



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 908 254**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A01N 43/80 (2006.01)
A01P 7/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/EP2011/073830**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12089623**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11799292 (5)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.01.2022 EP 2658541**

⑮ Título: **Formulación tópica localizada de isoxazolina que comprende glicofurol**

⑩ Prioridad:

**27.12.2010 EP 10197090
06.01.2011 US 201161430241 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2022

⑮ Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer, NL**

⑮ Inventor/es:

**FUCHS, STEFAN;
HECKEROTH, ANJA REGINA;
MÜLLER, RAMONA;
WILLIAMS, HEIKE y
ZOLLER, HARTMUT**

⑮ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 908 254 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

Formulación tópica localizada de isoxazolina que comprende glicofurol

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona formulaciones tópicas localizadas que comprenden un compuesto de isoxazolina y un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable. La presente invención también proporciona un método mejorado para controlar y prevenir la infestación parasitaria en animales.

10

10 Antecedentes de la invención

Varias plagas y parásitos pueden infestar o infectar animales domésticos, tales como ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas y también animales de compañía tales como gatos y perros. Estas plagas y parásitos son muy molestos tanto para los animales como para sus propietarios.

15

Los ectoparásitos tales como garrapatas, ácaros, piojos, moscas y pulgas irritan a los animales y pueden provocar enfermedades, ya sea por sí mismos o por el transporte de patógenos transmitidos por vectores.

20 Constantemente se buscan nuevos métodos y composiciones económicas para la prevención, el tratamiento y el control de parásitos en animales de sangre caliente.

25 Se ha descrito una nueva familia de compuestos insecticidas de isoxazolina en diversas Solicitudes de Patente; por ejemplo, en la solicitud de patente de EE.UU. US 2007/0066617 y en las Solicitudes de Patente Internacional WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 y WO 2010/079077.

30 Dado que estos compuestos de isoxazolina fueron investigados originalmente para su uso en el área agrícola, es necesario identificar formulaciones específicas que permitan su uso veterinario, es decir, una administración segura para controlar parásitos en un animal eficazmente.

30

35 Una manera conocida y conveniente de administrar un compuesto ectoparasitídico a un animal es la administración tópica localizada, por ejemplo, en forma de unción dorsal puntual o unción dorsal continua.

40 Sin embargo, las formulaciones de la técnica anterior y las formulaciones ectoparasitídicas tópicas localizadas convencionales que usan disolventes sugeridos para los compuestos de isoxazolina tienen dificultades para aplicar cantidades eficaces de compuestos de isoxazolina con un aspecto cosmético aceptable. Particularmente, grandes volúmenes de formulaciones tópicas localizadas convencionales pueden provocar que el producto se escorra y que el pelaje se vea empapado después de la administración, y las formulaciones de alta concentración pueden provocar la insolubilidad (cristalización) del principio activo, irritación de la piel, así como características no deseables del producto, tal como baja viscosidad, dispersión insuficiente, mala evaporación y permeación inadecuada.

45 Por lo tanto, lo que se necesita en la materia son formulaciones tópicas localizadas y regímenes de dosificación de compuestos de isoxazolina, que eviten los inconvenientes mencionados anteriormente.

45 Sumario de la invención

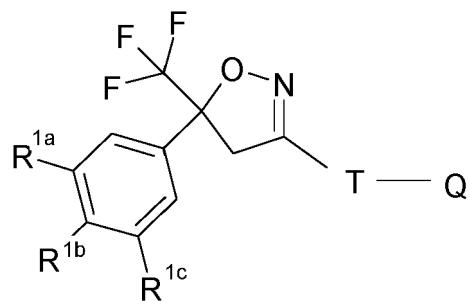
50 La presente invención proporciona formulaciones tópicas localizadas para la administración de compuestos de isoxazolina que superan los inconvenientes de la técnica anterior. Las formulaciones de la invención suministran cantidades eficaces de compuestos de isoxazolina después de la administración tópica localizada y con un aspecto cosmético aceptable.

55 La presente invención se refiere a una formulación tópica localizada para el tratamiento o profilaxis de una infestación parasitaria en animales que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina de la Fórmula (I)

Una formulación tópica localizada para unción dorsal puntual o unción dorsal continua para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infestación por pulgas y garrapatas en perros o gatos que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I)

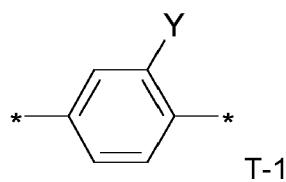
60

Fórmula (I)

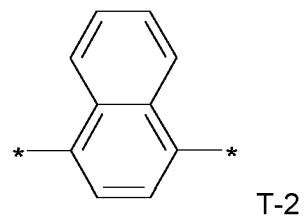


Fórmula I

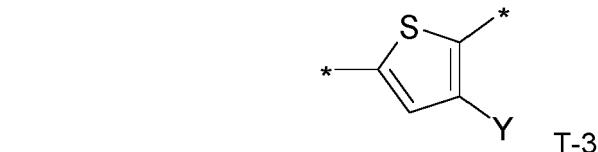
en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} son independientemente entre sí otro hidrógeno, Cl o CF₃; en donde T se selecciona de



T-1



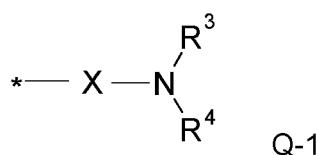
T-2



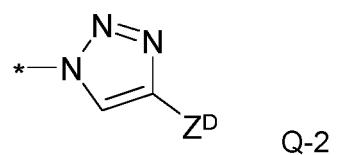
T-3

Q se selecciona de

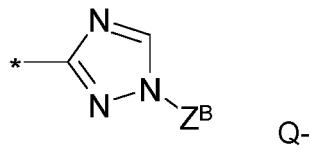
10



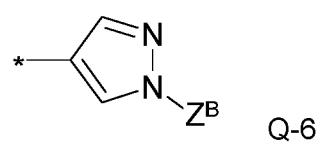
Q-1



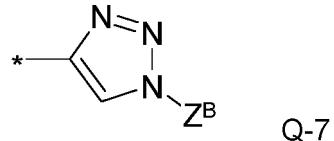
Q-2



Q-5



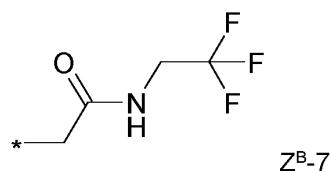
Q-6



Q-7

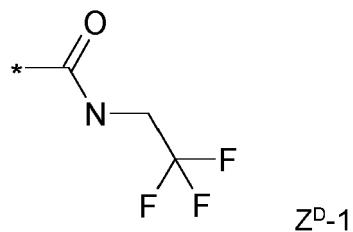
15

Z^B es



Z<sup>B-7</sup>

Z^D es



- 5 R³ es H y R⁴ es -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ o -CH₂-CF₃ Y es metilo, bromo, Cl, CN o C(S)NH₂; y X es C(O);
y un vehículo portador líquido veterinariamente aceptable, en donde el vehículo portador líquido comprende glicofurol como disolvente y un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetiformamida, N,N-dietil-3-metilbenzamida, dipropilenglicol n-butil éter, alcohol etílico, isopropanol, metanol, alcohol feniletílico, isopropanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, limoneno, eucaliptol, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino polioxietilenado, metil etil cetona, L-lactato de etilo, y una mezcla de al menos dos de estos codisolventes;
- 10 15 la formulación comprende el 20 - 35 % p/v del compuesto de Fórmula (I) en un volumen de aplicación de 0,3 a 6 ml por animal; con una eficacia de acción prolongada contra garrapatas y pulgas, por lo que la administración se realiza mensualmente, cada 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses.

- 20 En una realización, la composición comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un compuesto de lactona macrocíclica seleccionado de ivermectina, moxidectina, oxima de milbemicina, selamectina, emamectina, latidectina y lepimectina o una sal de las mismas y/o un compuesto regulador del crecimiento de insectos seleccionado de fenoxicarb, lufenurón, diflubenzurón, novalurón, triflumurón, fluazurón, ciromazina, metopreno y puriproxifeno.

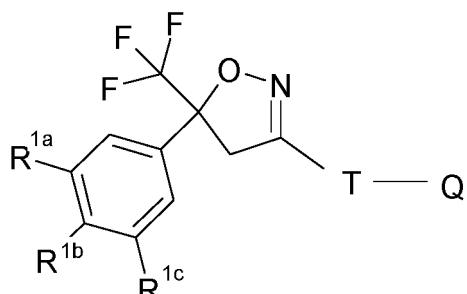
25 Estas y otras realizaciones se desvelan o se abarcan por la siguiente Descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

- 30 Figura 1: Concentración plasmática del compuesto A después de la administración por unción dorsal puntual de las formulaciones F, D y G a perros Beagle
- 35 Figura 2: Concentración plasmática del Compuesto A después de la administración por unción dorsal puntual de la formulación H a perros Beagle
- Figura 3 Concentración plasmática del Compuesto A y moxidectina después de la administración por unción dorsal puntual de la formulación G a perros Beagle

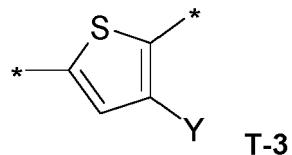
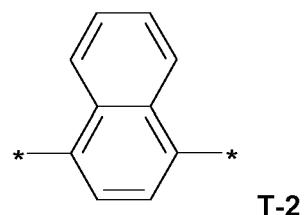
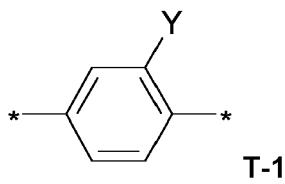
Descripción detallada de la invención

- 40 La formulación tópica localizada de acuerdo con la invención comprende un compuesto de isoxazolina de la Fórmula (I)

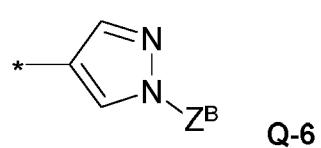
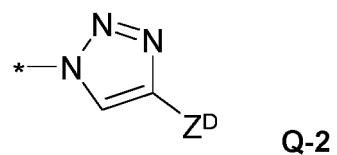
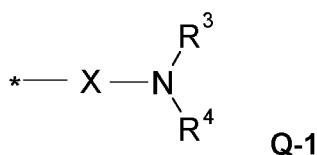


Fórmula (I), en donde

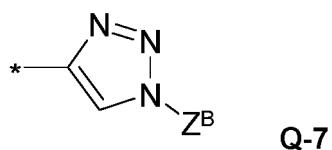
- 45 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} son independientemente entre sí otro hidrógeno, Cl o CF₃; T =



5 Y es metilo, bromo, Cl, CN o C(S)NH₂; y X es C(O); Q =



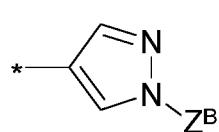
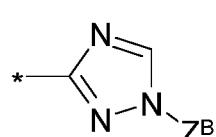
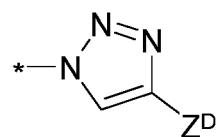
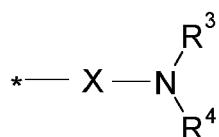
10



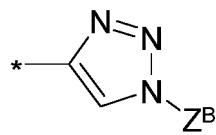
que está opcionalmente sustituido por uno o más radicales, Z^B Z^D;
R³ es H y R⁴ es -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ o -CH₂-CF₃

15

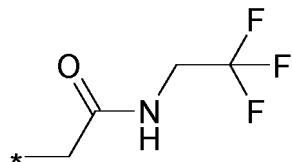
En una realización preferida de la Fórmula (I), Q se selecciona de



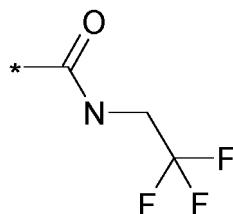
20



Q-7

en donde R^3 , R^4 , X son como se han definido anteriormente. $Z^B =$ 

5

 Z^B-7 $Z^D =$  Z^D-1

10

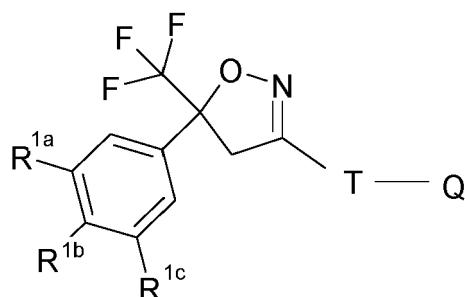
Los compuestos preferidos de Fórmula (I) son:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(ONHCH ₂ CF ₃)	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(ONHCH ₂ CF ₃)	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(ONHCH ₂ CH ₃)	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-7	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-5	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-2	ZD-1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(ONHCH ₂ CF ₃)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Los compuestos de Formula (I) especialmente preferidos son

$(R^1)_n$	R^2	R_3	R_4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(ONHCH ₂ CF ₃)	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-7	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-5	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-2	ZD-1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(ONHCH ₂ CF ₃)	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Un compuesto más preferido tiene la fórmula (II),

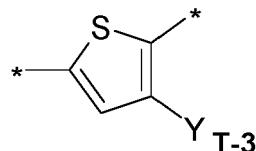
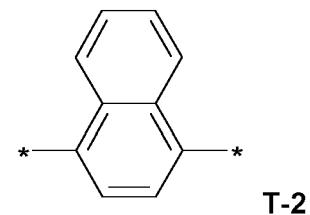
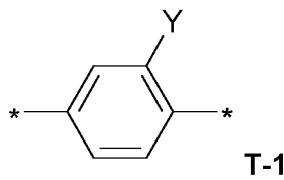


Fórmula II

5

en donde

10 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} son independientemente entre sí otro hidrógeno, Cl o CF₃, preferentemente R^{1a} y R^{1c} son Cl y R^{1b} es hidrógeno,
T es



15

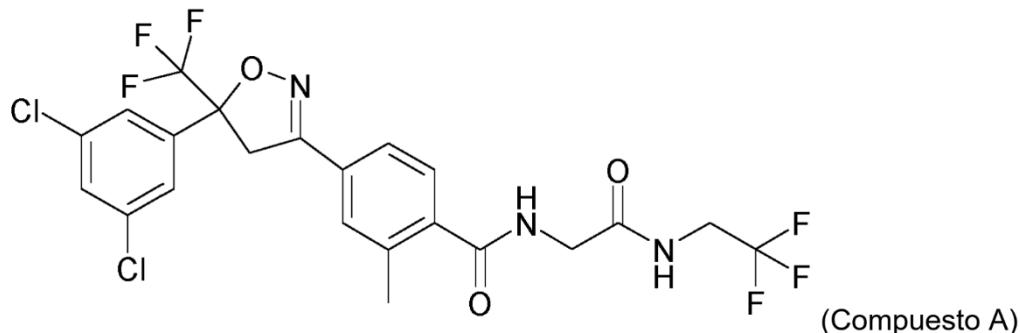
en donde Y es metilo, bromo, Cl, F, CN o C(S)NH₂, Q es como se ha descrito anteriormente.

20 En otra realización preferida, R³ es H y R⁴ es -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ o -CH₂-CF₃.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-étilcarbamoil)-metil]-benzamida (CAS RN [864731-61-3]).

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es (Z)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-N-[(metoxiimino)metil]-2-metilbenzamida (CAS RN [928789-76-8]).

Un compuesto especialmente preferido es



10

Son especialmente preferidos los compuestos de Fórmula (II):

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-7	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-5	ZB-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-2	ZD-1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

15 Los compuestos de isoxazolina se conocen en la materia y se describen estos compuestos y su uso como parasiticidas, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE.UU. N.º US 2007/0066617 y las solicitudes de Patente Internacional WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 y WO 2011/124998, cuyas divulgaciones, así como las referencias mencionadas en el presente documento, se incorporan por referencia. Se sabe que esta clase de compuestos posee excelente actividad frente a los ectoparásitos tales como garrapatas y pulgas.

20

Los compuestos de isoxazolina pueden existir en diversas formas isómeras. Una referencia a un compuesto de isoxazolina incluye siempre todas las posibles formas isómeras de dicho compuesto.

25 A menos que se indique de otro modo, está previsto que la estructura de un compuesto que no indica una conformación particular abarque composiciones de todos los posibles isómeros conformacionales del compuesto, así como composiciones que comprendan menos de todos los posibles isómeros conformacionales. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto quiral. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto no quiral.

30 Pueden prepararse compuestos de isoxazolina de fórmula (I) de acuerdo con uno u otro de los procesos descritos en las Solicitudes de Patente US 2007/0066617, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2010/070068 y WO 2010/079077 o cualquier otro proceso que se encuentre comprendido en las competencias de un experto en la materia que sea un experto en la síntesis química. Para la preparación química de los productos de la invención, se considera que un experto en la materia tiene a su disposición, entre otros, el contenido completo de los "Chemical Abstracts" y los documentos que se citan en el mismo.

35

Las formulaciones de acuerdo con la invención son eficaces durante períodos prolongados de tiempo para el tratamiento de ectoparásitos de mamíferos y, en particular, de pulgas y garrapatas en mamíferos pequeños tales como

perros y gatos. Ventajosamente, las formulaciones de la invención conservan las características físicas deseadas a lo largo del tiempo, sin pérdida de potencia del activo. Además, las formulaciones de la invención presentan una viscosidad suficiente, lo que permite la retención de dicha composición cuando se administra por vía tópica a la piel o el pelo de un animal.

- 5 Además, las formulaciones de la presente invención tienen características de producto favorables, es decir, son estables y cosméticamente aceptables.
- 10 La aceptabilidad cosmética incluye (la ausencia de) el olor del pelo y la piel, la humedad del pelo y la piel del sitio de aplicación, el aspecto general del pelaje de los perros, particularmente signos tales como sequedad, aspecto fibroso, fragilidad, falta de brillo, caída del cabello y aparición de residuos de cabello en las proximidades del sitio de administración.
- 15 Tal aceptabilidad cosmética es muy importante para productos para administración tópica localizada a animales de compañía como perros y gatos, porque el propietario de la mascota no aceptaría cambios duraderos en el aspecto del pelaje de su mascota después de la administración.
- 20 Con las formulaciones de acuerdo con la presente invención fue posible identificar formulaciones tópicas localizadas que permiten la administración de compuestos de isoxazolina para una eficacia de acción prolongada contra garrapatas y pulgas que son cosméticamente aceptables.
- 25 Se entiende por formulaciones tópicas localizadas una formulación lista para usar en forma de formulación por unción dorsal puntual o unción dorsal continua. Se entiende que la expresión método por unción dorsal puntual o unción dorsal continua se refiere a un concentrado listo para usar destinado a aplicarse por vía tópica y local sobre el animal. Este tipo de formulación está destinada a aplicarse directamente en un área relativamente pequeña del animal, preferentemente en el lomo y las nalgas del animal o en uno o varios puntos a lo largo de la línea del lomo y las nalgas.
- 30 La administración por unción dorsal puntual es una administración tópica localizada de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente en un punto del animal, generalmente entre los dos hombros en 1, 2, 3, 4 o 5 lugares (puntos), si hay más de un punto preferentemente por el lomo del animal. Como alternativa, el producto se administra administrando una línea.
- 35 La formulación para unción dorsal continua se aplica normalmente vertiéndola en una o varias líneas o en un punto de la línea media dorsal (lomo) o el hombro de un animal. Más normalmente, la formulación se aplica vertiéndola a lo largo del lomo del animal, siguiendo la columna vertebral. Las formulaciones para unción dorsal continua de la presente invención pueden estar en forma de un líquido, emulsión, espuma, pasta, aerosol, ungüento, bálsamo o gel. Normalmente, la formulación para unción dorsal continua es líquida.
- 40 La formulación también se puede aplicar al animal por otros métodos convencionales, incluyendo frotar un material impregnado sobre al menos una pequeña área del animal, o aplicarlo usando un aplicador comercialmente disponible, por medio de una jeringa, por rociado o mediante el uso de un baño de aspersión.
- 45 Generalmente, una formulación para unción dorsal continua o unción dorsal puntual puede comprender ventajosamente el compuesto de isoxazolina de fórmula (I) en una proporción de aproximadamente el 20 al 35 %, del 25 al 30 % aproximadamente el 20 %, 25 %, 28 %, 30 %, 33 %, (porcentajes en peso por volumen = P/V).
- 50 La formulación tópica localizada permite o facilita que el compuesto de isoxazolina penetre en la piel y actúe sobre otras partes del cuerpo (por ejemplo, en todo el cuerpo). Tal formulación para unción dorsal continua o unción dorsal puntual puede prepararse disolviendo, suspendiendo o emulsionando la isoxazolina en un portador veterinariamente aceptable adecuado.
- 55 La formulación tópica localizada comprende un portador que comprende glicofurol y al menos un codisolvente veterinariamente aceptable adicional.
- 60 El glicofurol es un compuesto químico bien conocido. Se conocen bien en la materia diversas síntesis para la preparación de la misma. El glicofurol (CAS N.º 9004-76-6 o 31692-85-0), también conocido como éter de polietenglicol de alcohol tetrahidrofurílico o α -(tetrahidrofuránil)- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo), tiene un peso molecular promedio peso de aprox. 190; un p.f. de aproximadamente 80 - 100 °C, una densidad de aprox. 1,070-1,090 g/cm³ (a 20 °C); un valor de hidroxilo de aprox. 300-400; un índice de refracción de aprox. 1,4545 (línea D de sodio, 589 mm) (a 40 °C); y una viscosidad de aprox. 8-18 mPa·s (a 20 °C). (véase, "Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain (1986), pág. 127 y Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe", 3^a edición (1989), pág. 577).
- 65 Las propiedades precisas del glicofurol varían según la composición y la pureza. Por lo tanto, los grados de menor calidad contienen cantidades significativas de alcohol tetrahidrofurílico y otras impurezas. Los nombres sinónimos de glicofurol son: Glicofurol 75; tetraglicol; Poli(oxi-1,2-etanodiilo), α -(tetrahidrofuránil)- ω -hidroxi-(9Cl). El tetraglicol

también se usa como sinónimo de un compuesto químico diferente, alcohol tetrahidrofurílico.

Generalmente, una formulación para unción dorsal continua o unción dorsal puntual puede comprender ventajosamente el glicofurol en una proporción de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 50 %, preferentemente, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 35 %, del 8 al 25 %, del 10 al 23 %, del 15 al 20 %, aproximadamente el 10 %, 15 %, 17 %, 20 %, 21 %, 25 % (porcentajes en peso por volumen = P/V).

El codisolvente para el portador líquido incluye disolventes farmacéuticamente aceptables conocidos en la materia de formulación.

En una realización, el disolvente es glicofurol; y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N-diethyl-3-metilbenzamida (DEET), dipropilenglicol n-butil éter, alcohol etílico, isopropanol, metanol, alcohol feniletílico, isopropanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietenglicoles líquidos, propilenglicol, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, limoneno, eucaliptol, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino polioxietilenado, metil etil cetona, L-lactato de etilo, y una mezcla de al menos dos de estos codisolventes.

En otra realización, el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, acetona, dimetilacetamida, alcohol etílico de N,N-diethyl-3-metilbenzamida (DEET), dipropilenglicol monometil éter, metil etil cetona, L-lactato de etilo, y una mezcla de al menos dos de estos codisolventes.

En otra realización, el disolvente orgánico en la formulación tópica local es glicofurol y el codisolvente orgánico se selecciona de acetona, L-lactato de etilo, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N,N-diethyl-3-metilbenzamida (DEET) y es preferentemente una mezcla de al menos dos de acetona, L-lactato de etilo, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N,N-diethyl-3-metilbenzamida (DEET).

El codisolvente puede estar presente ventajosamente en la composición de acuerdo con una relación en volumen/volumen (V/V) con respecto a glicofurol de entre aproximadamente una fracción 4/1 y aproximadamente 1/4.

Generalmente, una formulación para unción dorsal continua o unción dorsal puntual puede comprender ventajosamente acetona en una proporción de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 50 %, preferentemente, de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 4 %, 8 %, 12 %, , (porcentajes en volumen por volumen = V/V).

Generalmente, una formulación para unción dorsal continua o unción dorsal puntual puede comprender ventajosamente dimetilacetamida en una proporción de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 70 %, preferentemente, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 32 %, 35 %, 36 %, 38 %, 40 %, 42 %, 45 %, 60 % (porcentajes en volumen por volumen = V/V).

Generalmente, una formulación para unción dorsal continua o unción dorsal puntual puede comprender ventajosamente dimetilsulfóxido en una proporción de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 50 %, preferentemente, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 35 %, 40 %, , (porcentajes en volumen por volumen = V/V).

Generalmente, una formulación para unción dorsal continua o unción dorsal puntual puede comprender ventajosamente N,N-diethyl-3-metilbenzamida en una proporción de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 30 %, preferentemente, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 5 %, 9 %, 10 %, 14 %, 15 %, 17 %, (porcentajes en volumen por volumen = V/V).

La formulación tópica localizada también puede incluir uno o más ingredientes adicionales. Son ejemplos de ingredientes adicionales adecuados potenciadores de la penetración, agentes expansores, estabilizantes tales como antioxidantes/conservantes, promotores de la adhesión y modificadores de la viscosidad, inhibidores de la cristalización, bloqueadores o absorbentes de UV y colorantes. También pueden incluirse en estas formulaciones agentes tensioactivos, incluyendo agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfolíticos.

En algunas realizaciones, una formulación tópica (una formulación para unción dorsal continua o unción dorsal puntual) comprende un portador que promueve la absorción o penetración de la isoxazolina a través de la piel en el torrente sanguíneo, otros fluidos corporales (linfa) y/o tejido corporal (tejido graso). Los ejemplos contemplados de potenciadores de la penetración dérmica incluyen, por ejemplo, dimetilsulfóxido, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceite de silicona, ésteres alifáticos, triglicéridos y alcoholes grasos.

Las formulaciones tópicas localizadas también (o como alternativa) pueden comprender, por ejemplo, uno o más agentes expansores. Estas sustancias actúan como portadores que ayudan a distribuir un principio activo sobre el pelaje o la piel del animal receptor. Pueden incluir, por ejemplo, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos y/o alcoholes grasos.

También pueden ser adecuadas diversas combinaciones de aceite/disolvente expansor, tales como, por ejemplo, soluciones oleosas, soluciones alcohólicas e isopropanólicas (por ejemplo, soluciones de 2-octil dodecanol o alcohol oleílico), soluciones de ésteres de ácidos monocarboxílicos (por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster oxálico de ácido láurico, éster oleílico de ácido oleico, éster decílico de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo y ésteres de ácido caproico de alcoholes grasos saturados con una cadena de carbonos de 12 a 18 carbonos), soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico de ácido adipico y adipato de di-n-butilo), o soluciones de ésteres de ácidos alifáticos (por ejemplo, glicoles). Cuando la formulación comprende un agente expansor, también puede ser ventajoso incluir un dispersante, tal como, por ejemplo, pirrolidin-2-ona, N-alquilpirrolidin-2-ona, acetona, polietilenglicol, o un éter o éster de los mismos, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Opcionalmente puede estar presente un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire. Los agentes antioxidantes particularmente preferidos son los convencionales en la materia e incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de ellos.

Los polímeros de ejemplo adecuados ("agentes poliméricos") para gelificar y/o adherir que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de ésteres metacrílicos, acetato de vinilo carboxilado y copolímeros de polivinilpropileno (PVP)/acetato de vinilo, Poloxámero 124, Povidona K 17 Polisorbato 80 y Povidona K90.

Los ingredientes adicionales analizados anteriormente se conocen bien por los profesionales en la presente materia y se pueden obtener comercialmente o a través de técnicas conocidas.

La formulación tópica localizada se aplica como un volumen bajo de aproximadamente 0,01 a 1 ml por kg, preferentemente de aproximadamente 0,05 a 0,1 ml por kg, con un volumen total de 0,3 a 100 ml por animal, preferentemente limitado a un máximo de aproximadamente 50 ml dependiendo de la especie objetivo.

Para animales de compañía pequeños tales como perros y gatos, el volumen aplicado puede ser del orden de 0,3 a aproximadamente 6 ml, preferentemente del orden de 0,4 a 2,0 ml por dosis, para gatos y del orden de 0,4 a aproximadamente 5,0 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

Una composición de ejemplo para administración tópica a animales de sangre caliente comprende normalmente, en una base en peso por volumen, de aproximadamente el 15 al 20 % p/v de glicofurol; aproximadamente el 5 %-95 % p/v de un codisolvente o mezcla de disolventes, tal como DMA por sí misma o en combinación con aproximadamente el 10 al 20 % p/v de acetona, y aproximadamente el 5 al 25 % p/v de N, N-diethyl-3-metilbenzamida.

Una composición de ejemplo para administración tópica a animales de sangre caliente comprende normalmente, en una base de peso en volumen, de aproximadamente el 5 al 25 % p/v de glicofurol; de aproximadamente el 5 % al 95 % v/v de un codisolvente o mezcla de disolventes, tal como N,N-diethyl-3-metilbenzamida por sí misma o en combinación con aproximadamente el 10 al 50 % v/v de DMA, y/o aproximadamente el 10 al 20 % p/v de un codisolvente.

Una composición de ejemplo para administración tópica a animales de sangre caliente comprende normalmente, en una base en peso por volumen, de aproximadamente el 5 al 25 % p/v de glicofurol; de aproximadamente el 5 % al 95 % v/v de un codisolvente o mezcla de disolventes, tal como DMA por sí misma o en combinación con aproximadamente el 10 al 50 % v/v de acetona, y/o aproximadamente el 10 al 20 % v/v de un codisolvente.

En una realización de la invención, la formulación tópica localizada comprende al menos un compuesto de isoxazolina de fórmula I y un compuesto de lactona macrocíclica de la clase de compuestos de avermectina o milbemicina. Los compuestos de lactona macrocíclica son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de al menos determinados compuestos de lactona macrocíclica está estrechamente relacionada, por ejemplo, al compartir un anillo complejo de lactona macrocíclica de 16 miembros.

Un compuesto para su uso dentro del alcance de la presente invención es ivermectina. Otra lactona macrocíclica es moxidectina. La moxidectina, también conocida como LL-F28249 alfa, se conoce a partir de la Patente de EE.UU. N. 4.916.154. Otra lactona macrocíclica es selamectina. La selamectina es el monosacárido B1 de 25-ciclohexil-25-de(l-metilpropil)-5-desoxi-22,23 -dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina.

Otro compuesto preferido es la milbemicina, especialmente la oxima de milbemicina. La milbemicina, o B41, es una

sustancia que se aísla del caldo de fermentación de una cepa de *Streptomyces* productora de milbemicina. El microorganismo, las condiciones de fermentación y los procedimientos de aislamiento se describen en las Patentes de EE.UU. N.º 3.950.360 y 3.984.564.

5 La emamectina (4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B1), que se puede preparar como se describe en las Patentes de EE.UU. N.º 5.288.710 y 5.399.717, es una mezcla de dos homólogos, 4"-desoxi-4"-epimetilaminoavermectina Bla y 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B1. Preferentemente, se usa una sal de emamectina. La eprinomectina se conoce químicamente como 4"-epi-acetilamino-4"-desoxiavermectina B1.

10 Para la latidectina, se puede encontrar información en "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)". World Health Organization (WHO) Drug Information, vol. 17, n.º 4, páginas 278-279, (2003).

La lepimectina es una mezcla de (6R,13R,25R)-5-O-desmetil-28-desoxi-6,28-epoxi-13-[(Z)-[(metoxiimino)fenilacetil]oxi]-25-metilmilbemicina B con (6R,13R,25R)-5-O-desmetil-28-desoxi-6,28-epoxi-25-etil-13-[(Z)-[(metoxiimino)fenilacetil]oxi]milbemicina B.

15 Se prefieren mucho más especialmente formulaciones tópicas localizadas, en donde la composición comprende el Compuesto A; y moxidectina; o el Compuesto A; y selamectina o el Compuesto A; y milbemicina o el Compuesto A; y eprinomectina.

20 Los compuestos de lactona macrocíclica se conocen bien por un experto en la materia y se obtienen fácilmente comercialmente o a través de técnicas conocidas en la materia.

25 La cantidad eficaz del compuesto de lactona macrocíclica se encuentra preferentemente entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal, preferentemente, aproximadamente 0,005 mg, y aproximadamente 10 mg/kg. Las proporciones, en peso, del compuesto de isoxazolina de fórmula (I) y del compuesto de lactona macrocíclica se encuentran preferentemente entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 1/0,0001.

30 Otros compuestos biológicamente activos útiles en las formulaciones de la presente invención se pueden seleccionar de reguladores del crecimiento de insectos (IGR, por sus siglas en inglés) tales como, por ejemplo, fenoxicarb, lufenurón, diflubenzurón, novalurón, triflumurón, fluazurón, ciromazina, metopreno, piriproxifeno, etc., proporcionando así un control inicial y sostenido de los parásitos (en todos los estadios de desarrollo del insecto, incluidos los huevos) en el sujeto animal, así como en el entorno del sujeto animal.

35 Se prefieren mucho más especialmente formulaciones tópicas localizadas, en donde la composición comprende el Compuesto A y diflubenzurón o el Compuesto A y metopreno, o el Compuesto A y piriproxifeno, o el Compuesto A y fenoxicarb, o el Compuesto A y fluazurón.

40 La cantidad eficaz del compuesto IGR se encuentra preferentemente entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, preferentemente, aproximadamente 1 mg, y aproximadamente 10 mg. Las proporciones, en peso, del compuesto de isoxazolina de fórmula (I) y del compuesto IGR se encuentran preferentemente entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 0,0001/1.

45 Un aspecto de la presente invención es un método para combatir permanentemente un parásito en un entorno en el que el animal está sometido a una fuerte presión parasitaria en donde la administración de la formulación tópica localizada es a una frecuencia muy por debajo de una administración diaria. El tratamiento de acuerdo con la invención se realiza mensualmente, cada 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses en perros o gatos.

50 El periodo de tiempo entre tratamientos depende de factores tales como el(s) parásito(s) que se están tratando, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el entorno en el que reside. Está también comprendido en el nivel de conocimiento del experto a cargo del tratamiento determinar un periodo de administración específico para una situación particular.

55 En algunas realizaciones de la presente invención, la formulación tópica localizada de una isoxazolina de Fórmula (I) se administra para tratar la parasitosis de un animal (o preparar un medicamento para tratar la parasitosis de un animal). El término "parasitosis" incluye afecciones y enfermedades patológicas asociadas o producidas por uno o más ectoparásitos directamente, tales como, por ejemplo, anemia y dermatitis alérgica a pulgas. Incluye también afecciones o enfermedades patológicas asociadas o producidas por uno o más patógenos transmitidos por vectores, tales como, por ejemplo, enfermedad de Lyme, Ehrlichiosis (particularmente canine ehrlichiosis) y fiebre maculosa de las montañas rocosas de garrapatas vectores. La expresión "tratamiento de parasitosis" significa inhibir parcial o completamente el desarrollo de parasitosis de un animal susceptible a parasitosis, reducir o eliminar completamente los síntomas de parasitosis de un animal que tiene parasitosis, y/o curar parcial o completamente parasitosis de un animal que tiene parasitosis. En general, el tratamiento de las parasitosis se consigue administrando la formulación de acuerdo con la invención que comprende una isoxazolina de Fórmula (I) para controlar una infestación por ectoparásitos.

- La presente invención también se refiere a métodos de tratamiento en los que al menos un objetivo secundario de controlar los ectoparásitos en y/o sobre un animal es controlar una infestación por ectoparásitos en un entorno que está ocupado (periódica o continuamente) por el animal. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, el animal es un animal de compañía un gato o un perro). El entorno puede ser, por ejemplo, una casa u otro refugio; un aposento; un corral, un establo u otro medio de confinamiento; lecho; etc.
- 5 Las formulaciones tópicas localizadas de la presente invención son especialmente adecuadas para combatir parásitos que infestan caninos (por ejemplo, perros), felinos (por ejemplo, gatos domésticos). De particular importancia es la realización en donde los animales que se van a proteger son perros domesticados (es decir, *Canis lupus familiaris*) y gatos domésticos (es decir, *Felis catus*).
- 10 En particular, las formulaciones de la presente invención son eficaces contra garrapatas tales como *Ixodes* spp., *Boophilus* spp., *Rhipicephalus* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Hyalomma* spp. y *Haemaphysalis* spp.; y pulgas tales como *Ctenocephalides felis* (pulga del gato) y *Ctenocephalides canis* (pulga del perro).
- 15 La presente invención también se refiere a kits que son, por ejemplo, adecuados para su uso en la realización de los métodos de tratamiento descritos anteriormente. En general, tal kit comprenderá una formulación tópica localizada de acuerdo con la invención que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una isoxazolina de Fórmula (I) y uno o más componentes adicionales. Los componentes adicionales pueden ser, por ejemplo, uno o más de los siguientes: una herramienta de diagnóstico, instrucciones para administrar la composición, un aparato para administrar la composición, un recipiente que comprende un excipiente u otro principio activo a mezclar o a administrar en combinación con la composición, o una ayuda para la memoria (por ejemplo, un sello para adherirse a un calendario para recordar al dueño del animal el momento de administrar una dosis posterior de la composición).
- 20 25 Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, el término "aproximadamente" designan que un valor está dentro de un intervalo estadísticamente significativo. Tal rango puede estar normalmente dentro del 20 %, más normalmente aún dentro del 10 %, e incluso más normalmente dentro del 5 % de un valor o intervalo dado. La variación permisible abarcada por el término "aproximadamente" depende del sistema particular que se esté estudiando, y puede apreciarse fácilmente por un experto en la materia.
- 30 35 Como se usa en el presente documento, el término "p/p" designa peso/peso, el término "p/v" designa peso/volumen, y el término "mg/kg" designa miligramos por kilogramo de peso corporal.
- Otras ventajas y características de la invención serán evidentes tras la lectura de la siguiente descripción, dada a título de ejemplos no limitantes.
- EJEMPLO 1
- Preparación de la Composición A
- 40 La cantidad calculada de, por ejemplo, 6,25 gramos de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoil)-metil]-benzamida (Compuesto A) se pesó y se cargó en un matraz. Se añadieron los volúmenes requeridos de excipientes, por ejemplo, 10 ml de DMA y 5 ml de glicofurol. El compuesto A se disolvió con agitación suave. Esta solución se llevó a un volumen final de 25 ml con acetona.
- 45 50 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito anteriormente en el presente documento para la composición A, se prepararon las composiciones B - K de la tabla 2 y las formulaciones de la tabla 3. Un enfoque alternativo a la preparación fue pesar los excipientes. El peso requerido se calculó basándose en la densidad de cada producto. O bien, se cambió el orden de adición, por ejemplo, los excipientes se mezclaron y el Compuesto A se introdujo en una etapa posterior.
- 55 Se evaluaron los parámetros fisicoquímicos que indican la idoneidad de las formulaciones para la administración tópica localizada (por ejemplo, unción dorsal puntual). Las composiciones A a K de la tabla 2 se ensayaron usando los siguientes procedimientos
- Viscosidad: La viscosidad newtoniana (η) se determinó por medio de un viscosímetro rotacional en un sistema de copa y rotor de doble espacio a 20 °C.
- Evaporación: La evaporación se determinó en una balanza registradora de peso colocada en una campana de humos. La cubeta de muestra se calentó a 50 °C durante 4 h y se registró la pérdida de peso.
- Diámetro de esparcimiento: El diámetro de esparcimiento se determinó midiendo el diámetro de tres puntos de 20 μ l del producto de prueba en una lámina de plástico.
- Absorción de agua: La absorción de agua se determinó determinando la concentración de agua de un producto de prueba en contacto con la atmósfera circundante a una temperatura de 25 °C después de un día. Además, el estado

físico del producto de prueba, por ejemplo, si era una solución transparente, también se registró.

5 Solubilidad: Una solución saturada, es decir, una solución de un compuesto de prueba en contacto con partículas no disueltas del compuesto de prueba, se preparó y se agitó continuamente y la temperatura se registró. El contenido del compuesto en la fase de disolvente se determinó por HPLC después de aproximadamente 24 h. El resultado del contenido se tomó como solubilidad. En algunos casos, se volvió a determinar el contenido a las 48 h y se tomó como solubilidad el menor de los dos resultados.

10 Compatibilidad: Se prepararon mezclas binarias del compuesto de prueba y los excipientes y se almacenaron en condiciones de almacenamiento definidas, por ejemplo, 40 °C, 75 % de HR. Al comienzo del estudio y después de períodos de almacenamiento definidos, se analizaron las muestras en cuanto a aspecto, contenido y productos de degradación.

15 Los parámetros fisicoquímicos de las formulaciones de la Tabla 2 se resumen en la Tabla 2a.

15 Los resultados de la Tabla 2a y los experimentos *in vivo* en donde se administraron las formulaciones a perros muestran que las formulaciones ensayadas son adecuadas para la administración tópica localizada de compuestos de isoxazolina a animales.

20 Ejemplo 2

Ensayos *in vivo* - Administración por unción dorsal puntual de las formulaciones a perros

25 Las formulaciones de la Tabla 2 se administraron como unción dorsal puntual a perros a una dosis de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoroetilcarbamilo)-metil]-benzamida (Compuesto A) de 25 mg/kg de peso corporal. Se observó a los perros para determinar la tolerancia local y sistémica del tratamiento y se evaluó el aspecto cosmético del sitio de administración. Se tomaron muestras de plasma de todos los perros antes de la administración y 2, 4, 8 horas después de la administración, el día, D1, D3, D7, D14 y posteriormente semanalmente hasta el D56. El plasma se analizó para el Compuesto A por HPLC-MS/MS.

30 Resultados: La concentración media del compuesto A en plasma de perro se muestra en las figuras 1 y 2.

35 No se observaron reacciones adversas locales o sistémicas. El aspecto cosmético fue aceptable para las formulaciones, ya que solo se detectaron efectos menores en el aspecto durante un breve periodo.

35 Ejemplo 3

40 Ensayos *in vivo* - Formulación que comprende el Compuesto A y la administración por unción dorsal puntual de moxidectina a perros

40 La Formulación N de la Tabla 2 se administró como unción dorsal puntual a perros a una dosis del Compuesto A de 25 mg/kg de peso corporal y una dosis de moxidectina de 2,5 mg/kg de peso corporal. Se observó a los perros para determinar la tolerancia local y sistémica del tratamiento y se evaluó el aspecto cosmético del sitio de administración. Se tomaron muestras de plasma de todos los perros antes de la administración y 2, 4, 8 horas después de la administración, el Día 0, D1, D3, D7 y D14 y posteriormente semanalmente hasta el D56. El plasma se analizó para el Compuesto A y la concentración de moxidectina.

45 Resultados: La concentración plasmática media del compuesto A y moxidectina en perros se muestra en la figura 3.

50 No se observaron reacciones adversas locales o sistémicas. El aspecto cosmético era aceptable.

Ejemplo 4

55 Evaluación de la eficacia de las formulaciones de prueba contra las garrapatas en perros

55 En la presente evaluación, se usaron perros Beagle de sexo mixto y se asignaron a grupos de tratamiento y control. El día D-2, cada perro se infestó con 50 garrapatas adultas no alimentadas, *R. sanguineus*.

60 Los perros recibieron el Día 0 los tratamientos (formulaciones indicadas en la tabla 1) a una dosis de 25 mg/kg de peso corporal del Compuesto A. Las formulaciones se administraron utilizando una pipeta desechable. La dosis se aplicó como una línea en la región dorsal del cuello en la base del cráneo.

65 Se dejó un grupo sin tratar. Se observó a los perros para detectar cualquier reacción inmediata a los tratamientos, y se observaron las reacciones adversas posteriores al tratamiento, la irritación de la piel y el comportamiento de las formulaciones de prueba en el momento del tratamiento, después de aproximadamente 2, 4 y 8 horas, y los Días 1, 2 y 7 tras la administración de los tratamientos. Posteriormente, se observó a los perros una vez al día durante el resto

del estudio.

Se retiraron todas las garrapatas 48 horas después del tratamiento. Las garrapatas retiradas se evaluaron de acuerdo con las siguientes categorías: Eficacia No: para - vivas libres, vivas adheridas - vivas llenas/no llenas, y muertas - llenas, Eficacia Sí: Para muertas, libres, muertas adheridas no llenas.

5 Se transformaron los recuentos de garrapatas y se usaron medias geométricas para calcular el porcentaje de eficacia de los tratamientos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

10 Tabla 1: Resultado de los estudios de eficacia *in vivo*

Formulación N.º	Características del estudio	Eficacia de las garrapatas después de 2 días [media geométrica, %]
D	R. sanguineus, 4 perros, grupos de control teóricos	86,0-93,3
F	R. sanguineus, 4 perros, grupos de control teóricos	94,8-97,5
G	R. sanguineus, 4 perros, grupos de control teóricos	96,5-98,3
H	R. sanguineus, 6 perros, grupos de control teóricos	91,8-96,1
E	I. ricinus, 6 gatos, 30 mg/kg	90,0

Formulación N°	Activo (mg)	Glicofurol (ml)	DEET (ml)	Acetona (ml)	DMSO (ml)	DMA (ml)	Lactato de etilo (ml)	Limoneno (ml)	Poloxámero 124 (mg)
A	500	hasta 1 ml			0,35				
B	280	0,20	0,11	0,41		0,36			
C	500	hasta 1 ml			0,35				0,05
D	250	0,20		0,22		0,40			
E	280	0,17	0,14	0,14		0,36			
F	250	0,20		0,17		0,40			0,05
G	250	0,20	0,10	0,18		0,35			
H	280	0,20	0,10	0,10		0,35	0,16		
I	280	0,20	0,10	0,16		0,35			
J	280	0,17	0,14	0,10		0,36	0,04		
K	280	0,15	0,17	0,14		0,35			

Tabla 2a: Parámetros fisicoquímicos de las formulaciones

Formulación N. ^o	Solubilidad [mg/ml]	Viscosidad [mPas]	Evaporación [%]	Dispersión [mm]	Absorción de agua después de 1 d [aspecto, %]
A					
B		9,44	35,05		
C					
D	620,4	3,87	48,63	17,9	Turbido, 19,22
E		8,63	34,91		
F	591,0	4,20	43,35	19,04	Turbido, 43,72
G	611,5	5,72	35,58	18,88	Transparente, 39,22
H	601,7	13,51	36,26	22,21	Transparente, 34,73
I	617,2	5,79	35,72	19,76	Transparente, 29,84
J		8,09	32,82		
K		6,82	34,72		

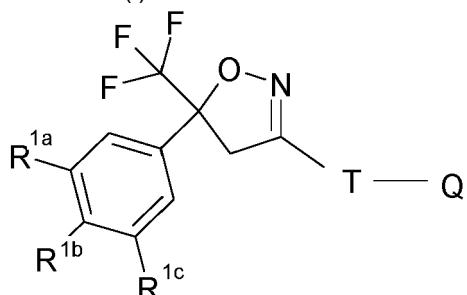
Tabla 3 Formulaciones del Compuesto A. Recipiente: Cantidad [ml o mg] (utv = hasta el volumen total)

$$1 \text{ ml} = 1 \text{ cm}^3$$

REIVINDICACIONES

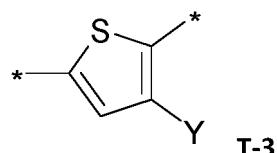
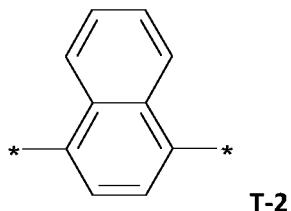
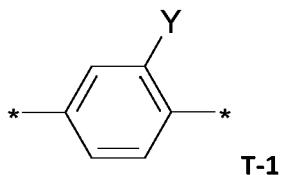
5 1. Una formulación tópica localizada para unción dorsal puntual o unción dorsal continua para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una infestación por pulgas y garrapatas en perros o gatos que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I)

Fórmula (I)



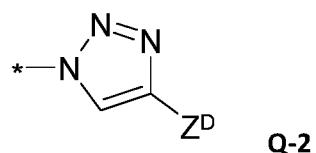
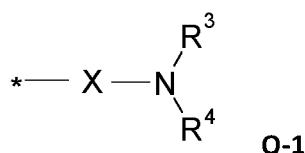
Fórmula I

10 en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} son independientemente entre sí hidrógeno, Cl o CF_3 ; en donde T se selecciona de

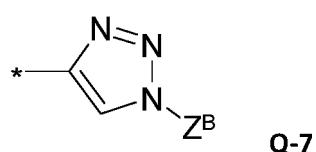
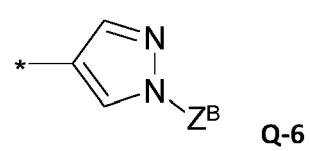
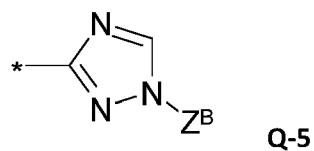


15

Q se selecciona de

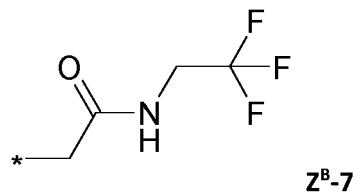


20

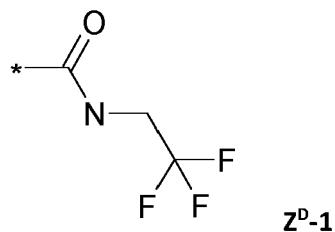


25

Z^B es



Z^D es



5

R³ es H y R⁴ es -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ o -CH₂-CF₃
Y es metilo, bromo, Cl, CN o C(S)NH₂; y X es C(O);

10 y un vehículo portador líquido veterinariamente aceptable, en donde el vehículo portador líquido comprende glicofurol como disolvente y un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N-diethyl-3-metilbenzamida, dipropilenglicol n-butil éter, alcohol etílico, isopropanol, metanol, alcohol feniletílico, isopropanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, limoneno, eucaliptol, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino polioxietilenoado, metil etil cetona, L-lactato de etilo, y una mezcla de al menos dos de estos codisolventes;
15 la formulación comprende el 20 - 35 % p/v del compuesto de Fórmula (I) en un volumen de aplicación de 0,3 a 6 ml por animal; con una eficacia de acción prolongada contra garrapatas y pulgas, por lo que la administración se realiza mensualmente, cada 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses.

20 2. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es

(R ¹) _n	R ₄	R ₃	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

25 3. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es

(R ¹) _n	R ₄	R ₃	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)

(continuación)

$(R^1)_n$	R_4	R_3	T	Y	Q	Z	X
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

4. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación comprende 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida.
5. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde el vehículo portador líquido comprende glicofurol como disolvente y un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, acetona, dimetilacetamida, N,N-dietil-3-metilbenzamida, alcohol etílico, eucaliptol, dipropilenglicol monometil éter, metil etil cetona, L-lactato de etilo y una mezcla de al menos dos de estos codisolventes.
10. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el vehículo portador líquido comprende glicofurol como disolvente y el codisolvente orgánico en la composición para unción dorsal puntual es una mezcla de al menos dos de acetona, L-lactato de etilo, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N,N-dietil-3-metilbenzamida.
15. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un compuesto de lactona macrocíclica seleccionado de moxidectina, oxima de milbemicina, selamectina, emamectina, latidectina y lepimectina o una sal de las mismas y/o un compuesto regulador del crecimiento de insectos seleccionado de fenoxicarb, lufenurón, diflubenzurón, novalurón, triflumurón, fluazurón, ciromazina, metopreno y puriproxifeno.
20. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la composición comprende una cantidad eficaz de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida y una cantidad eficaz de moxidectina.
25. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en donde se administra a gatos un volumen de aplicación de 0,4 a 2,0 ml de la formulación tópica localizada.
30. 10. La formulación tópica localizada para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en donde se administra a perros un volumen de aplicación de 0,4 a 5,0 ml de la formulación tópica localizada.

Figura 1: Concentración plasmática en perros Beagle

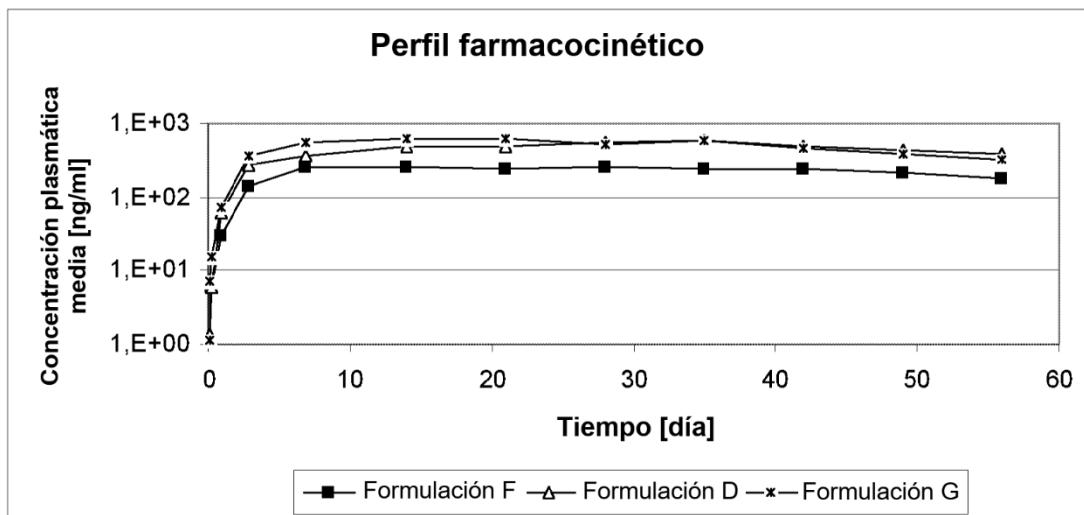


Figura 2: Concentración plasmática en perros Beagle

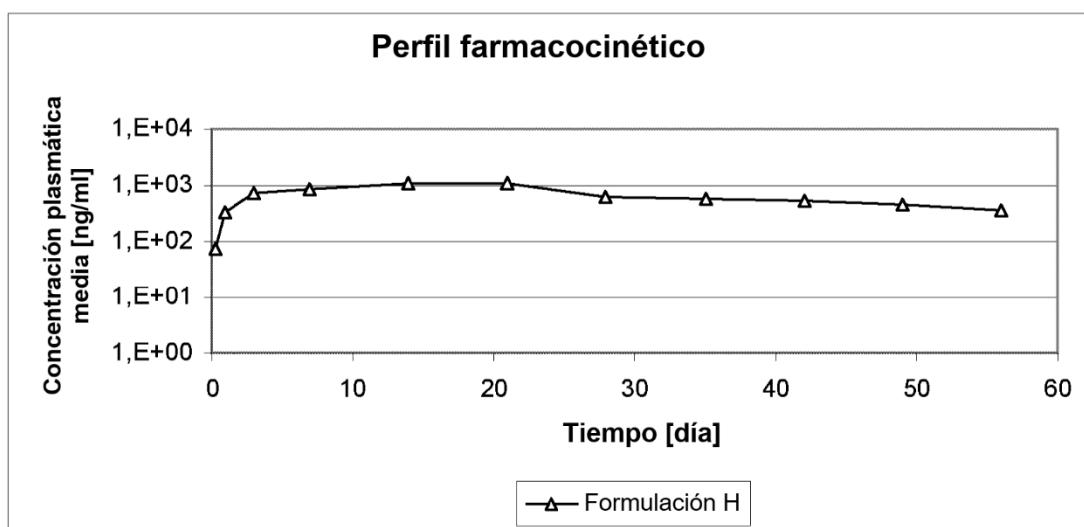


Figura 3: Concentración plasmática del compuesto de isoxazolina y moxidectina en perros Beagle (Formulación G)

