

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 157**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2008 E 08803041 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2190289**

54 Título: **Composiciones de isoxazolina y su uso como antiparasitarios**

30 Prioridad:

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.08.2013

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
P.O. BOX 31 WIM DE KÖRVERSTRAAT 35
5831 AN BOXMEER, NL

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 417 157 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de isoxazolina y su uso como antiparasitarios

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos para controlar las infecciones parasitarias de animales y sus entornos, y, más particularmente, a métodos que usan isoxazolininas para controlar los parásitos de animales así como también para tratar los parásitos de animales. La isoxazolininas incluyen 4-(isoxazolinil)-benzamidas (específicamente, 4-(5-(halometil)-5-fenil-oxazolin-3-il)-benzamidas sustituidas) y 4-(isoxazolinil)-benzotioamidas (específicamente, 4-(5-(halometil)-5-fenil-isoxazolin-3-il)-benzotioamidas sustituidas). La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden las isoxazolininas para su uso en dichos métodos, el uso de isoxazolininas para preparar medicamentos para su uso en dichos métodos. La presente invención además se refiere al uso de las isoxazolininas como medicamentos, particularmente medicamentos que se pueden usar en los métodos anteriormente referenciados.

Antecedentes de la invención

Se conoce un número de pestes y parásitos que infectan animales de sangre caliente. Estas pestes y parásitos pueden causar grandes perjuicios tanto a los animales como a sus propietarios. Por ejemplo, casi todos los animales de compañía y salvajes puede verse afectados por ectoparásitos, tales como garrapatas, ácaros, piojos y pulgas. Los ectoparásitos tienden a irritar a los animales, y también pueden provocar enfermedades clínicas y trastornos sub-clínicos adversos, bien por sí mismos o como patógenos portadores transmitidos por vectores. Hasta la fecha, se han desarrollado varios tratamientos para controlar los ectoparásitos en animales de sangre caliente. Ambos documentos WO 2009/003075 (técnica anterior bajo el Artículo 54 (3) EPC) y US 2007/0066617 describen el uso de compuestos de isoxazolina, por ejemplo el compuesto de Fórmula 11-1 para controlar ecto- y endoparásitos en mamíferos. Ninguno de estos documentos describe la administración tópica del compuesto de fórmula 11-1 bimestralmente, trimestralmente, semestralmente, o con una frecuencia más larga al animal. No obstante, continúa existiendo una necesidad de composiciones (y métodos para su uso) que sean biodisponibles, que puedan proporcionar actividad sistémica o por contacto, que sean potencialmente eficaces, que tengan una aparición rápida de la actividad, que tengan una duración de actividad prolongada, y/o que sean seguras para los receptores animales y/o sus propietarios humanos. Esta invención aborda esta necesidad.

Sumario de la invención

Brevemente, esta invención está relacionada generalmente con composiciones de isoxazolina (particularmente composiciones de 4-(isoxazolinil)-benzamida (también conocidas como, por ejemplo composiciones de "amida de ácido 4-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-benzoico") y su uso para controlar ectoparásitos en animales de sangre caliente. De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que estas composiciones generalmente muestran una biodisponibilidad deseable, y pueden proporcionar actividad sistémica y/o por contacto. Muchas de las composiciones también proporcionan perfiles de seguridad deseados frente a los receptores animales de sangre caliente y/o sus propietarios. Además, se ha descubierto que generalmente una administración individual de dichas composiciones proporciona una actividad potente frente a uno o más ectoparásitos, al tiempo que tiende a proporcionar una aparición rápida de la actividad, una larga duración de la actividad y/o perfiles de seguridad deseables.

Por tanto, la invención va destinada, en parte, a un método para controlar la infección por ectoparásitos de un animal. El método comprende administrar isoxazolina, una sal de la isoxazolina, o un solvato de la isoxazolina o sal al animal. La isoxazolina de acuerdo con la invención corresponde en estructura a la Fórmula 11-1.

La presente invención también va destinada, en parte, a un método para tratar parásitos en un animal. Este método comprende administrar una isoxazolina anteriormente descrita, una sal o solvato al animal.

Esta invención también va destinada, en parte, a un método para controlar una infección por ectoparásitos en un entorno ocupado (periódica o continuamente) por un animal (por ejemplo, un animal de compañía, tal como un gato o un perro). Este método comprende administrar una isoxazolina anteriormente mencionada, una sal, o solvato al animal.

Esta invención también va destinada, en parte, a un uso de una isoxazolina anteriormente descrita, una sal o solvato como medicamento.

Esta invención también va destinada, en parte, a un uso de una isoxazolina anteriormente descrita, una sal o solvato para preparar un medicamento para el tratamiento de parásitos de un animal.

Esta invención también va destinada, en parte, a una isoxazolina anteriormente descrita, una sal o solvato para tratar parásitos de un animal.

5 Esta invención también va destinada, en parte, a una composición de parasiticida para el uso en un animal. La composición comprende una isoxazolina anteriormente descrita, una sal o solvato en una cantidad que es eficaz para controlar una infección ectoparasitaria cuando se administra la composición al animal. La composición también comprende un excipiente (es decir, comprende al menos un excipiente).

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

Breve descripción de los dibujos

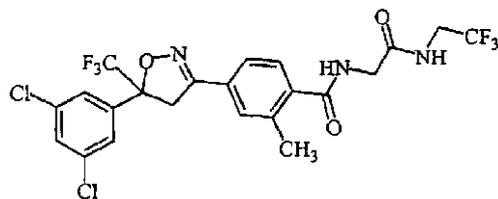
15 La Figura 1 muestra la concentración media del Compuesto 11-1 en plasma durante el estudio del **Ejemplo 4**, que evalúa la eficacia del Compuesto 11-1 frente a pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) y frente a garrapatas de perro marrones (*Rhipicephalus sanguineus*) en perros. En la **Figura 1**, los datos "PO" se refieren al **Grupo A** (1 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de comprimido para administración oral); los datos "SC" se refieren al **Grupo B** (1 mg/kg de peso Corporal del Compuesto 11-1 en forma de disolución inyectable para administración subcutánea); los datos de "W/ENH SUPERIOR" se refieren al **Grupo C** (1mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de disolución tópica de unción dorsal puntual que contiene un mejorador de absorción); los datos de "W/ENH SUPERIOR &DIFUSIÓN" se refieren al **Grupo D** (1 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de una disolución tópica de unción dorsal puntual que contiene un mejorador de absorción y un agente de difusión); y los datos de "TOP W/LACTATO DE ETILO" se refieren al **Grupo E** (1 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de disolución tópica de unción dorsal puntual que contiene lactato de etilo como disolvente).

25

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

30 Se pretende que esta descripción detallada de las realizaciones preferidas únicamente informe otros expertos en la materia con la invención de los solicitantes, sus principios, y su aplicación práctica de manera que esos otros expertos en la materia puedan adaptarse y aplicar la invención en sus numerosas formas, según se adapten de la mejora forma posible a los requisitos o al uso particular. Se pretende esta descripción detallada y sus ejemplos específicos, al tiempo que indican las realizaciones preferidas de la presente invención, únicamente con fines ilustrativos. Por tanto, esta invención no está limitada a las realizaciones preferidas descritas en esta memoria descriptiva, y se puede modificar de manera diferente.

35 La isoxazolina usada de acuerdo con la presente invención es la siguiente:



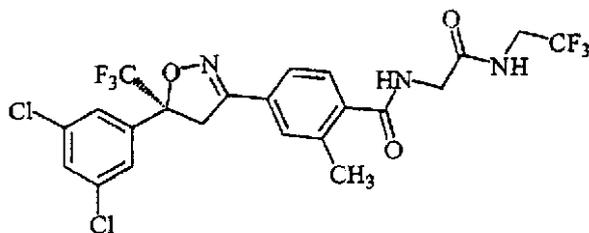
(11-1).

40 El nombre químico de esta isoxazolina es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida. Se puede encontrar, por ejemplo, CAS RN [864731-61-3]. Se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que el Compuesto 11-1 exhibe resultados *in vivo* particularmente beneficiosos con respecto a la duración de la inhibición de pulgas usando una o varias rutas de administración, incluyendo, administración tópica, oral, o subcutánea. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 siguiente.

45 I. Isómeros

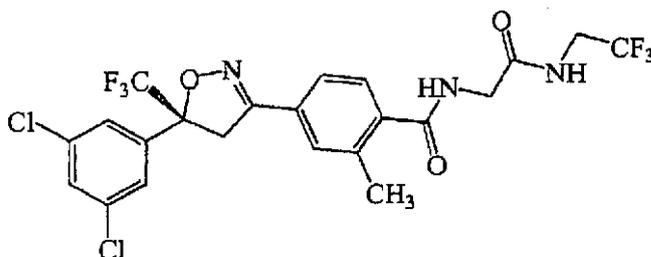
La isoxazolina usada en la presente invención generalmente pueden tener dos o más estructuras conformacionales. Al mínimo, por ejemplo, la isoxazolina comprende un carbono quiral (o asimétrico) en la posición-5 del anillo de isoxazolina. En algunas realizaciones, por ejemplo, el carbono quiral tiene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

50



(17-1).

En otras realizaciones, el carbono quiral tiene una configuración a derechas (o "R" o "recta"). Un ejemplo de dicho compuesto es



(11-1R).

5 Con frecuencia, se puede aislar un isómero específico a partir de la correspondiente mezcla racémica (o una de sus sales) usando, por ejemplo, técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Dicha técnica viene ilustrada en el **Ejemplo 5** siguiente para el aislamiento de los enantiómeros R y S del Compuesto 11-1 racémico. En algunos casos, cuando un isómero es difícil de separar, se aísla un derivado del isómero más fácilmente aislable a partir de la correspondiente mezcla racémica de derivados (o una de sus sales) y posteriormente se convierte en el isómero. Alternativamente, con frecuencia se puede sintetizar directamente un isómero específico a partir de, por ejemplo, un material de partida ópticamente puro.

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

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

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

30 *J. Sales de las isoxazolinás*

35 Como se ha comentado anteriormente, muchas de las isoxazolinás usadas en la presente invención pueden estar en forma de sal. La sal puede ser ventajosa debido a una o más de sus propiedades físicas, tales como estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades; propiedades cristalinas; y/o solubilidad deseada en agua, aceite u otros disolventes. Normalmente las sales de ácido y base se pueden formar por medio de, por ejemplo, mezcla de un compuesto con un ácido o una base, respectivamente, usando varios métodos conocidos en la materia. En general, cuando se pretende administrar la sal *in vivo* (es decir, a un animal) para un beneficio terapéutico, preferentemente la sal es aceptable farmacéuticamente.

40 En algunos casos, se puede preparar una sal de adición de base de isoxazolina de **Fórmula 11-1** haciendo reaccionar la isoxazolina con una cantidad aproximadamente estequiométrica de una base orgánica o inorgánica, normalmente una base orgánica o inorgánica fuerte. Ejemplos de sales de adición de base pueden incluir, por ejemplo, sales metálicas, y sales orgánicas. Las sales metálicas, en particular, incluyen sales de metal alcalino (grupo Ia, por ejemplo, litio, sodio o potasio), sales de metal alcalino térreo (grupo IIa, por ejemplo, bario, calcio y magnesio), sales de metales pesados (por ejemplo, cinc e hierro) y otras sales de metal aceptables fisiológicamente.

Dichas sales pueden prepararse a partir de calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Por ejemplo, se puede mezclar una isoxazolina libre de ácidos con hidróxido de sodio para formar dicha sal de adición de base.

5 En algunos casos, se puede preparar una sal de adición ácida de una isoxazolina de **Fórmula 11-1** haciendo reaccionar la isoxazolina con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos de ácidos inorgánicos contemplados para preparar las sales aceptables farmacéuticamente incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Con frecuencia, los ejemplos de ácidos orgánicos apropiados para preparar sales aceptables farmacéuticamente incluyen generalmente, por ejemplo, las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos.

10 Ejemplos específicos de ácidos orgánicos incluyen ácido cólico, sórbico, laurico, acético, trifluoroacético, fórmico, propionico, succínico, glicólico, glucónico, diglucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, aril carboxílico (por ejemplo, benzoico), antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, madélico, embónico (pamoico), alquilsulfónico (por ejemplo, etanosulfónico), arilsulfónico (por ejemplo, bencenosulfónico), pantoténico, 2-hidroxiitanosulfónico, sulfanílico,

15 ciclohexilaminosulfónico, β-hidroxibutírico, galactárico, galacturónico, adipico, alginico, butírico, alcanfórico, alcanforsulfónico, ciclopentanopropionico, dodecilsulfico, glicohexanoico, glicerofosfíco, heptanoico, hexanoico, nicotínico, 2-naftalensulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, tiociánico, tosílico y undecanoico.

20 En algunos casos, se puede preparar una sal orgánica de una isoxazolina de **Fórmula 11-1** por medio de, por ejemplo, cuaternización de un grupo básico que contiene nitrógeno sobre la isoxazolina con un agente tal como un haluro de alquilo-C₁-C₆ (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfato de dialquilo (por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo o diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros o yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluro de arilalquilo (por ejemplo, bromuro de bencilo y fenetilo) y similares.

25

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

30 K. Solvatos de isoxazolininas

En algunos casos, las isoxazolininas de **Fórmula 11-1** están en forma de complejos estables con moléculas de disolvente que permanecen intactas una vez que se han retirado las moléculas de disolvente que no han formado complejos de los compuestos. Generalmente, estos complejos son denominados "solvatos". En algunos casos, el solvato será capaz de aislamiento por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolventes a la estructura reticular cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba tanto solvatos de fase de disolución como solvatosaizables. Ejemplos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un "hidrato" es un solvato donde la molécula de disolvente es agua. Preferentemente, un solvato que se pretende usar *in vivo* es farmacéuticamente aceptable.

35

40 L. Profármacos de las isoxazolininas

Se contempla que se pueden usar determinados profármacos de la isoxazolina de **Fórmula 11-1** con los métodos de la presente invención. Según se usa en la presente patente, el término "profármaco" es un compuesto que se puede convertir durante el uso (por ejemplo, *in vivo*) a través de medios metabólicos u otros procesos (por ejemplo, hidrólisis) en una isoxazolina de **Fórmula 11-1**. En algunas realizaciones, el suministro de la isoxazolina en una forma de profármaco consigue una mejor administración de la isoxazolina, mejorando sus propiedades fisicoquímicas o farmacocinéticas mediante, por ejemplo, la mejora de la absorción sistémica, aclaramiento del retardo o eliminación del retardo *in vivo*.

45

50 II. Preparación de isoxazolininas de Fórmula (I)

Los métodos de preparación de isoxazolininas se conocen en la materia. Los métodos de preparación de varias isoxazolininas de **Fórmula 11-1** por ejemplo, se han descrito en la Patente de EE.UU. de N° de Publicación US 2007/0066617, en la Patente Internacional de N° de Publicación WO2007/026965 y en la Patente de Japonesa de N° de Publicación JP2007/308471. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° de Publicación US2007/0066617 discute la preparación del Compuesto 11-1 en el Ejemplo 21 de la página 72. Además, también se discuten métodos de preparación de varias isoxazolininas en, por ejemplo, la Patente Internacional de N° de Publicación WO 2005/085216, la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/JP/2008/054096, la Solicitud de Patente Europea N° EP 1932836 y la Solicitud de Patente Japonesa N° JP 2008/133242.

55

60

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

65 Generalmente, las isoxazolininas de **Fórmula 11-1** se pueden usar para controlar los ectoparásitos en animales, y, a su vez, enfermedades directamente provocadas por dichos ectoparásitos y/o enfermedades provocadas por patógenos transportados por dichos ectoparásitos. Se contempla que se puede usar la composición para tratar

unagama de animales, especialmente animales de sangre caliente. Dichos animales de sangre caliente incluyen, por ejemplo, mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos. Otros mamíferos incluyen, por ejemplo, mamíferos salvajes o de granja (por ejemplo, cerdos, bóvidos, ovejas, cabras, etc.), mamíferos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, gerbillo de Mongolia, etc.), mamíferos de compañía (por ejemplo, perros, gatos, equinos, etc.), animales de peletería (por ejemplo, visones, zorros, chinchillas, conejos, etc.) y mamíferos salvajes y de zoo (por ejemplo, búfalo, ciervo, etc.). En algunas realizaciones, se usan las composiciones para tratar mamíferos caninos (por ejemplo, perros, tales como por ejemplo, perros de compañía de pura raza o bastardos, perros de exposición, perros de trabajo, perros para pastoreo, perros de caza, perros de guarda, perros policía, perros de carreras y/o perros de laboratorio). En otras realizaciones, las composiciones se usan para tratar felinos (por ejemplo, gatos domésticos). Se contempla que las composiciones también son apropiadas para tratar animales que no sean mamíferos, tales como pájaros (por ejemplo, pavos, pollos, gansos, patos, loros, etc.). También se contempla que dichas composiciones se pueden utilizar para tratar animales de sangre fría, tal como, por ejemplo, peces (por ejemplo, salmón, trucha, carpas, etc.).

Se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que las isoxazolininas de **Fórmula 11-1** son generalmente de valor particular para el control de ectoparásitos, es decir, artrópodos que son perjudiciales, o que se difunden o que actúan como vectores de enfermedades en animales de sangre caliente. Generalmente, las isoxazolininas son beneficiosas para controlar diferentes etapas de ciclo de vida de parásitos, incluyendo las etapas de huevo, ninfa, larva, juvenil y adulto. Los ectoparásitos (generalmente las plagas de insectos y acáridos) incluyen las siguientes.

A. Insectos que Pican. Estos incluyen, por ejemplo, larvas de dípteros migratorios, tales como, por ejemplo *Hypodermasp.* en ganado vacuno, *Gastrophilus* en caballos, y *Cuterebrasp.* en roedores; moscas que pican, tales como, por ejemplo mosca adulta que chupa sangre (por ejemplo, mosca de los cuernos (*Haematobiairritans*), mosca de los caballos (*Tabanus*spp.), mosca de los establos (*Stomoxyscalcitrans*), mosca negra (*Simulium*spp.), mosca de los ciervos (*Chrysops*spp.), mosca de los piojos (*Melophagusvinus*), mosca tsetse (*Glossinas*spp.); larvas de moscas parasitarias, tales como, por ejemplo, estro (*Oestrusovisy Cuterebras*spp.), mosca azul (*Phaenicias*spp.), gusano barrenador (*Cochliomyiahominivorax*), gusanillo del ganado (*Hypodermasp.*) y gusano del vellón; y mosquitos, tales como, por ejemplo, *Culex*spp., *Anophelessp.* y *Aedes spp.*

B. Ácaros; Estos incluyen

- i. *Mesostigmatasp.*, tal como mesostigmátidos, que incluyen ácaros de pollo (*Dermanyssusgallinae*).
- ii. *Astigmatasp.*, tal como ácaros de la roña y sarna, que incluyen *Sarcoptidaesp.* (por ejemplo, *Sarcoptes*spp.); y ácaros de sarna equina, que incluyen *Psoroptidaesp.* (por ejemplo, *Chorioptes* y *Psoroptes*).
- iii. *Prostigmatasp.*, tal como larvas rojas de trombicúlidos, que incluyen *Trombiculidaesp.* (por ejemplo, larva roja de trombicúlidos de Norte América, *Trombiculaalfredduges*).
- iv. Demodex

C. Garrapatas: incluyen por ejemplo, garrapatas de cuerpo blando, tal como, *Argasidaesp.* (por ejemplo, *Argassp.*, y *Ornithodoros*spp.); y garrapatas de cuerpo duro, tal como *Ixodidaesp.* (por ejemplo, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalussanguineus*, *Haemophysalis*spp., *Dermacentorreticulatus*, *Dermacentorvariabilis*, *Amblyommaamericanum* y *Boophilus*spp.).

D. Piojos: Estos incluyen, por ejemplo, piojos masticadores, tales como *Menoponsp.*, y *Bovicolasp.*, y piojos succionadores, tales como, *Haematopinus*spp., *Linognathus*spp., y *Solenopotessp.*

E. Pulgas: estas incluyen, por ejemplo, *Ctenocephalidessp.*, tales como pulgas de perro (*Ctenocephalidescanis*) y pulgas de gato (*Ctenocephalidesfelis*); *Xenopsyllas*spp., tal como pulgas de rata oriental (*Xenopsyllacheopsis*); *Pulex*spp., tales como pulgas humanas (*Pulexirritans*); pulgas de erizo (*Archaeopsyllaerinacei*) y pulgas de pájaro (*Ceratophyllusgallinae*).

F. Bichos: incluyen, por ejemplo, *Cimicidae*o chinches comunes (*Cimexlectularius*); y *Triatominaesp.*, tales como bichos triatómidos (también conocidos como vinchucas) (por ejemplo, *Rhodniusprolixus* y *Triatoma spp.*).

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

La frase "control de infestación por ectoparásitos" significa reducir o erradicar la presencia de parásitos en y/o sobre el animal, y/o para inhibir parcial o completamente el desarrollo de la infestación por parásitos en y/o sobre el animal. Esto se puede conseguir, por ejemplo, matando, repeliendo, expeliendo, incapacitando, disuadiendo, eliminando, aliviando o minimizando el parásito. El control de los ectoparásitos puede ser insecticida y/o acaricida. El efecto de la isoxazolinina puede ser, por ejemplo, ovicida, larvicida, ninfocida, adulta o una de sus combinaciones. Además, el efecto se puede manifestar por sí mismo directamente matando los parásitos bien de forma inmediata o después de

que haya transcurrido un tiempo (por ejemplo, cuando tiene lugar la muda o mediante la destrucción de los huevos). Alternativamente (o adicionalmente), el efecto se puede manifestar en sí mismo indirectamente, por ejemplo, por medio de la reducción del número de huevos depositados y/o la tasa de incubación.

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

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

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

35 La isoxazolina de **Fórmula 11-1** se administra en forma de dosificación individual para controlar de manera eficaz un parásito diana con una duración más prolongada. De acuerdo con la invención la dosis individual es eficaz para controlar un parásito diana durante al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses o al menos aproximadamente 6 meses. De acuerdo con la invención, la frecuencia de los tratamientos es bimestral, trimestral, semestral o incluso más dilatada (por ejemplo, cada año). La duración durante la cual la isoxazolina de **Fórmula 11-1** tiende a ser eficaz frente a varios ectoparásitos por medio de administración sistémica es sorprendente. Esto es particularmente cierto, debido a que dichas actividades duraderas pueden, en muchos casos, obtenerse por medio del uso de dosis reducidas que no sean tóxicas para los receptores animales sin requerir el uso de un medio de liberación controlado. Sin pretender quedar limitado a ninguna teoría particular, se plantea la hipótesis de que esta duración larga proviene de las isoxazolinas que tienen una toxicidad particularmente elevada cuando se ingieren por parte del parásito diana.

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

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

60 En algunas realizaciones de la presente invención, se administra una isoxazolina de **Fórmula 11-1** para tratar parásitos de un animal (o para preparar un medicamento para tratar parásitos de un animal). El término "parásitos" incluye enfermedades patológicas y enfermedades asociadas a o provocadas por uno o más ectoparásitos directamente, tales como, por ejemplo, anemia y dermatitis alérgica de las pulgas. También incluye enfermedades patológicas o enfermedades asociadas a o provocadas por uno o más patógenos transmitidos por vectores, tales como, por ejemplo, la enfermedad de Lyme, erliquiosis (particularmente erliquiosis canina) y rickettsiosis

exantemática a partir de garrapatas de vectores. La frase "tratamiento de parásitos" significa inhibir parcial o completamente el desarrollo de parásitos de un animal susceptible de parásitos, reducir o eliminar completamente los síntomas de parásitos de un animal que tiene parásitos, y/o curar parcial o completamente los parásitos de un animal que tiene parásitos. En general, el tratamiento de los parásitos se consigue por medio de la administración de una isoxazolina de **Fórmula 11-1** para controlar la infestación por ectoparásitos.

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

Los términos "administrar" y "administración" se refieren al suministro de una isoxazolina de **Fórmula 11-1**, sal de isoxazolina, solvato de la isoxazolina o sal, o profármaco de la isoxazolina. En algunas realizaciones de esta invención, la administración sistémica es deseable. "Administración sistémica" es una administración en un punto lejano del sitio donde al menos reside una parte de los parásitos diana. Con la administración sistémica, al menos una parte de la isoxazolina alcanza el parásito diana por medio del torrente sanguíneo del receptor animal, otros fluidos corporales (fluidos linfáticos) y/o tejidos (por ejemplo, piel o tejido graso). Normalmente, el parásito ingiere la isoxazolina junto con la sangre del receptor animal, otros fluidos corporales, y/o tejido. La administración sistémica se puede conseguir de varias formas.

La composición de isoxazolina se administra sistémicamente por vía tópica usando una formación transdérmica (es decir, una formulación que pasa a través de la piel). Alternativamente (o adicionalmente), la composición se puede administrar sistémicamente por vía tópica por medio de la mucosa. Las formulaciones típicas para administración transdérmica y mucosal incluyen, por ejemplo, unción dorsal continua, unción dorsal puntual, baños parasiticidas, mousses, champús, polvos, geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, bandas para extremidades, collares, marcas auriculares, obleas, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. Los métodos de unción dorsal continua y unción dorsal puntual, por ejemplo, comprender aplicar la composición de isoxazolina en un punto específico de la piel o pelo, tal como sobre el cuello o la columna vertebral del animal. Esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio de aplicación de un hisopo o gota de la formulación de unción dorsal continua o unción dorsal puntual a un área relativamente pequeña de la piel o pelo del animal receptor (es decir, generalmente no mayor de aproximadamente un 10 % de la piel o pelo del receptor animal). En algunas realizaciones, se difunde la isoxazolina desde el punto de aplicación hasta áreas amplias del pelo debido a la naturaleza difusora de los componentes de la formulación y a los movimientos del animal mientras, en paralelo, se produce la absorción a través de la piel y la distribución por medio de los tejidos y/o fluidos del receptor animal.

IV. Composiciones Farmacéuticas

Esta invención también va destinada a composiciones farmacéuticas (o medicamentos) que comprenden una isoxazolina de **Fórmula 11-1**, sal de isoxazolina, solvato de la isoxazolina o sal, o profármaco de la isoxazolina. Las composiciones también pueden comprender (y generalmente comprenderán) uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.

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

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

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

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

Desintegrantes contemplados incluyen, por ejemplo, almidón de maíz, ácido alginico, carboximetilcelulosa de sodio y croscaramelosa de sodio.

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

Disolventes contemplados incluyen, por ejemplo, agua, petróleo, aceites animales, aceites vegetales, aceite mineral y aceite sintético. También se pueden incluir glicoles o disolución salina fisiológica (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol, o polietilenglicol). Preferentemente, el disolvente tiene propiedades químicas suficientes

y cantidad para mantener la isoxazolina solubilizada a temperaturas en las cuales se almacena y se usa la composición.

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

Tensioactivos contemplados incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán; éteres de monoalquilo de polioxietileno; monoésteres de sacarosa; ésteres de lanolina y éteres; sales de sulfato de alquilo; y sales de sodio, potasio y amonio de ácidos grasos.

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

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

Las formas de dosificación sólidas pueden también comprender, por ejemplo, uno o más excipientes para controlar la liberación de la isoxazolina. Por ejemplo, se contempla que la isoxazolina se puede difundir en, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa.

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

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

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

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

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

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

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

La concentración de isoxazolina de **Fórmula 11-1** (o cualquier sal de la isoxazolina, solvato de la isoxazolina o sal, o profármaco de la isoxazolina) en la composición puede variar ampliamente dependiendo de, por ejemplo, el modo de administración. En general, la concentración es de aproximadamente 1 a aproximadamente un 70 % (en peso). En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la concentración es de 1 a aproximadamente un 50 % (en peso), o desde aproximadamente un 10 a aproximadamente un 50 % (en peso). En otras realizaciones, la concentración es desde aproximadamente 35 a aproximadamente 65% (en peso) desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 60 % (en peso), desde aproximadamente un 45 a aproximadamente un 55% (en peso) desde aproximadamente 50 % (en peso).

V. Ejemplos de las Terapias de Combinación Contempladas

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

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

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

La isoxazolina, de acuerdo con la invención, se puede administrar en combinación con (y, en algunos casos, en la misma composición con) uno o más parasiticidas endectocidas de lactonamacrocíclica. Estos parasiticidas tienden a ser útiles frente, por ejemplo, un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos.

Un parasiticida de lactonamacrocíclica particularmente contemplado es ivermectina. Ivermectina es un derivado semi-sintético de avermectina, y generalmente se produce en forma de una mezcla de al menos un 80 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos de un 20 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. Ivermectina se divulga en la patente de EE.UU. 4.199.569. Se ha usado ivermectina como agente antiparasitario para tratar varias enfermedades parasitarias desde mediados de los años 80.

Otros parasiticidas de lactonamacrocíclica incluyen, por ejemplo:

A. **Abamectina**. Este compuesto, por ejemplo, se identifica como avermectina B_{1a}/B_{1b} en la patente de EE.UU. 4.310.519. Abamectina contiene al menos un 80 % de avermectina B_{1a}, y no más de un 20 % de avermectina B_{1b}.

B. Doramectina. Este compuesto se conoce como 25-ciclohexil-avermectina B₁. Su estructura y preparación se comentan en, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.089.480.

C. Moxidectina. Este compuesto se comenta en, por ejemplo, la patente de EE.UU. 4.916.154.

D. Selamectina. Este compuesto también se conoce como 25-ciclohexil-25-de(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B₁ monosacárido.

E. Milbemicina. Este compuesto también se conoce como B41. Se aísla a partir del caldo de fermentación de una cepa productora de Milbemicina de *Streptomyces*. El microorganismo, las condiciones de fermentación, y los procedimientos de aislamiento se comentan, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 3.950.360 y 3.984.564.

F. Emamectina. Este compuesto también se conoce como 4"-desoxi-4"-epimetilaminoavermectina B1. Su preparación se comenta, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 5.288.710 y 5.399.717. Es una mezcla de dos homólogos, 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B1_a y 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B1_b. Las sales de emamectinase usan comunmente. Ejemplos no limitantes de dichas sales son los comentados en la patente de EE.UU. 5.288.710, que incluyen sales derivadas de ácido benzoico, ácido benzoico sustituido, ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, y ácido maleico. Una sal particularmente contemplada es benzoato de emamectina.

G. Eprinomectina. Este compuesto se conoce como 4"-epi-acetilamino-4"-desoxi avermectina B₁. Se desarrolló para su uso en todas las clases de ganado y grupos de edad. Fue la primera avermectina en mostrar generalmente un amplio espectro de actividad frente a endoparásitos y ectoparásitos, al tiempo que dejaba residuos mínimos en carne y leche. Generalmente, tiene la ventaja adicional de ser altamente potente cuando se administra por vía tópica.

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

En algunos métodos divulgados en la presente memoria, se puede administrar la isoxazolina con derivados de piridilmetilamina, tales como, por ejemplo, derivados de piridilmetilamina comentados en la Solicitud de Patente Europea EP 0539588 o en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2007/115643.

En algunos de los métodos descritos en la presente memoria se puede administrar la isoxazolina con ácidosnodulispóricos y sus derivados, tales como, por ejemplo, los compuestos comentados en la Patente de EE.UU. 5.399.582; 5.945.317; 5.962.499; 5.834.260; 6.221.894 o 5.595.991 o en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional 1996/29073.

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

Otros compuestos antiparasitarios contemplados como útiles en las terapias de combinación con la isoxazolina incluyen, por ejemplo, compuestos deimidazol[1,2-b]piridazina comentados en la Patente de EE.UU. de N° Publicación 2005-0182059; compuestos de 1-(4-mono y di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol comentados en la Patente de EE.UU. 7.361.689; los compuestos de éter de oxima de trifluorometanosulfonanilida comentados en la Patente de EE.UU. 7.312.248; compuestos de n-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida y n-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida comentados en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2006-0281695; y los compuestos de 2-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)acrilonitrilo comentados en la Publicación de Solicitud de EE.UU. 2006/0128779.

Agentes anti-inflamatorios incluyen, por ejemplo, corticoesteroides, que, a su vez, incluyen, por ejemplo, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, budenosido, ciclesonido, deflazacort, dexametasona, flucinolonaacetona, fluticasona, propionato, fuorato de fluticasona, loteprednol, etabonato,

mometasona y furoato de mometasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, rofleponido, y triamcinolonaacetato. Agentes anti-inflamatorios también incluyen, por ejemplo, uno o más fármacos anti-inflamatorios no esteroideos ("NSAIDs"). NSAIDs incluyen, por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónico (o "profenos"), ácidos N-ariltrañílicos, derivados de pirazolidina, oxicamas, inhibidores de COX-2, sulfonamidas y licofelona. Los ingredientes anti-inflamatorios también pueden incluir, por ejemplo, antihistaminas. Las antihistaminas incluyen, por ejemplo, agonistas del receptor-H₁, agonistas del receptor-H₂, agonistas del receptor-H₃, agonistas del receptor-H₄, estabilizadores de mastocitos y vitamina C.

En las terapias de combinación contempladas, se puede administrar la isoxazolina de **Fórmula 11-1** antes, simultáneamente y/o después de otro(s) principio(s) activo(s). Además, se puede administrar la isoxazolina en la misma composición que el otro principio(s) activo(s) y/o en composiciones separadas del otro principio(s) activo(s). Además, la isoxazolina y el otro principio(s) activo(s) se pueden administrar por medio de la misma ruta de administración y/o por medio de rutas de administración diferentes.

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

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

Ejemplos

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

Ejemplo 1: Eficacia del Compuesto 11-1 frente a pulgas (*Ctenocephalides felis*)

Se suministraron pulgas adultas (20-30) a membranas artificiales con sangre marcada con el Compuesto 11-1, o un control positivo (fipronilo) a una concentración de 100, 10 o 1 ppm. Se evaluó la eficacia frente a las pulgas tras 48 h de suministro continuada por medio de comparación del número de pulgas muertas y dañadas con el número de pulgas suministradas. La eficacia frente a pulgas fue de un 100 % para el Compuesto 11-1, y fipronilo a 100, 10 y 1 ppm.

Ejemplo 2: Estudios animales modelo para el Compuesto 11-1

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

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

A. Eficacia frente a pulgas de ratones

Se dividieron los ratones en grupos de tres, y se trataron por vía tópica con 100 ppm de peso corporal, por vía oral con 10 mg/kg de peso corporal o por vía subcutánea con 10 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1, fipronilo

(control positivo), y no se trataron (control negativo). Se sedó a los ratones y se infestaron con pulgas adultas (*C. felis*) 1, 3, 6 y 24 h después del tratamiento. Se recuperaron las pulgas de los ratones tras aproximadamente 30 minutos desde el suministro. Se llevó a cabo la evaluación de la inhibición de las pulgas (% de pulgas muertas y dañadas) 1 y 24 h después de cada infestación. La **Tabla 1** muestra los resultados.

5

Tabla 1

Resultados de la Evaluación del Experimento de Eficacia <i>in vivo</i> del Compuesto 11-1 frente a Pulgas de Ratones	Tiempo de Infestación Tras el Tratamiento			
	1 h	3 h	6 h	24 h
Inhibición de pulgas usando administración oral del Compuesto 11-1 1 h después de la infestación	43,3 %	44,3 %	17,7 %	37,7 %
Inhibición de pulgas usando administración subcutánea del Compuesto 11-1 1 h después de la infestación	7,7 %	31,0 %	21,0 %	100 %
Inhibición de pulgas usando administración tópica del Compuesto 11-1 1 h después de la infestación	0 %	0 %	0 %	2 %
Inhibición usando administración oral del Compuesto 11-1 24 h después de la infestación	67,7 %	48,7 %	26,7 %	82,0 %
Inhibición usando administración subcutánea del Compuesto 11-1 24 h después de la infestación	40,0 %	42,3 %	36,7 %	100 %
Inhibición usando administración tópica del Compuesto 11-1 24 h después de la infestación	97,7 %	99,0 %	81,0 %	93,3 %
Inhibición usando administración oral defibronilo 1 h después de la infestación	0-2 %	0-2 %	0-2 %	0-2 %
Inhibición usando administración subcutánea defibronilo 1 h después de la infestación	0-2 %	0-2 %	0-2 %	0-2 %
Inhibición usando administración tópica defibronilo 1 h después de la infestación	0-2 %	0-2 %	0-2 %	0-2 %
Inhibición usando administración oral defibronilo 24 h después de la infestación	3,3 %	12,3 %	6,7 %	7,7 %
Inhibición usando administración subcutánea defibronilo 24 h después de la infestación	1,0 %	15,7 %	97,7 %	94,3 %
Inhibición usando administración tópica defibronilo 24 h después de la infestación	100 %	94,3 %	100 %	76,7 %
Inhibición de control negativo 1 h después de la infestación	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
Inhibición del control negativo 24 h después de la infestación	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado

* Ejemplos comparativos

10 En general, con el Compuesto 11-1, únicamente se encontraron unas pocas pulgas dañadas con respecto a las pulgas muertas. Con fipronilo, sin embargo, se encontraron pulgas muertas y pulgas dañadas generalmente en la misma cantidad. No se observaron efectos secundarios con el Compuesto 11-1 o fipronilo durante el presente experimento.

B. Eficacia frente a ácaros sobre ratones

15 Todos los ratones usados en el estudio tuvieron una infestación presente por ácaros con *M. musculus* que consistió en todas las etapas del parásito con al menos una tasa de infestación media ("++"). Se dividieron los ratones en grupos de tres, y se trataron de forma tópica con 100 ppm de peso corporal, por vía oral con 100 mg/kg de peso corporal, o por vía subcutánea con 10 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1, fipronilo (control

positivo) y no se trataron (control negativo). Se repitió este tratamiento posteriormente 7 días después. Se evaluó la tasa de infestación por ratón ("+" = tasa de infestación baja, "++" = tasa de infestación media, "+++" = tasa de infestación elevada) repetidamente los días 1, 6, 9, 13 y 23. Se definió la eficacia como la inhibición de la tasa de infestación de ácaros sobre ratones tratados con respecto al grupo de control negativo. La Tabla 2 muestra los resultados.

5

Tabla 2

Resultados de la Evaluación del Experimento de Eficacia <i>in vivo</i> del Compuesto 11-1 frente a Ácaros en Ratones						
	Día 0	Día1	Día6	Día9	Día13	Día23
Infestación tras la administración oral del Compuesto 11-1*	++ a +++	+ a ++ (ácaros restantes ligeramente dañados)	++	2 ratones: no detectado	no detectado	no detectado
				1 ratón: + (ácaros restantes dañados)		
Infestación tras la administración subcutánea del Compuesto 11-1*	++ a +++	+ a ++ (ácaros restantes ligeramente dañados)	++	no detectado	no detectado	no detectado
Infestación tras la administración tópica del Compuesto 11-1	++ a +++	+ (ácaros restantes gravemente dañados)	2 ratones: no detectado	no detectado	no detectado	no detectado
			1 ratón: + (ácaros restantes dañados)			
Infestación tras la administración oral de fipronilo	++ a +++	+++	++ a +++	++ a +++	+	+
Infestación tras la administración subcutánea de fipronilo*	++ a +++	+++	2 ratones: + a ++	2 ratones: + a ++	+	+ a ++
			1 ratón: +++	1 ratón: +++		
Infestación tras la administración tópica de fipronilo	++ a +++	2 ratones: + a ++	+ a ++	2 ratones: no detectado	no detectado	no detectado
		1 ratón: +++ (todos los ácaros dañados)		1 ratón: + (ácaros restantes dañados)		
Infestación con el control negativo	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++ a +++

* Ejemplo Comparativo

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

10

C. Eficacia frente a garrapatas duras (*Ixodido*) en cobayas

Se dividieron las cobayas en grupos de tres. Se sometió cada grupo a uno de los siguientes tratamientos bien con el Compuesto 11-1, fipronilo (control positivo) o ninguno (control negativo):

15

Estudio 1:

1. 100 ppm de peso corporal de administración tópica por cada baño parasiticida animal
2. 10 mg/kg de peso corporal de administración oral*
3. 10 mg/kg de peso corporal de administración subcutánea*
4. Sin tratamiento (control negativo)

20

Estudio 2

1. 25 ppm de peso corporal de administración tópica por cada baño parasiticida animal
2. 2,5 mg/kg de peso corporal de administración oral*
3. 2,5 mg/kg de peso corporal de administración subcutánea*
4. Sin tratamiento (control negativo)

25

* Ejemplo comparativo

Un día antes del tratamiento, se infestaron todas las cobayas con 100 garrapatas duras ("ninfas") juveniles vitales (garrapatas de perro marrones, *R. sanguineus*). Se contaron las ninfas hinchadas desprendidas (eN) del Día 4 al Día 8 para calcular la eficacia de los tratamientos de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Eficacia de las ninfas obstruidas (\%)} = \frac{(\Sigma eN \text{ del grupo de control} - \Sigma eN \text{ del grupo de tratamiento})}{\Sigma eN \text{ del grupo de control}} \times 100$$

Además, se evaluaron las garrapatas recogidas para la muda a la siguiente etapa.

En el primer estudio, se recogieron 32 ninfas hinchadas de *R. sanguineus* de los animales del grupo de control negativo no tratado. Y en el segundo estudio, se recogieron 75 ninfas hinchadas de *R. sanguineus* de los animales del grupo de control no tratado. Se observó la muda a la siguiente etapa para los grupos de control negativos en ambos estudios. Por el contrario, no se recogieron ninfas de ninguno de los grupos tratados con el Compuesto 11-1 o fipronilo en ningún estudio. De este modo, la inhibición de las ninfas tanto para el Compuesto de 11-1 como para fipronilo fue de un 100 %. No se observaron efectos secundarios con el Compuesto 11-1 o con fipronilo durante ningún estudio.

Ejemplo 3: Eficacia del Compuesto 11-1 frente a pulgas de gato (*C. felis*) y garrapatas de perro marrones (*R. sanguineus*) en perros

En el Día cero, se trató un grupo de 4 beagles por vía oral con cápsulas de gelatina que contenían 20 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1. Se trató por vía tópica otro grupo de 4 beagles por medio de lavado con 2 l de una disolución que contenía 200 ppm de peso corporal del Compuesto 11-1 disuelto en DMF-premezcla/agua corriente (1:100, basado en volumen). Finalmente, un grupo de 3 beagles se dejó sin tratar como control negativo. Dos días antes del tratamiento en el Día cero, se infestaron todos los beagles con aproximadamente 80 pulgas adultas no alimentadas (*C. felis*) y aproximadamente 60 garrapatas adultas no alimentadas (*R. sanguineus*). Se evaluó el peligro parasitario de cada beagle en el Día 2 (aproximadamente 48 h después del tratamiento) retirando y contando las pulgas y las garrapatas. Se clasificaron las pulgas y las garrapatas de acuerdo con la vitalidad (pulgas: muertas o vivas; garrapatas: muertas o vivas, y hinchadas o no hinchadas). Se calculó la eficacia a partir del número medio de pulgas vitales y garrapatas en el grupo tratado (Mt) con respecto al número medio de pulgas vitales y garrapatas en el grupo de control negativo (Mc) usando la siguiente fórmula:

$$\text{Eficacia de pulga/garrapata (\%)} = \frac{(Mc - Mt)}{Mc} \times 100$$

El Compuesto 11-1 exhibió una eficacia de pulga y garrapata de 100 % después del tratamiento por vía oral y tópica. No se observaron efectos secundarios durante este estudio.

Ejemplo 4: Estudio de eficacia adicional del Compuesto 11-1 frente a pulgas de gato (*C. felis*) y garrapatas de perro marrones (*R. sanguineus*) en perros.

Se asignaron aleatoriamente beagles a 5 grupos de tratamiento de 4 animales cada uno, y un grupo de control no tratado de 3 animales. Se trataron los perros de los grupos tratados en el Día Zero como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Grupos de Tratamiento para el Estudio de Eficacia del Compuesto 11-1 frente a Pulgas de Gato (<i>C. felis</i>) y Garrapatas de Perro Marrones (<i>R. sanguineus</i>) en Beagles	
Grupo	Tratamiento
A	1 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de comprimido para administración oral*. La composición fue de un 13,33 % del Compuesto 11-1; un 3,29 % de monohidrato (Granulac 200); un 0,01 % de lauril sulfato de sodio; un 0,90 % de Povidone 25; un 0,15 % de agua; un 40,98 % de lactosa monohidratada (Flowlac 100); un 33,33 % de almidón de maíz; un 3,00 % de sílice, anhídrica coloidal; un 4,00 % de glicolato de almidón de sodio; y un 1,00 % de estearato de magnesio.
B	1 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de disolución inyectable para administración subcutánea*. Un ml de la composición contenía 20 mg del Compuesto 11-1; 0,4 ml de sulfóxido de dimetilo, 0,24 ml de propilenglicol; y lactato de etilo suficiente para llegar a un volumen total de 1 ml.
C	1 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de disolución tópica para administración de unción dorsal puntual (la disolución incluyó un mejorador de absorción). Un ml de la composición contenía 20 mg del Compuesto 11-1; 0,35 ml de sulfóxido de dimetilo y éter monometílico de dipropilenglicol suficiente para llegar a un volumen total de 1 ml.

D	1 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de disolución tópica para administración de unción dorsal puntual (la disolución incluyó un mejorador de absorción y un agente de difusión). Un ml de la composición contenía 20 mg del Compuesto 11-1; 0,35 ml de sulfóxido de dimetilo; 0,1 ml de miritato de isopropilo; y éter monometílico de dipropilenglicol suficiente para llegar a un volumen total de 1 ml.
E	1 mg/kg de peso corporal del Compuesto 11-1 en forma de disolución tópica para administración de unción dorsal puntual. Un ml de la composición contenía 20 mg del Compuesto 11-1; y lactato de etilo suficiente para llegar a un volumen total de 1 ml.
F	Ninguno (control negativo)

* Ejemplo Comparativo

Se infestaron los perros con aproximadamente 80 pulgas (*C. felis*) y 60 garrapatas (*R. sanguineus*) los Días -2, 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49. Se contaron las pulgas y las garrapatas el Día 2 (aproximadamente 48 h después del tratamiento) así como los Días 9, 16, 23, 30, 37, 44 y 51 (aproximadamente 48 h después de cada re-infestación de pos-tratamiento) para evaluar la actividad insecticida y acaricida de los grupos tratados. En el Grupo B, se llevó a cabo la infestación adicional con pulgas y garrapatas el Día 56, con una cuenta respectiva de pulgas y garrapatas el Día 58. Además de las cuentas de pulgas y garrapatas, se recogieron muestras de sangre antes de los tratamientos, así como aproximadamente 2 h, 4 h, 8 h, 24 h y 72 h después del tratamiento en el Día cero, y posteriormente una vez cada uno de los Días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56. Se analizó la concentración del Compuesto 11-1 en plasma sanguíneo por medio de HPLC/MS/MS. El LOQ de este método fue de 5 ng/ml. La Tabla 8 muestra las eficacias observadas de garrapatas.

Tabla 4

Eficacias de Varios Tratamientos con el Compuesto 11-1 Frente a Garrapatas de Perro Marrones (<i>R. sanguineus</i>) en Beagles									
Grupo	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44	Día 51	Día 58
A	99,4	99,3	98,3	98,2	98,9	94,6	82,0	82,0	
B	100	99,3	100	98,8	99,5	98,8	95,1	88,8	74,0
C	81,9	98,7	94,8	98,2	96,2	87,0	76,5	55,3	
D	83,1	96,1	98,3	98,2	96,2	94,1	73,8	63,4	
E	70,6	90,2	95,9	91,5	97,8	89,2	79,8	59,6	
F	0	0	0	0	0	0	0	0	

La Tabla 5 muestra las eficacias observadas para pulgas.

Tabla 5

Eficacias de Varios Tratamientos con el Compuesto 11-1 Frente a Pulgas de gato (<i>C. felis</i>) en Beagles									
Grupo	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44	Día 51	Día 58
A	100	100	100	100	100	99,6	100	100	
B	100	100	100	100	99,6	100	100	100	99,7
C	100	100	100	100	100	100	100	100	
D	100	100	100	100	100	100	100	100	
E	100	100	100	100	100	100	100	100	
F	0		0	0	0	0	0	0	

La Figura 1 muestra la concentración media observada en plasma del Compuesto 11-1 durante el estudio. En la Figura 1, los datos de "PO" se refieren al Grupo A, los datos de "SC" se refieren al Grupo B, los datos de "W/ENH SUPERIOR" se refieren al Grupo C; los datos de "W/ENH SUPERIOR & DIFUSIÓN" se refieren al Grupo D y los datos de "TOP W/LACTATO DE ETILO" se refieren al Grupo E. Los datos para el Grupo F (grupo de control) no se incluyeron en la Figura 1, debido a que no se administró nada de Compuesto 11-1 a ese grupo.

25 Ejemplo 5: Aislamiento de los enantiómeros R y S del Compuesto 11-1

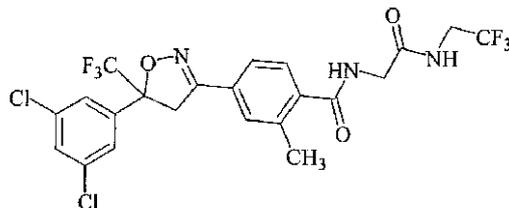
Se disolvió el Compuesto 11-1 (260 mg) en una mezcla 1:1 de n-hexano/etanol (13 ml) a 40 °C. Se separó un 80 % de esta disolución en alícuotas de 400 µl en un sistema de cromatografía líquida semi-preparativa equipado con una columna DiacelChiralpak® AD-H con una longitud de columna de 250 mm, un diámetro de 10 mm y un tamaño de partícula de 5 µm. La fase móvil consistió en una mezcla de 8:2 de n-hexano/etanol. Se usó un caudal de 4 ml/min. Se recogieron las fracciones quirales de ambos enantiómeros y se evaporaron a vacío. Se controló la pureza de las fracciones combinadas por medio de cromatografía analítica quiral usando una columna DiacelChiralpak® AD-H (250x4,6 mm, 5 µ) y detección UV a 254 nm. Para ambos enantiómeros se determinó una pureza mayor de un 99 %. La técnica permitió la obtención de 88 mg del Compuesto 17-1 (el enantiómero-S) que tenía una rotación óptica de

$[\alpha]_D^{23} +63,97^\circ$ (etanol, $c = 2,87$ mg/ml); y 80 mg del Compuesto 11-1R (el enantiómero-R) que tenía una rotación óptica de $[\alpha]_D^{23} -61,07^\circ$ (etanol, $c = 3,93$ mg/ml).

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

REIVINDICACIONES

1. Un isoxazolina de Fórmula (11-1)



(11-1)

5 para su uso en el tratamiento de infestaciones ectoparasitarias en animales, donde se administra una dosis de la isoxazolina o una de sal de isoxazolina, o un solvato de la isoxazolina o sal, por vía tópica bimestralmente, trimestralmente, semestralmente o con una frecuencia más larga al animal.

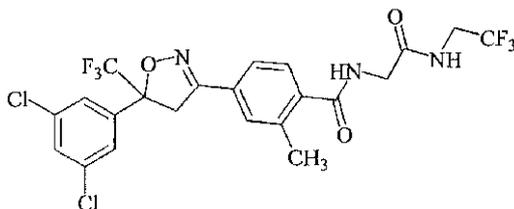
10 2. La isoxazolina de acuerdo con la reivindicación 1, donde se administra una dosis por vía tópica trimestralmente al animal.

3. La isoxazolina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la infestación ectoparasitaria comprende una infestación por pulgas.

15 4. La isoxazolina de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, donde la infestación ectoparasitaria comprende una infestación por garrapatas.

5. La isoxazolina de acuerdo con con la reivindicación 1 a 4, donde el animal es un gato o un perro.

20 6. Una isoxazolina de Fórmula (11-1)

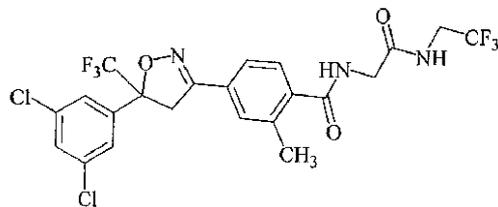


(11-1)

25 o una sal de la isoxazolina, o un solvato de la isoxazolina o sal para su uso en el tratamiento de parásitos en un animal, donde se administra una dosis de la isoxazolina o una sal de la isoxazolina o un solvato de la isoxazolina o sal, por vía tópica, bimestralmente, trimestralmente, semestralmente o con una frecuencia más larga al animal.

7. La isoxazolina de acuerdo con la reivindicación 6, donde los parásitos comprenden anemia, dermatitis alérgica de las pulgas, enfermedad de Lyme, erliquiosis o rickettsiosis exantemática.

30 8. Una composición parasiticida para su uso con un animal que comprende una isoxazolina o una sal de la isoxazolina, o un solvato de la isoxazolina o sal en una cantidad que es eficaz para controlar un parásito diana cuando se administra por vía tópica al animal, y un excipiente; la isoxazolina corresponde en estructura a la Fórmula (11-1).



(11-1),

35 donde la composición se administra bimestralmente, trimestralmente, semestralmente o con una frecuencia más larga.

FIGURA 1

Concentración media en plasma del Compuesto 11-1 Durante el Estudio del Ejemplo 4
Evaluación de la Eficacia del Compuesto 11-1 Frente a Pulgas de Gato (*C. felis*) y Garrapatas de Perro Marrones (*R. sanguineus*) en Perros

