

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 002 764**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2019** **PCT/US2019/049279**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2020** **WO20051106**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2019** **E 19769675 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024** **EP 3846786**

54 Título: **Formulaciones antiparasitarias agradables al paladar**

30 Prioridad:

05.09.2018 US 201862727018 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.03.2025

73 Titular/es:

ZOETIS SERVICES LLC (100.00%)
10 Sylvan Way
Parsippany, NJ 07054, US

72 Inventor/es:

KOLHE, SACHIN, PUNDLIK y
THAKUR, SUPRIYA, GAUTAM

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 002 764 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 antiparasitarias agradables al paladar

Campo de la invención

5 La invención describe una composición masticable dura y agradable al paladar que comprende al menos una isoxazolina aceptable para uso veterinario, una lactona macrocíclica estabilizada, una forma de sal aceptable de pirantel, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario. La composición agradable al paladar se comprime en un comprimido duro. La invención también contempla un procedimiento de uso para tratar y/o prevenir una infección o infestación parasitaria en un animal que lo necesite al administrar dicha composición al animal.

10 **Antecedentes de la invención**

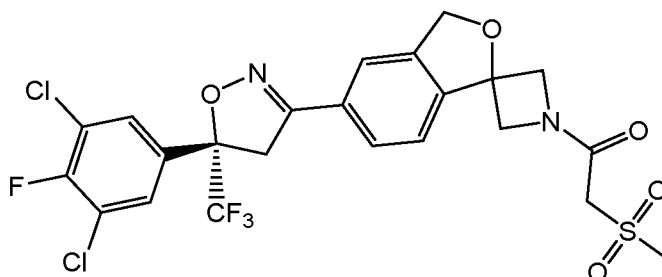
La formulación de un fármaco (es decir, un agente activo) en un medicamento comestible, como una forma de dosificación masticable y agradable al paladar, puede aumentar la aceptación del medicamento por parte del sujeto, especialmente los animales que tienden a resistirse a tragar comprimidos o cápsulas duras y a masticar formas de dosificación amargas y/o granuladas. Se han utilizado comúnmente saborizantes (mejoradores de la palatabilidad) y recubrimientos poliméricos para proporcionar cierto grado de palatabilidad a la forma de dosificación. Además de la palatabilidad, las composiciones que comprenden más de un agente veterinario, es decir, un agente antiparasitario, tienden a tener problemas de estabilidad porque algunos agentes son lábiles a los ácidos mientras que otros son lábiles a las bases. Una composición antiparasitaria veterinaria que comprende al menos dos agentes antiparasitarios que se dosifica mensualmente a los animales debe ser estable y agradable al paladar para garantizar la seguridad, eficacia y cumplimiento del producto. En algunos casos, se han preparado composiciones agradables al paladar para consumo oral canino basadas en composiciones blandas o gomosas que se preparan usando glicerina, grasas y aceites. La presente invención logra una composición masticable dura y agradable al paladar que es estable, segura y eficaz contra ectoparásitos y endoparásitos y puede prepararse mediante compresión rotatoria típica, en lugar de formarse mediante extrusión o corte con punzón.

Compendio de la invención

25 De acuerdo con esta invención, definida en las reivindicaciones adjuntas, se ha descubierto que la composición oral dura masticable de la invención es estable, agradable al paladar, segura y eficaz contra ectoparásitos y endoparásitos cuando se administra mensualmente. El aumento de la estabilidad se correlaciona con el aumento de la vida útil y, de manera óptima, la eficacia, mientras que la palatabilidad aumenta el cumplimiento del paciente.

30 En un aspecto de la invención se encuentra una composición veterinaria en comprimidos duros masticables y agradables al paladar que comprende a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una isoxazolina aceptable para uso veterinario, b) una lactona macrocíclica estabilizada, c) una forma de sal aceptable de pirantel, d) al menos un mejorador de la palatabilidad de base natural, e) al menos un excipiente aceptable para uso veterinario y, opcionalmente, f) al menos un agente antiparasitario adicional. En otro aspecto, se encuentra una composición veterinaria en comprimidos masticables duros y agradables al paladar que comprende a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una isoxazolina aceptable para uso veterinario, b) una lactona macrocíclica estabilizada, c) una forma de sal aceptable de pirantel, d) al menos un mejorador de la palatabilidad de base natural, e) al menos un excipiente aceptable para uso veterinario y f) al menos un agente antiparasitario adicional. En otro aspecto, se encuentra una composición veterinaria en comprimidos duros masticables y agradables al paladar que comprende a) una cantidad terapéuticamente eficaz de sarolaner, b) moxidectina estabilizada, c) pamoato de pirantel, d) al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y e) al menos un excipiente aceptable para uso veterinario. En otro aspecto, se encuentra una composición veterinaria en comprimidos duros masticables y agradables al paladar que comprende a) una cantidad terapéuticamente eficaz de sarolaner, b) moxidectina estabilizada, c) pamoato de pirantel, d) al menos un mejorador de la palatabilidad a base de carne animal natural y e) al menos un excipiente aceptable para uso veterinario.

45 En un aspecto de la invención, la isoxazolina se selecciona del grupo que consiste en sarolaner, afoxolaner, fluralaner y lotilaner. En un aspecto de la invención, la isoxazolina es sarolaner (Simparica®) (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonyl)etan-1-ona, el compuesto de la Fórmula (A1).



(A1).

En otro aspecto, la lactona macrocíclica estabilizada se selecciona del grupo que consiste en moxidectina, selamectina, ivermectina, abamectina o milbemicina oxima. En aún otro aspecto, la lactona macrocíclica estabilizada se selecciona del grupo que consiste en moxidectina, ivermectina o milbemicina oxima. En aún otro aspecto, la lactona macrocíclica estabilizada es moxidectina o milbemicina oxima. En aún otro aspecto, la lactona macrocíclica estabilizada es moxidectina. En aún otro aspecto, la lactona macrocíclica estabilizada es milbemicina oxima. En otro aspecto, la isoxazolina aceptable para uso veterinario es sarolaner y la lactona macrocíclica estabilizada es moxidectina. En aún otro aspecto, la composición comprende además una forma de sal aceptable de pirantel. En un aspecto, la forma de sal aceptable de pirantel es citrato, pamoato (embonato) y tartrato. En otro aspecto, la forma de sal aceptable de pirantel es pamoato de pirantel.

En otro aún aspecto, la composición comprende sarolaner, moxidectina estabilizada y pamoato de pirantel. En aún otro aspecto, la composición comprende sarolaner, moxidectina estabilizada, pamoato de pirantel, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario. En aún otro aspecto, la composición comprende sarolaner, moxidectina estabilizada, pamoato de pirantel y al menos un mejorador de la palatabilidad a base de carne animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario.

En aún otro aspecto, el agente estabilizante para la lactona macrocíclica es hidroxipropilmetilcelulosa. En aún otro aspecto, el agente estabilizante para la lactona macrocíclica es meglumina. En aún otro aspecto, el agente estabilizante para la lactona macrocíclica es hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina. En aún otro aspecto, el agente estabilizante para la lactona macrocíclica es un antioxidante. En aún otro aspecto, el antioxidante es BHT. En aún otro aspecto, los agentes estabilizantes para la lactona macrocíclica, moxidectina, son hidroxipropilmetilcelulosa, meglumina y BHT.

En aún otro aspecto, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina representa aproximadamente del 2 % p/p a aproximadamente el 4 % p/p del peso total del comprimido. En aún otro aspecto, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina representa aproximadamente del 2 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p del peso total del comprimido. En aún otro aspecto, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina representa aproximadamente 2,4 % p/p del peso total del comprimido. En aún otro aspecto, la cantidad de BHT es aproximadamente 0,02 % p/p del peso total del comprimido. En aún otro aspecto, la composición comprende sarolaner, moxidectina estabilizada, pamoato de pirantel, los agentes estabilizantes hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina, y el antioxidante BHT, en donde los agentes estabilizantes representan aproximadamente del 2 al 3 % p/p del peso del comprimido, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario. En aún otro aspecto, la composición comprende sarolaner, moxidectina estabilizada, pamoato de pirantel, los agentes estabilizantes hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina, y el antioxidante BHT, en donde los agentes estabilizantes representan aproximadamente 2-3 % p/p del peso del comprimido, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural, al menos un excipiente aceptable para uso veterinario y, opcionalmente, al menos un agente antiparasitario adicional. En aún otro aspecto, la composición comprende sarolaner, moxidectina estabilizada, pamoato de pirantel, los agentes estabilizantes hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina, y el antioxidante BHT, en una cantidad de aproximadamente 2-3 % p/p del peso total del comprimido y al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario.

En aún otro aspecto de la invención, se encuentra una composición que comprende sarolaner, moxidectina estabilizada, pamoato de pirantel, al menos un mejorador de la palatabilidad a base de carne animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario, en donde la moxidectina se estabiliza con hidroxipropilmetilcelulosa, meglumina y el antioxidante BHT. En otro aspecto, la composición comprende aproximadamente 1,33 % p/p de sarolaner, aproximadamente 0,03 % p/p de moxidectina estabilizada, aproximadamente 16 % p/p de pamoato de pirantel, de aproximadamente 8 a 12 % p/p de al menos un mejorador de la palatabilidad a base de carne animal natural y aproximadamente 15 % p/p de un desintegrante, y en donde la moxidectina se estabiliza con hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina, y el antioxidante BHT; y en donde el % p/p se basa en las cantidades del peso total del comprimido. En aún otro aspecto de la invención, se encuentra una composición que comprende aproximadamente 1,33 % p/p de sarolaner, aproximadamente 0,03 % p/p de moxidectina estabilizada, aproximadamente 16 % p/p de pamoato de pirantel, aproximadamente 2,42 % p/p de una mezcla de HPMC, meglumina y BHT, aproximadamente 15,2 % p/p de un

desintegrante, aproximadamente 19,7 % p/p de un relleno, aproximadamente 42 % p/p de una mezcla de mejorador de la palatabilidad; y que comprende además al menos un excipiente aceptable para uso veterinario; y en donde el % p/p se basa en las cantidades del peso total del comprimido. En aún otro aspecto de la invención, se encuentra una composición que comprende aproximadamente 1,33 % p/p de sarolaner, aproximadamente 0,03 % p/p de moxidectina estabilizada, aproximadamente 16 % p/p de pamoato de pirantel; aproximadamente 2,42 % p/p de una mezcla de HPMC, meglumina y BHT, aproximadamente 15,2 % p/p de un desintegrante, aproximadamente 19,7 % p/p de un relleno, aproximadamente 42 % p/p de una mezcla de mejorador de la palatabilidad, en donde dicha mezcla de mejorador de la palatabilidad comprende aproximadamente 20-25 % p/p de mejorador de la palatabilidad a base de carne animal natural; y que comprende además al menos un excipiente aceptable para uso veterinario; y en donde el % p/p se basa en las cantidades del peso total del comprimido.

En aún otro aspecto de la invención, se encuentra un procedimiento para tratar y/o prevenir una infección o infestación parasitaria en un animal mediante la administración de la composición que comprende sarolaner, moxidectina estabilizada, pamoato de pirantel, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural, al menos un agente estabilizante y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario al animal que lo necesite. En aún otro aspecto, el agente estabilizador es una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, meglumina y el antioxidante BHT. En aún otro aspecto, se encuentra un procedimiento para tratar y/o prevenir una infección o infestación parasitaria en un animal mediante la administración de la composición que comprende aproximadamente 1,33 % p/p de sarolaner, aproximadamente 0,03 % p/p de moxidectina estabilizada, aproximadamente 16 % p/p de pamoato de pirantel, aproximadamente 42 % p/p de una mezcla de mejorador de la palatabilidad que contiene al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural, y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario al animal que lo necesite; y en donde la moxidectina se estabiliza con una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, meglumina y el antioxidante BHT; y en donde el % p/p se basa en las cantidades del peso total del comprimido.

En aún otro aspecto de la invención, se encuentra una composición que comprende sarolaner, moxidectina estabilizada, pamoato de pirantel, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural, al menos un agente estabilizante y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario para preparar un medicamento para uso en el tratamiento y/o prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal que lo necesite. En aún otro aspecto, se encuentra una composición que comprende aproximadamente 1,33 % p/p de sarolaner, aproximadamente 0,03 % p/p de moxidectina estabilizada, aproximadamente 16 % p/p de pamoato de pirantel, aproximadamente 42 % p/p de una mezcla de mejorador de la palatabilidad que contiene al menos un mejorador de la palatabilidad a base de carne animal natural, y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario, y en donde la moxidectina se estabiliza con hidroxipropilmetilcelulosa, meglumina y el antioxidante BHT, para preparar un medicamento para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal que lo necesite; y en donde el % p/p se basa en las cantidades del peso total del comprimido.

En aún otro aspecto de la invención, la composición de la invención se administra por vía oral a un animal. En otro aspecto, la composición es un comprimido masticable duro y agradable al paladar que se administra por vía oral a un animal. En aún otro aspecto de la invención, la composición y los comprimidos sometidos a compresión subsiguientes son estables. En otro aspecto, el animal es un animal de compañía. En aún otro aspecto, el animal de compañía es un canino.

Definiciones:

Para los fines de la presente invención, como se describe y reivindica en este documento, los siguientes términos y frases se definen como sigue:

"Aproximadamente", como se usa en el presente documento, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que se encuentran dentro del error experimental del valor indicado (por ejemplo, dentro del intervalo de confianza del 95 % para la media) o dentro de 10 por ciento del valor indicado, el que sea mayor.

"Agente/s antiparasitario/s adicional(es)", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al menos a un compuesto o producto veterinario adicional que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o producto que es útil para el tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal.

"Animal", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un animal individual que es un mamífero. Específicamente, mamífero se refiere a animales vertebrados humanos y no humanos que son miembros de la clase taxonómica Mammalia. Los ejemplos no exclusivos de mamíferos no humanos incluyen animales de compañía y ganado. Los ejemplos no exclusivos de un animal de compañía incluyen: perros (canino), gatos (felino) y caballos (equino). Los animales de compañía preferidos son perros y gatos. Más preferido es el perro. Los ejemplos no exclusivos de ganado incluyen: cerdos, llamas, conejos, cabras, ovejas, ciervos, alces y ganado bovino. El ganado más preferido son los cerdos (porcino) y el ganado bovino (bovino).

"Al menos uno", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a uno o más, por ejemplo, al menos un excipiente aceptable para uso veterinario significa uno o más excipientes, por ejemplo, (un relleno, un relleno y un desintegrante, dos rellenos y un colorante).

"Composición de la invención" o "composición", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una composición veterinaria masticable dura y agradable al paladar destinada a la administración oral a un animal, preferiblemente un animal canino. La composición también es una composición estable. La composición, los procedimientos de uso de esta y los usos de esta pueden incluir el uso de las expresiones de transición "comprende", "que comprende", "que consiste en" y "que consiste esencialmente en". Por ejemplo, la composición comprende una isoxazolina, una lactona macrocíclica estabilizada, una forma de sal aceptable de pirantel, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario; o la composición consiste en (o consiste esencialmente en) una isoxazolina, una lactona macrocíclica estabilizada, una forma de sal aceptable de pirantel, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario.

"Duro", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, describe un comprimido que se puede medir con instrumentos prácticos de laboratorio o de fabricación de comprimidos de prueba de dureza para determinar el punto de rotura y la integridad estructural de un comprimido. Los valores de dureza de los comprimidos oscilan entre aproximadamente 20 N y aproximadamente 500 N. Los valores de dureza del comprimido varían de manera ascendente a medida que aumenta el tamaño del comprimido. Por ejemplo, la dureza del comprimido para los comprimidos de sarolaner de 3 mg, 6 mg, 12 mg, 24 mg, 48 mg y 72 mg varía de aproximadamente 30-70 N, 40-120 N, 60-150 N, 100-250 N, 140-300 N y 200-400 N, respectivamente. Los pesos respectivos de los comprimidos son aproximadamente 225 mg, 450 mg, 900 mg, 1800 mg, 3600 mg y 5400 mg. La unidad de medida de dureza, N, es newtons, la medida de fuerza necesaria para romper el comprimido. 1 N es equivalente a 1 kg·m/s². La dureza se basa en una combinación de factores, por ejemplo, de manera no taxativa, la forma del comprimido, la superficie total, el grosor, el agente activo, el o los excipientes y las fuerzas de compresión. Dependiendo del tamaño del comprimido, la dureza del comprimido de sarolaner varía de aproximadamente 20 N a 500 N. La unidad de fuerza también se puede definir en kilopondios (kp), en donde 1 kp = 9,80665 N.

"Infección" o "infestación", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al estado o condición de tener parásitos sobre (ectoparásitos) o en el cuerpo (endoparásitos).

"Lactona macrocíclica", como se usa en el presente documento, designa un compuesto veterinario en la familia de compuestos de la avermectina que incluye, por ejemplo, ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina, selamectina y similares; y también incluye la familia de compuestos de milbemicina que incluye, por ejemplo, moxidectina, milbemicina, milbemicina oxima y similares. Una lactona macrocíclica preferida de la composición de la invención es la moxidectina. La lactona macrocíclica preferida es una lactona macrocíclica estabilizada. La lactona macrocíclica estabilizada preferida es la moxidectina.

"Agradable al paladar", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un sabor placentero, aceptable o agradable.

"Parásito/s", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a endoparásitos y ectoparásitos. Los endoparásitos son parásitos que viven dentro del cuerpo de su hospedador e incluyen helmintos (por ejemplo, trematodos, cestodos y nematodos) y protozoos, pero más particularmente nematodos que incluyen nematodos gastrointestinales, gusanos pulmonares y gusanos del corazón. Los ectoparásitos son organismos del filo Arthropoda (por ejemplo, arácnidos e insectos) que se alimentan a través de la piel o sobre la piel de su hospedador. Los arácnidos preferidos son del orden Acarina, por ejemplo, garrapatas y ácaros. Los insectos preferidos son jejenes, piojos (chupadores y masticadores), pulgas, mosquitos y moscas que pican (mosca de los establos, mosca de los cuernos, mosca de la arena, mosca azul de la carne, tábanos y similares). Las composiciones preferidas de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de ectoparásitos y endoparásitos, es decir, el tratamiento de una infección o infestación parasitaria; incluyendo pulgas, garrapatas, ácaros, piojos, nematodos gastrointestinales y gusanos del corazón. "Parásito/s" también abarca las diferentes etapas de la vida del ectoparásito y el endoparásito, incluidos los huevos, las pupas y las larvas que se alimentan sobre el cuerpo o dentro de él.

"Cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una cantidad de un agente activo o una combinación de agentes activos que trata, previene, atenúa, mejora, retrasa o elimina uno o más síntomas, por ejemplo, la infección o infestación parasitaria particular para un agente antiparasitario.

"Agente estabilizante" y "estabilizador", como se usan en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren a un compuesto conocido por proporcionar estabilidad química y/o física a uno o más de los agentes activos y/o excipientes, es decir, las lactonas macrocíclicas, las isoxazolininas aceptables para uso veterinario y otros agentes antiparasitarios, y/o excipientes aceptables para uso veterinario que cuando se combinan son más estables con el o los estabilizadores que sin ellos. Por ejemplo, el o los agentes estabilizantes estabilizan la lactona macrocíclica, particularmente la moxidectina; es decir, moxidectina estabilizada.

"Estable", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a la apariencia general, contenido de agua, ensayo, contenido de antioxidantes (BHT), productos de degradación, disolución, dureza, friabilidad, fotoestabilidad y calidad microbiológica de la composición en comprimidos de acuerdo con las guías VICH GL4 y GL5 en condiciones de temperatura y humedad de estabilidad acelerada y a largo plazo.

"Tratamiento", "tratar" y similares, como se usan en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren a revertir, aliviar o inhibir la infección o infestación parasitaria. Como se usa en este documento, estos términos también abarcan, dependiendo de la afección del animal, la prevención de la aparición de un trastorno o afección, o de síntomas asociados con un trastorno o afección, incluida la reducción de la gravedad de un trastorno o afección o síntomas asociados con estos antes de padecer dicha infección, infestación o afección. Por tanto, el tratamiento puede referirse a la administración de la composición al animal que en el momento de la administración no padece dicha afección. El tratamiento también abarca la prevención de la recurrencia de una infección o infestación o de los síntomas asociados con esta, así como referencias a su "control" (por ejemplo, matar, repeler, expulsar, incapacitar, disuadir, eliminar, aliviar, minimizar y erradicar). La frase tratar (tratamiento) o prevenir (prevención) una infección o infestación parasitaria en un animal se interpreta como tratar/prevenir tanto endoparásitos (dentro del cuerpo) como ectoparásitos (sobre el cuerpo). Tratar o prevenir no necesariamente implica que el animal esté libre para siempre de parásitos.

"Aceptable para uso veterinario", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, indica que el agente activo o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación, una composición y/o el animal que se está tratando con ellos. El término "farmacéuticamente" aceptable tiene el mismo significado que el mencionado para aceptable "para uso veterinario".

Como se usa en el presente documento, el porcentaje de componentes de la composición se refiere a porcentajes del peso total del comprimido duro, masticable y agradable al paladar y se denomina "% p/p" o "p/p %" que define la fracción de masa del componente de la composición expresado como un porcentaje, determinado según la fórmula $m_i / m_{tot} \times 100$, en donde m_i es la masa de la sustancia de interés presente en la composición y m_{tot} es la masa total de la composición. El % p/p también define la cantidad de ingrediente/s activo/s u otro/s componente/s de composición (por ejemplo, un excipiente aceptable para uso veterinario) en una mezcla de granulación y mezcla de mejorador de la palatabilidad, por ejemplo, cantidad de HPMC en la granulación de moxidectina.

Las expresiones "comprende", "que comprende", "que contiene" y similares, como se usan en el presente documento, pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de EE.UU. y son términos de transición abiertos (inclusivos) que permiten la presencia de más que lo que se enumera siempre que las características básicas o nuevas de lo que se enumera no se modifiquen por la presencia de más de lo que se enumera, pero excluye las modalidades de la técnica anterior. Las expresiones son sinónimos de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por". Las expresiones son más amplias que las expresiones "que consiste (consiste) en" y "que consiste (consiste) esencialmente en", pero las incluyen.

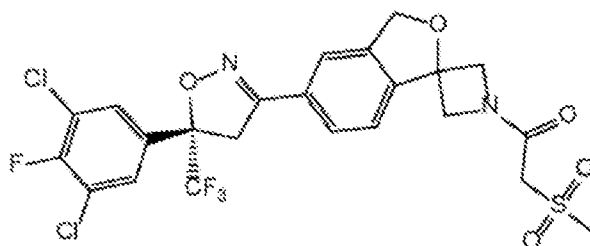
Las expresiones "que consiste (o consiste) en" y "que consiste (o consiste) esencialmente en" también pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de EE.UU. y son términos de transición cerrados o parcialmente cerrados, respectivamente, que pueden no permitir la presencia de más de lo que se enumera.

Descripción detallada

La presente invención proporciona una composición de comprimidos duros masticables agradables al paladar para la administración oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de una isoxazolina aceptable para uso veterinario, lactona macrocíclica estabilizada, una forma de sal aceptable de pirantel, al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y al menos un excipiente aceptable para uso veterinario. La composición comprende opcionalmente al menos un agente antiparasitario veterinario adicional.

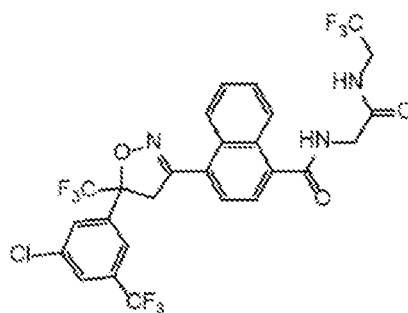
Las isoxazolininas aceptables para uso veterinario con eficacia insecticida y acaricida son antagonistas del receptor GABA (ácido gamma-aminobutírico) no competitivos que son mucho más selectivos para los receptores GABA en insectos o ácaros que para los de los animales, incluidos los humanos. La isoxazolina se une a los canales de cloruro en las células nerviosas y musculares, lo que bloquea la transmisión de señales neuronales. Los parásitos afectados quedan paralizados.

y mueren. Una isoxazolina aceptable para uso veterinario preferida es sarolaner (Simparica®) (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonyl)etan-1-ona, es decir, el compuesto de la Fórmula (A1),



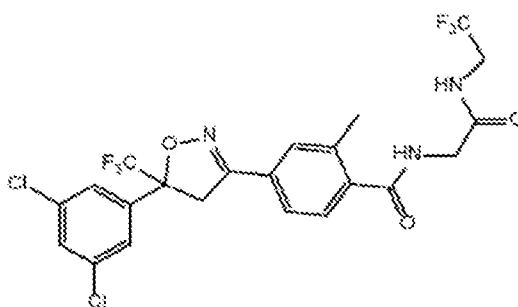
(A1).

- 5 Otra isoxazolina aceptable para uso veterinario adecuada es afoxolaner (NexGard®), 4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-1-naftamida y estereoisómeros de esta, el compuesto de la Fórmula (A2)



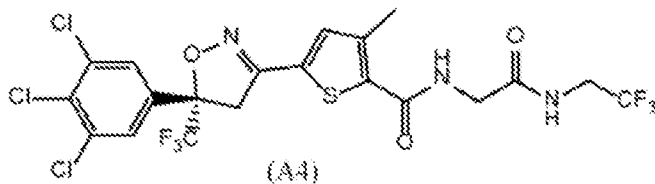
(A2).

- 10 Otra isoxazolina aceptable para uso veterinario adecuada es fluralaner (Bravecto®) 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-benzamida y estereoisómeros de esta, el compuesto de la Fórmula (A3)



(A3)

- 15 Otra isoxazolina aceptable para uso veterinario adecuada es lotilaner (Credelio®), 3-metil-N-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}-5-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-carboxamida, y estereoisómeros de esta, el compuesto de la Fórmula (A4)



La isoxazolina preferida de la composición de la invención es sarolaner.

Las lactonas macrocíclicas actúan como agonistas de GABA y también se unen a los canales de cloruro activados por glutamato en las células nerviosas y musculares de los invertebrados. En ambos casos, estas acciones bloquean la transmisión de señales neuronales de los parásitos, que son paralizados y expulsados del cuerpo o mueren de hambre. También afectan la reproducción de algunos parásitos al disminuir la oviposición o inducir una ovogénesis anormal. La lactona macrocíclica contenida en la composición se selecciona del grupo que consiste en moxidectina, ivermectina, avermectina, selamectina, dimadectina, eprinomectina, abamectina, doramectina, emamectina, milbemicina y milbemicina oxima. La lactona macrocíclica preferida es moxidectina, milbemicina, milbemicina oxima, ivermectina y abamectina. La lactona macrocíclica más preferida es la moxidectina. La lactona macrocíclica aún más preferida es la moxidectina estabilizada.

La composición que comprende una isoxazolina aceptable para uso veterinario y lactona macrocíclica estabilizada también comprende una forma de sal aceptable de pirantel. Las formas de sal de pirantel incluyen las sales de pamoato (embonato), citrato y tartrato. La composición comprende isoxazolina, sarolaner, moxidectina estabilizada y pamoato de pirantel. La composición también comprende al menos un excipiente veterinario aceptable. La composición comprende opcionalmente al menos un agente antiparasitario veterinario adicional seleccionado del grupo que consiste en: insecticidas reguladores de crecimiento (IRC) (que incluyen imitadores de hormonas juveniles e inhibidores de la síntesis de quitina), por ejemplo: azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-ona, clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumórón, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumuron, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluoro-benzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea; agentes de bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol, oxiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol y triclabendazol); febantel, levamisol, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón y agentes activos de amino acetonitrilo y combinaciones de estos. El agente antiparasitario adicional preferido se selecciona del grupo que consiste en praziquantel, clorsurón, lufenurón y triclabendazol. Preferiblemente, el agente antiparasitario adicional es praziquantel.

Las lactonas macrocíclicas, por ejemplo, moxidectina y doramectina, son moléculas lábiles a los ácidos y son susceptibles de degradación. Los productos combinados que contienen estos compuestos con otros antiparasitarios, por ejemplo, levamisol, generalmente se estabilizan con almidones, celulosas y amino azúcares como la meglumina. Los agentes estabilizantes incluyen, por ejemplo, glicerol formal, amino azúcares (por ejemplo, glucosamina, trometamina, meglumina y similares), éteres de glicol, almidones modificados, por ejemplo, fosfato de hidroxipropil almidón; derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, acetil succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares); y se pueden usar copolímeros tribloque no iónicos (por ejemplo, Poloxamer-101, -108, -124, -188, -215, -284, -338, -407, y similares) para estabilizar físicamente la lactona macrocíclica.

En la composición de la invención, la moxidectina se estabiliza con una combinación de agentes estabilizantes y, opcionalmente, al menos un antioxidante. En la composición, la moxidectina se estabiliza con hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina y se estabiliza adicionalmente con el antioxidante BHT.

Los antioxidantes también se pueden usar para ayudar a estabilizar el sarolaner, el pamoato de pirantel y cualquiera de los excipientes combinados, en parte del comprimido (granulaciones componentes y mezcla común) o en el comprimido entero. El BHT se incorporó a la granulación de moxidectina. También se pueden usar otros antioxidantes para estabilizar la composición, por ejemplo, hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés), galato de propilo, ácido ascórbico, tocoferoles, butilhidroquinona terciaria y mezclas de estos.

La cantidad de moxidectina (aproximadamente 0,03 % p/p) en la composición es muy baja. La degradación puede conducir fácilmente a un producto combinado con niveles subterapéuticos de moxidectina. Los degradantes de moxidectina incluyen los degradantes catalizados por ácido 23-Z-moxidectina y 23-ceto-alfa moxidectina, así como los degradantes catalizados por bases delta-2-moxidectina y 2-epímero moxidectina. Además de la estabilidad, la baja cantidad de moxidectina también puede provocar problemas de uniformidad de contenido. Para superar la degradación de la moxidectina y la uniformidad

del contenido y para asegurar una composición homogénea estable, la moxidectina se estabilizó con un derivado de celulosa. Se desarrolló un proceso de granulación por pulverización para granular la moxidectina. La moxidectina se separa físicamente de los otros ingredientes activos (sarolaner y pamoato de pirantel) y de algunos excipientes aceptables para uso veterinario convirtiéndola en una dispersión de polímero de moxidectina in situ durante el proceso de granulación, proporcionando así una barrera física alrededor de las partículas de moxidectina. Además de la estabilidad, la HPMC también ayuda en la distribución homogénea de la moxidectina en la granulación, así como en la composición final del comprimido para asegurar la uniformidad del contenido. Se agregaron un estabilizador y un antioxidante adicionales a la granulación de moxidectina para proporcionar estabilidad adicional y asegurar una vida útil más larga del medicamento final.

La granulación de moxidectina se desarrolló por separado de las composiciones de granulación de pamoato de pirantel-sarolaner. Para la granulación de moxidectina, se tamizaron cuatro polímeros diferentes. Inicialmente, la relación moxidectina-polímero era aproximadamente 1: 160 (aproximadamente 21,82 % p/p de polímero de la porción intragranular). Los polímeros incluían hipromelosa [hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Poloxamer 188 (P188), etilcelulosa e acetil succinato de hidroxipropilmetilcelulosa MG (HPMC AS MG). Los granulados se mezclaron individualmente con el granulado de sarolaner-pirantel con la adición de al menos un excipiente y disolvente aceptable para uso veterinario, se comprimieron y se colocaron en estabilidad acelerada (40 °C/75 % de RH). A partir de estos estudios, se descubrió que la moxidectina se degrada significativamente (16,7 % a los 2 meses) sin el uso de un polímero. El uso de polímeros en el proceso de granulación de moxidectina proporcionó estabilidad a la moxidectina. Se descubrió que la HPMC (3,6 %) era la más eficaz para estabilizar la moxidectina en comparación con P188 (5,2 %), etilcelulosa (7,4 %) y HPMC AS MG (12,1 %) a los 3 meses. Un estudio de estabilidad de 6 meses de comprimidos sometidos a compresión fabricados con HPMC demostró una degradación total de moxidectina de aproximadamente 5-6 % con estabilidad acelerada. Luego se evaluó la concentración de HPMC para determinar el efecto sobre la estabilidad de la moxidectina en comprimidos sometidos a compresión. Las concentraciones de moxidectina:HPMC fueron 1:20, 1:80, 1:120 y 1:160 en la granulación de moxidectina. Estas cantidades representaron aproximadamente 2,72 % p/p, 10,91 % p/p, 16,36 % p/p y 21,82 % p/p de la granulación de moxidectina, respectivamente. A los 6 meses de estabilidad acelerada, los valores respectivos de degradación de moxidectina en el producto terminado fueron de 5,04 %, 2,41 %, 2,26 % y 1,75 %. Aunque la mejor estabilidad se logró usando la relación 1:160 de moxidectina a HPMC, se descubrió que la viscosidad de la solución por encima de 1:80 no era adecuada para la granulación por pulverización. Por lo tanto, se usó la relación 1:80 de moxidectina a HPMC para preparar las granulaciones de moxidectina. La cantidad de HPMC en la granulación de moxidectina es de aproximadamente 6 a 18 % p/p; la cantidad preferida es de aproximadamente 10 a 12 % p/p; y la cantidad más preferida es aproximadamente 11 % p/p. En la composición final, la cantidad de HPMC es de aproximadamente 2,0 % p/p a aproximadamente 4,0 % p/p del peso total del comprimido; y más preferiblemente, de aproximadamente 2,0 a 3 % p/p del peso total del comprimido; e incluso más preferiblemente, de aproximadamente 2,0 a 2,5 % p/p del peso total del comprimido.

Para controlar aún más la degradación de la moxidectina, se agregaron el potenciador de estabilidad, meglumina y el antioxidante, BHT, a la granulación de moxidectina. La degradación de la moxidectina a los 3 meses (40 °/75 % de RH) en los comprimidos finales con cantidades variables de meglumina en la granulación de moxidectina fue de aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 1,0 % y aproximadamente 0,7 % para las cantidades respectivas de meglumina de 0 % p/p, 1,36 % p/p (0,27 % p/p de comprimido) y 2,72 % p/p (0,54 % p/p de comprimido). El uso de la concentración más alta (2,72 % p/p) de meglumina se utilizó inicialmente para controlar mejor los degradantes catalizados por ácido. Sin embargo, a los 6 meses, hubo un mayor aumento en la degradación catalizada por bases de moxidectina con esta concentración de meglumina. Para minimizar esta degradación adicional, la cantidad de meglumina en la granulación de moxidectina se redujo ligeramente a de aproximadamente 1 a 2 % p/p; preferiblemente de aproximadamente 1,2 a 1,5 % p/p; y más preferiblemente, aproximadamente 1,4 % p/p, lo que representa aproximadamente 0,3 % p/p del peso total del comprimido. De manera similar, se evaluó la degradación de la moxidectina usando cantidades variables de BHT en la granulación de moxidectina. La degradación de la moxidectina en la granulación a los 3 meses (40 °/75 % de RH) en los comprimidos finales para cantidades variables de BHT en la granulación de moxidectina fue de aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 2,3 % y aproximadamente 2,2 % para las cantidades de BHT respectivas de 0 % p/p, 0,095 % p/p (0,018 % p/p de comprimido), 0,19 % p/p (0,037 % p/p de comprimido) y 0,38 % p/p (0,074 % p/p de comprimido). Para minimizar aún más la degradación de la moxidectina, la cantidad de BHT en la granulación de moxidectina es de aproximadamente 0,05 a 0,5 % p/p; preferiblemente alrededor de 0,07 a 0,3 % p/p; más preferiblemente de aproximadamente 0,08 a 0,2 % p/p; y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,09 a 0,1 % p/p; lo que representa aproximadamente el 0,02 % p/p del peso total del comprimido.

En un estudio de estabilidad, la estabilidad de la moxidectina en los comprimidos sometidos a compresión finales se muestra a continuación en la Tabla 1. Los resultados de estabilidad representan los resultados iniciales/a 12 meses. El comprimido de 3 mg-S representa 3 mg de sarolaner, 0,06 mg de moxidectina y 12,5 mg de pirantel. El comprimido de 6 mg-S representa 6 mg de sarolaner, 0,12 mg de moxidectina y 25 mg de pirantel. El comprimido de 12 mg-S representa 12 mg de sarolaner, 0,24 mg de moxidectina y 50 mg de pirantel. El comprimido de 24 mg-S representa 24 mg de sarolaner, 0,48 mg de moxidectina y 100 mg de pirantel. El comprimido de 48 mg-S representa 48 mg de sarolaner, 0,96 mg de

moxidectina y 200 mg de pirantel. El comprimido de 72 mg-S representa 72 mg de sarolaner, 1,44 mg de moxidectina y 300 mg de pirantel.

Tabla 1. Resultados de estabilidad de moxidectina (%) para comprimidos sometidos a compresión

Comprimido	3mg-S	6mg-S	12mg-S	24mg-S	48mg/S	72mg-S
25 °C/60 % de RH	4,1/3,8	3,8/3,4	3,4/3,6	3,9/3,3	4,1/4,4	3,9/5,0
40 °C/75 % de RH	4,1/3,6	3,8/3,6	3,4/3,6	3,9/3,8	4,1/3,7	3,9/3,5

- 5 La composición comprende al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural. Los mejoradores de la palatabilidad se utilizan para alterar o mejorar el o los sabores de productos alimenticios naturales como carnes y verduras y se pueden utilizar para crear un sabor adicional para productos alimenticios que no tienen los sabores deseados como bocadillos y medicamentos orales. La mayoría de los tipos de mejoradores de la palatabilidad se centran en el aroma y el sabor. Los mejoradores de la palatabilidad artificiales son compuestos sintetizados químicamente que se utilizan para dar
- 10 sabor a los alimentos y, a menudo, se formulan con los mismos compuestos químicos que se encuentran en los mejoradores de la palatabilidad naturales. La mayoría de los sabores artificiales son mezclas específicas y, a menudo, complejas de compuestos de sabor singulares de origen natural para imitar o mejorar un sabor natural. Estas mezclas son formuladas por saboristas para darle a un producto alimenticio un sabor único y para mantener la consistencia del sabor entre diferentes lotes de productos o después de cambios en la receta. La lista de agentes aromatizantes conocidos
- 15 (mejoradores de la palatabilidad) incluye miles de compuestos moleculares y se pueden combinar para lograr sabores como pollo, pavo, ternera, cerdo, cordero, pescado, huevo, queso, mariscos, ahumado y muchos otros. Un mejorador de la palatabilidad natural se define como el aceite esencial, oleorresina, esencia o extracto, hidrolizado de proteínas, destilado o cualquier producto de tostado, calentamiento o enzimólisis, que contiene los constituyentes aromatizantes derivados de una especia, fruta o jugo de fruta, vegetal o jugo de vegetales, levadura comestible, hierba, corteza, brote, raíz, hoja o cualquier otra parte comestible de una planta, carne, mariscos, aves, huevos, productos lácteos o productos
- 20 de fermentación de estos; y puede incluir un edulcorante como sacarosa y azúcar de repostería; cuya función principal en los alimentos es dar sabor más que ser nutritivo. Los mejoradores de la palatabilidad naturales incluyen mejoradores de la palatabilidad de origen animal derivados de pollo, pavo, ternera, cerdo, cordero, pescado, huevo y queso; los mejoradores de la palatabilidad de origen no animal incluyen saborizantes de pescado, camarones y otros mariscos, vegetales y materias vegetales. Los mejoradores de la palatabilidad incluyen mezclas de sabores/mejoradores de la palatabilidad naturales, sintéticos, de origen animal y no animal. Los extractos de levadura también se incluyen en los sabores naturales agradables al paladar. Se pueden obtener mejoradores de la palatabilidad naturales a base de carne animal a partir de carne, productos cárnicos, carne de órganos y mezclas de estos. Por ejemplo, una medicación de composición veterinaria oral podría incluir saborizantes de origen animal y/o no animal tales como carne seca o en polvo y partes de carne tales
- 25 como ternera, cerdo, pollo, pavo, pescado y cordero; carne de órganos como hígado y riñón; harinas de carne, harinas de hueso y hueso molido; y se pueden utilizar alimentos derivados de animales como caseína, leche (que puede incluir formas secas y formas bajas en grasa, como leche desnatada seca), yogur, gelatina, queso y huevos (en conjunto, "saborizantes de origen animal"). Los productos naturales pueden esterilizarse o no mediante calor u otros tipos de radiación, por ejemplo, radiación gamma. El mejorador de la palatabilidad preferido para la composición es un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural. La composición contiene un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural en una cantidad de aproximadamente 8 % p/p a aproximadamente 12 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad preferida de mejorador de la palatabilidad de origen animal natural es de aproximadamente 8 % p/p a aproximadamente 11 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad más preferida del mejorador de la palatabilidad de origen animal natural es de aproximadamente 8 % p/p a aproximadamente 10 % p/p del peso total del comprimido. El mejorador de la palatabilidad de origen animal natural es un componente de una mezcla de mejorador de la palatabilidad que contiene otros excipientes aceptables para uso veterinario, incluidos otros mejoradores de la palatabilidad, rellenos, aglutinantes y edulcorantes. El mejorador de la palatabilidad de origen animal natural constituye aproximadamente del 20 al 25 % p/p de la mezcla de mejorador de la palatabilidad. La cantidad de mezcla de mejorador de la palatabilidad en la composición varía de aproximadamente 35 a aproximadamente 50 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad de mezcla de mejorador de la palatabilidad preferida en la composición varía de aproximadamente 40 a aproximadamente 45 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad más preferida de la mezcla de mejorador de la palatabilidad en la composición es
- 30 aproximadamente 42 % p/p del peso total del comprimido.

La composición dura, masticable y agradable al paladar comprende al menos un excipiente aceptable para uso veterinario. El excipiente aceptable para uso veterinario incluye excipientes que se interpretan como aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, antioxidantes y colorantes.

50

Los aglutinantes se utilizan para agregar cohesión a las granulaciones separadas y a la composición mezclada final, proporcionando así la unión necesaria para formar una masa cohesiva y asegurar una forma de comprimido compacta adecuada. Estos agentes aglutinantes se utilizan convencionalmente en comprimidos de compresión directa y se describen en Lieberman *et ál.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 ed., vol. 1, (1990). Los ejemplos no taxativos de aglutinantes aceptables para uso veterinario incluyen, de manera no taxativa: celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (por ejemplo, PVP, povidona (Kollidon 25, 30 y 90) y copovidona (Kollidon VA 64), polietilenglicol, goma arábica, sólidos de jarabe de maíz, goma de tragacanto, gelatina, cera de carnauba, alginato y mezclas de estos. Los aglutinantes preferidos para la composición son carboximetilcelulosa, HPC, PVP, polietilenglicol, sólidos de jarabe de maíz, gelatina y mezclas de estos. La HPMC también se puede considerar un agente aglutinante ya que proporciona algunas cualidades aglutinantes a la granulación de moxidectina, sin embargo, para los fines de esta composición, se define como un agente estabilizante (estabilizador). La cantidad de agente o agentes aglutinantes, sin incluir HPMC, en la composición es de aproximadamente 6 a 10 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad preferida de agente o agentes aglutinantes en la composición es de aproximadamente 7 a 9 % p/p del peso total del comprimido.

La composición comprende al menos un excipiente aceptable para uso veterinario que es un desintegrante, proporcionando así un medio para que la forma de dosificación se expanda y se disuelva más fácilmente cuando esté húmeda y se rompa cuando se mastica. Estos desintegrantes se utilizan convencionalmente en comprimidos de compresión directa y se describen en Lieberman *et ál.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 ed., vol. 1, (1990). Los ejemplos no exclusivos de desintegrantes aceptables para uso veterinario incluyen: almidón que incluye almidones pregelatinizados y modificados, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, silicato de magnesio y aluminio, goma guar, ácido alginico, alginato de sodio, alginato de calcio, quitosano, croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol®), almidón glicolato sódico y similares, y mezclas de estos. El o los desintegrantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en almidón, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, croscarmelosa de sodio y almidón glicolato sódico y mezclas de estos. El desintegrante más preferido es almidón glicolato sódico, crospovidona y mezclas de estos. La cantidad de desintegrante en la composición es de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad preferida de desintegrante en la composición es de aproximadamente 12 a 16 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad más preferida es de aproximadamente 14 a 16 % p/p del peso total del comprimido.

La composición comprende al menos un excipiente aceptable para uso veterinario que es un relleno. Los ejemplos no taxativos de rellenos incluyen: almidón (por ejemplo, maíz, papa, tapioca y similares), azúcares (por ejemplo, lactosa, fructosa, manitol y similares, incluidas las formas hidratadas y anhidras), celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa y similares), fosfato de calcio, finos de proteína de soja, mazorca de maíz, harina de gluten de maíz, germen de trigo y similares, y mezclas de estos. Los rellenos preferidos incluyen lactosa monohidrato, finos de proteína de soja, germen de trigo, fosfato de calcio y mezclas de estos. La cantidad de relleno es de aproximadamente 35 a 52 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad preferida de relleno es de aproximadamente 40 a 48 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad más preferida de relleno es de aproximadamente 42 a 46 % p/p del peso total del comprimido.

La composición comprende al menos un excipiente aceptable para uso veterinario que es un antioxidante. Los ejemplos no exclusivos de antioxidantes incluyen: ácido ascórbico, vitamina E (tocoferol), derivados de vitamina E, metabisulfato de sodio, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ascorbato de sodio, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), galato de propilo, tioglicerol y similares, y mezclas de estos. Los antioxidantes preferidos incluyen BHA, BHT, ácido cítrico y galato de propilo y mezclas de estos. El antioxidante más preferido es BHT, que también se usó como agente estabilizante de moxidectina. La cantidad de antioxidante en la composición es de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 0,05 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad preferida de antioxidante es de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 0,03 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad de antioxidante más preferida es de aproximadamente 0,02 % p/p del peso total del comprimido.

La composición comprende al menos un excipiente aceptable para uso veterinario que es un deslizante y un lubricante. Los deslizantes se utilizan para mejorar el flujo del producto al reducir la fricción entre partículas. Los deslizantes no taxativos incluyen talco y dióxido de silicio coloidal. El deslizante preferido es dióxido de silicio coloidal. La cantidad de deslizante en la composición es de aproximadamente 0,25 a 0,75 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad preferida de deslizante en la composición es de aproximadamente 0,4 a 0,6 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad más preferida de deslizante en la composición es de aproximadamente 0,5 % p/p del peso total del comprimido. Los lubricantes se utilizan para reducir la fricción durante la expulsión del comprimido entre las paredes del comprimido y las paredes de la cavidad de la matriz del comprimido a partir de la cual se formó el comprimido. Los lubricantes no taxativos incluyen estearato de magnesio, ácido bórico, benzoato de sodio, oleato de sodio, acetato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y mezclas de estos. El lubricante preferido es el estearato de magnesio. La cantidad de lubricante en la composición es de aproximadamente 0,5 a 1 % p/p del peso total del comprimido. La cantidad preferida de lubricante en la composición es de aproximadamente 0,75 % p/p del peso total del comprimido.

La composición puede comprender al menos un excipiente aceptable para uso veterinario que es un colorante. Se pueden agregar colorantes a la composición para mejorar su apariencia física. La cantidad de colorante en la composición es de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p, y preferiblemente, aproximadamente 1 % p/p del peso total del comprimido.

- 5 La composición se prepara utilizando al menos un disolvente. El disolvente se utiliza para las operaciones de disolución, suspensión y mezcla para preparar componentes de granulación separados. Las granulaciones se secan antes del procesamiento posterior y, por lo tanto, los disolventes se evaporan de la granulación. Sin embargo, pueden existir disolventes residuales en la mezcla de composición final y/o en los comprimidos sometidos a compresión. Los disolventes residuales pueden evaporarse adicionalmente con el paso del tiempo. Los disolventes incluyen agua, etanol y mezclas de estos.

La composición se prepara mediante procedimientos generales de granulación, mezcla, trituración, tamizado y compresión.

- 15 La granulación de moxidectina se prepara al: 1) disolver meglumina en al menos un disolvente; 2) suspender HPMC en etanol y luego disolver la suspensión en agua; 3) disolver moxidectina en un disolvente con BHT; 4) mezclar la solución de HPMC y la solución de moxidectina para preparar una solución de granulación de moxidectina, es decir, la dispersión de moxidectina-polímero; 5) mezclar en seco al menos un relleno con un desintegrante; 6) secar por pulverización la solución de meglumina sobre el relleno y el desintegrante mezclados en seco para preparar un granulado de meglumina; 7) secar por pulverización la solución de granulación de moxidectina sobre el granulado de meglumina para preparar la granulación de moxidectina estabilizada; y 8) secar y triturar la granulación de moxidectina estabilizada. La granulación final de moxidectina comprende de aproximadamente 19 a 20 % p/p del peso final del comprimido, lo que representa aproximadamente 0,027 % p/p (~0,03 % p/p) de moxidectina del peso final del comprimido.

- 25 La granulación de sarolaner y pamoato de pirantel se prepara al: 1) mezclar en seco sarolaner y pamoato de pirantel con un desintegrante, un relleno y un colorante; 2) preparar una solución de aglutinante con un disolvente y un aglutinante; 3) mezclar la mezcla de sarolaner y pamoato de pirantel con la solución de aglutinante y al menos un disolvente adicional para preparar un granulado de sarolaner-pirantel en un granulador mezclador de alto cizallamiento; 4) secar y triturar el granulado de sarolaner-pirantel. La granulación final de sarolaner/pirantel comprende de aproximadamente 25 a 26 % p/p del peso total del comprimido; y representa aproximadamente 1,33 % p/p de sarolaner y 16 % p/p de pamoato de pirantel del peso final del comprimido.

- 30 La mezcla agradable al paladar es también una granulación que se prepara al mezclar mejoradores de la palatabilidad con rellenos, aglutinantes y un edulcorante con agua en un granulador de lecho fluido; secar y moler la granulación final. La granulación agradable al paladar final (mezcla de mejorador de la palatabilidad) comprende de aproximadamente 35 a 50 % p/p del peso final del comprimido; preferiblemente de aproximadamente 40 a 45 % p/p del peso final del comprimido; y más preferiblemente aproximadamente 42 % p/p del peso final del comprimido.

- 35 La mezcla seca final se prepara al: 1) mezclar al menos un desintegrante con un colorante y un deslizante para preparar una mezcla coloreada de desintegrante/deslizante; 2) mezclar la granulación agradable al paladar (mezcla agradable al paladar), la granulación de pamoato de pirantel-sarolaner y la granulación de moxidectina estabilizada con la mezcla coloreada de desintegrante/deslizante; 3) mezclar la mezcla con un lubricante y comprimir la mezcla en comprimidos masticables duros y agradables al paladar terminados.

- 40 La mezcla de composición final es una mezcla común y se puede usar para preparar comprimidos de diferentes tamaños y formas con una distribución de % p/p coherente de ingredientes activos (moxidectina, sarolaner y pirantel), agentes estabilizantes, rellenos, aglutinantes, mejoradores de la palatabilidad, colorantes, edulcorantes y antioxidantes. Los comprimidos sometidos a compresión están empaquetados.

- 45 La composición comprende aproximadamente 1,33 % p/p de sarolaner. Las concentraciones y tamaños de los comprimidos contienen diferentes cantidades de sarolaner. Por ejemplo, cada comprimido puede contener de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de sarolaner. En un aspecto, el comprimido puede contener aproximadamente 1 mg, 3 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg, 24 mg, 30 mg, 40 mg, 48 mg, 50 mg, 60 mg, 65 mg, 68 mg, 70 mg, 72 mg, 75 mg, 80 mg, 84 mg, 88 mg, 92 mg, 96 mg y 100 mg de sarolaner. También se contemplan cantidades fraccionadas de sarolaner. Una cantidad de dosificación de comprimido preferida de sarolaner es de aproximadamente 3 mg/comprimido, 6 mg/comprimido, 12 mg/comprimido, 24 mg/comprimido, 48 mg/comprimido y 72 mg/comprimido. Las cantidades de dosificación en las diferentes concentraciones de los comprimidos se utilizan para adaptarse a animales de diferentes pesos de modo que cada animal pueda recibir una cantidad terapéuticamente eficaz de sarolaner de 1,2 mg/kg.

La composición comprende aproximadamente 0,03 % p/p (es decir, 0,027 % p/p) de moxidectina en base al peso total del comprimido. Las concentraciones y tamaños de los comprimidos contienen diferentes cantidades de moxidectina. Por

ejemplo, los comprimidos pueden contener de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 3,6 mg de moxidectina. Preferiblemente, los comprimidos pueden contener aproximadamente 0,01 mg, 0,03 mg, 0,06 mg, 0,08 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg, 2,0 mg, 2,2 mg, 2,4 mg, 2,6 mg, 2,8 mg, 3,0 mg, 3,2 mg, 3,4 mg y 3,6 mg de moxidectina. También se contemplan cantidades fraccionadas de moxidectina. Una cantidad de comprimido preferida de moxidectina es de aproximadamente 0,06 mg/comprimido, 0,12 mg/comprimido, 0,24 mg/comprimido, 0,48 mg/comprimido, 0,96 mg/comprimido y 1,44 mg/comprimido. Las cantidades de dosificación en las diferentes concentraciones de los comprimidos se utilizan para adaptarse a animales de diferentes pesos de modo que cada animal pueda recibir una cantidad terapéuticamente eficaz de moxidectina de 24 µg/kg.

La composición comprende aproximadamente 16 % p/p de pamoato de pirantel en base al peso total del comprimido. Las concentraciones de los comprimidos pueden contener diferentes cantidades de pamoato de pirantel. Por ejemplo, cada comprimido puede contener de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 1000 mg de pamoato de pirantel. Por ejemplo, el comprimido puede contener aproximadamente 30 mg, 36 mg, 54 mg, 72 mg, 108 mg, 144 mg, 216 mg, 288 mg, 432 mg, 576 mg, 721 mg y 865 mg de pamoato de pirantel por comprimido. También se contemplan cantidades fraccionadas de pamoato de pirantel. La cantidad de dosificación de los comprimidos preferida de pamoato de pirantel es 36,03 mg/comprimido, 72,06 mg/comprimido, 144,12 mg/comprimido, 288,24 mg/comprimido, 576,48 mg/comprimido y 864,72 mg/comprimido. Los pesos respectivos de pirantel (base libre) son 12,5 mg/comprimido, 25 mg/comprimido, 50 mg/comprimido, 100 mg/comprimido, 200 mg/comprimido y 300 mg/comprimido. Las cantidades de dosificación en las diferentes concentraciones de los comprimidos se utilizan para adaptarse a animales de diferentes pesos de modo que cada animal pueda recibir una cantidad terapéuticamente eficaz de pirantel de 5 mg/kg.

Las concentraciones de comprimidos preferidas de cada agente activo (sarolaner, moxidectina y pirantel) para la composición en comprimidos incluyen: 1) 3 mg de sarolaner, 0,06 mg de moxidectina y 12,5 mg de pirantel; 2) 6 mg de sarolaner, 0,12 mg de moxidectina y 25 mg de pirantel; 3) 12 mg de sarolaner, 0,24 mg de moxidectina y 50 mg de pirantel; 4) 24 mg de sarolaner, 0,48 mg de moxidectina y 100 mg de pirantel; 5) 48 mg de sarolaner, 0,96 mg de moxidectina y 200 mg de pirantel; y 6) 72 mg de sarolaner, 1,44 mg de moxidectina y 300 mg de pirantel. Los pesos de los comprimidos oscilan de aproximadamente 225 mg para el comprimido de sarolaner de 3 mg a aproximadamente 5400 mg para el comprimido de sarolaner de 72 mg. La composición de la mezcla común y los comprimidos de diferente tamaño/concentración proporcionan una dosis terapéutica de aproximadamente 1,2 mg/kg de sarolaner, 24 µg/kg de moxidectina y 5 mg/kg de pirantel. Las cantidades reales de agente activo (sarolaner, moxidectina y pirantel) en la mezcla de composición final y los comprimidos se calculan en función de la potencia.

La composición de la invención es útil para el tratamiento de gusanos parásitos (es decir, endoparásitos), categorizados como cestodos (tenias), nematodos (gusanos redondos) y trematodos (gusanos planos o trematodos); y más particularmente nematodos gastrointestinales como gusanos redondos y anquilostoma; y otros nematodos como gusanos del corazón (*Dirofilaria* y *Angiostrongylus*). Los gusanos redondos gastrointestinales incluyen, por ejemplo, *Ostertagia ostertagi* (incluidas las larvas inhibidas), *O. lyrata*, *Haemonchus placei*, *H. similis*, *H. contortus*, *Toxocara canis*, *T. leonina*, *T. cati*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *T. longispicularis*, *Cooperia oncophora*, *C. pectinata*, *C. punctata*, *C. surnabada* (syn. *mcmasteri*), *C. espátula*, *Ascaris suum*, *Hyostrongylus rubidus*, *Bunostomum phlebotomum*, *Capillaria bovis*, *B. trigonocephalum*, *Strongyloides papillosus*, *S. ransomi*, *Oesophagostomum radiatum*, *O. dentatum*, *O. columbianum*, *O. quadrispinulatum*, *Trichuris* spp. y similares. Otros parásitos incluyen: anquilostomas (por ejemplo, *Ancylostoma caninum*, *A. tubaeforme*, *A. braziliense*, *Uncinaria stenocephala*); gusanos pulmonares (por ejemplo, *Dictyocaulus viviparus* y *Metastrongylus* spp.); gusanos oculares (por ejemplo, *Thelazia* spp.); larvas en etapa parasitaria (por ejemplo, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*, *Dermatobia hominis*); gusanos de riñón (por ejemplo, *Stephanurus dentatus*); gusano barrenador (por ejemplo, *Cochliomyia hominivorax* (larvas); nematodos filariales de la superfamilia *Filarioidea* y la familia *Onchocercidae*. Ejemplos no taxativos de nematodos filariales dentro de la familia *Onchocercidae* incluyen el género *Brugia* spp. (es decir, *B. malayi*, *B. pahangi*, *B. timori* y similares), *Wuchereria* spp. (es decir, *W. bancrofti*, y similares), *Dirofilaria* spp. (*D. immitis*, *D. repens*, *D. ursi*, *D. tenuis*, *D. spectans*, *D. lutrae*, y similares), *Dipetalonema* spp. (es decir, *D. reconditum*, *D. repens* y similares), *Onchocerca* spp. (es decir, *O. gibsoni*, *O. gutturosa*, *O. volvulus*, y similares), *Elaeophora* spp. (*E. bohmi*, *E. elaphi*, *E. poeli*, *E. sagitta*, *E. schneideri* y similares), *Mansonella* spp. (es decir, *M. ozzardi*, *M. perstans* y similares) y *Loa* spp. (es decir, *L. loa*). En otro aspecto de la invención, la composición de la presente invención es útil para tratar la infección endoparasitica de nematodos filariales dentro del género *Dirofilaria* (es decir, *D. immitis*, *D. repens*, *D. ursi*, *D. tenuis*, y similares). En otro aspecto de la invención, la composición es útil para tratar la angiostrongilosis causada por *Angiostrongylus vasorum* (es decir, el gusano del corazón francés; el gusano pulmonar).

La composición de la invención también es útil para el tratamiento de ectoparásitos. Algunos ejemplos no taxativos de ectoparásitos incluyen: garrapatas (por ejemplo, *Ixodes* spp., (por ejemplo, *I. ricinus*, *I. hexagonus*), *Rhipicephalus* spp., (por ejemplo, *R. sanguineus*), *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp. (por ejemplo, *A. maculatum*, *A. triste*, *A. parvum*, *A. cajennense*, *A. ovale*, *A. oblongoguttatum*, *A. aureolatum*, *A. cajennense*), *Hyalomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp. (por ejemplo, *D. variabilis*, *D. andersoni*, *D. marginatus*), *Ornithodoros* spp. y similares); ácaros (por ejemplo, *Dermanyssus* spp., *Sarcoptes* spp. (por ejemplo, *S. scabiei*), *Psoroptes* spp., (por ejemplo, *P. bovis*), *Otodectes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., (por ejemplo, *D. folliculorum*, *D. canis* y *D. brevis*) y similares); piojos masticadores

y chupadores (por ejemplo, *Damalinia spp.*, *Linognathus spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Haematopinus spp.*, *Solenoptes spp.*, *Trichodectes spp.*, *Felicola spp.* y similares); pulgas (por ejemplo, *Siphonaptera spp.*, *Ctenocephalides spp.* y similares); moscas que pican y moscas de la arena, jejenes y mosquitos (por ejemplo, *Tabanidae spp.*, *Haematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dematobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, *Simuliidae spp.*, *Ceratopogonidae spp.*, *Psychodidae spp.*, *Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.* y similares); chinches (por ejemplo, insectos del género *Cimex* y la familia *Cimicidae*); y larvas (por ejemplo, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*).

La composición de la presente invención es de particular valor para el control de ectoparásitos y endoparásitos que son dañinos para animales de compañía y ganado y/o se propagan o actúan como vectores de enfermedades en estos, y para humanos, particularmente en animales de compañía, preferiblemente caninos. Por ejemplo, las garrapatas pueden transmitir microorganismos que causan la enfermedad de Lyme, erliquiosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, anaplasmosis, hepatozoonosis y babesiosis.

Ejemplos

La invención se describe adicionalmente mediante el siguiente ejemplo de composición que ilustra adicionalmente la invención y no pretende limitar el alcance de la invención ni debe interpretarse como que lo limita.

Se prepararon y evaluaron composiciones masticables duras y agradables al paladar que contenían sarolaner, moxidectina y pamoato de pirantel para determinar su palatabilidad, estabilidad, seguridad y eficacia. El Ejemplo 1 describe la composición estable y agradable al paladar.

Ejemplo 1: composición de mezcla común

Excipiente/s/Activo	~ % p/p de comprimido total
sarolaner	1,3
moxidectina	0,03
pamoato de pirantel	16,0
estabilizador	2,4
desintegrante	15,2
deslizante y lubricante	1,25
mezcla de mejorador de la palatabilidad*	42
colorante	1
relleno	19,7
aglutinante	1,1
antioxidante	0,02
Total	100

*La mezcla incluye al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural y al menos uno de cada uno de un mejorador de la palatabilidad natural, un edulcorante, un relleno y un aglutinante. Las cantidades tabuladas de aglutinante y relleno son exclusivas de las que se encuentran dentro del aditivo agradable al paladar.

Biológico

La composición (mezcla común) se comprimió en al menos seis (6) comprimidos de concentración y tamaño diferentes para adaptarse a un intervalo de pesos de perro de manera que cada perro reciba, en promedio, aproximadamente 1,2 mg/kg de sarolaner, 5 mg/kg de pirantel y 24 µg/kg de moxidectina; es decir, el producto combinado. Los comprimidos masticables duros y agradables al paladar se administran por vía oral, una vez al mes, para tratar y prevenir infecciones e infestaciones endoparasitarias y ectoparasitarias en animales, preferiblemente caninos.

Palatabilidad

En un estudio de palatabilidad, se asignaron al azar 32 perros beagle en un diseño de estudio cruzado. A los perros se les proporcionaron comprimidos masticables duros de placebo o el producto combinado (prueba). El placebo y los productos de prueba comprendían la misma mezcla de mejorador de la palatabilidad. El consumo de placebo y de comprimidos de prueba fue voluntario. Hubo un período de reposo de 2 días entre tratamientos. La palatabilidad (n = 64) se calculó a 87,5 % para el placebo y 84,4% para el producto combinado. En general, se demostró que la composición era agradable al paladar para perros.

Seguridad/Eficacia

En conjunto, la administración oral de moxidectina a 24 µg/kg proporciona una prevención sólida y mejorada de la dirofilariosis causada por cepas de *D. immitis* susceptibles y resistentes a la lactona macrocíclica ML (ML, por sus siglas en inglés) que circulan actualmente en perros, mientras se mantiene un margen adecuado de seguridad en todos los perros, incluidos los collies sensibles a la ML. Tres dosis mensuales de 24 µg/kg proporcionaron una tasa de eficacia del 98,8 % (JYD-34), 99,5 % (ZoeLA) y 99,5 % (ZoeMO) contra cepas aisladas de *D. immitis* resistentes a la ML. La eficacia fue del 100% contra cepas aisladas sensibles después de una sola dosis. Los resultados no fueron diferentes cuando la moxidectina se combinó con sarolaner y pirantel, mostrando la no interferencia de los activos. En general, una sola dosis oral del producto combinado (moxidectina, sarolaner y pirantel) fue 100 % eficaz para prevenir el desarrollo de *D. immitis* en perros inoculados con L₃ infeccioso 30 días antes del tratamiento. En otro estudio, el producto combinado previno la angiostrongilosis al reducir el nivel de infección con estadios adultos inmaduros (L5) de *Angiostrongylus vasorum*.

Se realizaron estudios de garrapatas en perros alimentados y en ayunas. El grupo alimentado tratado con el producto combinado tuvo una reducción del 100 % en los recuentos de garrapatas vivas 48 horas después del tratamiento de la infestación existente y una reducción ≥97,2 % en el recuento de garrapatas vivas 48 horas después de reinfestaciones semanales durante 35 días. Los recuentos de garrapatas vivas para el grupo del producto combinado fueron significativamente más bajos que para el grupo de placebo (P≤0,0039) en todos los días de recuento posteriores al tratamiento. El grupo en ayunas tratado con el producto combinado tuvo una reducción del 99,4 % en el recuento de garrapatas vivas 48 horas después del tratamiento de la infestación existente y una reducción del 100 % en el recuento de garrapatas vivas 48 horas después de reinfestaciones semanales durante 28 días. Los recuentos de garrapatas vivas para el grupo del producto combinado fueron significativamente más bajos que para el grupo de placebo (P≤0,0075) en todos los días de recuento posteriores al tratamiento. El grupo alimentado tratado con el producto combinado tuvo una reducción del 100 % en el recuento de garrapatas vivas 72 horas después del tratamiento de la infestación existente y una reducción del 100 % en el recuento de garrapatas vivas 72 horas después de reinfestaciones semanales durante 36 días. Los recuentos de garrapatas vivas para el grupo del producto combinado fueron significativamente más bajos que para el grupo de placebo (P<0,0001) en todos los días de recuento posteriores al tratamiento. El grupo alimentado tratado con el producto combinado tuvo una reducción del 100 % en el recuento de garrapatas vivas 72 horas después del tratamiento de la infestación existente y una reducción de ≥99,4 % en el recuento de garrapatas vivas 72 horas después de reinfestaciones semanales durante 36 días. Los recuentos de garrapatas vivas para el grupo del producto combinado fueron significativamente más bajos que para el grupo de placebo (P<0,0001) en todos los días de recuento posteriores al tratamiento. En general, los estudios demostraron que el producto combinado fue capaz de tratar y controlar las infestaciones por garrapatas en perros durante cuatro a cinco semanas contra *Amblyomma americanum*, *Amblyomma maculatum*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes spp.* (*scapularis*, *hexagonus* y *ricinus*) y *Rhipicephalus sanguineus*.

En un estudio de pulgas, el grupo tratado con el producto combinado tuvo una reducción del 100 % en el recuento de pulgas vivas aproximadamente 72 horas después del tratamiento de la infestación existente y una reducción del 100 % en el recuento de pulgas vivas aproximadamente 72 horas después de reinfestaciones semanales durante 35 días. Los recuentos de pulgas vivas para el grupo del producto combinado fueron significativamente más bajos que para el grupo de placebo (P <0,0001) en todos los días de recuento posteriores al tratamiento. En general, los estudios demostraron que el producto combinado presentaba actividad inmediata y persistente para matar pulgas contra nuevas infestaciones durante cinco semanas contra *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*.

El producto combinado también demostró ser eficaz en el tratamiento y control de gusanos redondos (*Toxocara canis* adultos inmaduros (≥95,2 %) y adultos (99,2 %) y *Toxascaris leonina* adultos), anquilostomas adultos (*Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala*) en perros y cachorros de 8 semanas de edad y mayores. Dado que *T. canis* es el parásito gastrointestinal que limita la dosis del pamoato de pirantel, se infiere la eficacia del producto combinado contra *T. leonina*, *A. caninum* y *U. stenocephala*. Además, en comparación con el tratamiento previo, el producto combinado proporcionó una reducción del 99,2 % en *T. canis* y una reducción del 99,97 % en el recuento de huevos en heces de *A. caninum* 10 días después de la administración del tratamiento.

En general, se demostró que el producto combinado que proporciona una dosis de 1,2 mg/kg de sarolaner, 24 µg/kg de moxidectina y 5 mg/kg de pirantel es seguro y eficaz en perros contra endoparásitos (es decir, gusanos gastrointestinales, gusanos del corazón (y pulmonares)) y ectoparásitos (pulgas y garrapatas).

Estabilidad

Se comprimieron veinticuatro lotes de la composición (escala del 10 %) que comprendía sarolaner, moxidectina y pamoato de pirantel en las seis concentraciones de dosificación (por ejemplo, 3 mg, 6 mg, 12 mg, 24 mg, 48 mg y 72 mg de sarolaner; con las respectivas cantidades de moxidectina y pamoato de pirantel) y se envasaron en blísteres de aluminio/aluminio y se almacenaron a largo plazo de acuerdo con la guía VICH GL4 durante 18 meses a 25 °C/60 % de RH y 30 °C/65 % de RH y durante 12 meses en condición acelerada de 40 °C/75 % de RH. RH es la humedad relativa. Se evaluó la estabilidad en cuanto a apariencia, contenido de agua, ensayo, contenido de antioxidantes (BHT), productos de degradación, disolución, dureza, friabilidad y calidad microbiológica. Además, también se evaluó la fotoestabilidad del comprimido de menor concentración y del comprimido de mayor concentración de acuerdo con VICH GL5. En general, los datos del programa de estabilidad demostraron que no hubo cambios significativos en ninguno de los parámetros medidos. Por tanto, se demostró que la composición comprimida es estable.

REIVINDICACIONES

1. Una composición veterinaria en comprimidos masticables duros y agradables al paladar que comprende:
 - a. una cantidad terapéuticamente eficaz de una isoxazolina aceptable para uso veterinario seleccionada del grupo que consiste en sarolaner, lotilaner, afoxolaner y fluralaner;
 - 5 b. una lactona macrocíclica estabilizada que se selecciona del grupo que consiste en moxidectina, selamectina, ivermectina, abamectina y milbemicina oxima; en donde la lactona macrocíclica está estabilizada con hidroxipropilmetilcelulosa y meglumina;
 - c. una forma de sal aceptable de pirantel;
 - d. al menos un mejorador de la palatabilidad de origen animal natural;
 - 10 e. al menos un excipiente aceptable para uso veterinario; yen donde el valor de dureza del comprimido varía de aproximadamente 20 N a aproximadamente 500 N.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la isoxazolina aceptable para uso veterinario es sarolaner y la lactona macrocíclica estabilizada es moxidectina.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que la forma de sal aceptable de pirantel es pamoato de pirantel.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el al menos un mejorador de la palatabilidad natural de origen animal es un mejorador de la palatabilidad natural a base de carne animal.
- 20 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa y la meglumina se encuentran en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 % p/p del peso total del comprimido.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la lactona macrocíclica estabilizada es moxidectina en una cantidad de aproximadamente 0,03 p/p % en base al peso total del comprimido.
- 25 7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la lactona macrocíclica es moxidectina estabilizada con hidroxipropilmetilcelulosa, meglumina y un antioxidante, opcionalmente en la que el antioxidante es BHT.
- 30 8. La composición según la reivindicación 1, en la que la isoxazolina aceptable par uso veterinario es sarolaner en una cantidad de aproximadamente 1,3% p/p; la lactona macrocíclica estabilizada es moxidectina en una cantidad de aproximadamente 0,03% p/p, la forma de sal aceptable de pirantel es pamoato de pirantel en una cantidad de aproximadamente 16% p/p, y el mejorador de la palatabilidad natural de origen animal es un mejorador de la palatabilidad natural a base de carne animal mezclado con al menos otro mejorador de la palatabilidad de origen natural; y en la que las cantidades de % p/p se basan en el peso total del comprimido.
- 35 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además al menos un agente antiparasitario veterinario adicional.
- 40 10. La composición veterinaria en comprimido masticable duro y agradable al paladar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal que lo necesita.
- 45 11. La composición para uso según la reivindicación 10, en la que el animal es un animal de compañía.
12. La composición para uso según la reivindicación 11, en la que el animal de compañía es un canino.