

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 051**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2013 PCT/EP2013/056987**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2013 E 13715654 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2833866**

54 Título: **Productos farmacéuticos masticables blandos**

30 Prioridad:

04.04.2012 EP 12163198

14.03.2013 US 201361782434 P

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

02.04.2019

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer, NL

72 Inventor/es:

ALTEHELD, SUSI;

FUCHS, STEFAN;

HANG, CARINA y

LUTZ, JÜRGEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 707 051 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

Productos farmacéuticos masticables blandos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de las dosis unitarias farmacéuticas que se pueden administrar por vía oral, tales como pastillas masticables, especialmente para la administración a animales no humanos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los productos farmacéuticos masticables para la administración de fármacos son bien conocidos. La formulación de un fármaco como forma farmacéutica masticable puede aumentar la aceptación por el paciente (animal) de la medicación, que muestra tendencia a rechazar tragar los comprimidos o las cápsulas duras.

15 La textura es importante para la aceptación de dichos productos orales por los pacientes (animales). Una de las formas más habitualmente utilizadas de productos farmacéuticos masticables es un comprimido masticable formado por compresión, cuyos ingredientes, sin embargo, pueden hacer que el comprimido sea arenoso, o no atractivo por otros motivos, especialmente para los animales no humanos. Por tanto, una forma farmacéutica alternativa preferida para los animales no humanos es una "pastilla masticable", generalmente una masa parecida a la carne que también se encuentra ampliamente en premios consumibles para mascotas.

25 Las pastillas masticables se han descrito en la técnica anterior. La Patente de los Estados Unidos n.º 6.387.381 divulga un material extruido formado de una matriz que tiene almidón, azúcar, grasa, alcohol polihidratado y agua.

El documento WO 2004/014143 se refiere a composiciones y procesos para la administración de un aditivo a un organismo en una forma adecuada para su consumo, y en particular, en la forma de una pastilla masticable.

30 Los documentos US 2009/0280159 y US 2011/0223234, se refieren a vehículos de medicación comestibles, masticables, blandos y sabrosos. Los procesos descritos en el presente documento se refieren al problema de que el calor generado durante el proceso de extrusión produce un deterioro en la estabilidad del principio activo durante la mezcla.

35 Se han descrito máquinas para la producción de grandes volúmenes de pastas alimenticias moldeadas de utilidad en la fabricación de pastillas masticables para su administración a animales no humanos. Dichas máquinas son máquinas moldeadoras desarrolladas para usar en la producción de productos alimentarios moldeados, por ejemplo, la máquina moldeadora Formax F6™ fabricada por Formax Corporation o las máquinas moldeadoras divulgadas en las patentes de EE.UU. con números 3.486.186; 3.887.964; 3.952.478; 4.054.967; 4.097.961; 4.182.003; 4.334.339; 4.338.702; 4.343.068; 4.356.595; 4.372.008; 4.535.505; 4.597.135; 4.608.731; 4.622.717; 4.697.308; 4.768.941; 4.780.931; 4.818.446; 4.821.376; 4.872.241; 4.975.039; 4.996.743; 5.021.025; 5.022.888; 5.655.436; y 5.980.228.

45 Dichas máquinas se han utilizado originalmente para conformar pastas de hamburguesas desde un suministro de ternera picada, forzando el paso de la ternera picada bajo presión a una placa de múltiples cavidades de moldeo que rápidamente se envía a un deslizador lineal entre una posición de llenado y una posición de extracción, donde extractores verticales de movimiento alternativo extraen las pastas de las cavidades del molde.

50 Para su uso en la fabricación de pastillas masticables, se prepara una masa amasable con los ingredientes que proporcionan la textura análoga a la carne de la pastilla masticable resultante después de la conformación y el secado. Para la fabricación de un medicamento veterinario a escala industrial, es necesario producir las pastillas masticables mediante una máquina conformadora que pueda producir un volumen elevado.

55 Sin embargo, se ha observado que algunos componentes de pastilla masticable de la masa, que se alimentan al equipo de conformación, producen el bloqueo de las piezas móviles, especialmente las placas de moldeo en la máquina conformadora. Por consiguiente, el campo de la técnica está buscando composiciones de pastillas masticables que se puedan procesar con facilidad en un equipo de conformación a escala industrial.

60 Las sales del ácido pamoico se conocen como pamoatos o embonatos, y se utilizan habitualmente como contraíón de algunos principios activos básicos para obtener formulaciones farmacéuticas de acción prolongada. Los ejemplos de sales de pamoato de los principios activos en medicina veterinaria son los compuestos antihelmínticos pamoato de pirantel y pamoato de oxantel, así como el antihelmíntico pamoato de hidroxicina. El documento US 2008/293645 divulga el uso de un producto veterinario masticable blando que comprende, como ingredientes, pamoato de pirantel, praziquantel y febantel para el control de gusanos parasíticos. Numerosos principios activos usados en salud humana son sales de pamoato, por ejemplo, como se divulga en los documentos WO 94/25460, WO 05/016261, WO 04/017970 o WO 05/075454.

65 El uso de ácido pamoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como excipiente en formulaciones

masticables blandas no se ha descrito.

Se ha descubierto ahora que las pastillas masticables que comprenden pamoato de sodio se pueden procesar fácilmente en una máquina conformadora, y que el pamoato de sodio facilita la fabricación de dichas pastillas masticables a escala industrial usando una máquina conformadora.

Sumario de la invención

La invención proporciona un nuevo producto farmacéutico masticable blando para su administración a animales no humanos, y a un proceso para su fabricación.

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refieren a los productos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico veterinario masticable blando (una "pastilla masticable") que comprende, como ingredientes,

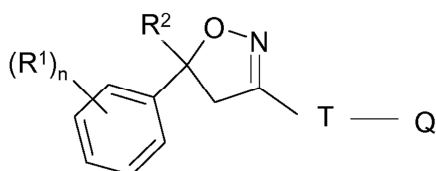
- pamoato de sodio,
- uno o más ingredientes farmacéuticamente activos,
- un componente líquido,
- un agente de conformación, y
- opcionalmente, uno o más excipientes.

En una realización, la cantidad de pamoato de sodio está comprendida entre 1,5 y 30 % p/p, preferentemente entre 2 y 5 % p/p.

En una realización, el producto que se describe anteriormente comprender adicionalmente uno o más de los siguientes excipientes:

- una carga,
- un componente estabilizante,
- un componente aromatizante, y/o
- un componente de azúcar.

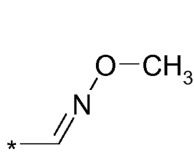
En una realización, el ingrediente farmacéuticamente activo es un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I)



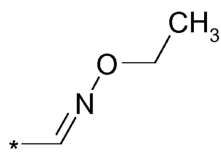
Fórmula (I)

en la que

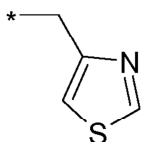
- R^1 = halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN,
- n = número entero de 0 a 3, preferentemente 1, 2 o 3,
- R^2 = haloalquilo C_1 - C_3 , preferentemente CF_3 o CF_2Cl ,
- T = anillo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y,
- Y = metilo, halometilo, halógeno, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$, o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena, especialmente una cadena de tres o cuatro miembros;
- Q = $X-NR^3R^4$ o un anillo de N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales;
- X = CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO, CS,
- R^3 = 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, haloetilaminocarbonilciclopropilo,



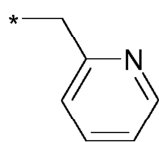
R³-1



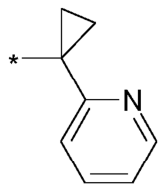
R³-2



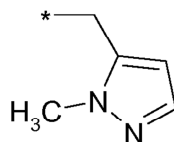
R³-3



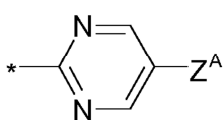
R³-4



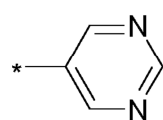
R³-5



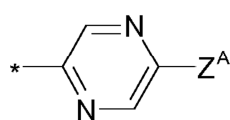
R³-6



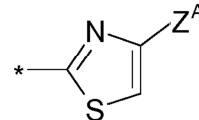
R³-7



R³-8

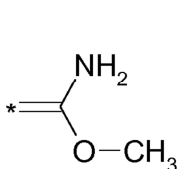


R³-9

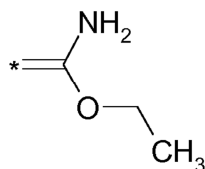


R³-10

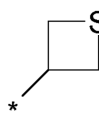
5



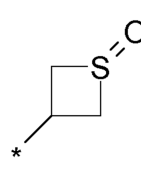
R³-11



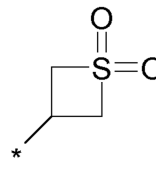
R³-12



R³-13



R³-14



R³-15

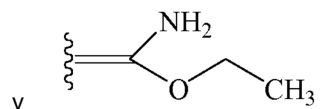
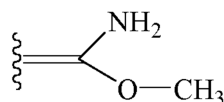
en la que Z^A = hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo (CF₃);

10

R⁴ = hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo, o haloetilaminocarboniletilo;

15

o R³ y R⁴ forman juntos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:



20 o una sal o solvato del mismo.

En una realización específica, el ingrediente farmacéuticamente activo es 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5- trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida.

25 En una realización específica, el ingrediente farmacéuticamente activo 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.

En una realización específica, el ingrediente farmacéuticamente activo es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5- (trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)benzamida.

5 En una realización específica, el ingrediente farmacéuticamente activo es 5-[5-(3,5-Diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-3-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-tiofenocarboxamida.

En una realización, está presente más de un ingrediente farmacéuticamente activo.

10 En una realización preferida, la combinación de ingredientes farmacéuticamente activos comprende uno o más antiparasíticos.

Otro aspecto de la invención actual es un proceso para la fabricación de un producto que se describe anteriormente en una máquina conformadora que comprende las etapas de

- 15 a) mezclar los ingredientes para formar un masa,
b) llenar un molde con la masa, y
c) extraer la masa del molde,

20 en el que durante la etapa de mezclado a) el pamoato de sodio se mezcla con el resto de ingredientes.

En otra aspecto, la invención se dirige al uso del producto farmacéutico veterinario masticable blando como se ha descrito anteriormente para controlar una infestación por un insecto parasítico, acáridos o nemátodos en un animal.

25 Otro aspecto de la invención actual es una composición farmacéutica veterinaria masticable blanda que comprende un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) para su uso en un método para controlar una infestación por un insecto parasítico, acáridos o nemátodos en un animal.

Descripción detallada de la invención

30 Los inventores identificaron que la adición de pamoato de sodio a una masa masticable blanda mejora la capacidad de procesamiento de dicha pastilla masticable en el equipo de conformación aumentando la lubricación sobre la superficie de la pastilla masticable cuando el molde se llena con la masa o cuando la masa se extrae del molde, o ambos.

35 Se pretende que "pastilla masticable" o "producto farmacéutico veterinario masticable blando" signifique un producto que sea sólido a temperatura ambiente y que sea blando para masticar y que sea funcionalmente masticable debido a que el producto tiene cierta textura plástica durante el proceso de masticación en la boca. Dichas pastillas masticables tienen una blandura que es similar a una pasta de carne molida cocida.

40 En una realización se utiliza pamoato de sodio, especialmente ácido pamoico disódico. Las sales de ácido pamoico están comercialmente disponibles con facilidad, por ejemplo, el ácido pamoico disódico de APAC Pharmaceutical LLC, Columbia, EE.UU. Diferentes formas hidratadas de las sales de ácido pamoico son adecuadas para su uso en la presente invención. En una realización se utiliza una sal monohidratada. En una realización alternativa, se utiliza una forma anhidra. Como alternativa, se pueden usar en la presente invención ésteres nativos de ácido pamoico.

45 Además del pamoato de sodio, la pastilla masticable puede comprender una sal de pamoato de un ingrediente farmacéuticamente activo.

50 La presencia de pamoato de sodio ha demostrado aumentar la lubricación de la pastilla masticable para que la pastilla masticable se pueda procesar ahora en una máquina conformadora. La cantidad de pamoato de sodio necesario para proporcionar la lubricación necesaria depende de la composición específica de los diferentes ingredientes, y el algo que puede determinar el experto en la materia en cada caso. En general, un porcentaje en peso de al menos el 1 % ya muestra los parámetros de procesamiento favorable de la pastilla masticable.

55 En un aspecto, la presente invención se refiere a un producto de acuerdo con la invención, en donde la cantidad de pamoato de sodio está comprendida entre 1 y el 50 % p/p. En otro aspecto, la cantidad de pamoato de sodio está comprendida entre 1,5 y 30 % p/p. En otro aspecto más, la cantidad de pamoato de sodio no supera el 10 % p/p. En un aspecto adicional, la cantidad de pamoato de sodio está comprendida entre 2,0 y 5,0 % p/p.

60 Otro aspecto de la presente invención es el uso de pamoato de sodio e la fabricación de una pastilla masticable. La adición de ácido pamoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una masa de pastilla masticable, mejora la capacidad de procesamiento de dicha pastilla masticable en el equipo de conformación al aumentar la lubricación sobre la superficie del producto de pastilla masticable cuando el molde se llena con la masa o cuando la masa se extrae del molde, o ambos. Lubricación significa y se refiere a la medida de la reducción en la fricción que incluye la reducción de la adherencia de la mezcla de pastilla masticable a la placa del molde o conos de extracción.

65

La pastilla masticable de acuerdo con la invención comprende un principio farmacéutico activo.

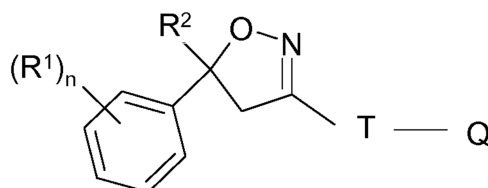
Tal como se usa en el presente documento, un ingrediente farmacéuticamente activo (o principio activo o ingrediente farmacéuticamente activo, o ingrediente activo farmacéuticamente aceptable) es una sustancia usada en un producto farmacéutico, previsto para suministrar actividad farmacológica para tener de otra forma un efecto directo sobre el diagnóstico, la cura, la mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad, o para tener un efecto directo para restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas en seres humanos o animales.

Cualquier principio farmacéuticamente activo que se puede administrar por vía oral u otro compuesto biológicamente activo se puede proporcionar en las pastillas masticables de la invención. Los expertos en el campo de la técnica farmacéutica veterinaria estarán muy familiarizados con la identidad de dichos principios activos, que pueden incluir, aunque sin limitación, antibióticos, analgésicos, antivíricos, antifúngicos, antiparasíticos tales como endoparasitocidas y ectoparasitocidas, hormonas y/o derivados de los mismos, antiinflamatorios (incluidos los antiinflamatorios no esteroideos), esteroides, modificadores del comportamiento, vacunas, antiácidos, laxantes, anticonvulsivos, sedantes, tranquilizantes, antitusivos, antihistamínicos, descongestivos, expectorantes, estimulantes y supresores del apetito, fármacos cardiovasculares, minerales y vitaminas.

Los principios activos son preferentemente antiparasíticos, más preferentemente seleccionados del grupo que consiste en compuestos de isoxazolina, avermectinas (por ejemplo, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, y eprinomectina); milbemmicinas (moxidectina y milbemicina oxima); probenzimidazoles (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); derivados de benzoimidazol, tal como derivados de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol), derivados de carbamato bencimidazol (por ejemplo, fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol, y triclabendazol); imidazotioles (por ejemplo, levamisol y tetramisol); tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanide, y niclosamida); compuestos nitrofenólicos (por ejemplo, nitroxinilo y nitroscanato); bencenodisulfonamidas (por ejemplo, clorsulon); pirazinoisoquinolinas (por ejemplo, praziquantel y epsiprantel); compuestos heterocíclicos (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, y fenotiazina); diclorofeno, derivados de arsénico (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptidos (por ejemplo, emodépsido); paraherquamidas (por ejemplo derquantel); y compuestos de aminoacetónitrilo (por ejemplo monepantel, AAD 1566); compuestos de amidina (por ejemplo, amidantel y tribendimidina), incluidas todas las formas farmacéuticamente aceptables, tales como sales, solvatos o N-óxidos.

En una realización, el ingrediente farmacéuticamente activo es un compuesto de isoxazolina. Se conocen en la técnica compuestos de isoxazolina y se describen estos compuestos y su uso como antiparasíticos, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos WO 2007/0066617, y en las solicitudes de patente internacional WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 y WO 2010/0779077. Se sabe que esta clase de compuestos poseen excelente actividad frente a los ectoparásitos, es decir, insectos parásitos y acáridos, tales como garrapatas y pulgas y endoparásitos tales como nematodos.

En una realización, la forma farmacéutica oral sólida de acuerdo con la invención comprende un compuesto de isoxazolina de la Fórmula (I)



Fórmula (I), en la que

R¹ = halógeno, CF₃, OCF₃, CN,

n = número entero de 0 a 3, preferentemente 1, 2 o 3,

R² = haloalquilo C₁-C₃, preferentemente CF₃ o CF₂Cl,

T = anillo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y,

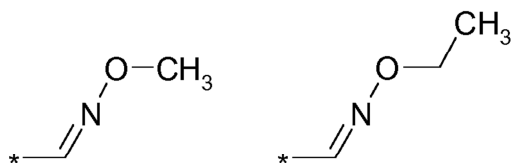
Y = metilo, halometilo, halógeno, CN, NO₂, NH₂-C=S, o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena, CH-CH=CH-CH, N-CH=CH-CH, CH-N=CH-CH, CH-CH=N-CH, o CH-CH=CH-N, HC=HC-CH, CH-CH=CH, CH=CH-N, N-CH=CH;

Q = X-NR³R⁴ o un anillo de N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Z^A, Z^B, Z^D;

X = CH₂, CH(CH₃), CH(CN), CO, CS,

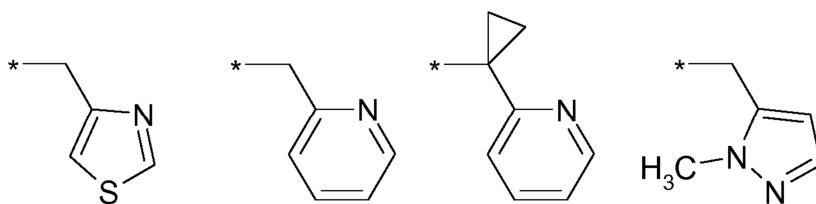
R³ = hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo,

ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilciclopropilo,



R³-1

R³-2



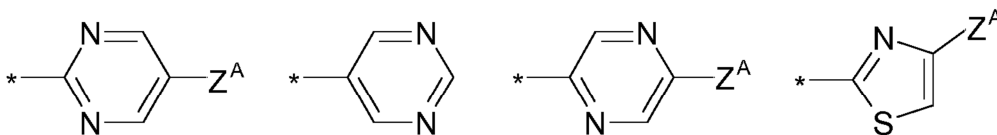
R³-3

R³-4

R³-5

R³-6

5

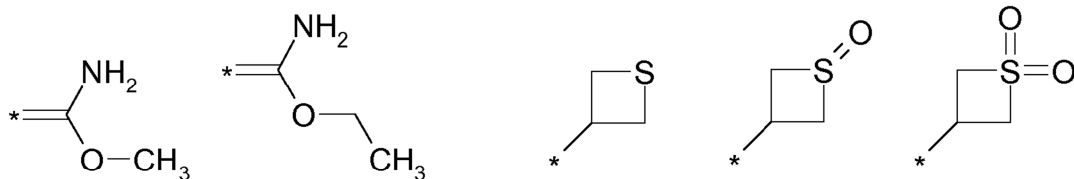


R³-7

R³-8

R³-9

R³-10



R³-11

R³-12

R³-13

R³-14

R³-15

10

R⁴ = hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo, o haloetilaminocarboniletilo; o

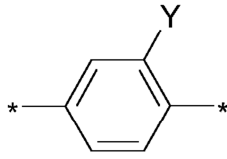
15

R³ y R⁴ forman juntos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

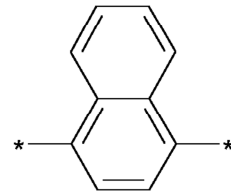


20 en la que Z^A = hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo (CF₃).

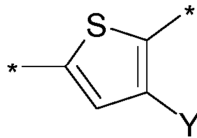
En una realización preferida de la Fórmula (I), T se selecciona entre



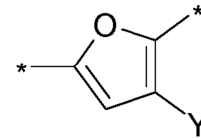
T-1



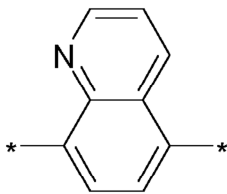
T-2



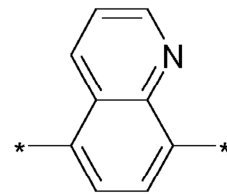
T-3



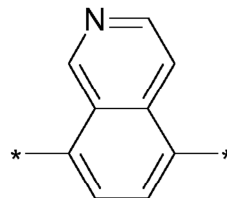
T-4



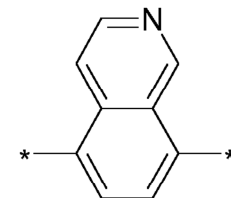
T-5



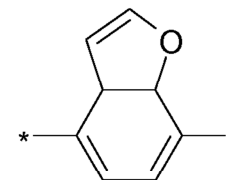
T-6



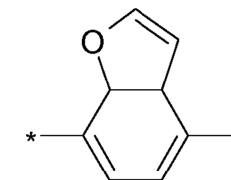
T-7



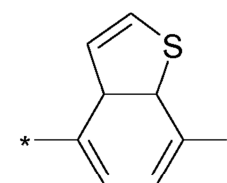
T-8



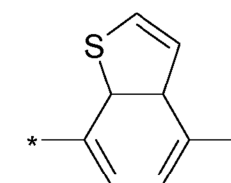
T-9



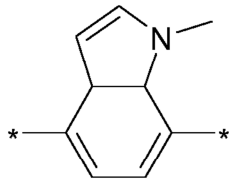
T-10



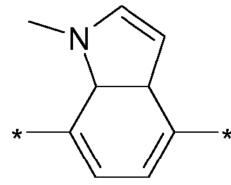
T-11



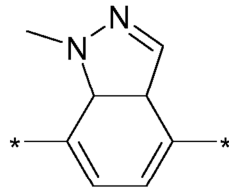
T-12



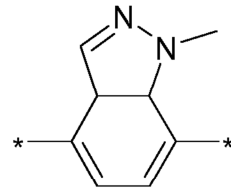
T-13



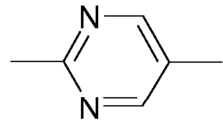
T-14



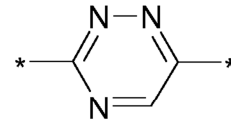
T-15



T-16

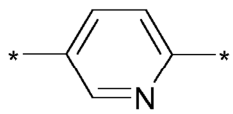


T-17

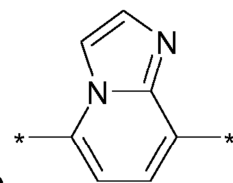


T-18

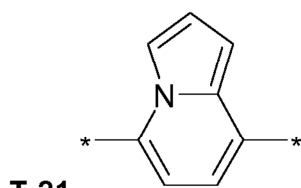
5



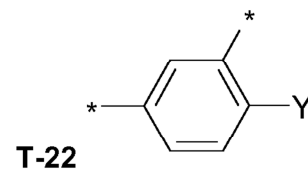
T-19



T-20



T-21

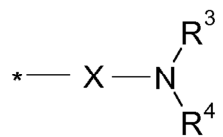


T-22

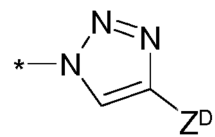
10

en la que, en T-1, T-3 y T-4, el radical Y es hidrógeno, halógeno, metilo, halometilo, etilo, haloetilo.

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

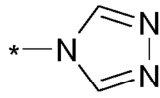


Q-1

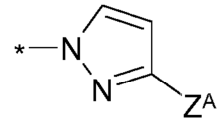


Q-2

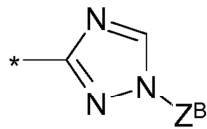
15



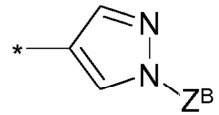
Q-3



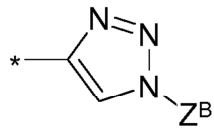
Q-4



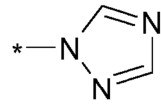
Q-5



Q-6

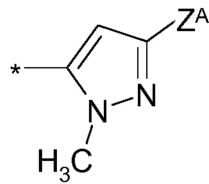


Q-7



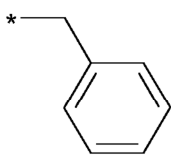
Q-8

5

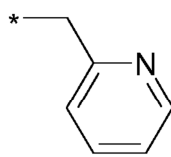


Q-9

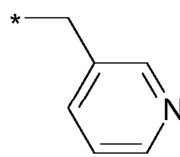
10 en la que R^3 , R^4 , X y Z^A son como se han definido anteriormente
 $Z^B =$



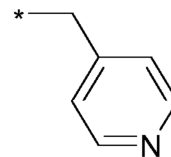
Z^B-1



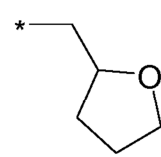
Z^B-2



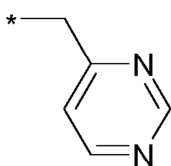
Z^B-3



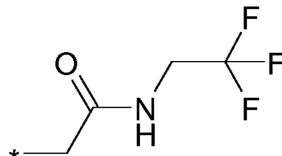
Z^B-4



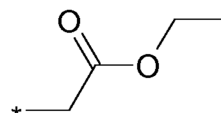
Z^B-5



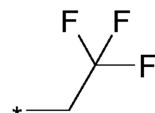
Z^B-6



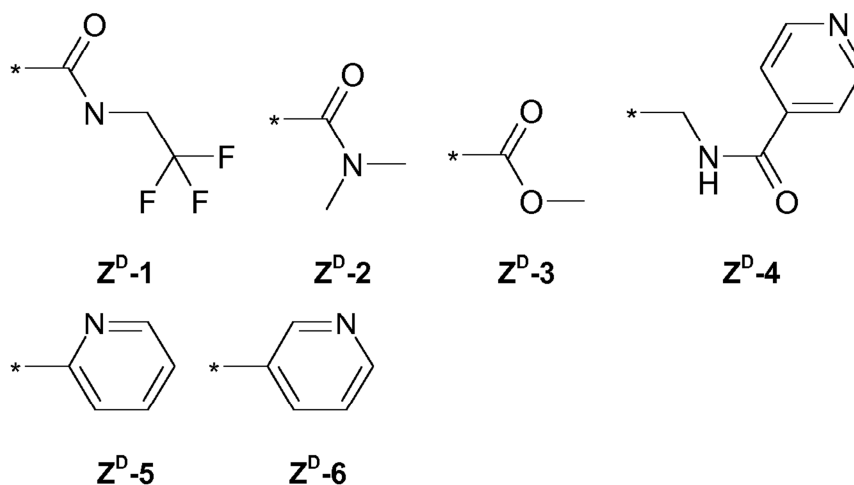
Z^B-7



Z^B-8



Z^B-9

Z^D =

5 Los compuestos preferidos de Fórmula (I) son:

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH 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 ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ sCH 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 ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂

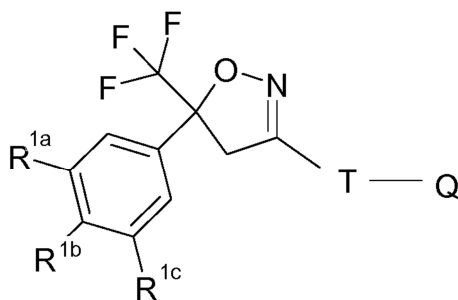
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Los compuestos de Formula (I) especialmente preferidos son

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF 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 ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH 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 ₂ CH 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 ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Un compuesto más preferido tiene la Fórmula (II),

5

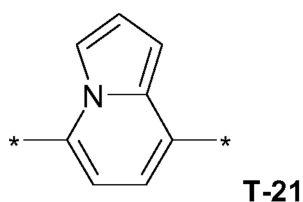
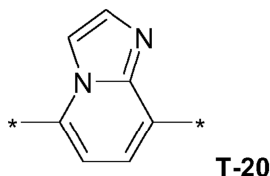
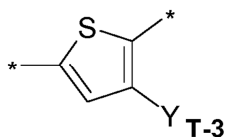
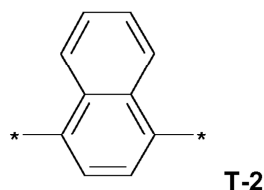
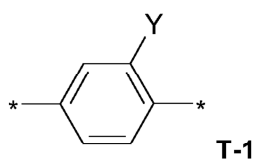


Fórmula II

en la que

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

T es



5

en la que Y es metilo, bromo, Cl, F, CN o C(S)NH₂, y

Q es como se ha descrito anteriormente.

10

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

15

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

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

20

En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)benzamida (CAS RN 1164267-94-0) que se divulgó en el documento W02009/0080250 - Compuesto B.

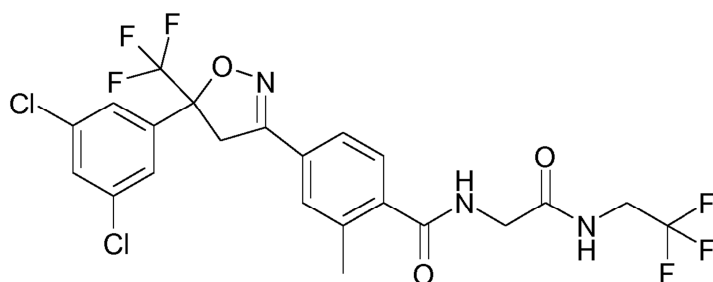
25

En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) 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 (CAS RN 1093861-60-9, USAN-afoxolaner) que se divulgó en el documento WO2007/079162 - Compuesto C.

30

En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) es 5-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-3-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-tiofenocarboxamida (CAS RN 1231754-09-8) que se divulgó en el documento WO2010/070068 - Compuesto D.

Un compuesto especialmente preferido es



(fluralaner - Compuesto A)

35

Los compuestos de Fórmula (II) especialmente preferidos son:

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	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 ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

5 Se conocen en la técnica compuestos de isoxazolina y se describen estos compuestos y su uso como parasiticidas, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º US 2007/0066617, y en las solicitudes de patente internacional WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2009/080250, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 y WO 2011/124998. Se sabe que esta clase de compuestos posee excelente actividad frente a los ectoparásitos tales como garrapatas y pulgas.

10 Los compuestos de isoxazolina pueden existir en diversas formas isómeras. Una referencia a un compuesto de isoxazolina incluye siempre todas las posibles formas isómeras de dicho compuesto. Salvo que se indique de otra forma, está previsto que la estructura de un compuesto que no indica una conformación particular abarque composiciones de todos los posibles isómeros conformacionales del compuesto, así como composiciones que comprendan menos de todos los posibles isómeros conformacionales. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto quiral. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto no quiral.

15 Se pueden preparar compuestos de isoxazolina de Fórmula (I) de acuerdo con uno u otro de los procesos descritos en las solicitudes de patente de Estados Unidos 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 una persona experta en la materia que sea un experto en la síntesis química. Para la preparación química de los productos de la invención, se considera que una persona experta en la materia tiene a su disposición, entre otras, el contenido completo de los "Chemical Abstracts" y los documentos que se citan en el anterior.

20 En una realización 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 (CAS RN [864731-61-3]) - USAN furalaner - Compuesto A.

25 La presente invención se dirige también a pastillas masticables como se ha descrito anteriormente con combinaciones que comprenden más de un ingrediente farmacéuticamente activo. Las combinaciones preferidas comprenden principios activos seleccionados entre el grupo que consiste en isoxazolininas de Fórmula (I) y avermectinas y milbemicinas. En una realización, la pastilla masticable comprende una combinación de isoxazolininas, especialmente fluralaner - Compuesto A, o afoxolaner con ivermectina. En otra realización, la pastilla masticable comprende una combinación de isoxazolininas, especialmente fluralaner - Compuesto A, o afoxolaner con milbemicina o moxidectina.

30 Otras combinaciones de la presente invención pueden incluir reguladores del crecimiento (AGR o IGR) de insectos o acáridos tales como, por ejemplo, fenoxcarb, lufenurón, diflubenzurón, novalurón, triflumurón, fluazurón, cirmazina, metopreno, piriproxifeno etc., proporcionando por tanto un control inicial y sostenido de parásitos (en todas las etapas de desarrollo del insecto, incluidos los huevos) sobre el sujeto animal, así como en el entorno del sujeto animal.

40 Las cantidades de cada uno de los componentes en el producto final puede variar considerablemente, dependiendo de la naturaleza de los principios farmacéuticamente activos, el peso y la dolencia del sujeto tratado, y la dosis unitaria deseada. Los expertos en la materia podrán ajustar las cantidades de dosis para ingredientes

farmacéuticamente activos concretos en las pastillas masticables según las enseñanzas de la presente divulgación.

En general, sin embargo, los ingredientes farmacéuticamente activos se pueden proporcionar en un intervalo de peso, basado en el peso total de la composición, de aproximadamente 0,001 % a un 75 % (p/p), más preferentemente del 0,1 % al 40 % y no mayor del 50 %.

Por ejemplo, para su administración para el control de ectoparásitos en perros, tal como el Compuesto A para el tratamiento de pulgas y garrapatas (véase el Ejemplo 1), la cantidad del Compuesto A en el producto de la invención está comprendida entre 5 % y 20 % p/p, especialmente de aproximadamente 9 % p/p o aproximadamente 14 % p/p.

La pastilla blanda de acuerdo con la invención comprende, como ingrediente (no activo) un componente líquido. Tal como se usa en el presente documento, el componente líquido incluye disolventes acuosos y no acuosos, aceites o componentes humectantes o mezclas de cualesquiera de dichos líquidos. En una realización, el componente líquido es un aceite o mezcla de aceites. En otra realización, el componente líquido comprende uno o más aceites y uno o más disolventes no acuosos. En una realización, el componente líquido comprende uno o más aceites, uno o más disolventes no acuosos, y un humectante.

El aceite utilizado en la pastilla masticable puede ser un ácido graso líquido, saturado o insaturado, sus glicéridos derivados, o los derivados de ácido graso de origen vegetal o animal, o una mezcla de los mismos. Las fuentes adecuadas de grasas o aceites vegetales pueden ser aceite de palma, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de canola, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cacahuete, y mezclas de los mismos. Adicionalmente, los aceites o grasas animales y una mezcla de aceites o grasas animales y vegetales son adecuados para su uso en el producto de acuerdo con la invención. Los aceites vegetales también se pueden utilizar para lubricar la mezcla de pasta masticable y mantener su blandura. En una realización, el componente oleoso es aceite de soja.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente no acuoso" pretende significar cualquier líquido diferente al agua en el que se puede disolver o suspender el material biológico e incluye tanto disolventes orgánicos como, más preferentemente, disolventes orgánicos.

Los ejemplos ilustrativos de disolventes no acuosos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes: acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, N,N-dietil-3-metilbenzamida, dipropilenglicol n-butil éter, alcohol etílico, isopropanol, metanol, butanol, alcohol feniletílico, isopropanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, glicoles polioxietilenados líquidos, propilenglicol, N-metilpirrolidina (NMP), 2-pirrolidona, limoneno, eucaliptol, dipropilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino polioxietilenado, metiletilcetona, L-lactato de etilo, ácido láctico, fructona, glicerol formal, acetato de etilo, acetato de 1-metoxi-2-propilo, acetoacetato de etilo, acetato de geranilo, benzoato de bencilo, carbonato de propileno, salicilato de metilo, miristato de isopropilo, isopropiliden glicerol, propilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, γ -hexalactona. En una realización, el disolvente no acuoso es 2-pirrolidona.

Tal como se usa en el presente documento, el término "humectante" significa y se refiere a una sustancia higroscópica. Puede ser una molécula con varios grupos hidrófilos, por ejemplo, grupos hidroxilo, pero las aminas y los grupos carboxilo, a veces esterificados, también pueden aparecer; la afinidad para formar enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua es fundamental.

El humectante tiene el efecto de mantener la masa de la pastilla masticable húmeda. Los ejemplos de humectantes incluyen propilenglicol, triacetato de glicerilo, alcohol vinílico, y neoagarobiosa. Otros pueden ser polioles azucarados tales como glicerol, sorbitol, xilitol y maltitol, polioles poliméricos tales como povidexrosa, o extractos naturales como quillaia, ácido láctico, o urea. En una realización, el humectante es glicerol.

En una realización, el componente líquido comprende de aproximadamente 5 % a aproximadamente un 50 % p/p de la pastilla masticable. En una realización alternativa, un componente líquido comprende de aproximadamente 7,5 % a aproximadamente un 40 % p/p de la pastilla masticable. En una realización alternativa, un componente líquido comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente un 30 % p/p de la pastilla masticable. En una realización alternativa, un componente líquido comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente un 25 % p/p de la pastilla masticable.

El agente formador es importante para la textura de la pastilla masticable y la posibilidad de formar pastillas masticables individuales a partir de la masa que permanece intacta y separada. Tal como se usa en el presente documento, el término "formados" o "agente formador" significa y se refiere a un agente que proporciona textura al producto de pastilla masticable, como por ejemplo polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona (PEG).

En una realización, un agente formador de elección es polietilenglicol (PEG). Por otra parte, dependiendo de la consistencia deseada de la pastilla masticable, se puede utilizar PEG de diferentes pesos moleculares. En una realización, se utiliza PEG 3350. Sin embargo, el PEG seleccionado es tema de elección y el peso molecular puede

ser mayor o menor de 3350, pero preferentemente mayor de 600. De forma alternativa, se puede usar PEG 8000.

En una realización, el agente formador comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente un 40 % p/p de la pastilla masticable. En una realización alternativa, un agente formador comprende de aproximadamente 5 % a aproximadamente un 30 % p/p de la pastilla masticable. En una realización alternativa, un agente formador comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente un 20 % en p/p de la pastilla masticable. Si el agente formador es polivinilpirrolidona, por ejemplo, está presente 2, 4, 5, 6 o 9 % p/p en la pastilla masticable.

El producto de acuerdo con la presente invención comprende adicionalmente excipientes de formulación fisiológicamente aceptables conocidos en la materia, por ejemplo, como se describe en "Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20ª Edición, 2000) incorporado por referencia en el presente documento. Todos estos ingredientes, transportadores y excipientes deben ser prácticamente puros farmacéutica o veterinariamente, y no tóxicos en las cantidades empleadas y deben ser compatibles con los ingredientes farmacéuticamente activos.

Los excipientes adicionales que pueden estar presentes en la pastilla masticable son por ejemplo, una o más cargas, un aroma, o componentes azucarados.

Tal como se usa en el presente documento, el término "carga" o "componente de carga" significa y se requiere a aquellos alimentos que contienen una preponderancia de almidón y/o material de tipo almidón. Los ejemplos de cargas son granos de cereales y harina o grano molido obtenido de la molienda de los granos cereales como maíz, avena, trigo, mijo, cebada, arroz, y los diferentes subproductos de molienda de dichas gramíneas tales como grano molido fino de trigo, harina de trigo, alimento mixto, sémola de trigo, harina con bajo contenido en trigo, avena, harina zootécnica, y otros de dichos materiales. Se pueden utilizar cargas alternativas no alimentarias tales como lactosa. En una realización, la carga es almidón, siendo preferido el almidón de maíz.

Los aromas se añaden habitualmente a los productos farmacéuticos masticables blandos para potenciar su palatabilidad. Por ejemplo, un medicación veterinaria debería incluir aromatizantes en basados en productos para animales como ternera, cerdo, pollo, pavo, pescado y cordero, hígado, leche, queso y huevo, que se pueden utilizar.

Los aromatizantes de origen no animal son proteínas vegetales, tales como proteínas de soja, levaduras, o lactosa, a los que se han añadido aromatizantes de tipo alimento artificial comestible. Dependiendo del animal diana, otros aromatizantes no humanos podría incluir aceite de anís, algarroba, cacahuets, aromas de frutas, herbáceas tales como perejil, hojas de apio, menta piperita, hierbabuena, ajo, o combinaciones de los mismos.

El componente de azúcar puede actuar como edulcorante, carga o aroma o proporciona una textura que sea atractiva para el animal, por ejemplo, una textura crujiente. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "componente de azúcar" y cualquier conjugación del mismo, significa y se refiere a cualquier sacárido que es al menos parcialmente soluble en productos húmedos, no tóxicos, y preferentemente no proporcionan ningún efecto indeseable para el sabor. Además, el uso del término "azúcar" deberá incluir un "sustituto de azúcar" o un "edulcorante artificial". El componente de azúcar puede comprender azúcar blanco, jarabe de maíz, sorbitol, manitol, oligosacárido, isomaltoligosacárido, fructosa, lactosa, glucosa, licasina, xilitol, lactitol, eritritol, manitol, isomaltosa, polidextrosa, rafinosa, dextrina, galactosa, sacarosa, azúcar invertido, miel, melazas, alcohol polihidroxilados, y otros oligómeros de sacáridos similares, y polímeros, y mezclas de los mismos, o edulcorantes artificiales tales como sacarina, aspartamo y otros edulcorantes dipéptidos. En una realización, el edulcorante es aspartame.

Varias realizaciones comprenden además excipientes adicionales, tales como tensioactivos, estabilizante, agentes de flujo, agentes de disgregación, conservantes y/o agentes lubricantes.

Los componentes de tensioactivos son bien conocidos en la técnica. Un tensioactivo adecuado es, por ejemplo, lauril sulfato de sodio.

Los componentes estabilizantes adecuados son ácido cítrico, citrato de sodio, y/o similares y antioxidantes tales como BIT, BHA, ácido ascórbico, Tocoferol, EDTA.

Los agentes de flujo pueden incluir, de forma típica, dióxido de titanio, silicio modificado, sílice pirógena, talco, y cualquier otro material adecuado para ayudar al movimiento bruto de los principios activos y/o la combinación durante la administración y/o la fabricación.

Los agentes disgregantes pueden incluir, de forma típica almidón glicolato de sodio, almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500), crospovidona (Polyplasdone XL™, International Specialty Products), y croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol™, FMC Corp.), y derivados del mismo, y cualquier otro material adecuado para ayudar a descomponer la forma farmacéutica, y para ayudar en la administración de principios activos.

Los conservantes para formulaciones orales son conocidos en la técnica y se incluyen para retardar el crecimiento de microorganismos tales como bacterias y hongos. Una realización de conservante incluye productos tales como sorbato de potasio, benzoato de sodio, o propionato de sodio.

Los agentes lubricantes son, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido fumárico, estearil fumarato de sodio.

Proceso de fabricación

5 Preferentemente, los ingredientes secos de la mezcla masticable se mezclan en primer lugar; entonces, los componentes líquidos (por ejemplo, aceite, humectantes o disolventes) se añaden a lo anterior y se combinan para formar una mezcla completamente combinada. Tras mezclar, la mezcla para pastillas blandas se descarga de un puerto desde la mezcladora a un recipiente adecuado para su procesamiento a dosis unitarias individuales de forma manual o, preferentemente, con una máquina conformadora.

10 Se puede utilizar una variedad de equipo de conformación en la invención, pero los especialmente preferidos para su uso son máquinas moldeadoras desarrolladas para usar en la producción de productos alimentarios moldeados, tales como las pastas de hamburguesas preformadas y nuggets de pollo. Por ejemplo, las máquinas moldeadoras descritas en las patentes de EE.UU. con números 3.486.186; 3.887.964; 3.952.478; 4.054.967; 4.097.961; 15 4.182.003; 4.334.339; 4.338.702; 4.343.068; 4.356.595; 4.372.008; 4.535.505; 4.597.135; 4.608.731; 4.622.717; 4.697.308; 4.768.941; 4.780.931; 4.818.446; 4.821.376; 4.872.241; 4.975.039; 4.996.743; 5.021.025; 5.022.888; 5.655.436; y 5.980.228.

20 El equipo de conformación preferido para su uso en la invención incluye la máquina moldeadora F6™ fabricada por Formax Corporation. La máquina F6 tiene la capacidad de 60 golpes por minuto. Se puede usar una matriz de conformación cuadrada de 6 pulgadas por 6 pulgadas (15,24 cm x 15,24 cm) para conformar aproximadamente 16 - 25 trozos de unidades de pastillas blandas por golpe, pesando cada unidad 4 gramos, y de un tamaño aproximado de $\frac{5}{8}$ " por $\frac{5}{8}$ ". También se pueden usar matrices para la producción de otros tamaños o formas (por ejemplo, pastillas en forma de hueso).

25 En una máquina de ese tipo, tornillos rotatorios y un émbolo pueden hacer que la mezcla masticable se desplace a través de un túnel de producto para rellenar las cavidades de una placa de moldeo. La placa de moldeo se hace avanzar desde la posición de llenado hasta la posición de descarga. Existe un mecanismo de extracción, que con las copas alineadas con las cavidades, extrae la mezcla moldeada de todas las cavidades de la placa de moldeo 30 simultáneamente. Tras la extracción, la placa de moldeo se retrae de forma que el ciclo puede comenzar de nuevo.

Cada lote de producto masticable se puede envasar a granel o, preferentemente, cada pastilla blanda se envasa individualmente para su almacenamiento. Los ejemplos de materiales de envasado adecuados incluyen frascos de HDPE, envases blíster o de tipo lámina/lámina.

35 Métodos para usar las pastillas blandas

40 En una realización, el producto de la invención está previsto para usar en el control de un insecto, y un acárido o un helminto parasíticos, especialmente una infestación por nematodos parasíticos. La expresión "controlar una infestación con insectos o acáridos parasíticos" se refiere a evitar, reducir o eliminar una infestación por dichos parásitos o animales, preferentemente, destruyendo los insectos y/o acáridos o los parásitos nematodos en horas o días.

45 El término "insecto y acárido parasítico" se refiere a ectoparásitos, por ejemplo, plagas de insectos y acariosis que infectan o infectan animales comúnmente. Los ejemplos de dichos ectoparásitos incluyen los huevos, larvas, pupas, ninfas y estadios adultos de piojos, pulgas, mosquitos, ácaros, insectos que pican o especies de moscas molestas. Son especialmente importantes los estados adultos de pulgas y garrapatas.

50 En general, el producto de acuerdo con la invención contendrá una cantidad eficaz de los principios activos, lo que significa una cantidad no tóxica pero suficiente para proporcionar el efecto de control deseado. Una persona experta en la materia que utiliza experimentación rutinaria puede determinar una cantidad eficaz adecuada en cualquier caso individual. Dicha cantidad dependerá de la edad, la afección, peso y tipo del animal diana. Las pastillas masticables se pueden formular para que contengan una cantidad de los principios activos que esté ajustada para animales comprendidos en un intervalo de peso específico. Los animales pueden recibir una dosis cada 2, 3, 4, 5 o 6 meses o 55 recibir una dosis mensual, semanal, o diaria. El tratamiento puede ser, por ejemplo, continuo o estacional.

60 En general, el producto de acuerdo con la presente invención se puede administrar a todas las especies de mamíferos que tienen una infestación por insectos, o acáridos, o helmintos, parasíticos. El receptor del producto puede ser un animal de granja, por ejemplo, ovejas, ganado bovino, cerdo, cabras o aves de corral; un animal de laboratorio, por ejemplo cobaya, rata o ratón; o un animal de compañía, por ejemplo, perro, gato, conejo, hurón o caballo. El producto de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para su uso con animales de compañía, por ejemplo, perros, gatos o hurones.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "p/p" designa peso/peso, el término "p/v" designa peso/volumen, y el término "mg/kg" designa miligramos por kilogramo de peso corporal. Tal como se usa en el

presente documento, % en p/p representa el porcentaje en peso de un ingrediente en la receta del producto.

Una vez que la invención se ha descrito por completo, su práctica se ilustra por los ejemplos proporcionados a continuación. Los ejemplos no limitan el alcance de la invención, que se define de manera exclusiva por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

Pastilla masticable de acuerdo con la invención

Método de fabricación ilustrativo de las pastillas masticables de la invención

Los ingredientes pulverulentos secos que puedan tener agregados se tamizan a través de un tamiz de 800 µm. Todos los ingredientes de polvo seco se pesaron y se introdujeron en el recipiente de mezclado de un mezclador de pistón horizontal o un mezclador orbital y se mezclaron hasta que la mezcla era visualmente prácticamente homogénea, es decir, aproximadamente 10 minutos.

La cantidad definida de glicerol se añadió lentamente, seguido por un corto periodo de mezclado. Los componentes oleosos se añadieron lentamente, seguido de nuevo por un corto periodo de mezclado. En caso necesario, el mezclador se calentó hasta una temperatura que inhiba una precipitación demasiado rápida del PEG que se introduce en la siguiente etapa.

El PEG 3350 está fundido. La cantidad definida del PEG fundido se añadió relativamente rápido a la mezcla de la pastilla mixture, que se mezcló a continuación hasta que la mezcla fue homogénea y se pudo separar de la pared. La mezcla tenía un aspecto de "masa de galleta".

La mezcla se conformó en trozos individuales con una máquina moldeadora Formax F6™ con matrices para la producción de formas de tipo trozo, y se envasaron para su almacenamiento.

Los ejemplos de pastillas masticables de acuerdo con la invención que comprenden 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida - Compuesto A como principios activos se definen a continuación.

Sustancia	masa [mg] %	
Formulación A		
Principio activo	500,0	8,93
Aroma	1120,0	20,00
Sacarosa	392,0	7,00
Almidón de maíz (carga)	883,2	15,77
Laurilsulfato de sodio	112,0	2,00
Pamoato de sodio	140,0	2,50
Estearato de magnesio	42,0	0,75
Aspartame	14,0	0,25
Glicerol	420,0	7,50
Aceite de soja (estabilizado con BIT al 0,1 %)	1024,8	18,30
Polietilenglicol 3350	952,0	17,00
SUMA	5600,0	100,00

Formulación B

Principio activo	500,00	8,93
Aroma	1120,00	20,00
Sacarosa	392,00	7,00
Almidón de maíz (carga)	1163,20	20,77
Laurilsulfato de sodio	112,00	2,00
Pamoato de sodio	112,00	2,00
Estearato de magnesio	42,00	0,75
Aspartame	14,00	0,25
Glicerol	420,00	7,50
Aceite de soja (estabilizado con BIT al 0,1%)	688,80	12,30
Polietilenglicol 3350	1036,00	18,50
SUMA	5600,00	100,00

ES 2 707 051 T3

Formulación C

Principio activo	500,00	8,93
Aroma	560,00	10,00
Sacarosa	1148,00	20,50
Almidón de maíz (carga)	1135,20	20,27
Laurilsulfato de sodio	112,00	2,00
Pamoato de sodio	112,00	2,00
Estearato de magnesio	42,00	0,75
Aspartame	14,00	0,25
Glicerol	224,00	4,00
Aceite de soja (estabilizado con BIT al 0,1%)	716,80	12,80
Polietilenglicol 3350	1036,00	18,50
SUMA	5600,00	100,00

Formulación D

Principio activo	500,00	8,93
Aroma	1120,00	20,00
Sacarosa	392,00	7,00
Almidón de maíz (carga)	1135,20	20,27
Laurilsulfato de sodio	112,00	2,00
Pamoato de sodio	112,00	2,00
Estearato de magnesio	42,00	0,75
Aspartame	14,00	0,25
Glicerol	420,00	7,50
Aceite de soja (estabilizado con BIT al 0,1%)	800,80	14,30
Polietilenglicol 3350	952,00	17,00
SUMA	5600,00	100,00

5 Formulación E

Principio activo	500,00	13,89
Aroma	720,00	20,00
Sacarosa	252,00	7,00
Almidón de maíz (carga)	569,20	15,81
Laurilsulfato de sodio	72,00	2,00
Pamoato de sodio	72,00	2,00
Estearato de magnesio	27,00	0,75
Aspartame	9,00	0,25
Glicerol	270,00	7,50
Aceite de soja (estabilizado con BIT al 0,1 %)	442,80	12,30
Polietilenglicol 3350	666,00	18,50
SUMA	3600,00	100,00

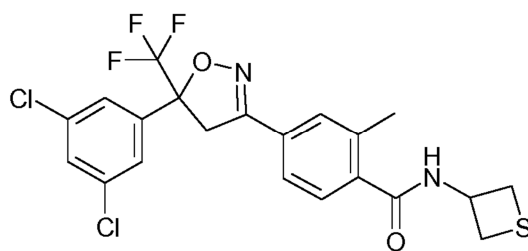
Formulación F

Principio activo	500,00	13,89
Aroma	720,00	20,00
Sacarosa	288,00	8,00
Almidón de maíz (carga)	569,20	15,81
Laurilsulfato de sodio	72,00	2,00
Pamoato de sodio	72,00	2,00
Estearato de magnesio	27,00	0,75
Aspartame	9,00	0,25
Glicerol	234,00	6,50
Aceite de soja (estabilizado con BIT al 0,1 %)	442,80	12,30
Polietilenglicol 3350	666,00	18,50
SUMA	3600,00	100,00

10 La mezcla se conformó en trozos individuales con una máquina moldeadora Formax F6™ y el procesamiento no mostró ningún problema, como la detención de las piezas móviles.

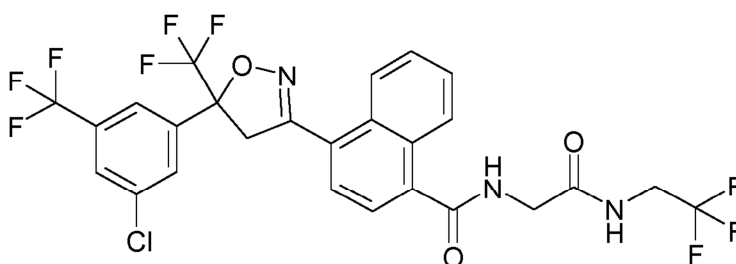
Se prepararon pastillas masticables de acuerdo con la invención que comprenden los compuestos de isoxazolina alternativos

(Isoxazolina) Compuesto B



5

(Isoxazolina) Compuesto C



10

(Isoxazolina) Compuesto D

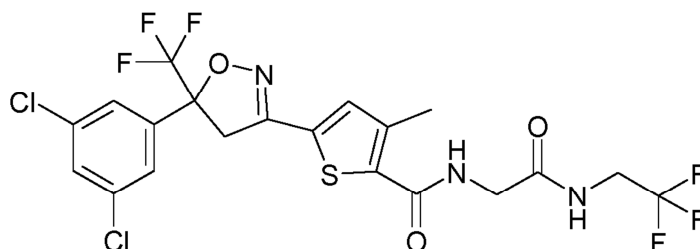


Tabla 3: Formulaciones de prueba

Excipiente	13-009	13-010	13-011	13-012	13-013	13-014
Compuesto B	13,64 %	4,27%				
Compuesto C			13,64 %	4,27%		
Compuesto D					13,64 %	4,27%
2-pirrolidona		10,19%		10,19%		10,19%
celulosa microcristalina		24,27%		24,27%		24,27%
glicolato de almidón sódico		4,95%		4,95%		4,95%
aroma	20,0%	14,56%	20,0%	14,56%	20,0%	14,56%
sacarosa	7,0%		7,0%		7,0%	
almidón de maíz	16,06%		16,06%		16,06%	
laurilsulfato de sodio	2,0%	3,4%	2,0%	3,4%	2,0%	3,4%
Pamoato de sodio	2,0%	2,43%	2,0%	2,43%	2,0%	2,43%
estearato de magnesio	0,75%	0,49%	0,75%	0,49%	0,75%	0,49%
aspartame	0,25%	0,49%	0,25%	0,49%	0,25%	0,49%
glicerina	7,5%	2,91%	7,5%	2,91%	7,5%	2,91%
aceite de soja	12,3%	16,75%	12,3%	16,75%	12,3%	16,75%
PEG 3350	18,5%		18,5%		18,5%	
PEG 8000		15,29%		15,29%		15,29%

15

Ejemplo 2

Pastilla masticable del Ejemplo comparativo

5 Los ejemplos de pastillas masticables que no contienen pamoato de sodio se definen a continuación.

Formulación G

Sustancia	masa [mg]	%	Resultado
Principio activo	500	8,93	La máquina conformadora se detuvo durante el procesamiento. La adición de un 2 % p/p de aceite de soja no dio como resultado un procesamiento correcto. La adición de un 2 % p/p de aceite de soja no adicional y de un 2,5 % p/p de estearato de magnesio no mejoró el proceso.
Aroma	1120	20	
Aspartame	28	0,5	
Sacarosa	392	7	
Almidón de maíz (carga)	634	11,32	
Estearato de magnesio	42	0,75	
Laurilsulfato de sodio	112	2	
Lactosa monohidrato	560	10	
Aceite de soja (estabilizado con BIT)	896	16	
Glicerol	420	7,5	
Polietilenglicol 3350	896	16	
SUMA	5600	100	

Formulación H

Principio activo	502,01	8,93	La máquina conformadora se detuvo durante el proceso. Tras la adición de un 1 % en p/p de pamoato de sodio, la máquina se volvió a parar. Tras la adición de suficiente pamoato de sodio para alcanzar una cantidad final del 1,5 % p/p el proceso avanzó correctamente.
Aroma	1120,00	20,00	
Sacarosa	1008,00	18,00	
Almidón de maíz (carga)	575,99	10,32	
Laurilsulfato de sodio	112,00	2,00	
Estearato de magnesio	42,00	0,75	
Aspartame	28,00	0,50	
Glicerol	420,00	7,50	
Aceite de soja (estabilizado con BIT al 0,1 %)	896,00	16,00	
Polietilenglicol 3350	896,00	16,00	
SUMA	5600,00	100,00	

10

Formulación I

Principio activo	200,00	6,25
2-Pirrolidona	294,40	9,20
Celulosa microcristalina	769,60	24,05
Dióxido de silicio coloidal	64,00	2,00
Poloxámero 407 micronizado (Lutrol Micro 127)	160,00	5,00
Laurilsulfato de sodio	160,00	5,00
Aroma	480,00	15,00
Pamoato de sodio	0,00	0,00
Aspartame	16,00	0,50
Estearato de magnesio	32,00	1,00
Labrasol	64,00	2,00
Aceite de soja (estabilizado con BIT al 0,1 %)	464,00	14,50
Polietilenglicol 8000	496,00	15,50
SUMA	3200,00	100,00

La formulación inicial que no contiene pamoato de sodio no se puede procesar. Tras la adición de un 2,5 % de pamoato de sodio, el proceso de conformación funcionó correctamente.

15

Ejemplo 4

Eficacia contra las garrapatas pardas del perro (*R. sanguineus*) sobre perros

20 Se preparó una composición de acuerdo con la invención con los siguientes excipientes.

Excipiente	Composición (% en p/p)
Fluralaner- Compuesto A	4,27%
2-pirrolidona	10,19%

celulosa microcristalina	24,27%
glicolato de almidón sódico	4,95%
aroma	14,56%
laurilsulfato de sodio	3,40%
pamoato de sodio	2,43%
aspartame	0,49%
estearato de magnesio	0,49%
glicerol	2,91%
aceite de soja	16,75%
Polietilenglicol 8000	15,29%

Los perros se asignaron aleatoriamente a 4 grupos de tratamiento de 8 animales cada uno, y un grupo control no tratado de 8 animales. Los perros, en los grupos de tratamiento se trataron con la composición como se ha descrito anteriormente en el Día Cero como se muestra en la Tabla 6:

5

Tabla 6 Grupos de tratamiento

Grupo	Tratamiento
A	Control sin tratar
B	8 mg/kg de pc de un comprimido comestible de fluralaner al 4,27 %
C	10 mg/kg de pc de un comprimido comestible de fluralaner al 4,27 %
D	12 mg/kg de pc de un comprimido comestible de fluralaner al 4,27 %
E	20 mg/kg de pc de un comprimido comestible de fluralaner al 4,27 %

Los perros se infestaron en el Día 2 con aproximadamente 50 garrapatas adultas sin alimentar (*R. sanguineus*) y en el Día 28 y 56. Las garrapatas se contaron aproximadamente 48 h después de la infestación y en los Días 30 y 58 (aproximadamente 48 horas después de cada tratamiento posterior de reinfestación) para evaluar la actividad acaricida en los grupos tratados.

10

La **Tabla 7** muestra los recuentos de garrapatas observados:

15

Tabla 7

Garrapatas pardas del perro (<i>R. sanguineus</i>) sobre recuentos de garrapatas en perros–			
Grupo	Día 2	Día 30	Día 58
A	21,25	23	25,9
B	0	0	0
C	0,125	0	0
D	0	0	1,13
E	0	0	0

Los perros se infestaron en el Día 2 con aproximadamente 50 garrapatas adultas sin alimentar (*R. sanguineus*) y en el Día 28 y 56. Las garrapatas se contaron aproximadamente 48 h después de la infestación y en los Días 30 y 58 (aproximadamente 48 horas después de cada tratamiento posterior de reinfestación) para evaluar la actividad acaricida en los grupos tratados.

20

La **Tabla 7** muestra los recuentos de garrapatas observados:

25

Tabla 7

Garrapatas pardas del perro (<i>R. sanguineus</i>) sobre recuentos de garrapatas en perros–			
Grupo	Día 2	Día 30	Día 58
A	21,25	23	25,9
B	0	0	0
C	0,125	0	0
D	0	0	1,13
E	0	0	0

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico masticable blando de uso veterinario que comprende como ingredientes,

- 5
- pamoato de sodio,
 - uno o más ingredientes farmacéuticamente activos,
 - un componente líquido,
 - un agente de conformación, y
 - opcionalmente, uno o más excipientes.

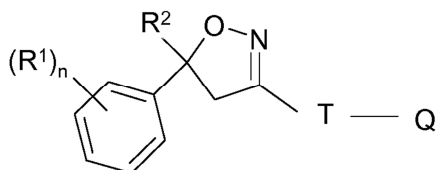
10 2. El producto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de pamoato de sodio está comprendida entre el 1,5 y el 30 % p/p.

15 3. El producto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad de pamoato de sodio está comprendida entre el 2 y el 5 % p/p.

4. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente uno o más de los siguientes excipientes:

- 20
- una carga,
 - un componente estabilizante,
 - un componente aromatizante, y/o
 - un componente de azúcar.

25 5. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ingrediente farmacéuticamente activo es un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I)



Fórmula (I)

30 en la que

R¹ = halógeno, CF₃, OCF₃, CN,

n = número entero de 0 a 3, preferentemente 1, 2 o 3,

R² = haloalquilo C₁-C₃, preferentemente CF₃ o CF₂Cl,

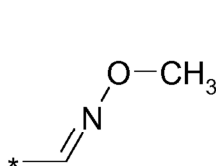
35 T = anillo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y,

Y = metilo, halometilo, halógeno, CN, NO₂, NH₂-C=S, o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena, especialmente una cadena de tres o cuatro miembros;

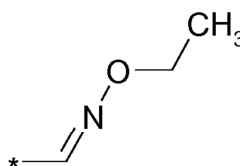
Q = X-NR³R⁴ o un anillo de N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales;

40 X = CH₂, CH(CH₃), CH(CN), CO, CS,

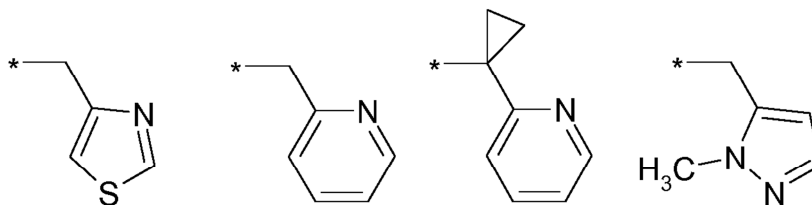
R³ = hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, 45 ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilciclopropilo,



R³-1



R³-2

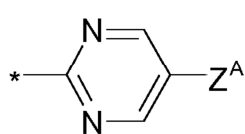


R³-3

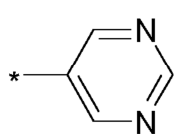
R³-4

R³-5

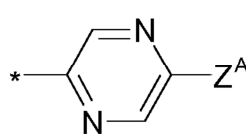
R³-6



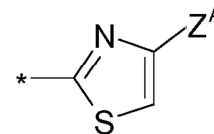
R³-7



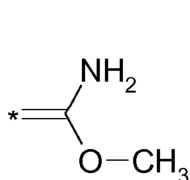
R³-8



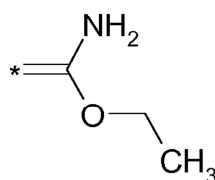
R³-9



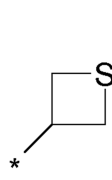
R³-10



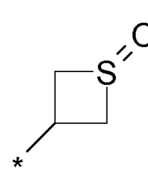
R³-11



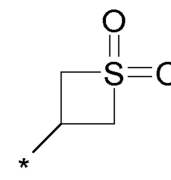
R³-12



R³-13



R³-14



R³-15

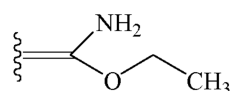
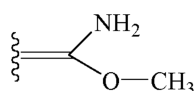
5

en las que Z = hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo (CF₃);

R⁴ = hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo,

10 haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo o haloetilaminocarboniletilo;

o R³ y R⁴ forman juntos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:



y

15 o una sal o un solvato del mismo.

6. El producto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el producto farmacéuticamente activo es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida.

20 7. El producto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el producto farmacéuticamente activo 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.

25 8. El producto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el producto farmacéuticamente activo es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)benzamida.

9. El producto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el producto farmacéuticamente activo es 5-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-3-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-tiofenocarboxamida.

30 10. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que está presente más de un ingrediente farmacéuticamente activo.

11. El producto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la combinación de ingredientes farmacéuticamente activos comprende uno o más antiparasíticos.

5 12. Un proceso para la fabricación de un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en una máquina conformadora, que comprende las etapas de

- a) mezclar los ingredientes para formar una masa,
- b) llenar un molde con la masa, y
- c) extraer la masa del molde,

10

en el que durante la etapa de mezclado a) el pamoato de sodio se mezcla con el resto de ingredientes.

13. Un producto farmacéutico masticable blando de uso veterinario de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el control de una infestación por un insecto, un acárido o un nematodo parasítico en un animal.