(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 785 104**

(51) Int. CI.:

A01N 43/80 (2006.01)
A01N 47/12 (2006.01)
A01N 47/18 (2006.01)
A01N 53/00 (2006.01)
A01P 7/00 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA TRAS OPOSICIÓN T5

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2008 E 12188400 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **18.01.2023 EP 2545777**

(54) Título: **Uso de una composición de isoxazolina como antiparasitario**

(30) Prioridad:

17.08.2007 US 956448 P
17.08.2007 EP 07016152
21.12.2007 EP 07150309
14.07.2008 US 80444

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
28.04.2023

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

WILLIAMS, HEIKE;
HECKEROTH, ANJA REGINA;
LUTZ, JÜRGEN;
MERTENS, CHRISTINA;
ZOLLER, HARTMUT y
MITA, TAKESHI

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

DESCRIPCIÓN

Uso de una composición de isoxazolina como antiparasitario

Campo de la invención

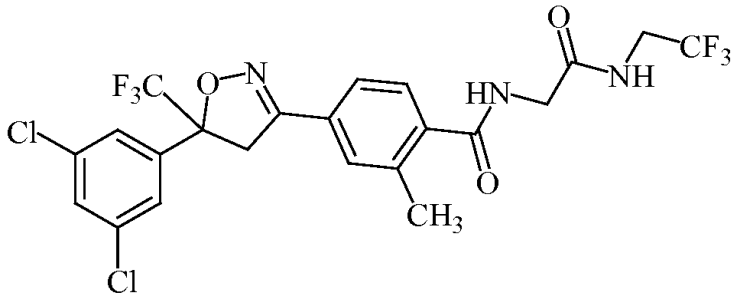
La presente invención se refiere a métodos para controlar las infecciones parasitarias de animales y sus entornos, y, más particularmente, a métodos que usan isoxazolinas para controlar los parásitos de animales en sus entornos.

Antecedentes de la invención

Se conoce numerosas pestes y parásitos que infectan animales de sangre caliente. Estas pestes y parásitos pueden causar grandes perjuicios tanto a los animales como a sus propietarios. Por ejemplo, casi todos los animales de compañía y salvajes pueden verse afectados por ectoparásitos, tales como garrapatas, ácaros, piojos y pulgas. Los ectoparásitos tienden a irritar a los animales, y también pueden provocar enfermedades clínicas y trastornos subclínicos adversos, bien por sí mismos o como patógenos portadores transmitidos por vectores. Hasta la fecha, se han desarrollado varios tratamientos para controlar los ectoparásitos en animales de sangre caliente. El documento US2007/0066617 describe el uso de compuesto de benzamina sustituido con isoxazolina para controlar pestes de animales domésticos. No obstante, continúa existiendo una necesidad de composiciones (y métodos para su uso) que sean biodisponibles, que puedan proporcionar actividad sistémica o por contacto, que sean potencialmente eficaces, que tengan una aparición rápida de la actividad, que tengan una duración de actividad prolongada, y/o que sean seguras para los receptores animales y/o sus propietarios humanos. Esta invención aborda esta necesidad.

Sumario de la invención

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamientos se refiere a los compuestos para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo animal por terapia. Esta invención se dirige, a un compuesto de isoxazolina, una sal de la isoxazolina, o un solvato de la isoxazolina o sal; la isoxazolina corresponde en estructura a la Fórmula (I):



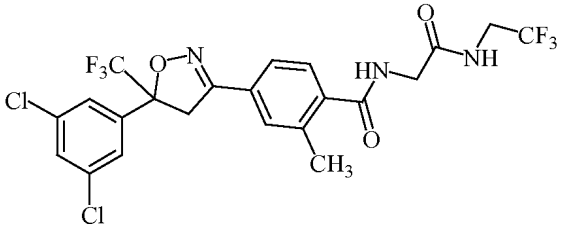
para su uso para controlar eficazmente una infestación por ectoparásitos de un animal, donde los ectoparásitos son ácaros y el compuesto de isoxazolina se administra múltiples veces para un único tratamiento al animal y dicho tratamiento controla dichos ácaros en el ambiente que está ocupado por el animal.

Otras ventajas de la invención de los solicitantes resultarán evidentes para el experto en la materia a partir de la lectura de la presente memoria descriptiva.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

I. La isoxazolina

La isoxazolina usada de la Fórmula (I) de acuerdo con esta invención es un compuesto:



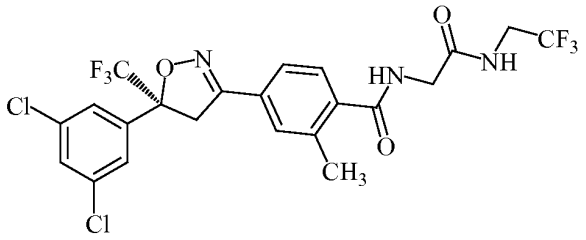
(11-1).

El nombre químico de esta isoxazolina es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-*N*-

[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida. Se puede encontrar, por ejemplo, CAS RN [864731-61-3].

I. Isómeros

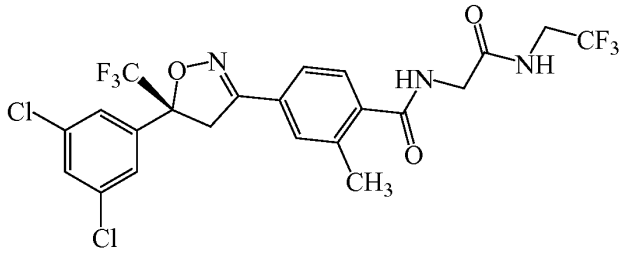
La isoxazolina usada en la presente invención generalmente puede tener dos o más estructuras conformacionales. Al mínimo, la isoxazolina comprende un carbono quiral (o asimétrico) en la posición-5 del anillo de isoxazolina. En algunas realizaciones, por ejemplo, el carbono quiral tiene una configuración a izquierdas (o "S" o "sinister"). Un ejemplo de dicho compuesto es:



(17-1).

En otras realizaciones, el carbono quiral tiene una configuración a derechas (o "R" o "recta").

Un ejemplo de dicho compuesto es



(11-**1R)**.

Con frecuencia, se puede aislar un isómero específico a partir de la correspondiente mezcla racémica (o una de sus sales) usando, por ejemplo, técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Dicha técnica viene ilustrada en el **Ejemplo 7** siguiente para el aislamiento de los enantiómeros R y S del Compuesto **11-1** racémico. En algunos casos, cuando un isómero es difícil de separar, se aísla un derivado del isómero más fácilmente aislable a partir de la correspondiente mezcla racémica de derivados (o una de sus sales) y posteriormente se convierte en el isómero. Alternativamente, con frecuencia se puede sintetizar directamente un isómero específico a partir de, por ejemplo, un material de partida ópticamente puro.

En algunas realizaciones, la relación de un enantiómero (por ejemplo, el Compuesto 17-1) con respecto al otro enantiómero (por ejemplo, el Compuesto **11-1**R) en la composición farmacéutica usada con la presente invención es mayor de 1:1. En algunos casos, por ejemplo, la relación es mayor de aproximadamente 70:30, mayor de aproximadamente 85:15, mayor de aproximadamente 90:10, mayor de aproximadamente 95:5, mayor de aproximadamente 98:2 o mayor de aproximadamente 99:1.

En algunas realizaciones, la concentración de un enantiómero (por ejemplo, el Compuesto 17-1) en la composición (o, más normalmente, una composición de precursor) es mayor de aproximadamente un 50 % (en peso). En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la concentración es mayor de aproximadamente un 70 % (en peso), mayor de aproximadamente un 85 % (en peso), mayor de aproximadamente un 90 % (en peso), mayor de aproximadamente un 95 % (en peso), mayor de aproximadamente un 98 % (en peso), mayor de aproximadamente un 99 % (en peso), o mayor de aproximadamente un 99,5 % (en peso).

A menos que se afirme lo contrario, se pretende que una estructura de isoxazolina que no indica una conformación particular englobe composiciones de todos los isómeros conformacionales posibles de la isoxazolina, así como de las composiciones que comprenden menos de todos (por ejemplo, uno de) los isómeros conformacionales posibles.

J. Sales de las isoxazolinas

Como se ha comentado anteriormente, muchas de las isoxazolinas usadas en la presente invención pueden estar en forma de sal. La sal puede ser ventajosa debido a una o más de sus propiedades físicas, tales como estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades; propiedades cristalinas; y/o solubilidad deseada en agua, aceite u otros disolventes. Normalmente las sales de ácido y base se pueden formar por medio de, por ejemplo, mezcla de un compuesto con un ácido o una base, respectivamente, usando varios métodos conocidos en la materia. En general,

cuando se pretende administrar la sal *in vivo* (es decir, a un animal) para un beneficio terapéutico, preferentemente la sal es aceptable farmacéuticamente.

En algunos casos, se puede preparar una sal de adición de base de la isoxazolina de **Fórmula (I)** haciendo reaccionar la isoxazolina con una cantidad aproximadamente estequiométrica de una base orgánica o inorgánica, normalmente una base orgánica o inorgánica fuerte. Ejemplos de sales de adición de base pueden incluir, por ejemplo, sales metálicas, y sales orgánicas. Las sales metálicas, en particular, incluyen sales de metal alcalino (grupo Ia, por ejemplo, litio, sodio o potasio), sales de metal alcalino térreo (grupo IIa, por ejemplo, bario, calcio y magnesio), sales de metales pesados (por ejemplo, cinc e hierro) y otras sales de metal aceptables fisiológicamente. Dichas sales pueden prepararse a partir de calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Por ejemplo, se puede mezclar una isoxazolina libre de ácidos con hidróxido de sodio para formar dicha sal de adición de base.

En algunos casos, se puede preparar una sal de adición ácida de la isoxazolina de **Fórmula (I)** haciendo reaccionar la isoxazolina con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos de ácidos inorgánicos contemplados para preparar las sales aceptables farmacéuticamente incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Con frecuencia, los ejemplos de ácidos orgánicos apropiados para preparar sales aceptables farmacéuticamente incluyen generalmente, por ejemplo, las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos. Ejemplos específicos de ácidos orgánicos incluyen ácido cólico, sórbico, láurico, acético, trifluoroacético, fórmico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, diglucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, aril carboxílico (por ejemplo, benzoico), antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), alquilsulfónico (por ejemplo, etanosulfónico), arilsulfónico (por ejemplo, bencenosulfónico), pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, β-hidroxibutírico, galactárico, galacturónico, adípico, algínico, butírico, alcanfórico, alcanforsulfónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsúlfico, glicoheptanoico, glicerofósfico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, 2-naftalensulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, tiociánico, tosílico y undecanoico.

En algunos casos, se puede preparar una sal orgánica de la isoxazolina de **Fórmula (I)** por medio de, por ejemplo, cuaternización de un grupo básico que contiene nitrógeno sobre la isoxazolina con un agente tal como un haluro de alquilo-C_1-C_6 (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfato de dialquilo (por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo o diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros o yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluro de arilalquilo (por ejemplo, bromuro de bencilo y fenetilo) y similares.

Debe entenderse que el contraión de una sal de ácido o base puede, en algunos casos, ser ópticamente activo (por ejemplo, sales de D-lactato y L-lisina) o racémicas (por ejemplo, sales de DL-tartrato y DL-arginina).

K. Solvatos de la isoxazolina

En algunos casos, la isoxazolina de **Fórmula (I)** está en forma de complejos estables con moléculas de disolvente que permanecen intactas una vez que se han retirado las moléculas de disolvente que no han formado complejos de los compuestos. Generalmente, estos complejos son denominados "solvatos". En algunos casos, el solvato será capaz de aislamiento por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolventes a la estructura reticular cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba tanto solvatos de fase de disolución como solvatos aislables. Ejemplos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un "hidrato" es un solvato donde la molécula de disolvente es agua. Preferentemente, un solvato que se pretende usar *in vivo* es farmacéuticamente aceptable.

II. Preparación de la isoxazolina de Fórmula (I)

Los métodos de preparación de isoxazolinas se conocen en la materia. Los métodos de preparación de isoxazolina de **Fórmula (I),** por ejemplo, se han descrito en la Patente de EE.UU. de N° de Publicación US 2007/0066617. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° de Publicación US2007/0066617 discute la preparación del Compuesto **11-1** en el Ejemplo 21 de la página 72.

III. Métodos de Tratamiento que Usan una Composición de esta Invención

Generalmente, la isoxazolina de **Fórmula (I)** se usa para controlar los ácaros en animales, y, a su vez, enfermedades directamente provocadas por dichos ectoparásitos y/o enfermedades provocadas por patógenos transportados por dichos ectoparásitos. Se contempla que se puede usar la composición para tratar una gama de animales, especialmente animales de sangre caliente. Dichos animales de sangre caliente incluyen, por ejemplo, mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos. Otros mamíferos incluyen, por ejemplo, mamíferos salvajes o de granja (por ejemplo, cerdos, bóvidos, ovejas, cabras, etc.), mamíferos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, gerbillo de Mongolia, etc.), mamíferos de compañía (por ejemplo, perros, gatos, equinos, etc.), animales de peletería (por ejemplo, visones, zorros, chinchillas, conejos, etc.) y mamíferos salvajes y de zoo (por ejemplo, búfalo, ciervo, etc.). En algunas realizaciones, se usan las composiciones para tratar mamíferos caninos (por ejemplo, perros, tales

como por ejemplo, perros de compañía de pura raza o bastardos, perros de exposición, perros de trabajo, perros para pastoreo, perros de caza, perros de guarda, perros policía, perros de carreras y/o perros de laboratorio). En otras realizaciones, las composiciones se usan para tratar felinos (por ejemplo, gatos domésticos). Se contempla que las composiciones también son apropiadas para tratar animales que no sean mamíferos, tales como pájaros (por ejemplo, pavos, pollos, gansos, patos, loros, etc.). También se contempla que dichas composiciones se pueden utilizar para tratar animales de sangre fría, tal como, por ejemplo, peces (por ejemplo, salmón, trucha, carpas, etc.).

Se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que la isoxazolina de **Fórmula (I)** es generalmente de valor particular para el control de ácaros que son perjudiciales, o que se difunden o que actúan como vectores de enfermedades en animales de sangre caliente. Generalmente, las isoxazolinas son beneficiosas para controlar diferentes etapas de ciclo de vida de parásitos, incluyendo las etapas de huevo, ninfa, larva, juvenil y adulto. Los ácaros incluyen:

i. *Mesostigmata spp.,* tal como mesostigmátidos, que incluyen ácaros de pollo *(Dermanyssus gallinae).*
ii. *Astigmata spp.,* tal como ácaros de la roña y sarna, que incluyen *Sarcoptidae spp.* (por ejemplo, *Sarcoptes scabiei);* y ácaros de sarna equina, que incluyen *Psoroptidae spp.* (por ejemplo, *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis).*
iii. *Prostigmata spp.,* tal como larvas rojas de trombicúlidos, que incluyen *Trombiculidae spp.* (por ejemplo, larva roja de trombicúlidos de Norte América, *Trombicula alfreddugesi).*
iv. Demodex

Una "infestación" se refiere a la presencia de parásitos en número que poseen un riesgo de molestia o peligro para humanos o animales. La presencia puede ser en el entorno (por ejemplo, en el lecho animal) o en la piel o pelaje del animal, etc. A menos que se afirme lo contrario, cuando la infestación es en un animal (por ejemplo, en la sangre u otros tejidos internos), se pretende que el término infestación sea sinónimo del término "infección", ya que ese término es generalmente conocido en la materia.

La frase "control de infestación por ectoparásitos" significa reducir o erradicar la presencia de parásitos en y/o sobre el animal, y/o para inhibir parcial o completamente el desarrollo de la infestación por parásitos en y/o sobre el animal. Esto se puede conseguir, por ejemplo, matando, repeliendo, expeliendo, incapacitando, disuadiendo, eliminando, aliviando o minimizando el parásito. El control de los ectoparásitos puede ser insecticida y/o acaricida. El efecto de la isoxazolina puede ser, por ejemplo, ovicida, larvicida, ninfocida, adulticida o una de sus combinaciones. Además, el efecto se puede manifestar por sí mismo directamente matando los parásitos bien de forma inmediata o después de que haya trascurrido un tiempo (por ejemplo, cuando tiene lugar la muda o mediante la destrucción de los huevos). Alternativamente (o adicionalmente), el efecto se puede manifestar en sí mismo indirectamente, por ejemplo, por medio de la reducción del número de huevos depositados y/o la tasa de incubación.

En general, una cantidad de isoxazolina que sea suficiente para "controlar" o ser "eficaz" frente a un parásito diana es una cantidad que sea suficiente para reducir o erradicar el número de parásitos en y/o sobre el animal, y/o para inhibir parcial o completamente el desarrollo de la infestación por parásitos en y/o sobre el animal. Cuando se administra isoxazolina sistémicamente, generalmente una cantidad eficaz constituye una cantidad que tiene como resultado concentraciones en tejido y/o en sangre generalmente tóxicas cuando son ingeridas por un parásito diana.

Normalmente, el experto en la materia puede determinar una dosis "eficaz", por ejemplo, observando o detectando cambios en una enfermedad clínica o comportamiento de un animal hospedador, así como por medio de la observación de los cambios relativos en el número de parásitos después de dicho tratamiento. En general, se considera que una dosis es eficaz para controlar un parásito diana cuando la dosis es suficiente para provocar que la cuenta de parásitos actual o potencial se reduzca al menos aproximadamente un 5 %. En algunas de las citadas circunstancias, por ejemplo, se considera que la dosis es eficaz cuando la dosis es suficiente para provocar que una cuenta de parásitos actual o potencial se reduzca en al menos aproximadamente un 10 % (o al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 99 %).

Generalmente, la dosis óptima depende de múltiples factores, incluyendo, por ejemplo, la isoxazolina particular; la identidad de cualquier otro principio(s) activo(s) que se esté administrando al receptor animal; la ruta de administración; el tipo y la gravedad de la enfermedad diana y el patógeno; el tipo (por ejemplo, especies y variedad), edad, tamaño, sexo, dieta, actividad y enfermedad del receptor animal en cuestión; y consideraciones farmacológicas, tales como actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos de la isoxazolina y otro(s) principio(s) activo(s) que se estén administrando al receptor animal. En el sentido de que se administran múltiples principios activos para los efectos combinados sobre el parásito o la enfermedad diana, la cantidad de cada principio que constituye una "cantidad eficaz" es una cantidad que, cuando se combina con los otros principios activos, provoca el efecto deseado.

La isoxazolina de **Fórmula (I)** se administra múltiples veces para un único tratamiento. Dichos tratamientos de múltiples dosificaciones se contemplan para incluir múltiples dosis por día durante uno o más días, dosis diarias para múltiples días y/o dosis administradas con una separación de dos o más días. La duración durante la cual la isoxazolina de **Fórmula (I)** tiende a ser eficaz frente a varios ectoparásitos por medio de administración sistémica es sorprendente. Esto es particularmente cierto, debido a que dichas actividades duraderas pueden, en muchos casos, obtenerse por

medio del uso de dosis reducidas que no sean tóxicas para los receptores animales sin requerir el uso de un medio de liberación controlado. Sin pretender quedar limitado a ninguna teoría particular, se plantea la hipótesis de que esta duración larga proviene de las isoxazolinas que tienen una toxicidad particularmente elevada cuando se ingieren por parte del parásito diana.

Para muchos receptores animales, la dosis de isoxazolina y la formulación se escogen para mantener un nivel de isoxazolina en el suero de al menos aproximadamente 1 ng/ml (por ejemplo, de 1 a 50 ng/ml). En general, la cantidad de isoxazolina administrada al receptor animal es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones se administra, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. En otras realizaciones, se administra por ejemplo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. En otras de las citadas realizaciones, se administra de 1 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Dosificaciones mayores tienden a proporcionar una duración de actividad más larga.

Se contempla que la duración de la actividad de una isoxazolina se puede ampliar incluso más (o se puede hacer más uniforme) por medio del uso de una formulación de liberación controlada o forma de dosificación. Por ejemplo, se puede administrar la isoxazolina en microesferas, gránulos, o implantes (por ejemplo, un implante subcutáneo) que liberan la isoxazolina, por ejemplo, por medio de difusión y/o erosión. El uso de dicha forma de dosificación que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal (o de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, tal como aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal) de isoxazolina puede permitir una actividad uniforme que dura varios meses o más (por ejemplo, un año).

En algunas realizaciones de la presente invención, la isoxazolina de **Fórmula (I)** para tratar parasitosis de un animal (o para preparar un medicamento para tratar parasitosis de un animal). El término "parasitosis" incluye enfermedades patológicas y enfermedades asociadas a o provocadas por uno o más ectoparásitos directamente. La frase "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 la parasitosis de un animal que tiene parasitosis. En general, el tratamiento de los parásitos se consigue por medio de la administración de la isoxazolina de **Fórmula (I)** para controlar la infestación por ectoparásitos.

La presente invención también se refiere a métodos de tratamiento donde al menos un objetivo auxiliar para el control de los ectoparásitos en y/o sobre un animal es controlar una infestación por ectoparásitos en un entorno que está ocupado (periódicamente o continuamente) por el animal, en donde los ectoparásitos son ácaros. En dichas realizaciones, por ejemplo, el animal es un animal de compañía (por ejemplo, un gato o un perro). El entorno puede ser, por ejemplo, un hogar u otro refugio; una habitación; un corral, establo u otro medio de confinamiento; lecho, etc.

Los términos "administrar" y "administración" se refieren al suministro de la isoxazolina de **Fórmula (I)**, sal de isoxazolina, solvato de la isoxazolina o sal, o profármaco de la isoxazolina. En algunas realizaciones de esta invención, la administración sistémica es deseable. "Administración sistémica" es una administración en un punto lejano del sitio donde al menos reside una parte de los parásitos diana. Con la administración sistémica, al menos una parte de la isoxazolina alcanza el parásito diana por medio del torrente sanguíneo del receptor animal, otros fluidos corporales (fluidos linfáticos) y/o tejidos (por ejemplo, piel o tejido graso). Normalmente, el parásito ingiere la isoxazolina junto con la sangre del receptor animal, otros fluidos corporales, y/o tejido. La administración sistémica se puede conseguir de varias formas.

En algunas realizaciones, la composición de isoxazolina se administra sistémicamente a través de una vía oral en una forma de dosificación unitaria, tal como, por ejemplo, una cápsula blanda o dura, una píldora, un polvo, gránulos, un comprimido (por ejemplo, un comprimido masticable), una pasta, una solución, una suspensión (acuosa o no acuosa), una emulsión (de aceite en agua o de agua en aceite), un elixir, un jarabe, un bolo, un brebaje, o a través del alimento o el agua de beber del animal receptor. Cuando la composición se administra a través del alimento de un animal, puede, por ejemplo, suministrarse como un alimento discreto o como un premio masticable. Alternativamente (o adicionalmente), puede, por ejemplo, dispersarse de forma íntima en la comida regular del animal receptor, usarse como un aderezo o en forma de gránulos o líquido que se añade a la comida terminada. Cuando la composición se administra como un aditivo alimenticio, puede ser conveniente preparar una "premezcla" donde la composición se dispersa en un vehículo líquido o sólido. Esta "premezcla", a su vez, se dispersa en la comida del animal usando, por ejemplo, un mezclador convencional. Cuando la composición se administra en el agua de beber del animal receptor o como un brebaje, puede ser conveniente usar una formulación en solución o en suspensión. Esta formulación puede ser, por ejemplo, una suspensión concentrada que se mezcla con agua o una preparación seca que se mezcla y se suspende en agua. En ambos casos, es preferible tener la isoxazolina en una forma finamente pulverizada.

La composición de isoxazolina puede alternativamente (o adicionalmente) administrarse sistémicamente por vía tópica usando una formación transdérmica (es decir, una formulación que pasa a través de la piel). Alternativamente (o adicionalmente), la composición se puede administrar sistémicamente por vía tópica por medio de la mucosa. Las formulaciones típicas para administración transdérmica y mucosal incluyen, por ejemplo, unción dorsal continua, unción dorsal puntual, baños parasiticidas, mousses, champús, polvos, geles, hidrogeles, lociones, disoluciones,

cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, bandas para extremidades, collares, marcas auriculares, obleas, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. Los métodos de unción dorsal continua y unción dorsal puntual, por ejemplo, comprender aplicar la composición de isoxazolina en un punto específico de la piel o pelo, tal como sobre el cuello o la columna vertebral del animal. Esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio de aplicación de un hisopo o gota de la formulación de unción dorsal continua o unción dorsal puntual a un área relativamente pequeña de la piel o pelo del animal receptor (es decir, generalmente no mayor de aproximadamente un 10 % de la piel o pelo del receptor animal). En algunas realizaciones, se difunde la isoxazolina desde el punto de aplicación hasta áreas amplias del pelo debido a la naturaleza difusora de los componentes de la formulación y a los movimientos del animal mientras, en paralelo, se produce la absorción a través de la piel y la distribución por medio de los tejidos y/o fluidos del receptor animal.

La composición de isoxazolina alternativamente (o adicionalmente) puede administrarse de forma sistémica por vía parenteral, tal como por inyección intramuscular, inyección intravenosa, inyección subcutánea, implante (por ejemplo, implante subcutáneo) infusión, bolo, etc. En algunas de tales realizaciones, la forma de dosificación parental proporciona al animal receptor de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal de la isoxazolina.

Otros modos de administración contemplados incluyen, por ejemplo, rectal, vaginal y a través de la inhalación (por ejemplo, a través de una bruma o un aerosol).

IV. Composiciones Farmacéuticas

También se describen composiciones farmacéuticas (o medicamentos) que comprenden la isoxazolina de **Fórmula (I)**, sal de isoxazolina, solvato de la isoxazolina o sal, o profármaco de la isoxazolina. Las composiciones también pueden comprender (y generalmente comprenderán) uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar, por ejemplo, por medio de procesos conocidos en la materia. Estos procesos incluyen, por ejemplo, varios procesos conocidos de mezcla, disolución, granulado, emulsión, encapsulado, atrapamiento y liofilización. La formulación óptima depende de, por ejemplo, la ruta de administración.

Por ejemplo, las formas de dosificación sólidas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando estrecha y uniformemente la isoxazolina con cargas, aglutinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, desintegrantes, agentes aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes), tampones, conservantes, colorantes de calidad farmacéutica o pigmentos, y agentes de liberación controlada.

Las formas de dosificación orales distintas de las sólidas se pueden preparar mezclando la isoxazolina con, por ejemplo, uno o más disolventes, agentes potenciadores de la viscosidad, tensioactivos, conservantes, estabilizantes, resinas, cargas, aglutinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, desintegrantes, co-disolventes, edulcorantes, aromatizantes, agentes perfumantes, tampones, agentes de suspensión y colorantes o pigmentos de calidad farmacéutica.

Los aglutinantes contemplados incluyen, por ejemplo, gelatina, goma arábiga y carboximetil celulosa.

Los lubricantes contemplados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

Desintegrantes contemplados incluyen, por ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio y croscarmelosa de sodio.

Tampones contemplados incluyen, por ejemplo, citrato de sodio, y bicarbonato y carbonato de magnesio y de calcio.

Disolventes contemplados incluyen, por ejemplo, agua, petróleo, aceites animales, aceites vegetales, aceite mineral y aceite sintético. También se pueden incluir glicoles o disolución salina fisiológica (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol, o polietilenglicol). Preferentemente, el disolvente tiene propiedades químicas suficientes y cantidad para mantener la isoxazolina solubilizada a temperaturas en las cuales se almacena y se usa la composición.

Los agentes de mejora de la viscosidad contemplados incluyen, por ejemplo, polietileno, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, povidona, goma arábiga, goma guar, goma xantana, tragacanto, metilcelulosa, carbómero, goma xantana, goma guar, povidona, carboximetilcelulosa de sodio, silicato de aluminio y magnesio, polímeros de carboxivinilo, carragenina, hidroxietil celulosa, laponita, sales solubles en agua de éteres de celulosa, gomas naturales, silicato de aluminio y magnesio coloidal o sílice finamente dividida, homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un éter de alquilo de pentaeritritol o un éter de alquilo de sacarosa, y carbómeros.

Tensioactivos contemplados incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán; éteres de monoalquilo de polioxietileno; monoésteres de sacarosa; ésteres de lanolina y éteres; sales de sulfato de alquilo; y

sales de sodio, potasio y amonio de ácidos grasos.

Conservantes contemplados incluyen, por ejemplo, fenol, ésteres de alquilo de ácido parahidroxibenzoico (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo (o "metilparabeno") y p-hidroxibenzoato de propilo (o "propilparabeno"), ácido sórbico, o ácido o-fenil-fenol benzoico y sus sales, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato, nitromersol, cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio.

Los estabilizadores contemplados incluyen, por ejemplo, agentes quelantes y antioxidantes.

Las formas de dosificación sólidas pueden también comprender, por ejemplo, uno o más excipientes para controlar la liberación de la isoxazolina. Por ejemplo, se contempla que la isoxazolina se puede difundir en, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa. Algunas formas de dosificación orales (por ejemplo, comprimidos y píldoras) también pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

La administración tópica se puede conseguir usando, por ejemplo, una disolución concentrada, suspensión (acuosa o no acuosa), emulsión (agua en aceite o aceite en agua), o microemulsión que comprenda una isoxazolina disuelta, suspendida, o sometida a emulsión en un vehículo líquido aceptable farmacéuticamente. En dichas realizaciones, opcionalmente y generalmente puede estar presente un inhibidor de cristalización.

Cuando se usa una formulación líquida por vía tópica sobre la piel, se puede administrar, por ejemplo, en unción dorsal continua, difusión, frotamiento, atomización, pulverización, inmersión, baño o lavado. Se puede verter o atomizar una formulación para unción dorsal continua o para unción dorsal puntual, por ejemplo, sobre un punto limitado de la piel (normalmente no mayor que aproximadamente un 10 % de la piel). En algunas de dichas realizaciones, la formulación permite o facilita que la isoxazolina penetre en la piel y actúe sobre otras partes corporales (por ejemplo, el cuerpo entero). Dicha formulación de unción dorsal continua o unción dorsal puntual se puede preparar por medio de disolución, suspensión o emulsión de la isoxazolina en un disolvente o mezcla de disolventes adaptada para la piel. También se pueden incluir otros excipientes, tal como, por ejemplo, un tensioactivo, colorante, antioxidante, estabilizador, adhesivo, etc. Los disolventes contemplados incluyen, por ejemplo, agua, alcanol, glicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, acetona, etilmetil cetona, hidrocarburos alifáticos y/o aromáticos, aceite vegetal o sintético, DMF, parafina líquida, silicona, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, o 2,2-dimetil-4-oxi-metilen-1,3-dioxolano.

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

Estas formulaciones tópicas también pueden comprender (o alternativamente), por ejemplo, uno o más agentes de difusión. Estas sustancias actúan como vehículos que contribuyen a la distribución de un principio activo en la piel o pelo del receptor animal. Pueden incluir, por ejemplo, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácido graso, triglicéridos y/o alcoholes grasos. Varias combinaciones de disolvente/aceite de difusión también son apropiadas, tales como, por ejemplo, disoluciones oleosas, disoluciones alcohólicas y isopropanólicas (por ejemplo, disoluciones de 2-octil dodecanol o alcohol oleílico), disoluciones 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 que tienen una cadena de carbono de 12 a 18 átomos), disoluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico de ácido adípico, y adipato de di-n-butilo), o disoluciones de ésteres de ácidos alifáticos (por ejemplo, glicoles). Cuando la formulación comprende un agente de difusión, también puede resultar ventajoso incluir un dispersante, tal como, por ejemplo, pirrolidin-2-ona, N-alquilpirrolidin-2-ona, acetona, polietilenglicol o uno de sus éteres o ésteres, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Cuando se formulan, por ejemplo, en una pomada, se contempla que la isoxazolina se pueda mezclar con, por ejemplo, bien una base parafínica o una base de pomada miscible con agua. Cuando se forma como una crema, se contempla que la isoxazolina se pueda formular con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. En algunos casos, la fase acuosa de la base de crema incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30 % (peso/peso) de un alcohol polihídrico, tal como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol o una de sus mezclas.

Las preparaciones inyectables pueden formularse de acuerdo con, por ejemplo, la técnica conocida usando disolventes, agentes solubilizantes, agentes protectores, agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados. Los materiales vehículo contemplados incluyen, por ejemplo, agua, etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica, aceites fijados blandos (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de maíz), dextrosa, manitol, ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), dimetil acetamida, tensioactivos (por ejemplo, detergentes iónicos y no iónicos), N-

metilpirrolidona, propilenglicol y/o polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400). Los agentes solubilizantes contemplados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, aceite de ricino polioxietilado, éster de sorbitán polioxietilado y similares. Los agentes protectores contemplados incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, triclorobutanol, éster de ácido *p*-hidroxibenzoico, *n*-butanol y similares.

En algunas realizaciones, una formulación parental, por ejemplo, se prepara a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los materiales vehículos analizados anteriormente para otras formulaciones. La isoxazolina, por ejemplo, se disuelve o se suspende en un líquido que comprende agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico y/o diversos tampones. El pH generalmente puede ajustarse, si es necesario, con un ácido, base o tampón adecuados.

Para administración rectal, puede usarse un supositorio. El supositorio puede prepararse, por ejemplo, mezclando una isoxazolina con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes contemplados incluyen, por ejemplo, tales como manteca de cacao; mono-, di- o triglicéridos sintéticos; ácidos grasos; y/o polietilenglicoles.

Generalmente, se pueden añadir otros ingredientes inertes a la composición según se desee. Para ilustrarlo, se contempla que estos pueden incluir, por ejemplo, lactosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato tribásico de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato de sodio, caolín, azúcar apto para compresión, almidón, sulfato de calcio, dextro o celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, almidón, glicolato de almidón de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, povidona, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

Una discusión general relativa a la formulación de fármacos y varios excipientes puede encontrarse en, por ejemplo, Gennaro, A.R., et al., eds. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkings, 20a Ed., 2000). Se puede encontrar otra discusión general respecto a la formulación de fármacos y diferentes excipientes en, por ejemplo, Liberman, H.A., et. al., Pharmaceutical Dossage Forms (Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980).

La concentración de la isoxazolina de **Fórmula (I)** (o cualquier sal de la isoxazolina, solvato de la isoxazolina o sal, o profármaco de la isoxazolina) en la composición puede variar ampliamente dependiendo de, por ejemplo, el modo de administración. En general, la concentración es de aproximadamente 1 a aproximadamente un 70 % (en peso). En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la concentración es de 1 a aproximadamente un 50 % (en peso), o desde aproximadamente un 10 a aproximadamente un 50 % (en peso). En otras realizaciones, la concentración es desde aproximadamente 35 a aproximadamente 65 % (en peso) desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 60 % (en peso), desde aproximadamente un 45 a aproximadamente un 55 % (en peso) desde aproximadamente 50 % (en peso).

V. Ejemplos de Terapias de Combinación Contempladas

También se describen métodos donde una isoxazolina es el único principio activo administrado al animal receptor. No obstante, se contempla, que los métodos también engloban terapias de combinación, donde una isoxazolina se administra en combinación con uno o más principios activos diferentes. Los otros principio(s) activo(s) pueden ser, por ejemplo, uno o más de otras isoxazolinas. Alternativamente (o adicionalmente), el otro ingrediente(s) activo(s) puede ser uno o más compuestos que no sean isoxazolinas. El otro ingrediente(s) activo(s) puede(n) dirigirse a los mismos patógenos o a patógenos y enfermedades diferentes.

El principio(s) activo contemplado(s) que se puede administrar en combinación con la isoxazolina incluye, por ejemplo, antihelmínticos, insecticidas y acaricidas, reguladores de la proliferación de insectos y análogos de hormonas juveniles, anti-inflamatorios, anti-infecciosos, hormonas, preparaciones dermatológicas (por ejemplo, antisépticos y desinfectantes) e inmunobiológicos (por ejemplo, vacunas y antisueros) para la prevención de enfermedades.

Los antihelmínticos incluyen, por ejemplo, avermectinas (por ejemplo, ivermectina, moxidectina y milbemicina), bencimidazoles (por ejemplo, fenbendazol, albendazol y triclabendazol), salicilanilidas (por ejemplo, closantel y oxiclozanida), fenoles sustituidos (por ejemplo, nitroxinilo), pirimidinas (por ejemplo, pirantel), imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol), cicloоctadepsipéptido (por ejemplo, Emodepside) y tetrahidropirimidinas (por ejemplo, praziquantel). Antihelmínticos también incluyen, por ejemplo, derivados de amino acetonitrilo, tales como, por ejemplo, los comentados en Kaminsky, R. et. al., "A new class of antihelmintics effective against drug-resistant nematodes", Nature, vol. 452, pp. 176-180 (13 de marzo de 2008); y las Patentes Internacionales de Nos de Publicación WO 2006/050887 y WO2205/044784.

En algunas realizaciones, la isoxazolina se administra en combinación con (y, en algunos casos, en la misma composición con) uno o más parasiticidas endectocidales de lactona macrocíclica. Estos parasiticidas tienden a ser útiles frente, por ejemplo, un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos.

Un parasiticida de lactona macrocíclica particularmente contemplado es ivermectina. Ivermectina es un derivado semi-sintético de avermectina, y generalmente se produce en forma de una mezcla de al menos un 80 % de 22,23-

dihidroavermectina $B1_a$ y menos de un 20 % de 22,23-dihidroavermectina $B1_b$. Ivermectina se divulga en la patente de EE.UU. 4.199.569. Se ha usado ivermectina como agente antiparasitario para tratar varias enfermedades parasitarias desde mediados de los años 80.

Otros parasiticidas de lactona macrocíclica incluyen, por ejemplo:

A. **Abamectina**. Este compuesto, por ejemplo, se identifica como avermectina $B1_a/B1_b$ en la patente de EE.UU. 4.310.519. Abamectina contiene al menos un 80 % de avermectina $B1_a$, y no más de un 20 % de avermectina $B1_b$.
B. **Doramectina**. Este compuesto se conoce como 25-ciclohexil-avermectina B_1. Su estructura y preparación se comentan en, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.089.480.
C. **Moxidectina**. Este compuesto se comenta en, por ejemplo, la patente de EE.UU. 4.916.154.
D. **Selamectina**. Este compuesto también se conoce como 25-ciclohexil-25-de(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B1 monosacárido.
E. **Milbemicina**. Este compuesto también se conoce como B41. Se aísla a partir del caldo de fermentación de una cepa productora de Milbemicina de *Streptomyces.* El microorganismo, las condiciones de fermentación, y los procedimientos de aislamiento se comentan, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 3.950.360 y 3.984.564.
F. **Emamectina.** Este compuesto también se conoce como 4"-desoxi-4"-epimetilaminoavermectina B1. Su preparación se comenta, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 5.288.710 y 5.399.717. Es una mezcla de dos homólogos, 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B1a y 4"-desoxi-4"-epi- metilaminoavermectina B1b. Las sales de emamectina se usan comúnmente. Ejemplos no limitantes de dichas sales son los comentados en la patente de EE.UU. 5.288.710, que incluyen sales derivadas de ácido benzoico, ácido benzoico sustituido, ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, y ácido maleico. Una sal particularmente contemplada es benzoato de emamectina.
G. **Eprinomectina**. Este compuesto se conoce como 4"-epi-acetilamino-4"-desoxi avermectina B_1. Se desarrolló para su uso en todas las clases de ganado y grupos de edad. Fue la primera avermectina en mostrar generalmente un amplio espectro de actividad frente a endoparásitos y ectoparásitos, al tiempo que dejaba residuos mínimos en carne y leche. Generalmente, tiene la ventaja adicional de ser altamente potente cuando se administra por vía tópica.

Los insecticidas y acaricidas incluyen, por ejemplo, acefato, acetamiprid, acetoprol, amitraz, amidoflumet, avermectina, azadiractina, azinfos-metilo, bifentrina, bifenazato, buprofezina, bistrifluron, buprofezina, carbofurano, cartap, clorfenapir, clorfluazuron, clorantraniliprol), clorpirifos, clorpirifos-metilo, cromafenozida, clotianidina, ciflumetofeno, ciflutrina, p-ciflutrina, cihalotrina, y-cihalotrina, X-cihalotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiuron, diazinon, dieldrina, diflubenzuron, dimeflutrina, dimetoato, dinotefurano, diofenolano, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerim, flufenoxuron, fonofos, halofenozida, hexaflumuron, hidrametilnon, imdaclorprid, indoxacarb, isofenfos, lufenuron, malation, metaflumizona, metaldehído, metamidofos, metidation, metomilo, metopreno, metoxiclor, metoflutrina, monocrotofos, metoxifenozida, monocrotofos, nitenpiram, nitiazina, novaluron, noviflumuron, oxamilo, paration, paratiori-metilo, permetrina, forato, fosalona, fosmet; fosfamidori, pirimicarb, profenofos, proflutrina, protrifenbute, pimetrozina, pirafluprol, piretrina, piridalilo, pirfluquinazon, piriprol, pirproxifeno, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno, espirotetramat, sulprofos, tebufenozida, teflubenzuron, teflutrina, terbufos, tetraclorovinfos, tiacloprid, tiametoxama, tiodicarb, tiosultap-sodio, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfon y triflumuron. Las referencias generales que comentan los agentes antiparasitarios, tales como insecticidas y acaricidas, incluyen, por ejemplo, The Pesticide Manual, 13ª edición, C.D.S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrev, U.K. (2003).

En algunas realizaciones contempladas, la isoxazolina se administra con derivados de piridilmetilamina, tales como, por ejemplo, derivados de piridilmetilamina comentados en la Solicitud de Patente Europea EP0539588 o en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO2007/115643.

En algunas realizaciones contempladas, la isoxazolina se administra con ácidos nodulispóricos y sus derivados, tales como, por ejemplo, los compuestos comentados en la Patente de EE.UU. 5.399.582; 5.945.317; 5.962.499; 5.834.260; 6.221.894 o 5.595.991 o en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional 1996/29073.

Los reguladores de la proliferación de insectos incluyen, por ejemplo, agridina, diofenolano, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, ifenuron, tebufenozida y triflumuron. Estos compuestos tienden a proporcionar un control tanto inicial como sostenido de los parásitos en todas las etapas del desarrollo del insecto, incluyendo huevos, en el sujeto animal, así como también en el entorno del sujeto animal.

Otros compuestos antiparasitarios contemplados como útiles en las terapias de combinación con la isoxazolina incluyen, por ejemplo, compuestos de imidazol[1,2-b]piridazina comentados en la Patente de EE.UU. de N° Publicación 2005-0182059; compuestos de 1-(4-mono y di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol comentados en la Patente de EE.UU. 7.361.689; los compuestos de éter de oxima de trifluorometanosulfonanilida comentados en la Patente de EE.UU. 7.312.248; compuestos de n-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida y n-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida comentados en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU.

2006-0281695; y los compuestos de 2-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)acrilonitrilo comentados en la Publicación de Solicitud de EE.UU. 2006/0128779.

Agentes anti-inflamatorios incluyen, por ejemplo, corticoesteroides, que, a su vez, incluyen, por ejemplo, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, budenosida, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, fluocinolonaacetonida, fluticasona, propionato, fuorato de fluticasona, loteprednol, etabonato, mometasona y furoato de mometasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, rofleponido, y triamcinolona acetonido. Agentes anti-inflamatorios también incluyen, por ejemplo, uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("NSAIDs"). NSAIDs incluyen, por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2- arilpropiónico (o "profenos"), ácidos N-arilatranílicos, derivados de pirazolidina, oxicamas, inhibidores de COX-2, sulfoanilidas y licofelona. Los ingredientes anti-inflamatorios también pueden incluir, por ejemplo, antihistaminas. Las antihistaminas incluyen, por ejemplo, agonistas del receptor-H1, agonistas del receptor-H2, agonistas del receptor-H3, agonistas del receptor-H4, estabilizadores de mastocitos y vitamina C.

En las terapias de combinación contempladas, se puede administrar la isoxazolina de **Fórmula (I)** antes, simultáneamente y/o después de otro(s) principio(s) activo(s). Además, se puede administrar la isoxazolina en la misma composición que el otro principio(s) activo(s) y/o en composiciones separadas del otro principio(s) activo(s). Además, la isoxazolina y el otro principio(s) activo(s) se pueden administrar por medio de la misma ruta de administración y/o por medio de rutas de administración diferentes.

Cuando se administra la isoxazolina en una terapia de combinación, la relación en peso de los principios activos puede variar ampliamente. Los factores que influencian esta relación incluyen, por ejemplo, la isoxazolina particular; la identidad del otro(s) principio(s) activo(s) a administrar en la terapia de combinación; el modo(s) de administración de la isoxazolina y del otro principio(s) activo(s); la enfermedad diana y el patógeno; el tipo (por ejemplo, especie y variedad), edad, tamaño, sexo, dieta, actividad y enfermedad del receptor de interés; y consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinético y toxicológico de la isoxazolina y del otro(s) principio(s) activo(s). En algunas realizaciones contempladas, por ejemplo, la relación en peso de la isoxazolina con respecto al otro(s) principio(s) activo(s) es, por ejemplo, de aproximadamente 1:3000 a aproximadamente 3000:1. En algunos de dichos casos, la relación en peso es de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 300:1. En otros de los citados casos, la relación en peso es de aproximadamente 1:30 y aproximadamente 30:1.

Además de los otros principios activos, se contempla que la isoxazolina pueda administrarse con uno o más de otros compuestos que afecten beneficiosamente (por ejemplo, mejoren o prolonguen) a la actividad (u otra característica, tal como la seguridad) de la isoxazolina. Por ejemplo, se contempla que se pueda administrar la isoxazolina con uno o más agentes sinérgicos, tal como, por ejemplo butóxido de piperonilo (PBO) y fosfato de trifenilo (TPP). Otros agentes sinérgicos incluyen, por ejemplo, N-(2-etilhexil)-8,9,10- trinorborn-5-en-2,3-dicarboxamida (también conocida como "ENT 8184" o "MGK 264") y Verbutin (también conocido como "MB-599"). Se puede encontrar una discusión relativa a los agentes sinérgicos insecticidas en, por ejemplo, The Pesticide Manual, 13ª edición, citado anteriormente.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos y no limitantes del resto de la presente divulgación en modo alguno. Los números de compuesto referenciados en estos ejemplos se refieren a los números de compuestos de las estructuras de la memoria descriptiva detallada anterior y de las reivindicaciones siguientes.

Ejemplo 1: Estudios animales modelo para el Compuesto 11-1

El objetivo de estos estudios fue evaluar la eficacia del Compuesto 11-1 frente a varios parásitos. Los parásitos fueron:

Artrópodos	Especie	Familia	Nombre común
Insecto	*Ctenocephalides felis*	Pulícidos	Pulga de gato
Insecto	*Cimex lectularius*	Cimícidos	Chinche
Ácaro	*Ornithodoros moubata*	Argásidos	Garrapata de pollo
Ácaro	*Rhipicephalus sanguineus*	Ixódidos	Garrapata de perro marrón
Ácaro	*Myocoptes musculinus*	Miocóptidos	Ácaro de pelo de roedor

A. Eficacia frente a ácaros sobre ratones

Todos los ratones usados en el estudio tuvieron una infestación presente por ácaros con *M. musculinus* que consistió en todas las etapas del parásito con al menos una tasa de infestación media ("++"). Se dividieron los ratones en grupos de tres, y se trataron de forma tópica con 100 ppm de peso corporal, por vía oral con 100 mg/kg de peso corporal, o por vía subcutánea con 10 mg/kg de peso corporal del Compuesto **11**-1, fipronilo (control positivo) y no se trataron (control negativo). Se repitió este tratamiento posteriormente 7 días después. Se evaluó la tasa de infestación por ratón ("+" = tasa de infestación baja, "++" = tasa de infestación media, "+++" = tasa de infestación elevada) repetidamente los días 1, 6, 9, 13 y 23. Se definió la eficacia como la inhibición de la tasa de infestación de ácaros

sobre ratones tratados con respecto al grupo de control negativo. La **Tabla 2** muestra los resultados.

Tabla 2

Resultados de la Evaluación del Experimento Eficacia *in vivo* del Compuesto 11-1 frente a Ácaros en Ratones						
	Día 0	**Día 1**	**Día 6**	**Día 9**	**Día 13**	**Día 23**
Infestación tras la administración oral del Compuesto 11-1	++ a +++	+ a ++ (ácaros restantes ligeramente dañados)	++	2 ratones: no detectado 1 ratón: + (ácaros restantes dañados)	no detectado	no detectado
Infestación tras la administración subcutánea del Compuesto 11-1	++ a +++	+ a ++ (ácaros restantes ligeramente dañados)	++	no detectado	no detectado	no detectado
Infestación tras la administración tópica del Compuesto 11-1	++ a +++	+ (ácaros restantes gravemente dañados)	2 ratones: no detectado 1 ratón: + (ácaros restantes dañados)	no detectado	no detectado	no detectado
Infestación tras la administración oral de fipronilo	++ a +++	+++	++ a +++	++ a +++	+	+
Infestación tras la administración subcutánea de fipronilo	++ a +++	+++	2 ratones: + a ++ 1 ratón: +++	2 ratones: + a ++ 1 ratón: +++	+	+ a ++
Infestación tras la administración tópica de fipronilo	++ a +++	2 ratones: + a ++ 1 ratón: +++ (todos los ácaros dañados)	+ a ++	2 ratones: no detectado 1 ratón: + (ácaros restantes dañados)	no detectado	no detectado
Infestación con el control negativo	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++ a +++

No se observaron efectos secundarios con el Compuesto **11**-1 o fipronilo durante el estudio de eficacia de ácaros.

Ejemplo 7: Aislamiento de los enantiómeros R y S del Compuesto 11-1

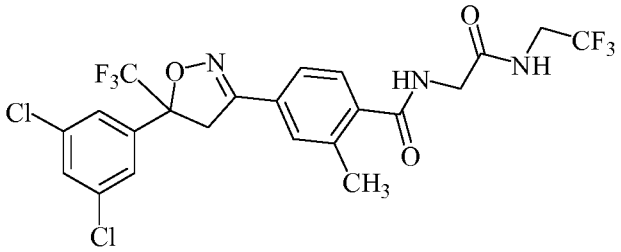
Se disolvió el Compuesto **11**-1 (260 mg) en una mezcla 1:1 de n-hexano/etanol (13 ml) a 40 °C. Se separó un 80 % de esta disolución en alícuotas de 400 µl en un sistema de cromatografía líquida semi-preparativa equipado con una columna Diacel Chiralpak® AD-H con una longitud de columna de 250 mm, un diámetro de 10 mm y un tamaño de partícula de 5 µm. La fase móvil consistió en una mezcla de 8:2 de n-hexano/etanol. Se usó un caudal de 4 ml/min. Se recogieron las fracciones quirales de ambos enantiómeros y se evaporaron a vacío. Se controló la pureza de las fracciones combinadas por medio de cromatografía analítica quiral usando una columna Diacel Chiralpak® AD-H (250 x 4,6 mm, 5 µm) y detección UV a 254 nm. Para ambos enantiómeros se determinó una pureza mayor de un 99 %. La técnica permitió la obtención de 88 mg del Compuesto 17-1 (el enantiómero-S) que tenía una rotación óptica de $[\alpha_D^{23}$ +63,97° (etanol, c = 2,87 mg/ml); y 80 mg del Compuesto **11**-1R (el enantiómero-R) que tenía una rotación óptica de $[a]_D^{23}$ -61,07° (etanol, c = 3,93 mg/ml).

Las palabras "comprender", "comprende" y "que comprende" han de interpretarse de forma inclusiva en lugar de exclusiva. Esta interpretación pretende ser la misma que la interpretación que se da a estas palabras en la ley de patentes de los Estados Unidos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo para hacer referencia a que el nombre modificado es apropiado para su uso en un producto farmacéutico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir una sal, excipiente, o solvato, caracteriza a la sal, excipiente, o solvato como compatible con los otros ingredientes de la composición, y no perjudicial para el animal receptor de interés en el sentido de que el(los) efecto(s) perjudicial(es) representen más que el(los) beneficio(s) de la sal, excipiente o solvato.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de isoxazolina, una de sal de la isoxazolina o un solvato de la isoxazolina o sal; la estructura de la isoxazolina corresponde a la **Fórmula (I):**



para su uso para controlar eficazmente una infestación por ectoparásitos de un animal, en donde los ectoparásitos son ácaros y el compuesto de isoxazolina se administra múltiples veces para un único tratamiento al animal y dicho tratamiento controla dichos ácaros en el ambiente que está ocupado por el animal.

2. El uso de la reivindicación 1 en donde las dosis se administran con una separación de dos o más días.