano	0,5% (p/v)
65	Alcohol bencílico	8% (p/v).
	Ejemplo de Formulación 29	

5	Compuesto de fórmula (S)-le PEG 400 Monooleato de sorbitano Alcohol bencílico	20 % (p/v) QS 30 % (p/v) 8 % (p/v).
	Ejemplo de Formulación 30:	
10	Compuesto de fórmula (S)-le (p/v) PEG 400 Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840) Monooleato de sorbitano Alcohol bencílico	10 % (p/v) QS 30 % (p/v) 0,5 % (p/v) 8 % (p/v).
15	Ejemplo de Formulación 31:	
20	Compuesto de fórmula (S)-le PEG 400 Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840) Monooleato de sorbitano Alcohol bencílico	5% (p/v) QS 30% (p/v) 0,5% (p/v) 8% (p/v).
25	Ejemplo de Formulación 32:	
30	Compuesto de fórmula (S)-le PEG 400 Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840) Monooleato de sorbitano Alcohol bencílico	2,5 % (p/v) QS 30% (p/v) 0,5% (p/v) 8% (p/v).
35	Ejemplo de Formulación 33:	
40	Compuesto de fórmula (S)-le PEG 400 Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840) Monooleato de sorbitano	20% (p/v) QS 30% (p/v) 0,5% (p/v).
45	Ejemplo de Formulación 34:	
50	Compuesto de fórmula (S)-le PEG 400 Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840) Monooleato de sorbitano	10% (p/v) QS 30%(p/v) 0,5% (p/v).
55	Ejemplo de Formulación 35:	
60	Compuesto de fórmula (S)-le PEG 400 Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840) Monooleato de sorbitano	5% (p/v) QS 30% (p/v) 0,5% (p/v).
65	Ejemplo de Formulación 36:	
70	Compuesto de fórmula (S)-le PEG 400 Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840) Monooleato de sorbitano	2,5 % (p/v) QS 30 % (p/v) 0,5 % (p/v).
75	Ejemplo de Formulación 37:	
80	Compuesto de fórmula (S)-le PEG 400 Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840)	20 % (p/v) QS 30 % (p/v)

Monooleato de sorbitano 0,5 % (p/v).

Ejemplo de Formulación 38:

5 Compuesto de fórmula (S)-le 10% (p/v)
PEG 400 QS
Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol® 812) 30% (p/v)
Monooleato de sorbitano 0,5 % (p/v)

10 Ejemplo de Formulación 39:

Compuesto de fórmula (S)-le 5% (p/v)
PEG 400 QS
Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol® 812) 30% (p/v)
15 Monooleato de sorbitano 0,5% (p/v).

Ejemplo de Formulación 40:

20 Compuesto de fórmula (S)-le 2,5% (p/v)
PEG 400 QS
Triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol® 812) 30% (p/v)
Monooleato de sorbitano 0,5 % (p/v)

Ejemplo 41: La Viscosidad de Formulaciones de Acción Prolongada

25 **[0212]** Se midió la viscosidad de las formulaciones en los Ejemplos 10 16 para determinar su idoneidad para la inyección. Se utilizó polietilenglicol 400 (PEG 400) como referencia. Las condiciones a continuación se utilizaron para la medición:

30 Medio: viscosímetro Brookfield LVDV-E

Husillo: S31

35 Velocidad: 60 revoluciones por minuto (rpm)

Temperatura: 25°C

Volumen de la muestra: 9,0 mL

40 Tiempo de medición: 2 a 3 minutos

	Formulación	Viscosidad medida en cPs	Error Admisible Total Calculado
45	Ejemplo 10	75,5	±5,75
	Ejemplo 11	134,5	±6,344
	Ejemplo 12	109,5	±6,093
50	Ejemplo 13	102,5	±6,023
	Ejemplo 14	60,0	±5,598
	Ejemplo 15	95,5	±5,953
55	Ejemplo 16	55,5	±5,553
	PEG 400	93,0	±5,929

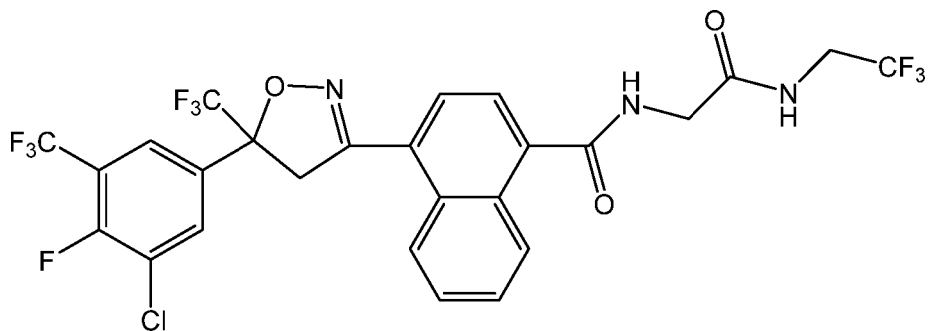
60 **[0213]** Se descubrió que a viscosidad de cada una de las composiciones de los Ejemplos 10 hasta 16 era adecuada para la administración mediante inyección.

Ejemplos de eficacia:

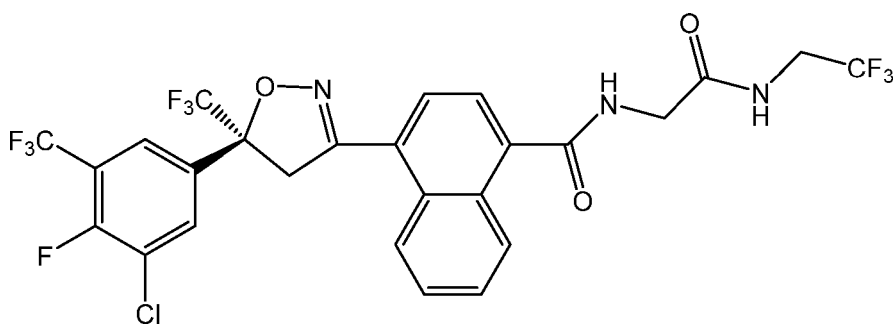
65 **[0214]** Ejemplo 42: La Eficacia de Formulación Inyectable Contra las Garrapatas *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.

[0215] La eficacia de las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención que comprenden los

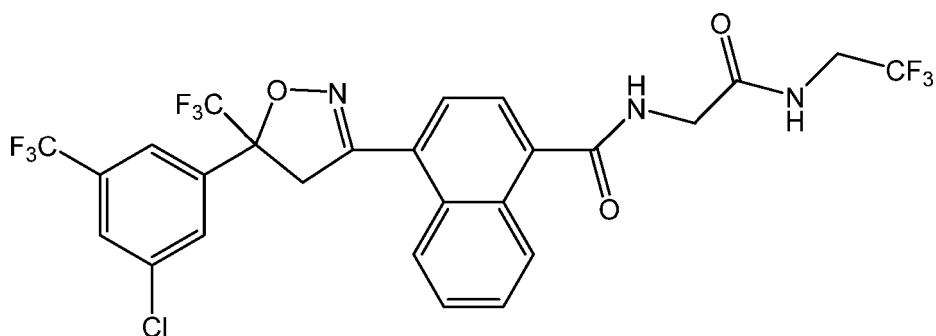
compuestos de fórmula (Ie) y (S)-Ie, contra las garrapatas *Rhipicephalus microplus* en ganado se determinó contra un grupo de control no tratado. La eficacia de las composiciones que comprenden los compuestos (Ie) y (S)-e se comparó también con las composiciones de referencia inyectables que comprenden afoxolaner (fórmula Ia, 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluoisoxazolil)-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluorometil)amino]etil]-1-naftalanocarboxamida), y los compuestos comparativos de fórmula (If) y (S)-If mostrados a continuación.



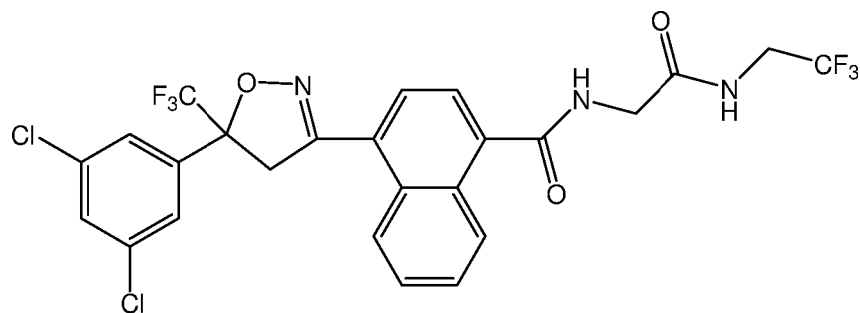
(Ie)



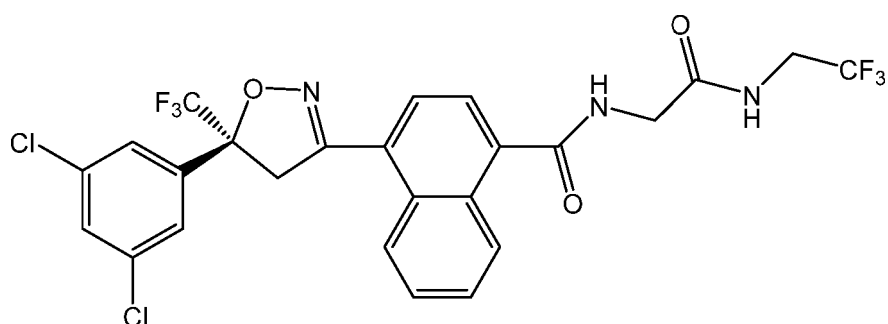
(S)-Ie



Afoxolaner, (Ia)



(If)



(S)-If

Cada compuesto se formuló en una composición inyectable con una concentración de 10% (p/v) en un portador que comprende 8% (p/v) de etanol y Q.S con polietilenglicol 400. Los compuestos racémicos de referencia de afoxolaner y (If) se administraron con una dosis de 1,0 mg/kg de peso corporal y los (S)-enantiómeros ((S)-Ie y (S)-If) se administraron con una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal. Se utilizaron seis sanas cabezas de ganado en cada grupo de estudio. El ganado en el Grupo 1 era no tratado (control). El ganado en los Grupos 2, 3, 4, 5 y 6 se trató en el Día 0 por la vía subcutánea con las composiciones inyectables que comprenden los compuestos de fórmula Ie, (S)-If (referencia), (S)-Ie, afoxolaner (Ia) (referencia) y (If) (referencia), respectivamente. Varias semanas después del tratamiento, el ganado se infestó tres veces por semana con aproximadamente 2500 larvas *Rhipicephalus microplus* para fijar las infestaciones en curso. Cada animal se estimuló con una infestación con aproximadamente 5000 larvas *R. microplus* en los Días 7 y 21 y cada 14 días a partir de entonces. Se recogieron diariamente las garrapatas caídas de cada animal en las 24 horas anteriores y se contaron desde el Día 1 hasta el final del estudio. El ganado en los Grupos de estudio 3, 5 y 6 no se infestaron más, cuando la eficacia del tratamiento disminuyó significativamente.

[0216] Las tablas 1A, 1B y 1C a continuación muestran el recuento total de garrapatas % de eficacia de composiciones inyectables que comprenden compuestos de la invención ((Ie) y (S)-Ie) contra *R. microplus* durante los días seleccionados a lo largo de 110 Días después del tratamiento en comparación con los grupos de control no tratados y la comparación de los compuestos de isoxazolina. Como se ha demostrado a partir de los datos en las Tablas 1A, 1B y 1C a continuación, las composiciones que comprenden los compuestos (Ie) y (S)-Ie de la invención con las dosis de 1,0 mg/kg y 0,5 mg/kg, respectivamente, proporcionan sorprendente y no esperada eficacia contra las garrapatas *Rhipicephalus microplus* durante un prolongado periodo de tiempo en comparación con las composiciones de referencia que comprenden afoxolaner, (If) o (S)-If. Además, la eficacia de los compuestos (Ie) y (S)-Ie también es de acción más rápida que las composiciones que comprenden otros compuestos de isoxazolina de referencia. La eficacia superior de los compuestos (Ie) (racémico) y (S)-Ie contra las garrapatas *R. microplus* es inesperada y impredecible.

Tabla 1A: Eficacia del Recuento de Garrapatas contra *Rhipicephalus microplus*
% Promedio de Eficacia (Recuento de Garrapatas)

Grupo de Tratamiento	Día 5	Día 10	Día 20	Día 30	Día 40	Día 49	Día 55
Grupo 2 (Ie)	69	100	100	100	100	100	100
Grupo 3 ((S)-If) (referencia)	39	27	33	86	100	36	0
Grupo 4 ((S)- Ie)	66	93	100	100	100	100	100
Grupo 5 afoxolaner (referencia)	38	48	77	99	100	94	73
Grupo 6 (If) (referencia)	70	62	57	84	100	70	14

Tabla 1B: Eficacia del Recuento de Garrapatas contra *Rhipicephalus microplus*
% Promedio de Eficacia (Recuento de Garrapatas)

Grupo de Tratamiento	Día 60	Día 65	Día 70	Día 75	Día 80	Día 85	Día 88
Grupo 2 (Ie)	100	100	100	100	100	100	100
Grupo 3 ((S)-If) (referencia)	-	-	-	-	-	-	-
Grupo 4 ((S)- Ie)	100	100	100	100	100	90	88
Grupo 5 afoxolaner (referencia)	71	48	3	0	-	-	-
Grupo 6 (If) (referencia)	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 1C: Eficacia del Recuento de Garrapatas contra *Rhipicephalus microplus*
% Promedio de Eficacia (Recuento de Garrapatas)

Grupo de Tratamiento	Día 95	Día 100	Día 105	Día 110
Grupo 2 (Ie)	100	100	93	82
Grupo 3 ((S)-If) (referencia)	-	-	-	-
Grupo 4 ((S)- Ie)	92	88	76	65
Grupo 5 afoxolaner (referencia)	-	-	-	-
Grupo 6 (If) (referencia)	-	-	-	-

Ejemplo 43: La Eficacia de las Composiciones Inyectables de Acción Prolongada Contra *Haematobia irritans* (mosca del cuerno) en Ganado

[0217] Se evaluó la eficacia de una composición inyectable de acción prolongada que comprende el compuesto de fórmula (S)-Ie contra la mosca del cuerno en ganado. Se seleccionaron dos grupos de 15 ganados para el estudio y se asignaron de manera aleatoria a uno de los dos grupos. El ganado en el Grupo 1 no se trató y el ganado en el Grupo 2 se trató con una composición de acción prolongada de la invención que contenía 10% (p/v) del compuesto de fórmula (S)-Ie en un portador que comprendía 8% (p/v) de etanol en PEG 400 (QS). La composición se administró al ganado en el Grupo 2 con una dosis de 0,25 mL/50 kg de peso corporal. Cada animal se infestó de manera natural con moscas del cuerno y se llevaron a cabo los recuentos de la mosca del cuerno en los Días -2, 3, 7, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 37, 43, 45 y 48. Las Tablas 2A y 2B a continuación proporcionan los recuentos de la mosca del cuerno y la reducción de % del grupo tratado en comparación con el de control.

Tabla 2A
Promedio Aritmético de Recuentos de Mosca del Cuerno & % de Reducción

Grupo de tratamiento	Día 3	Día 7	Día 10	Día 13	Día 16	Día 20	Día 23	Día 27
Grupo 1 (no tratado)	254,3	136,0	78,3	60,0	104,7	83,0	53,3	59,3
Grupo 2 ((S)- Ie)	26,7	35,0	16,0	22,0	44,7	36,0	30,7	22,7
% de Reducción	89,5	74,3	79,6	63,3	57,3	56,6	42,5	61,8

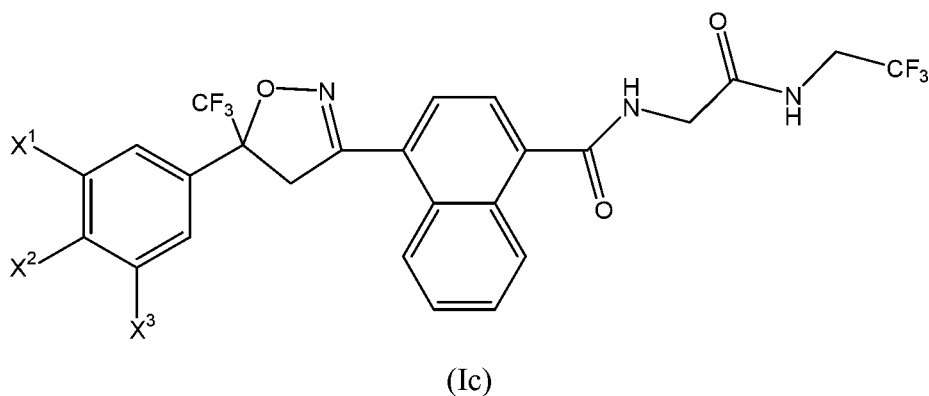
Tabla 2B
Promedio Aritmético de Recuentos de Mosca del Cuerno & % de Reducción

Grupo de Tratamiento	Día 30	Día 34	Día 37	Día 43	Día 45	Día 48
Grupo 1 (no tratado)	71,0	47,7	73,3	43,0	66,7	44,0
Grupo 2 ((S)- le)	23,0	26,3	28,0	26,0	43,0	30,3
% de Reducción	67,6	44,8	61,8	39,5	35,5	31,1

REIVINDICACIONES

1. Composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento o la prevención de una infección o una infestación por parásitos en un animal, comprendiendo dicha composición:

a) una cantidad eficaz de como mínimo un agente activo de isoxazolina parasitocida, que es un compuesto de fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

X¹, X² y X³ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;

b) como mínimo un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, como mínimo un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente es un disolvente polar miscible en agua;

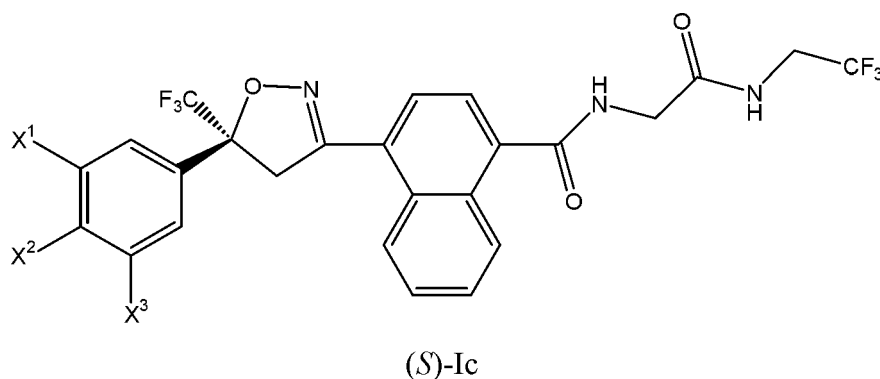
d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, como mínimo un aditivo farmacéuticamente aceptable, excipiente o mezclas de los mismos; en la que no está presente ningún otro polímero farmacéuticamente aceptable.

2. Composición inyectable de acción prolongada, según la reivindicación 1, en la que X¹ es Cl; X² es F; y X³ es -CF₃.

3. Composición inyectable de acción prolongada, según la reivindicación 1, en la que el agente activo de isoxazolina está enriquecido en un enantiómero.

4. Composición inyectable de acción prolongada, según la reivindicación 1, en la que el agente activo de isoxazolina es un compuesto de fórmula (S)-Ic:

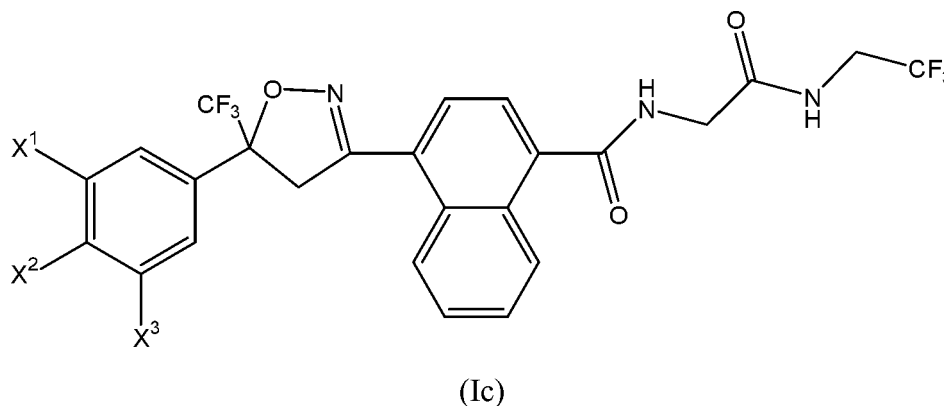


en la que X¹, X² y X³ son independientemente cloro, fluoro o CF₃;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Composición inyectable de acción prolongada, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que el PEG líquido es PEG 200, PEG 300 o PEG 400 o una mezcla de los mismos.

6. Composición inyectable de acción prolongada, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que la composición comprende un co-disolvente, y en la que el co-disolvente es etanol o isopropanol o una mezcla de los mismos.

7. Composición inyectable de acción prolongada, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende:
a) 5 a 15% (p/v) de un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

X¹, X² y X³ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, de 5 hasta 40% (p/v) de un co-disolvente, en la que dicho co-disolvente se selecciona de etanol e isopropanol;

d) opcionalmente, de 0,01% hasta 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, de 0,01% hasta 5,0% (p/v) de un aditivo farmacéuticamente aceptable, excipiente o mezclas de los mismos;

en la que el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y en la que el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el resto hasta 100% de la composición.

8. Composición inyectable de acción prolongada, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que los parásitos se tratan o se previenen durante 3 a 6 meses.

9. Composición inyectable de acción prolongada, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que los parásitos se tratan o se previenen durante 5 a 6 meses.

10. Composición inyectable de acción prolongada, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que los parásitos se tratan o se previenen durante 6 meses.

11. Composición inyectable de acción prolongada, según cualquiera de las reivindicaciones de 8, 9 o 10, en la que los parásitos son pulgas o garrapatas.

12. Composición de acción prolongada, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, que comprende además una cantidad eficaz de como mínimo un agente activo adicional.

13. Composición de acción prolongada, según la reivindicación 12, en la que el agente farmacéuticamente activo adicional es una lactona macrocíclica, un agente activo neonicotinoide, un agente activo de 1-N-arilpirazol, un depsipéptido cíclico, un benzimidazol, un imidazotiazol, un agente activo de tetrahidropirimidina, un agente activo de organofosfato, levamisol, un agente activo de parahercuamida, un agente activo de marcfortina, praziquantel, closantel, pirantel, morantel, clorsulón, un agente activo de espinosina, un agente activo de espinosoide, un agente activo de aminoacetonitrilo, un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilo o un regulador de crecimiento de insectos.

14. Composición inyectable de acción prolongada, según la reivindicación 13, en la que la lactona macrocíclica es abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554, milbamectina, milbemecina D, moxidectina o nemadectina.

15. Composición de acción prolongada, según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento o la prevención de parásitos en un animal.

16. Composición inyectable de acción prolongada para el uso, según la reivindicación 15, en la que el animal es un perro, un gato, un ovino o un bovino.

5 17. Composición inyectable de acción prolongada para el uso, según la reivindicación de 15, en la que los parásitos se tratan o se previenen durante 5 a 6 meses.

18. Composición inyectable de acción prolongada para el uso, según la reivindicación 15, en la que los parásitos son pulgas y/o garrapatas.

10