(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 973 362**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2020 PCT/EP2020/086102**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2021 WO21122515**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2020 E 20824230 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2024 EP 4076447**

(54) Título: **Control de parásitos en rumiantes**

(30) Prioridad:

16.12.2019 EP 19216378

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2024

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

O'NEILL, PETER, ANDREW;
FISARA, PETR;
FLOCHLAY-SIGOGNAULT, ANNIE;
ZOLLER, HARTMUT y
HUYGHE, BRUNO

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Control de parásitos en rumiantes

Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento o la prevención de infestaciones por artrópodos parasitarios en animales.

Antecedentes de la invención

En todo el mundo, la infestación por piojos en rumiantes es un problema importante que perjudica los parámetros de crecimiento y rendimiento entre las ovejas, cabras, vacas de carne, ganados lácteos y búfalos.

Dichos piojos que infestan a los rumiantes normalmente se clasifican en aquellos que se alimentan directamente de la sangre del animal hospedador, piojos chupadores, y aquellos que se alimentan de piel la muerta, secreciones y bacterias que normalmente se encuentran en la superficie de la piel, piojos mordedores o masticadores.

Se conocen tres especies de piojos chupadores en las ovejas: *Linognathus pedalis, L. africanus* y L. *ovillus.* Los piojos chupadores de las vacas, por ejemplo, *Linognathus vituli, Haematopinus eurysternus* y *Solenopotes capillatus* se alimentan de sangre mientras que los piojos mordedores/masticadores (*Bovicola bovis*) se alimentan de células de piel muertas, cabello y secreciones grasas.

El piojo mordedor o masticador, el piojo del cuerpo de las ovejas, *Bovicola ovis,* es la especie de piojo más prevalente y económicamente importante que infesta a las ovejas en los principales países productores de ovejas, incluyendo Australia y Nueva Zelanda.

Los piojos del cuerpo de las ovejas son parásitos obligados y completan todo su ciclo de vida en las ovejas. Se alimentan de piel muerta, secreciones y bacterias que normalmente se encuentran en la superficie de la piel y se mueven dentro del vellón de las ovejas dependiendo de la temperatura.

Bovicola bovis parasita las vacas de cualquier edad y tamaño. *B. bovis* se encuentra en climas templados en todo el mundo. Es más abundante en América del Norte debido a la cantidad de vacas presentes. El piojo también se encuentra principalmente en invierno y principios de primavera porque es cuando el pelo de los animales hospedadores es más largo y las vacas aún no ha comenzado a mudar.

La principal fuente de infestación por piojos masticadores es el contacto con animales infestados de piojos y las infestaciones se transmiten por contacto directo, como cuando los animales están confinados.

El tamaño de la población de piojos en cada animal varía durante el año según la estación. En las ovejas, la población de piojos es más pequeña inmediatamente después de la esquila en verano y alcanza su punto máximo a mediados del invierno.

La esquila de ovejas reduce significativamente el tamaño de la población de piojos mediante la eliminación física y la posterior exposición a las condiciones ambientales. La luz ultravioleta fuerte y las temperaturas muy altas reducen las poblaciones de piojos.

Los piojos provocan irritación induciendo al frotamiento, lo que da como resultado lana dañada y un crecimiento deficiente de la lana en las ovejas, así como la ocultación de daños, el malestar y la molestia del animal infestado.

Las infestaciones por piojos pueden provocar importantes pérdidas de producción en las ovejas de dos formas:

1. Daño del vellón: Los piojos provocan una irritación intensa. Las ovejas infestadas se muerden o se frotan contra árboles y vallas, lo que conduce al enredo, el enfieltrado o las fibras rotas del vellón. La lana con piojos por lo general tiene un color amarillo y un olor característico provocado por las secreciones de la piel, provocando una mayor degradación.

2. Ocultar daños: Los piojos pueden desencadenar una respuesta inmunitaria conocida como berberecho, que provoca engrosamiento de la piel y daños en el pelaje.

Aparte de los costes económicos directos, el uso continuo de tratamientos convencionales para controlar la infestación por piojos puede tener efectos perjudiciales a través de los residuos de dichos tratamientos (especialmente baño residual u otros fluidos que contienen residuos de plaguicidas) que entran en el entorno y en la cadena alimentaria, así como en la seguridad de los agricultores.

Los métodos convencionales de control de piojos incluyen productos químicos que se aplican por vía tópica sobre la

piel. Para las ovejas, los métodos comunes son los baños, los chorros de fluidos, las pulverizaciones y las unciones dorsales continuas, que matan a los piojos por contacto.

Todos los tratamientos para piojos del cuerpo de las ovejas registrados actualmente (2019) en los principales mercados de Australia y Nueva Zelanda son tratamientos de aplicación por vía tópica con principios activos de las siguientes clases químicas: Neonicotinoide (imidacloprid, tiacloprid), Espinosina (Espinosad), Organofosforado (OP, por sus siglas en inglés: temefós, diazinón), Lactona macrocíclica (ML, por sus siglas en inglés: abamectina, ivermectina), Fluorosilicato de magnesio/azufre (MgFSi, azufre, rotenona), Regulador del crecimiento de insectos (IGR, por sus siglas en inglés: diflubenzurón, triflumurón) y Piretroide Sintético (SP, por sus siglas en inglés: cipermetina, alfacipermetrina, deltametrina).

Dichos productos para ovejas se aplican mediante los siguientes métodos tópicos convencionales.

Aplicaciones dorsales: Se aplican volúmenes relativamente pequeños de producto a lo largo del lomo de las ovejas, desde la cabeza hasta la grupa. Desde aquí, el producto químico se esparce por la superficie del cuerpo, asistido por el contacto entre ovejas.

Baño por inmersión (sumergimiento y jaula): En este método de tratamiento, las ovejas se sumergen totalmente en la solución de baño. El control eficaz de los piojos depende de que las ovejas estén mojadas hasta el nivel de la piel en todo el cuerpo; esto puede resultar muy difícil debido al efecto impermeabilizante de la lana.

Baño en ducha: El baño en ducha se basa en la aplicación de un gran volumen de lavado de baño desde boquillas rociadoras en un brazo que gira lentamente para mojar completamente a las ovejas.

Chorro manual: El chorro manual es un método utilizado para aplicar un tratamiento contra piojos en lana larga (crecimiento de lana de más de 6 semanas). El chorro manual requiere altas presiones en la pieza de mano para que el líquido penetre en la lana.

Sin embargo, los problemas de piojos con frecuencia reaparecen en los rebaños de ovejas afectados después del tratamiento porque pequeñas poblaciones de piojos supervivientes comienzan a reproducirse y los agricultores pueden notar que las ovejas se rascan, se muerden, tienen lana arrancada o una infestación en el momento de la esquila.

Por lo tanto, debido a la eficacia limitada de los métodos de administración tópica convencionales, se requiere un nuevo tratamiento frecuente que requiere una manipulación adicional de los animales, aumenta el uso de plaguicidas y daña el medio ambiente.

Por ende, en la industria ovina sería muy deseable un tratamiento contra piojos fácil de aplicar que controle o elimine eficazmente la infestación por piojos existente y proteja contra la reinfestación. Las solicitudes de patente internacionales WO 2013/184006 y WO 2014/051440 de Bayer sugieren administrar compuestos de espinosina (Espinosad) o compuestos neonicotinoides (tiacloprid) por vía interna/sistémica para el control de los piojos masticadores.

El documento WO 2019/115492 desvela compuestos de isoxazolina, tales como fluralaner para su uso en el tratamiento o la prevención de parásitos en ganado después de una administración subcutánea de un implante que comprende dicho compuesto de isoxazolina.

Sin embargo, en los documentos no se ha demostrado ningún tratamiento eficaz a largo plazo para la infestación por piojos masticadores, ni siquiera en condiciones de laboratorio, y es necesario administrar múltiples dosis altas a lo largo del tiempo para mostrar un efecto de tratamiento suficiente y no se demostró ningún efecto protector contra una nueva infestación por piojos.

Hasta ahora no se ha introducido en ningún mercado ningún otro producto que no sea el de administración tópica para el control de los piojos mordedores/masticadores. Por ende, ninguno de los métodos de la técnica anterior satisface las necesidades del productor de ganado ovino y vacuno.

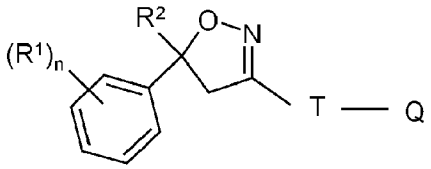
En el ganado vacuno, se usan aplicaciones y productos similares (excepto los baños en jaula, que no se usan). La forma de aplicación más común es la administración tópica por unción dorsal continua.

Por lo tanto, existe una necesidad en esta técnica de encontrar una mejor solución al problema de controlar las infestaciones por piojos masticadores en la industria ovina y bovina, sin dañar a los animales, el medio ambiente o a los seres humanos.

Sumario de la invención

La invención proporciona una composición para controlar los piojos masticadores/mordedores de las ovejas independientemente de la longitud de su lana

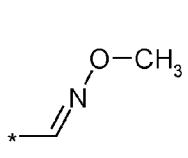
En consecuencia, en una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I)



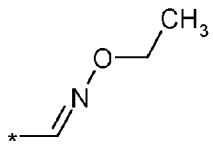
Fórmula (I),

en donde

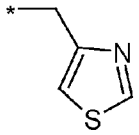
R^1 es halógeno, CF_3, OCF_3, CN,
n es un número entero de 0 hasta e incluyendo 3, preferentemente 1, 2 o 3,
R^2 es haloalquilo C_1-C_3, preferentemente, CF_3 o CF_2Cl,
T es un sistema de anillos mono o bicíclico de 5 a 12 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y,
Y es metilo, halometilo, halógeno, CN, NO_2, NH_2-C=S o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena, especialmente una cadena de tres o cuatro miembros;
Q es X-NR^3R^4, NR^5-NR^6-X-R^3, X-R3 o un anillo de N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales;
X es CH_2, $CH(CH_3)$, CH(CN), CO, CS,
R^3 es hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo,
etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, halo-etilaminocarbonilciclopropilo, alquilsulfanilo, alquilsufinalquilo, alquilsulfonalquilo, cicloalquilo



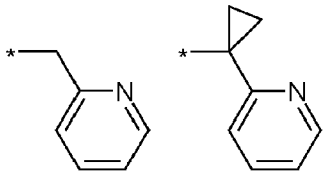
R^3-1



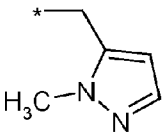
R^3-2



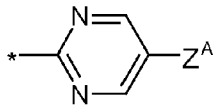
R^3-3



i. R^3-4

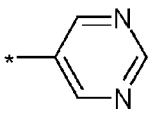


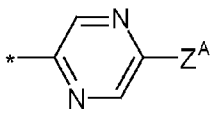
R^3-5

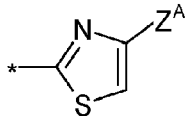


R^3-6

R^3-7



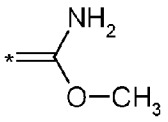


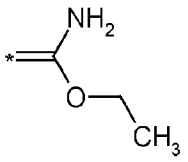


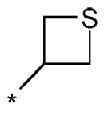
ii. R^3-8

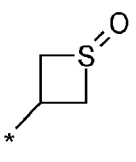
R^3-9

R^3-10







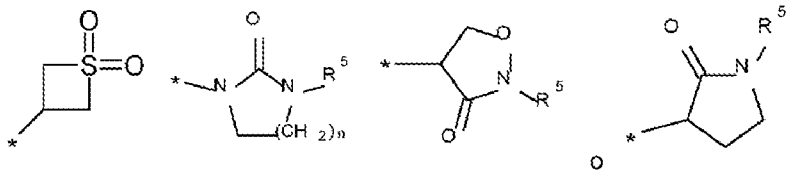


R^3-11

R^3-12

R^3-13

R^3-14

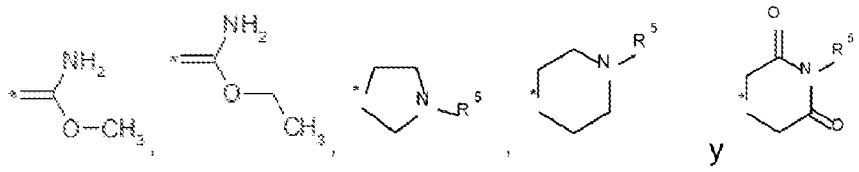


iii. R^3-15 R^3-16 R^3-17 R^3-18

en donde Z^A es hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo, preferentemente CF_3;
R^4 es hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo o haloetilaminocarboniletilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
R^6 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

o R^3 y R^4 juntos forman un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:



y

o una sal o solvato del mismo para su uso en el tratamiento o la protección de las ovejas contra la infestación por piojos masticadores *Bovicola ovis* después de una única administración subcutánea de una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I), en donde la composición se administra en forma de solución o suspensión a las ovejas una vez > 6 semanas después de la esquila.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, cuando se usa para la eliminación de las infestaciones por piojos masticadores parásitos de las ovejas y/o para la protección de las ovejas de la infestación por piojos masticadores, en donde la composición se administra por vía subcutánea a ovejas de lana de cualquier longitud.

En una realización preferida, el compuesto de isoxazolina de fórmula (I) es fluralaner.

La composición se administra una vez más de 6 semanas después de la esquila.

Otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de ovejas a las que se les ha diagnosticado o que se sospecha que están infestadas por piojos masticadores parásitos que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un sal o solvato del mismo a los animales usando una única administración subcutánea.

Otra realización es un compuesto para su uso en un método de protección de las ovejas de la infestación por piojos masticadores que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal o solvato del mismo a los animales usando una única administración subcutánea.

Descripción detallada de la invención

Se sabe que las infestaciones por piojos sólo pueden tratarse satisfactoriamente y de forma sostenible en ovejas recién esquiladas y de lana corta, pero no en ovejas de lana larga. Los productos dorsales con reivindicaciones de tratamiento de lana larga están disponibles como "tratamiento de emergencia" sólo porque se sabe que reducen únicamente la carga de piojos y, por lo tanto, requieren un nuevo tratamiento del animal en la siguiente esquila con un producto diferente.

Otros métodos de la técnica anterior para el tratamiento tópico no son prácticos en ovejas de lana larga (tales como inmersión y baño en ducha) porque la lana larga impide que la oveja se moje eficazmente. Por ende, existe un gran deseo de un producto eficaz que pueda usarse en ovejas de todas las longitudes de lana, incluso en lana larga.

Para el ganado vacuno se sabe que sólo la administración tópica dio como resultado un control deseable de los piojos masticadores. Sin embargo, dicha administración tópica no siempre es deseable, especialmente para ganado vacuno que están expuestos a la intemperie con lluvias que pueden limitar la eficacia de los productos tópicos. Adicionalmente, la inyección subcutánea suministra una dosis exacta, mientras que para la administración por unción dorsal continua puede haber pérdidas activas debido a escurrimientos o lamidos por parte del mismo animal u otros miembros del rebaño de vacas.

Se sabe que los compuestos de isoxazolina de Fórmula (I) son eficaces para controlar parásitos hematófagos tales como pulgas y garrapatas y que pueden obtenerse eficacia y niveles en sangre a largo plazo en animales tratados cuando se usa la administración subcutánea de dichos compuestos.

Fue muy sorprendente que con una única administración subcutánea de una cantidad eficaz de un compuesto de isoxazolina como se describe en la presente solicitud pueda obtenerse un tratamiento y una protección eficaces contra piojos no hematófagos en ovejas.

Como se ha mostrado en los ejemplos, una administración única de una composición que comprende una cantidad eficaz de compuestos de isoxazolina de fórmula (I) como se describe a continuación, especialmente fluralaner, mediante administración subcutánea a ovejas puede tratar eficazmente las infestaciones por piojos existentes independientemente de la longitud de la lana, en ovejas de lana larga, ovejas de lana corta y ovejas recién esquiladas.

Adicionalmente, un tratamiento proporciona protección a las ovejas contra la reinfestación por piojos masticadores como se muestra en el Ejemplo 5 en el que las ovejas tratadas se exponen a piojos masticadores dentro de las 4 semanas posteriores a la administración y no se establece ninguna infestación por piojos en las ovejas tratadas durante más de 12 semanas.

Los beneficios de dicho método son que:

a) dicho método es más cómodo que la aplicación de la técnica anterior en animales porque evita técnicas que requieren mucha mano de obra y evita la tensión en el ganado ovino cuando se usan dichos métodos tópicos de la técnica anterior;
b) Además, la aplicación de parasiticidas de la técnica anterior plantea preocupaciones con respecto a la seguridad de los animales y la seguridad del usuario durante su administración, las ovejas pueden manipularse inmediatamente después del tratamiento sin exposición al parasiticida; y
c) mediante este método es posible una administración a una oveja independientemente de la longitud de la lana durante un período de tiempo definido y, por lo tanto, un control eficaz de la población de piojos masticadores en todo un rebaño de ovejas y una unidad de producción incluso si se usa esquila secuencial.
b) las propiedades de rotura de la resistencia de dichos compuestos de isoxazolina son muy favorables, es decir, los piojos masticadores son muy susceptibles al efecto inhibidor o letal de dichos compuestos de isoxazolina
e) Generalmente, sólo se requiere una administración para controlar/eliminar eficazmente la infestación existente de piojos masticadores y no sería necesario un nuevo tratamiento de las ovejas de lana larga en la siguiente esquila.

Por consiguiente, mediante el uso de los compuestos de isoxazolina como se describen en la presente solicitud pueden evitarse las desventajas de la técnica anterior, porque una única administración cómoda y más segura del compuesto de isoxazolina sería suficiente para conseguir el efecto deseado.

Por lo tanto, la presente invención supondría un gran avance en el control de los piojos masticadores/mordedores de las ovejas, permitiendo un control/eliminación eficaz de los piojos de los rebaños de ovejas independientemente de la longitud de la lana de los animales.

Definiciones

Las siguientes definiciones son pertinentes en relación con las realizaciones de la presente invención.

La presente divulgación es particularmente útil para rumiantes tales como vacas, ovejas, cabra, camellos, llamas, especialmente cuando son animales de ganadería, criados para obtener carne, leche o lana o, como alternativa, como animales de trabajo. En un aspecto no reivindicado, los animales son bovinos tales como vacas. En la presente memoria descriptiva, los bovinos son mamíferos del género *Bos* e incluyen, pero sin limitación, vacunos, novillos, novillas, vacas (lactantes y no lactantes), terneros, toros y también búfalos.

Se prefieren los vacunos de carne (no reivindicados), es decir, ganado vacuno criado para obtener carne. En otro aspecto no reivindicado, los rumiantes son vacunos lecheros, es decir, ganado vacuno criado para obtener leche. De acuerdo con la presente invención, los rumiantes son ovejas.

"Bovicola spp." significa piojos masticadores de especies que parasitan a animales rumiantes tales como *Bovicola ovis*

o, *Bovicola bovis*

Por "trata" o "tratar" o "tratamiento" se entiende la aplicación o administración de una composición o compuesto de isoxazolina a un rumiante, tal como ovejas o ganado vacuno a los que se les ha diagnosticado una infestación por piojos masticadores para la erradicación de la infestación parasitaria o la reducción del número de parásitos, que infestan al animal. Es una atención médica que se proporciona a animales infestados con ectoparásitos (directrices de la WAAVP 2006)

El efecto puede ser, por ejemplo, ovicida, larvicida y/o adulticida o una combinación de los mismos. El efecto puede manifestarse directamente, es decir, matar a los parásitos inmediatamente o después de que haya transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando ocurre la muda, o al destruir sus huevos, o indirectamente, por ejemplo, reducir el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión.

"Protección o proteger" significa que una nueva infestación del animal rumiante, tal como ovejas o vacas, un rebaño de ovejas o un rebaño de vacas con piojos masticadores parásitos se previene matando los parásitos adultos y en cualquier fase de desarrollo/larvaria, que son capaces de infestar al hospedador, antes de la infestación del hospedador o, matando o inhibiendo los parásitos cuando infestan a un animal que ha sido tratado con un compuesto de isoxazolina como se ha descrito anteriormente o previniendo la generación de descendencia de los parásitos, por ejemplo, reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión.

Los períodos protectores pueden ser útiles, por ejemplo, cuando ovejas madre tratadas entran en contacto con corderos sin tratar, o cuando corderos tratados entran en contacto con ovejas madre sin tratar infestadas con piojos o cuando las ovejas tratadas y sin tratar se mezclan. Lo mismo se aplica a las operaciones de vaca-ternero.

"Período de protección" significa el tiempo, expresado en días o semanas después del tratamiento, que un producto de ensayo veterinario evitará la reinfestación por ectoparásitos de los animales hospedadores. En ocasiones se lo denomina período profiláctico o período de eficacia persistente (directrices de la WAAVP 2006)

Como se usa en el presente documento, un "principio activo farmacéutico" (o principio activo, o principio farmacéuticamente activo o principio activo farmacéuticamente aceptable) es una sustancia utilizada en un producto farmacéutico, destinado a proporcionar actividad farmacológica o tener un efecto directo de otro modo en el diagnóstico, la curación, la mitigación, el tratamiento o la prevención de una enfermedad, o tener un efecto directo en el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones fisiológicas en seres humanos o animales.

La "administración subcutánea" es un método de administración de una composición veterinaria a un animal debajo de la piel. En este tipo de inyección, se usa una aguja para inyectar un fármaco líquido o sólido (implante) en la capa de tejido entre la piel y el músculo. De manera práctica, la administración subcutánea puede realizarse en el sitio de un cuerpo que se retira del cadáver para consumo humano después de la matanza. Uno de dichos sitios de inyección para la inyección subcutánea es la base de la oreja/en la unión del pabellón auricular con el cráneo de un animal u otros tejidos no comestibles tales como la oreja.

"Administración única" significa que únicamente se administra una dosis del compuesto de isoxazolina a un rumiante tal como una oveja o una vaca.

Una "cantidad eficaz", es la cantidad de un compuesto de isoxazolina como se ha descrito anteriormente que se necesita para tratar o prevenir las infestaciones por piojos masticadores parasitarios en los animales, es decir, aliviar o reducir el número de piojos en un animal y/o inhibir el desarrollo de infestaciones parasitarias en un animal.

Esta cantidad se determina fácilmente mediante la observación o detección del número de parásitos o huevos en el animal tanto antes como después de administrar un compuesto de isoxazolina como se ha descrito anteriormente a dichos animales, por ejemplo, el recuento de parásitos se reduce, después de una primera administración, del 5 % a aproximadamente el 100 %, preferentemente más del 50 %, más del 70 %, más del 90 %, más del 95 %, más del 99,5 % o el 100 %. Preferentemente, el recuento de piojos se reduce en el 100 %, es decir, la cantidad eficaz da como resultado la eliminación de todos los piojos en un animal tratado, es decir, que no se encuentran piojos masticadores cuando se investigan las ovejas como se ha descrito anteriormente.

Dependiendo del compuesto de isoxazolina específico utilizado, la administración permite inhibir o matar totalmente los piojos masticadores y preferentemente todos los huevos viables presentes en el animal.

En una realización, la administración subcutánea del compuesto de isoxazolina como se ha descrito anteriormente da como resultado una eliminación/erradicación de la infestación por piojos masticadores. De acuerdo las directrices reglamentarias (Autoridad Australiana de Plaguicidas y Medicamentos Veterinarios (APVMA, por sus siglas en inglés)) en Australia, la "erradicación" se define como: "Eliminación de todos los piojos vivos y huevos viables de los animales tratados, según se determina mediante inspección de las ovejas 52 semanas después del tratamiento".

En la normativa vigente de APVMA la reivindicación es aplicable únicamente a productos aplicados después de la

esquila o en lana corta. Los factores que afectan a la cantidad eficaz pueden incluir, por ejemplo, las especies de parásitos que han de tratarse y las fases de desarrollo de los parásitos, la longitud de la lana (véanse más detalles a continuación), el tipo (por ejemplo, especie y raza, lana fina, lana gruesa o lana de pelo), la edad y el estado de los animales infestados; las condiciones ambientales (temperatura, humedad), las consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, la eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto de isoxazolina particular administrado; y si el compuesto de isoxazolina que se está administrando es parte de una combinación de principios activos. Por lo tanto, la cantidad preferida del compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar.

Una infestación por piojos se diagnostica inspeccionando a simple vista el vellón de las ovejas, especialmente las ovejas que se sospecha que están infestadas con piojos. Los piojos pueden encontrarse en la mayor parte de las áreas lanudas de las ovejas. La densidad de piojos es mayor a lo largo de los costados y, en ocasiones, en el lomo de las ovejas. Después de la esquila, se encuentra una mayor proporción de la población en sitios en las regiones inferiores del cuerpo, tal como debajo del cuello, en los flancos inferiores y en la parte superior de las patas y en áreas donde la lana no ha se ha esquilado estrechamente.

En las vacas se puede sospechar la presencia de piojos cuando las vacas muestra signos de frotamiento. El frotamiento provoca pérdida de pelo que se observa habitualmente en las áreas del cuello, los hombros y la grupa y generalmente es más grave que la muda estacional del pelaje de invierno. Si se inspecciona minuciosamente el pelaje se diagnosticará la infestación por piojos.

Para determinar el nivel de infestación por piojos en ovejas y vacas, las directrices de la WAAVP de 2006 (Holdsworth, PA *et al.*: "*World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology guidelines for evaluating the efficacy of ectoparasiticides against biting lice, sucking lice and sheep keds on ruminants*", *Veterinary Parasitology* 136 (2006), 45-54) específicamente para ovejas especifican el examen de 40 sitios (particiones), de aproximadamente 10 cm de ancho, en total por animal u 80 sitios (particiones), de aproximadamente 5 cm de ancho, por cada animal. Los sitios deben espaciarse de manera que sean representativos de toda el área del cuerpo cubierta por el vellón a cada lado de la oveja.

Además, la APVMA recomienda que los sitios de examen se dividan equitativamente en cada lado del animal, es decir, deben examinarse 20 (10 cm) o 40 (5 cm) sitios a cada lado del cuerpo (total = 40 (10 cm) u 80 (5 cm) sitios).

Adicionalmente, la APVMA recomienda que el número de particiones a cada lado del cuerpo se distribuya equitativamente entre el cuello, los hombros, la cruz, la grupa y el flanco, es decir, 4 (10 cm) u 8 (5 cm) particiones en cada ubicación a cada lado del cuerpo.

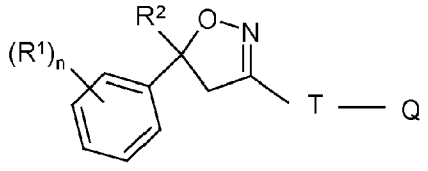
Preferentemente, las ovejas se inspeccionan para detectar la infestación por piojos y/o la existencia de huevos viables 20 semanas después del tratamiento.

En el caso de los piojos de las vacas, según la WAAVP, deben contarse al menos seis sitios por cada animal. Estos sitios se determinan durante un examen exhaustivo del animal antes del tratamiento (recuento de piojos del Día 1 o del Día 0). En cada sitio (aproximadamente 5-15 cm), el pelo debe separarse al menos tres veces para exponer la piel y se registra el recuento total de piojos en cada sitio.

Los compuestos de isoxazolina para su uso en la presente invención se conocen en la técnica y estos compuestos y su uso como antiparasitarios se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente de los EE.UU. US 2007/0066617 y las solicitudes de patente internacionales WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 y WO 2010/079077.

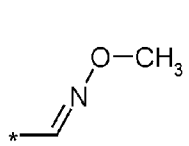
Se sabe que esta clase de compuestos posee una actividad excelente frente a ectoparásitos hematófagos, es decir, insectos y acáridos parasitarios, tales como garrapatas y pulgas.

En una realización, la composición para su uso de acuerdo con la invención comprende un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I)

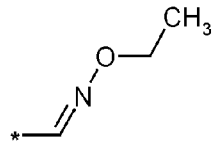


Fórmula (I), en donde
R^1 es halógeno, CF_3, OCF_3, CN,
n es un número entero de 0 hasta e incluyendo 3, preferentemente 1, 2 o 3,
R^2 es haloalquilo C_1-C_3, preferentemente, CF_3 o CF_2Cl,
T es un sistema de anillos mono o bicíclico de 5 a 12 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más

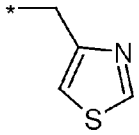
radicales Y,
Y es metilo, halometilo, halógeno, CN, NO_2, NH_2-C=S o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena, especialmente una cadena de tres o cuatro miembros;
Q es X-NR^3R^4, NR^5-NR^6-X-R^3, X-R3 o un anillo de N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales;
X es CH_2, $CH(CH_3)$, CH(CN), CO, CS,
R^3 es hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo,
etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, halo-etilaminocarbonilciclopropilo, alquilsulfanilo, alquilsufinalquilo, alquilsulfonalquilo, cicloalquilo



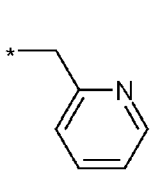
R^3-1



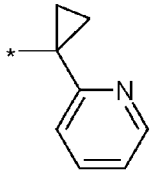
R^3-2



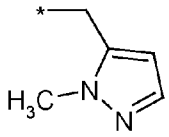
R^3-3



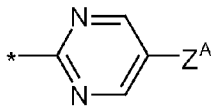
R^3-4



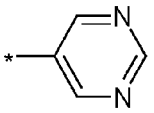
R^3-5



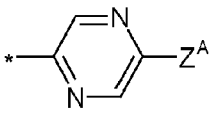
R^3-6



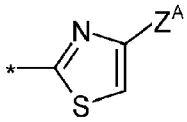
R^3-7



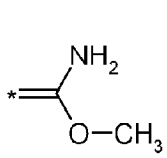
R^3-8



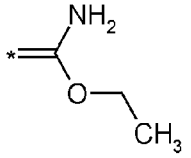
R^3-9



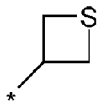
R^3-10



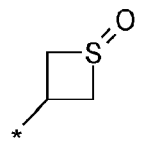
R^3-11



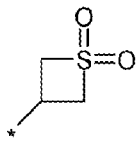
R^3-12



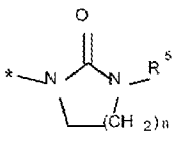
R^3-13



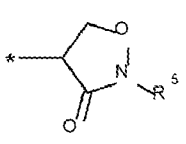
R^3-14



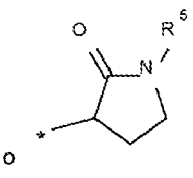
R^3-15



R^3-16



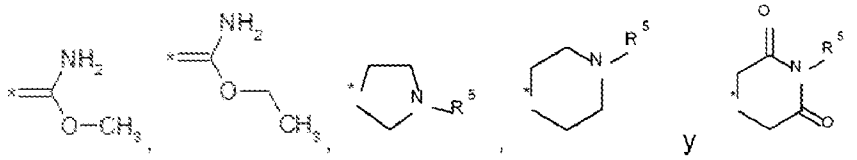
R^3-17



R^3-18

en donde Z^A es hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo, preferentemente CF_3;
R^4 es hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo o haloetilaminocarboniletilo;
R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
R^6 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

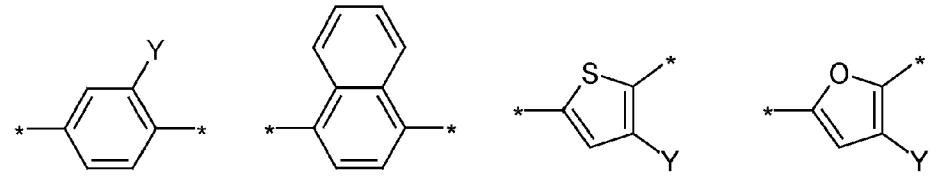
o R^3 y R^4 juntos forman un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:



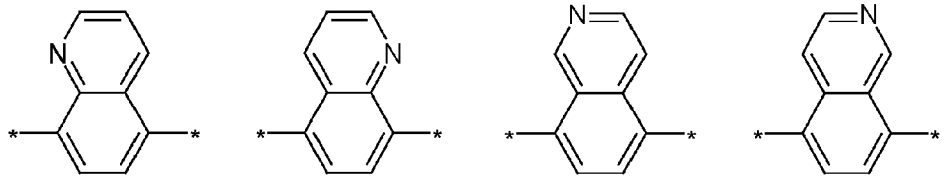
y

o una sal o solvato del mismo.

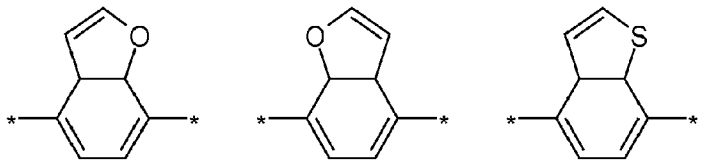
En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, T se selecciona de



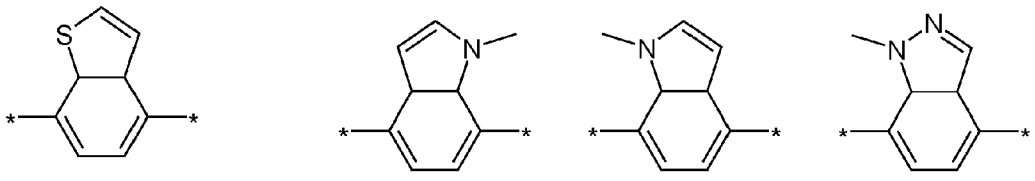
T1 T2 T3 T4



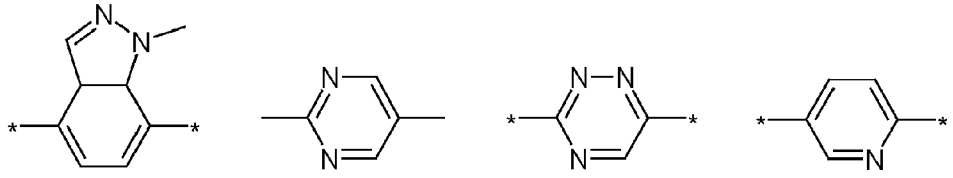
T5 T6 T7 T8



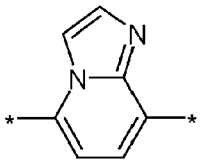
T9 T10 T11



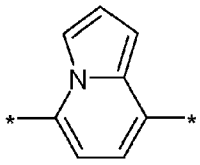
T12 T13 T14 15



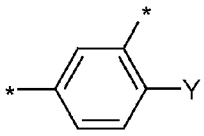
T16 17 T18 T19



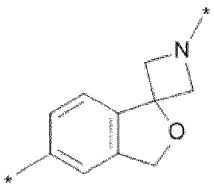
T20



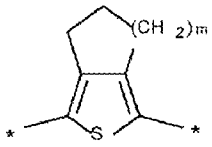
T21



T22

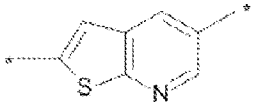


T23



T24

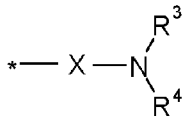
y



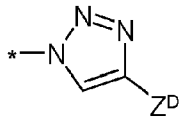
T25

en donde en T-1, T-3 y T-4, el radical Y es preferentemente hidrógeno, halógeno, metilo, halometilo, etilo o haloetilo.

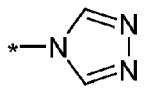
En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, Q en la Fórmula (I) se selecciona de



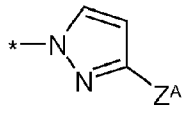
Q-1



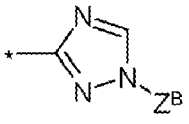
Q-2



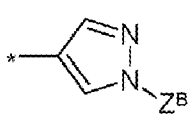
Q-3



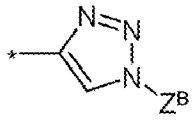
Q-4



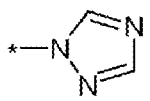
Q-5



Q-6

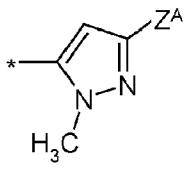


Q-7



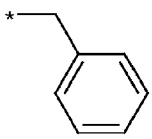
y

Q-8

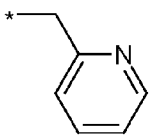


Q-9

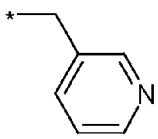
en donde R^3, R^4, X y Z^A son como se han definido anteriormente y
Z^B es



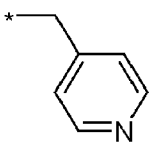
Z^B-1



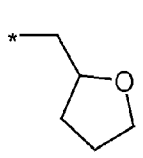
Z^B-2



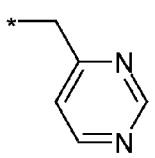
Z^B-3



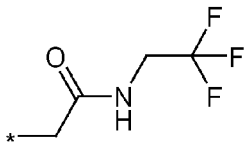
Z^B-4



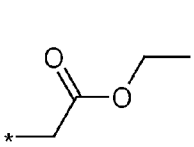
Z^B-5



Z^B-6

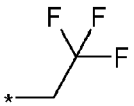


Z^B-7



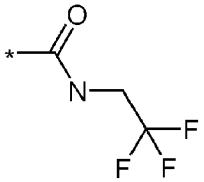
Z^B-8

o

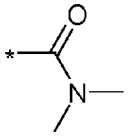


Z^B-9

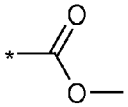
Z^D es



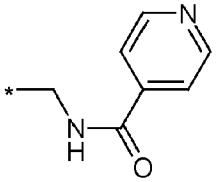
Z^D-1



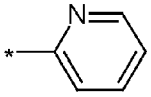
Z^D-2



Z^D-3

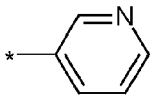


Z^D-4



Z^D-5

o



Z^D-6

En la Tabla 1 se enumeran compuestos preferidos de Fórmula (I):

Tabla 1:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF_3	CH_2CF_3	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	CH_2CH_3	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2CH_2OCH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	-		T-2	-	Q-6	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-7	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-5	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-2	Z^D-1	
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CC$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)

(continuación)

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CN$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	CH_3	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	CH_3	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2CH_2SCH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH(CH_3)_2$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	C(O)-ciclo-propilo	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_2CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-1	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-1	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	R^3-1 (Z)	H	T-1	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	R^3-1 (E)	H	T-1	CH_3	Q-1	-	C(O)

En la Tabla 2 se enumeran más compuestos preferidos de Fórmula (I).

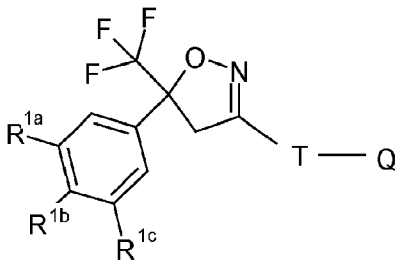
Tabla 2:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF_3	CH_2CF_3	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	CH_2CH_3	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2CH_2OCH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	--	C(O)
3-CF_3, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1		C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-6	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-7	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-5	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-2	Z^D-1	
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)

(continuación)

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CC$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CN$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	CH 3	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2CH_2SCH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH(CH_3)_2$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	C(O)-ciclo-propilo	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_2CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-1	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	R^3-1 (Z)	H	T-1	CH_3	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF_3	R^3-1 (E)	H	T-1	CH_3	Q-1	-	C(O)

En una realización particularmente preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina está representado por la Fórmula (II)

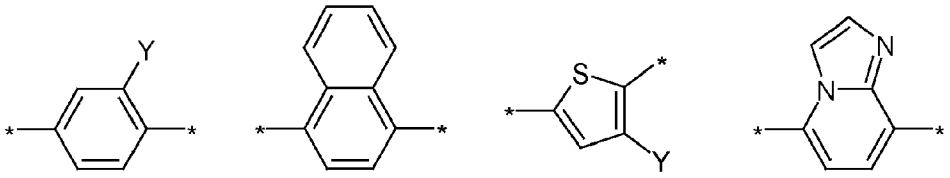


Fórmula (II)

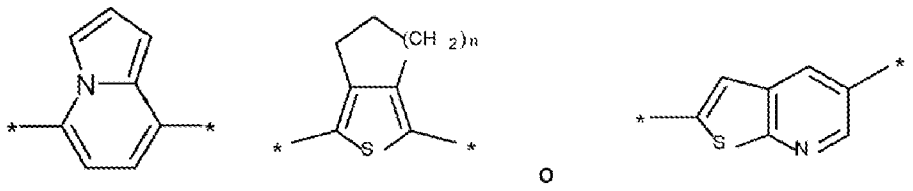
en donde

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} son independientemente entre sí hidrógeno, Cl o CF_3. Preferentemente, R^{1a} y R^{1c} son Cl o CF_3 y R^{1b} es hidrógeno,

T es



T-1 **T-2** **T-3** **T-20**



T-21 T-23 o T-24

en donde Y es metilo, bromo, Cl, F, CN o $C(S)NH_2$ y

Q es como se ha descrito anteriormente.

En otra realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, R^3 es H y R^4 es $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CF_3$, $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CF_3$ o $-CH_2-CF_3$.

En otra realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina se selecciona de fluralaner, afoxolaner, sarolaner, lotilaner y tigolaner.

En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-*N*-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida (NR de CAS 864731-61-3). Este compuesto también se conoce como fluralaner. En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina es 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (NR de CAS 1093861-60-9). Este compuesto también se conoce como 4-[5-(5-cloro-α,α,α-trifluoro-*m*-tolil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3il]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetilamino]etil]naftaleno-1 o afoxolaner. El afoxolaner se desvela, por ejemplo, en el documento WO 2007/079162.

En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina es 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-(metilsulfonil)etan-1-ona, preferentemente 1-(5'-((5*S*)-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etano-1-ona (NR de CAS: 1398609-39-6). Este compuesto se conoce como sarolaner.

En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina es 3-metil-N-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-5-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tiofen-2-carboxamida, preferentemente metil-N-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-5-[(5S)-5(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tiofeno-2-carboxamida (NR de CAS: 1369852-71-0). Este compuesto se conoce como lotilaner.

En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina es 2-cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[1-[2-metil-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]pirazol-4-il]benzamida (NR de CAS 1621436). Este compuesto se conoce como tigolaner.

En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina es (Z)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-N-[(metoxiimino)metil]-2-metilbenzamida (NR de CAS 928789-76-8).

En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)benzamida (NR de CAS 1164267-94-0) que se describió en el documento WO 2009/0080250.

En una realización preferida de la invención y/o realizaciones de la misma, el compuesto de isoxazolina es 5-[5-(3,5-dDiclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-3-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-tiofenocarboxamida (NR de CAS 1231754-09-8) que se desveló en el documento WO 2010/070068.

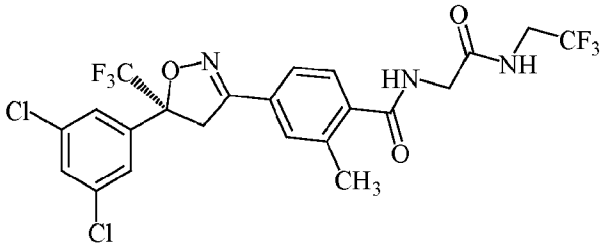
Se prefiere especialmente el fluralaner (correspondiente a 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-*N*-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida).

La invención comprende el uso de mezclas racémicas, por ejemplo, cantidades iguales de los enantiómeros de dichos compuestos de isoxazolina como se han descrito anteriormente. Además, el método de la presente invención incluye compuestos de isoxazolina que están enriquecidos en comparación con la mezcla racémica en un enantiómero de Fórmula (I). También se incluyen los enantiómeros esencialmente puros de dichos compuestos de isoxazolina.

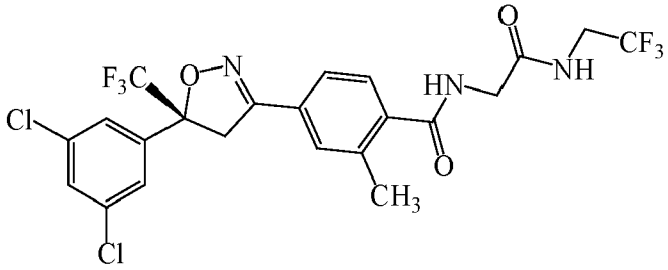
Cuando está enriquecido enantioméricamente, un enantiómero está presente en mayores cantidades que el otro y el grado de enriquecimiento puede definirse por una expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como (2x-l)-100 %, donde x es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla (por ejemplo, un ee del 20 % corresponde a una relación 60:40 de enantiómeros). Preferentemente, las composiciones para su uso en la presente invención tienen al menos un 50 % de exceso enantiomérico; más preferentemente al menos un 75 % de exceso enantiomérico; aún más preferentemente al menos un 90 % de exceso enantiomérico; y mucho más preferentemente al menos un 94 % de exceso enantiomérico del isómero más activo. Son de particular interés las realizaciones enantioméricamente puras del isómero más activo.

Los compuestos de isoxazolina como se han descrito anteriormente pueden incluir centros quirales adicionales. El método de la presente invención comprende mezclas racémicas, así como configuraciones estereoscópicas enriquecidas y esencialmente puras en estos centros quirales adicionales.

Por ejemplo, las isoxazolinas comprenden 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 la izquierda (o "S" o "sinister", del latín). Un ejemplo de un compuesto de este tipo es:



Se prefiere especialmente dicho compuesto. En otras realizaciones, el carbono quiral tiene una configuración a la derecha (o "R" o "rectus", del latín). Un ejemplo de un compuesto de este tipo es:



En una realización preferida se usa el enantiómero activo (s)-fluralaner.

En otra realización preferida se usa el enantiómero activo (s)-afoxolaner.

A menos que se indique otra cosa, se prevé que la estructura de isoxazolina que no indica una conformación particular abarque composiciones de todos los posibles isómeros conformacionales de la isoxazolina, así como composiciones que comprendan menos que todos (por ejemplo, sólo uno de) los posibles isómeros conformacionales.

La referencia al compuesto de isoxazolina en la presente memoria descriptiva incluye enantiómeros, sales y solvatos del mismo que pueden producirse mediante métodos convencionales.

El término "sal" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos.

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir una asociación molecular que comprende una o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, agua o etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

Pueden prepararse compuestos de isoxazolina de Fórmula (I) de acuerdo con uno u otro de los procesos descritos en las solicitudes de patente US 2007/0066617, WO 2007/079162,

WO 2009/002809, WO 2009/080250, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 y WO 2011/124998 o cualquier otro proceso que se encuentre comprendido en las competencias de un experto en la materia que sea un experto en la síntesis química. Para la preparación química de los productos de la invención, se considera que un experto en la materia tiene a su disposición, entre otras cosas, el contenido completo de los "*Chemical Abstracts*" y

los documentos citados en el mismo.

En una realización con la presente invención puede controlarse la infestación existente de piojos masticadores, preferentemente puede eliminarse dentro de los 15 días posteriores a la administración.

En una realización con la presente invención, no pueden encontrarse huevos de piojos masticadores viables de animales tratados después de la evaluación de las ovejas dentro de los 42 días posteriores a la administración. En una realización con la presente invención, después de una única administración, no pueden encontrarse piojos vivos ni huevos viables cuando se investigan ovejas tratadas 140 días después del tratamiento o en vacas 56 días después del tratamiento.

También se ha descubierto que la presente invención también puede usarse para controlar (tratar y/o prevenir la infestación) poblaciones de piojos resistentes de las ovejas.

La resistencia puede definirse como la exposición a una dosis baja de plaguicida que permite que algunos piojos sobrevivan, y estos tienen genes que pueden permitirles sobrevivir a dosis superiores que normalmente matarían a todos los piojos. El uso continuo del mismo químico o grupo químico permite que los piojos resistentes sobrevivan, se reproduzcan y aumenten en número hasta constituir la mayor parte de la población. En ocasiones, cuando hay resistencia presente, el tratamiento suprime los piojos, pero no los erradica totalmente. Estas infestaciones suprimidas son difíciles de detectar y aumentan las posibilidades de que los piojos se propaguen entre rebaños.

La presente invención puede usarse en ovejas que están infestadas con piojos resistentes a uno cualquiera de organofosforados, piretroides sintéticos, neonicotinoides, espinosina o compuestos de benzoil fenil urea y seguirán proporcionando un tratamiento/protección eficaz.

En una realización, la presente invención es capaz de proteger a las ovejas durante al menos 4 semanas de la infestación por piojos masticadores

Las infestaciones por piojos que pueden tratarse/prevenirse mediante la presente invención pueden estar presentes en diversas razas de ovejas, incluyendo razas de ovejas de lana gruesa y razas de ovejas de lana fina tales como las merinas. Se sabe que las razas de ovejas tienen diferente susceptibilidad a la infestación por piojos. Las razas merinas parecen ser más susceptibles que otras razas, pero todas las razas de ovejas, incluyendo las razas de muda, tales como Dorper y Damaras, puede portar piojos. La invención funciona en todas estas razas de ovejas.

Un aspecto importante de la presente invención es que pueden tratarse satisfactoriamente ovejas con cualquier longitud de lana. Esto significa una aplicación dentro de las 24 horas posteriores a la esquila, ovejas recién esquiladas, o durante el período > 24 horas después de la esquila hasta 6 semanas después de la esquila, lana corta (no reivindicada) o > 6 semanas después de la esquila, lana larga.

La presente invención puede aplicarse tanto en ovejas individuales que están infestadas por piojos como en rebaños de ovejas con al menos una oveja diagnosticada con infestación por piojos masticadores. Es especialmente preferida y beneficiosa la administración a rebaños de ovejas.

Hasta ahora, era más fácil erradicar los piojos de las ovejas en granjas con una esquila principal que en propiedades donde los rebaños se esquilan en diferentes momentos (esquila dividida). La presente invención permite controlar satisfactoriamente las infestaciones por piojos incluso en dichas condiciones, lo que constituye una ventaja importante para la gestión de granjas de ovejas.

En el pasado, la gestión del rebaño se hacía más complicada cuando era necesario tratar ovejas madre preñadas o las ovejas madre con corderos a sus pies contra los piojos. Esto se debe a que los tratamientos dorsales y los productos reguladores del crecimiento de insectos tardan algún tiempo en provocar la muerte de todos los piojos. Durante este tiempo, si hay contacto con otras ovejas sin tratar, existe la posibilidad de que los piojos se propaguen.

Cuando se produce una esquila dividida, en el pasado era fundamental que los rebaños de ovejas tratadas se mantuviesen separados de las ovejas sin tratar hasta que éstas se tratasen. La gestión de ovejas madre con corderos a sus pies o de ovejas madre que paren poco después del tratamiento es más complejo. Especialmente en dicha situación, es muy ventajoso si un producto protege a las ovejas de una nueva infestación.

La cantidad (dosificación) normalmente eficaz de compuestos de isoxazolina (especialmente fluralaner), es de entre 0,1 mg/kg de peso corporal del animal tratado y 50 mg/kg de peso corporal, o de 0,25 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal, o de 0,5 mg/kg de peso corporal a 7,5 mg/kg de peso corporal, o de 1 a 5 mg/kg de peso corporal. En una realización, la dosificación eficaz es 1,5 mg/kg de peso corporal. Se prefiere especialmente, en el caso del fluralaner, una dosificación de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal del animal que se ha demostrado que elimina la infestación por piojos después de una única administración.

En una realización, se administra una única dosis de una cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina a una oveja o

a un rebaño de ovejas, a las que se le ha diagnosticado que están infestadas con piojos masticadores.

En una realización, se administra una única dosis de una cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina a una oveja o a un rebaño de ovejas, que ha estado en contacto con ovejas a las que se les ha diagnosticado una infestación por piojos masticadores y, por lo tanto, corren el riesgo de estar infestadas.

Se ha descubierto sorprendentemente que es posible una duración prolongada del control eficaz de la infestación por piojos sin que la composición sea una composición de liberación prolongada para proporcionar niveles en sangre del compuesto de isoxazolina de fórmula (I) durante todo el período de protección y/o tratamiento. La expresión "liberación prolongada" o "composición de liberación prolongada", como se usa en el presente documento, significa una forma farmacéutica que se formula de manera que haga que un principio farmacéuticamente activo esté disponible durante un período de tiempo prolongado debido a la interacción de los componentes/excipientes de la formulación en combinación con las características farmacocinéticas o farmacodinámicas naturales del agente o agentes activos.

Esta definición es coherente con el uso de la expresión conocida y aceptada en el campo veterinario como se describe en el artículo "*Terminology Challenges: Defining Modified Release Dosage Forms in Veterinary Medicine*" de Marilyn N. Martínez, Danielle Lindquist y Sanja Modric (*Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 99, n.º 8, agosto de 2010).

Se sabe que varias composiciones veterinarias son adecuadas para la administración por inyección subcutánea a animales, generalmente composiciones líquidas tales como soluciones o suspensiones de los compuestos de isoxazolina de Fórmula (I) usando disolventes y agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables.

Los excipientes farmacéuticos son excipientes con los que el experto en la materia está familiarizado, tales como los que se describen en la Farmacopea Europea.

La composición para la administración subcutánea puede ser una suspensión o una solución líquida. Una solución es una mezcla de dos o más componentes que forman una fase homogénea única hasta el nivel molecular. Una suspensión consiste en partículas sólidas insolubles dispersadas en un medio líquido, representando las partículas sólidas de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 30 % de la suspensión. El líquido puede ser acuoso, aceitoso o ambos.

Un ejemplo de una solución inyectable adecuada de compuestos de isoxazolina, especialmente fluralaner, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de isoxazolina y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende 2 pirrolidona, PEG y propilenglicol. Una alternativa es una suspensión acuosa tal como se describe en los ejemplos.

Combinaciones

La presente invención también se refiere a una composición para su uso de acuerdo con la invención que comprende más de un principio farmacéuticamente activo, es decir, en donde la composición para la administración subcutánea comprende otro principio activo farmacéutico.

Los expertos habituales en las técnicas farmacéuticas veterinarias estarán totalmente familiarizados con la identidad de dichos principios activos que pueden incluir, sin limitación, antiparasitarios tales como endoparasitarios o endoparasiticidas (incluyendo antihelmínticos) y endectoparasticidas, hormonas y/o derivados de las mismas, y minerales y vitaminas.

Se prefiere especialmente una combinación con selenio, especialmente en forma de seleniato de sodio.

Se prefieren especialmente las combinaciones con lactonas macrocíclicas tales como ivermectina, moxidectina, abamectina, doramectina o eprinomectina.

En una realización alternativa, la composición incluye una combinación (fija) de una cantidad eficaz de un compuesto de isoxazolina para controlar piojos masticadores y otro principio activo que controla una infestación de parásitos diferentes, por ejemplo, contra helmintos parasitarios o, como alternativa, contra picaduras de moscas. En una realización específica se incluyen dos compuestos de isoxazolina como se han descrito anteriormente que controlan diferentes parásitos.

Las cantidades de cada uno de los componentes en el producto final pueden variar considerablemente, dependiendo de la naturaleza de los principios farmacéuticamente activos, el peso y el estado del sujeto tratado, y la dosificación unitaria deseada. Los expertos habituales en la materia podrán ajustar las cantidades de dosificación para principios farmacéuticamente activos particulares en la composición a la luz de las enseñanzas de la presente divulgación.

El producto de acuerdo con la presente invención comprende además excipientes de formulación fisiológicamente aceptables conocidos en la materia, por ejemplo, como se describen en "Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*" (20.ª Edición, 2000).

Todos estos ingredientes, vehículos y excipientes deben ser farmacéutica o veterinariamente prácticamente puros, y no tóxicos en las cantidades empleadas y deben ser compatibles con los principios farmacéuticamente activos.

En las reivindicaciones a continuación y en la descripción de la invención anterior, excepto cuando el contexto requiera otra cosa debido al lenguaje expreso o una implicación necesaria, el término "comprender" o las variaciones tales como "comprende/n" o "que comprende" se usan en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características indicadas, pero no para impedir la presencia o la adición de características adicionales en distintas realizaciones de la invención.

A continuación en el presente documento se definen realizaciones preferidas de acuerdo con la invención. Las realizaciones preferidas se prefieren solas o en combinación. Además, debe entenderse que las siguientes realizaciones preferidas se refieren a todos los aspectos de la presente invención, es decir, la composición para su uso en un método de tratamiento o protección de acuerdo con la reivindicación 1.

Toda referencia en este documento a "Piojos" o "piojos" se refiere al piojo parasitario de las ovejas o las vacas (piojo masticador o mordedor), *Bovicola spp,* especialmente *B. ovis* o *B. bovis* a menos que se indique específicamente otra cosa.

Ejemplos

Ejemplo 1

Estudio de eficacia sobre piojos en ovejas de lana larga

En este estudio se evaluó la capacidad del fluralaner administrado por vía subcutánea para controlar las infestaciones por piojos del cuerpo de las ovejas *(Bovicola ovis)* en ovejas de lana larga.

Se dividieron veintiocho ovejas merinas de lana fina con un crecimiento de lana de 7 meses y una fuerte infestación por piojos del cuerpo de la oveja (> 5 piojos por cada partición de 10 cm) de piojos resistentes a benzoil fenil urea (IGR), en cuatro grupos de seis animales, de manera que cada grupo tuviera una carga media de piojos similar. El Día 0, los animales de los Grupos 2 a 4 se pesaron y se trataron con 1, 2 y 3 mg de fluralaner/kg de peso corporal, respectivamente. La dosis se administró mediante inyección subcutánea. El Grupo 1 se dejó sin tratar como control negativo.

Se realizaron recuentos de piojos antes del tratamiento (Día -1) y 7, 14, 21, 42, 84 y 140 días después del tratamiento. Los recuentos de piojos se realizaron de acuerdo con las "Directrices para evaluar la eficacia de los ectoparasiticidas contra los piojos mordedores, los piojos chupadores y las garrapatas de las ovejas en rumiantes" de la Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (W.A.A.V.P., por sus siglas en inglés) y el Preámbulo de la APVMA a estas directrices. Se examinaron veinte (20) sitios a cada lado del cuerpo abriendo el vellón aproximadamente 10 cm y contando todos los piojos vivos observados. El recuento total de los cuarenta (40) sitios constituyó el recuento corporal de cada animal. Los sitios examinados estaban espaciados de manera que fueran representativos de toda el área del cuerpo cubierta por el vellón a cada lado de la oveja.

El porcentaje de eficacia se calculó para cada grupo de tratamiento en cada momento de evaluación usando la media geométrica del recuento de piojos y la fórmula de Henderson-Tilton:

$$\text{Porcentaje de eficacia} = (1-(Ta/Ca) \times (Cb/Tb)) \times 100$$

Donde:

Ta = número medio de piojos en el grupo tratado después del tratamiento.
Ca = número medio de piojos en el grupo de control negativo después del tratamiento.
Tb = número medio de piojos en el grupo tratado antes del tratamiento.
Cb = número medio de piojos en el grupo de control negativo antes del tratamiento.

El porcentaje de reducción en el recuento de piojos registrado en este estudio se presenta en la tabla a continuación. Todos los niveles de dosis de Fluralaner 50 mg/ml Solución inyectable proporcionaron un 100 % de control de piojos desde el Día 21 (las dosis de 2,0 y 3,0 mg/kg de peso corporal proporcionaron un 100 % de control de piojos desde el Día 14 al Día 140).

Para productos utilizados en lana larga, "control" se define como: "Reducción de la población de piojos en más del 95 por ciento después de 90 días (o menos según el respaldo de los datos) en ovejas examinadas en ensayos de corral y de campo", por lo tanto, las dosis de 1, 2 y 3 mg de fluralaner/kg de peso corporal cumplieron con los requisitos reglamentarios para una reivindicación de piojos en lana larga en este estudio.

Eficacia geométrica (%)							
Grupo	**Tratamiento**	**Día 7**	**Día 14**	**Día 21**	**Día 42**	**Día 84**	**Día 140**
2	Fluralaner 1,0 mg/kg	99,4 %	99,9 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
3	Fluralaner 2,0mg/kg	99,6 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
4	Fluralaner 3,0mg/kg	99,6 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

No se produjeron acontecimientos adversos ni problemas de salud relacionados con el tratamiento durante la duración del ensayo.

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

Estudio de eficacia sobre piojos en ovejas de lana corta/recién esquiladas

En este estudio, se evaluó la eficacia del fluralaner cuando se administra una vez por vía subcutánea a dosis de 1 y 2 mg/kg de peso corporal dentro de 1 semana antes de la esquila, dentro de 24 horas después de la esquila y 6 semanas después de la esquila contra la infestación por piojos del cuerpo de las ovejas *(Bovicola ovis)* en ovejas merinas.

Se dividieron setenta ovejas merinas de lana media, de sexo y edad mixtos, con una infestación moderada (1-5 piojos por cada partición de 10 cm) de piojos resistentes al diazinón, en siete grupos de diez animales, de manera que cada grupo tuviera una carga media de piojos similar. Se administró fluralaner a las ovejas en los Grupos 2 y 3 siete días antes de la esquila, los Grupos 4 y 5 dentro de las 24 horas después de la esquila y los Grupos 6 y 7 cuarenta y dos días posteriores a la esquila, ya sea a 1 mg/kg (Grupos 2, 4 y 6) o 2 mg/kg (Grupos 3, 5 y 7). El Grupo 1 se dejó sin tratar como control negativo. Todas las ovejas se esquilaron el Día 0.

Se realizaron recuentos de piojos en todas las ovejas los Días -8 a -7 para su asignación. Los recuentos de piojos previos al tratamiento se realizaron en los Grupos 2 y 3 los Días -8 a -7 (es decir, recuentos de asignación), en el Grupo 4 y 5 el Día -1 (antes de la esquila) y en el Grupo 6 y 7 el Día 41 (después de la esquila). Los recuentos de piojos posteriores al tratamiento se realizaron 7, 14, 21, 42, 84 y 140 días ± 1 día después del tratamiento. El grupo 1 se contó cada día en que se realizó un recuento de piojos en un grupo tratado con fines de comparación. Los recuentos de piojos se realizaron como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Los porcentajes de eficacia registrados en este estudio se presentan en la tabla a continuación. La actividad del Fluralaner alcanzó el nivel requerido (no se detectaron piojos) para la tasa de dosis de 1,0 mg/kg en todas las longitudes de lana en los días 21 a 84 después del tratamiento. La eficacia a la tasa de dosis de 2,0 mg/kg alcanzó el nivel requerido 14 días después del tratamiento en todas las longitudes de lana, excepto en las ovejas recién esquiladas, donde los piojos persistieron en 3 ovejas hasta 21 días después del tratamiento y en una oveja hasta 84 días después del tratamiento.

La eficacia a ambas tasas de dosis de 1 y 2 mg/kg para las ovejas tratadas siete días antes de la esquila, dentro de las 24 horas posteriores a la esquila y 42 días posteriores a la esquila se mantuvo hasta 140 días después del tratamiento y no se detectaron huevos de piojos viables, por lo que se cumplió el requisito reglamentario para una reivindicación de piojos en ovejas recién esquiladas/de lana corta.

Porcentaje de control de piojos del cuerpo de las ovejas usando la fórmula Henderson-Tilton

Eficacia sobre los piojos del cuerpo de las ovejas basada en medias geométricas							
Grupo	**Tratamiento**	**Día 7**	**Día 14**	**Día 21**	**Día 41/42**	**Día 84**	**Día 140**
2	Fluralaner 1 mg/kg Tratadas 7 días antes de la esquila	93,9	97,7	99,7	100,0	100,0	100,0
3	Fluralaner 2 mg/kg Tratadas 7 días antes de la esquila	96,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
4	Fluralaner 1 mg/kg Tratadas dentro de 24 después de la esquila	39,5	83,1	98,8	99,9	100,0	100,0
5	Fluralaner 2 mg/kg Tratadas dentro de 24 después de la esquila	86,6	97,1	99,2	99,4	99,9	100,0

(continuación)

Eficacia sobre los piojos del cuerpo de las ovejas basada en medias geométricas							
Grupo	**Tratamiento**	**Día 7**	**Día 14**	**Día 21**	**Día 41/42**	**Día 84**	**Día 140**
6	Fluralaner 1 mg/kg Tratadas 42 días posteriormente a la esquila	94,4	99,5	100,0	100,0	100,0	100,0
7	Fluralaner 2 mg/kg Tratadas 42 días posteriormente a la esquila	96,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ejemplo 3

Estudio de eficacia sobre piojos en lana larga

En este estudio se evaluó la eficacia del fluralaner cuando se administra una vez por vía subcutánea a dosis de 1 y 2 mg/kg de peso corporal contra la infestación por piojos del cuerpo de las ovejas *(Bovicola ovis)* en ovejas merinas con un crecimiento de lana de 3 meses.

Se dividieron treinta ovejas madre merinas de lana media con una infestación moderada (1-5 piojos por cada partición de 10 cm) de piojos resistentes al diazinón, en tres grupos de diez animales, de manera que cada grupo tuviera una carga media de piojos similar. Se administró fluralaner a las ovejas de los Grupos 2 y 3 el Día 0 a fluralaner 1 y 2 mg/kg de peso corporal, respectivamente. El Grupo 1 se dejó sin tratar como control negativo.

Los recuentos de piojos previos al tratamiento se realizaron el Día -1 y se usaron para asignar ovejas a los grupos de tratamiento. Los recuentos de piojos posteriores al tratamiento se realizaron 7, 14, 21, 42, 84 y 140 días ± 1 día después del tratamiento. Los recuentos de piojos se realizaron como se analiza en el Ejemplo 1.

Los porcentajes de eficacia registrados en este estudio se presentan en la tabla a continuación. Actividad para la tasa de dosis de 1,0 mg/kg 42 días después del tratamiento. La eficacia a la tasa de dosis de 2,0 mg/kg alcanzó el nivel requerido 14 días después del tratamiento. La eficacia a ambas tasas de dosis de 1 y 2 mg/kg se mantuvo hasta 140 días posteriormente al tratamiento, por lo que se cumplió y superó el requisito reglamentario para una reivindicación de piojos en lana larga para ovejas con lana de 3 meses.

Porcentaje de control de piojos del cuerpo de las ovejas usando la fórmula Henderson-Tilton

Eficacia sobre los piojos del cuerpo de las ovejas basada en medias geométricas							
Grupo	**Tratamiento**	**Día 7**	**Día 14**	**Día 21**	**Día 42**	**Día 84**	**Día 140**
2	Fluralaner 1 mg/kg - lana de 3 meses	81,8	97,2	99,6	100,0	100,0	100,0
3	Fluralaner 2 mg/kg - lana de 3 meses	95,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Estudio de eficacia sobre piojos chupadores y mordedores en vacas

Este estudio determinó la eficacia (a través de reducciones en el recuento total de piojos) de fluralaner en una formulación en suspensión inyectable contra infestaciones naturales de vacas lactantes (*Haematopinus eurysternus, Linognathus vituli*) y piojos mordedores o masticadores (*Bovicola bovis*) cuando se aplica a una dosis única a vacas jóvenes, infestadas por piojos. La eficacia del tratamiento se determinó mediante el recuento de piojos de todo el cuerpo posteriormente al tratamiento y la comparación de los recuentos medios de piojos del grupo tratado y sin tratar (placebo).

Las infestaciones por piojos adquiridas naturalmente consistieron en 2 especies de piojos chupadores (*Haematopinus eurysternus* y *Linognathus vituli*) y los piojos mordedores *Bovicola bovis.* Cada animal se examinó en una jaula de tratamiento de vacas antes de ser seleccionado del rebaño de progenitores para garantizar que hubiera presentes más de 30 piojos chupadores (total combinado de ambas especies de piojos chupadores).

Se administró fluralaner a una dosis de 1,0 mg/kg de peso corporal y el Producto de Control a las vacas mediante inyección subcutánea.

Grupo	Detalles del PIV y el PC	Nivel de dosis	Vía	Día o días de tratamiento	Número de animales
1	Controles - Solución salina estéril de placebo	N/A	Inyección subcutánea	0	7
2	Fluralaner inyectable	1,0 mg/kg	Inyección subcutánea	0	7

Se contó el número de adultos vivos y ninfas vivas para cada especie de piojos en cada animal a intervalos de 7 días, comenzando con los recuentos previos al tratamiento el Día -1 y posteriores al tratamiento los Días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56.

El fluralaner administrado a las vacas a 1 mg/kg demostró una eficacia alta contra las especies de piojos de las vacas mordedores y chupadures durante el estudio. El PIV alcanzó una eficacia del 97,69 % y del 99,89 % (basándose en medias aritméticas) los Días 7 y 14, respectivamente, contra los piojos chupadores. La eficacia contra los piojos mordedores *B. bovis* se alcanzó el Día 7 (eficacia del 91,74 %), sin embargo, esto aumentó al 100 % el Día 14.

No se encontraron piojos de ninguna especie en ninguna de las vacas tratadas desde el Día 21 hasta la conclusión del estudio el Día 56.

Ejemplo 5

Determinación de persistencia

En este estudio se evaluó la eficacia persistente del fluralaner cuando se administra una vez por vía subcutánea a dosis de 1,0, 2,0 y 3,0 mg/kg de peso corporal contra la infestación por piojos del cuerpo de las ovejas *(Bovicola ovis)* en ovejas merinas con un crecimiento de lana de 5 meses.

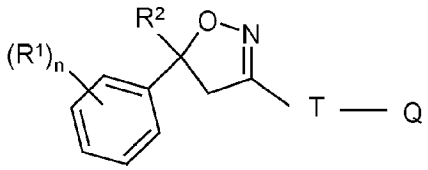
Se dividieron setenta y dos (72) ovejas merinas sin piojos en doce grupos de seis animales de manera que cada grupo tuviera un peso corporal medio similar. Se administró fluralaner a las ovejas en tres grupos, cada uno a 1,0, 2,0 y 3,0 mg de fluralaner/kg de peso corporal. La dosis se administró por vía subcutánea. Tres grupos quedaron sin tratamiento como grupos de control negativo.

Desde el Día 21-28, 49-56 y el Día 77-84 después del tratamiento, un grupo de ovejas de control negativo sin tratar y un grupo de ovejas tratadas a 1,0, 2,0 y 3,0 mg/kg se expusieron a piojos mediante confinamiento estrecho con ovejas infestadas por piojos y transferencia manual de piojos. Después de las exposiciones, se realizaron recuentos de piojos 7, 14, 21, 42 y 84 días ± 1 día después de la exposición (no se realizaron todos los recuentos para todas las exposiciones).

No se encontraron piojos ni huevos de piojos viables en las ovejas tratadas con la tasa de dosis de 3,0 mg/kg después de la exposición de los Días 21-28, 7, 14, 21, 42 y 84 días ± 1 día después de la exposición.

REIVINDICACIONES

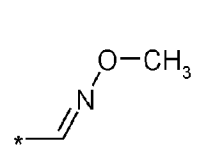
1. Un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I)



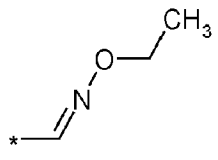
Fórmula (I),

en donde

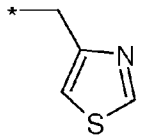
R^1 es halógeno, CF_3, OCF_3, CN,
n es un número entero de 0 hasta e incluyendo 3, preferentemente 1, 2 o 3,
R^2 es haloalquilo C_1-C_3, preferentemente, CF_3 o CF_2Cl,
T es un sistema de anillos mono o bicíclico de 5 a 12 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y,
Y es metilo, halometilo, halógeno, CN, NO_2, NH_2-C=S o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena, especialmente una cadena de tres o cuatro miembros;
Q es X-NR^3R^4, NR^5-NR^6-X-R^3, X-R3 o un anillo de N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales;
X es CH_2, $CH(CH_3)$, CH(CN), CO, CS,
R^3 es hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, halo-etilaminocarbonilciclopropilo, alquilsulfanilo, alquilsufinalquilo, alquilsulfonalquilo, cicloalquilo



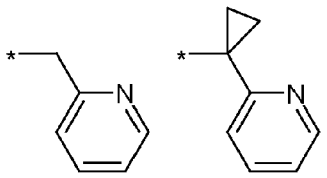
R^3-1



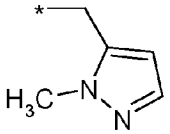
R^3-2



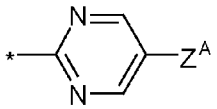
R^3-3



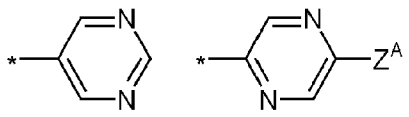
i. R^3-4



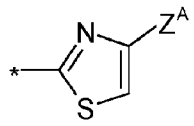
R^3-5 R^3-6



R^3-7

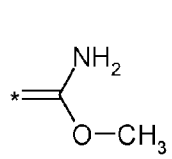


ii. R^3-8

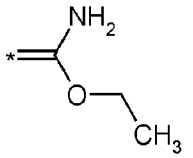


R^3-9

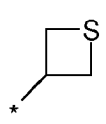
R^3-10



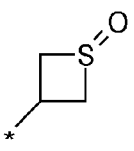
R^3-11



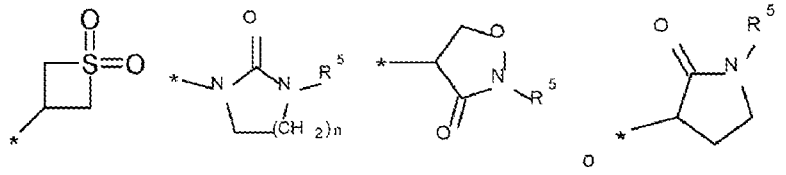
R^3-12



R^3-13

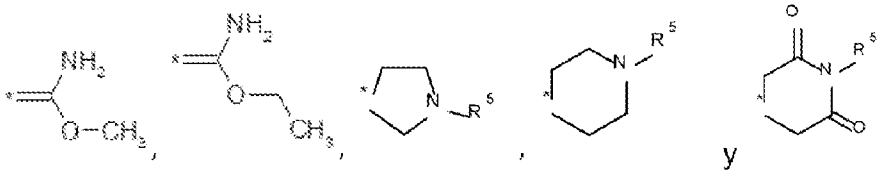


R^3-14



iii. R^3-15 R^3-16 R^3-17 R^3-18

en donde Z^A es hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo, preferentemente CF_3;
R^4 es hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo o haloetilaminocarboniletilo;
R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
R^6 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
o R^3 y R^4 juntos forman un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:



y

o una sal o solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o la protección de las ovejas contra la infestación por piojos masticadores *Bovicola ovis* después de una única administración subcutánea de una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I), en donde la composición se administra en forma de solución o suspensión a las ovejas una vez > 6 semanas después de la esquila.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de isoxazolina de fórmula (I) es fluralaner.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina es de entre 1 y 3 mg/kg de peso corporal del animal.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición se administra una vez a un rebaño de ovejas con al menos un animal diagnosticado con infestación por piojos masticadores.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina es suficiente para eliminar una infestación por piojos masticadores existente dentro de los 15 días posteriores a la administración.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina es suficiente después de una única administración subcutánea para eliminar todos los piojos vivos de las ovejas tratadas cuando se investigan 140 días después del tratamiento.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina es suficiente después de una única administración subcutánea para proteger a las ovejas durante al menos 2 semanas de la infestación por piojos masticadores.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde los piojos masticadores son resistentes a uno cualquiera de organofosforados, piretroides sintéticos, neonicotinoides, espinosina o compuestos de benzoil fenil urea.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende otro principio activo farmacéutico.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición comprende al menos un endoparasiticida.