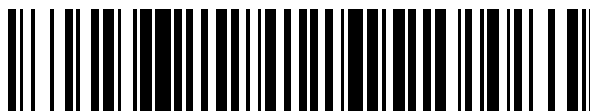


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 000**

51 Int. Cl.:

A01N 25/00 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2012 PCT/US2012/054719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13039948**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012 E 12772575 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2755473**

54 Título: **Composiciones parasitcidas que comprenden un agente activo de isoxazolina, procedimientos y usos de las mismas**

30 Prioridad:

12.09.2011 US 201161533308 P

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

31.05.2019

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**SOLL, MARK, D.;
ROSENTEL, JOSEPH, K.;
PATE, JAMES;
SHUB, NATALYA;
TEJWANI-MOTWANI, MONICA y
BELANSKY, CAROL**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 715 000 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 parasiticidas que comprenden un agente activo de isoxazolina, procedimientos y usos de las mismas

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención proporciona composiciones veterinarias tópicas que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina para controlar ectoparásitos y endoparásitos en animales; estas composiciones para su uso en la prevención o tratamiento de infecciones e infestaciones parasitarias en animales.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los animales, tales como mamíferos y aves, son a menudo susceptibles a las infestaciones/infecciones de parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y otros gusanos. Los animales domésticos, tales como gatos y perros, a menudo se infestan con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

15

- pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., tales como *Ctenocephalides felis* y similares);
- garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., y similares);
- 20 - ácaros (por ejemplo, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., y similares);
- piojos (por ejemplo, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Lignonathus* spp. y similares);
- mosquitos (*Aedes* spp., *Culux* spp., *Anopheles* spp. y similares); y
- moscas (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dematobia* spp., *Coclyomyia* spp. y similares).

20

25 **[0003]** Las pulgas son un problema particular porque no solo afectan negativamente la salud del animal o ser humano, sino que también causan una gran cantidad de estrés psicológico. Además, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales y seres humanos, tales como la tenia del perro (*Dipylidium caninum*).

30 **[0004]** Del mismo modo, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del animal o ser humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos tanto en seres humanos como en animales. Las principales enfermedades causadas por las garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causadas por *Babesia* spp.) y rickettsiosis (también conocida como fiebre manchada de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas son mortales para el huésped.

35

[0005] Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a las infestaciones de parásitos. Por ejemplo, el ganado vacuno se ve afectado por una gran cantidad de parásitos. Un parásito que es muy prevalente entre los animales de granja es el género de garrapata *Rhipicephalus*, especialmente las de las especies *microplus* (garrapata del ganado vacuno), *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas tales como *Rhipicephalus microplus* (anteriormente *Boophilus microplus*) son particularmente difíciles de controlar porque viven en el pasto donde pastan los animales de granja. Esta especie de garrapatas se considera una garrapata de un solo huésped y pasa etapas inmaduras y adultas en un animal antes de que la hembra se hinche y se caiga del huésped para poner huevos en el ambiente. El ciclo de vida de la garrapata es de aproximadamente tres a cuatro semanas. Además del ganado vacuno, *Rhipicephalus microplus* puede infestar búfalos, caballos, burros, cabras, ovejas, ciervos, cerdos y perros. Una gran carga de garrapatas en los animales puede disminuir la producción y dañar las pieles, así como transmitir enfermedades como la babesiosis ("fiebre del ganado vacuno") y la anaplasmosis causada por parásitos protozoarios.

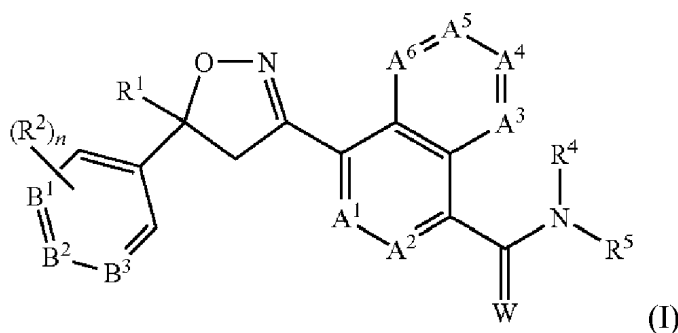
40

45

50 **[0006]** Los animales y los seres humanos también sufren infecciones endoparasitarias, incluyendo, por ejemplo, helmintiasis, que es causada con mayor frecuencia por un grupo de gusanos parásitos clasificados como cestodos (tenias), nematodos (gusanos redondos) y trematodos (gusanos planos o duelas). Estos parásitos afectan negativamente a la nutrición del animal y causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado vacuno, además de afectar a animales domésticos y aves de corral. Otros parásitos que aparecen en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos tales como gusanos filariales y los estadios extraintestinales de *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

55

60 **[0007]** Recientemente, se ha demostrado que los compuestos que contienen isoxazol e isoxazolina son efectivos contra los parásitos que dañan a los animales. Por ejemplo, el documento US 2010/0234219 A1 (de DuPont) describe compuestos de isoxazolina de acuerdo con la fórmula (I) a continuación, que son activos contra ectoparásitos y/o endoparásitos.



[0008] Además, las solicitudes de patente publicadas nº US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US7951828 y US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 5 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1 y WO 2007/075459 A2 y las patentes de Estados Unidos Nº 7.951.828 y 7.662.972 describen otros varios compuestos parasiticidas de isoxazolina. El documento WO 2012/089623 describe formulaciones tópicas de isoxazolina localizadas que comprenden glicofurol.

[0009] Los documentos WO 2009/002809, WO 2007/079162, WO 2011/149749, WO 2012/038851 y WO 10 2011/157733 divulgan isoxazolininas, composiciones de las misma y su uso como plaguicidas.

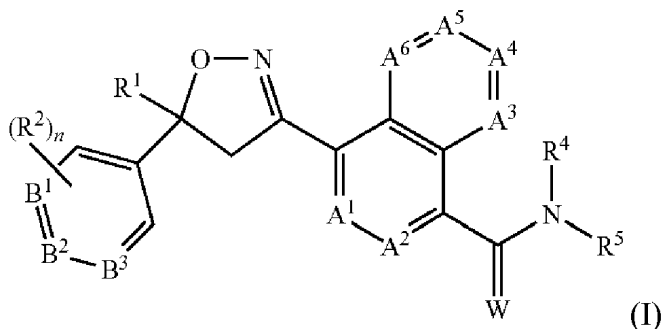
[0010] A pesar de las composiciones que comprenden agentes activos de isoxazolina solos o en combinación con otros agentes activos descritos en los documentos anteriores, existe la necesidad de composiciones y procedimientos veterinarios con eficacia, biodisponibilidad y espectro de cobertura mejorados para proteger a los 15 animales contra endoparásitos y/o ectoparásitos. Las composiciones óptimas deben proporcionar contacto y/o actividad sistémica, ser eficaces, tener un inicio rápido de actividad, tener una larga duración de actividad y ser seguras para el animal receptor y sus dueños humanos. Esta invención aborda esta necesidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

20

[0011] La presente invención se refiere a composiciones veterinarias tópicas para tratar o prevenir una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende:

a) al menos un agente activo de isoxazolina de fórmula (I):



25

donde:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR³ y N, a condición de que, 30 como máximo, 3 de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ sean N;

B¹, B² y B³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR² y N;

W es O o S;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

35 cada R² es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alcocarbonilo C₂-C₄, -CN o -NO₂;

40 cada R³ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, -CN o -NO₂;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇ alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcocarbonilo C₂-C₇;

R⁵ es H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² o Q¹; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-

- C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷; o
 R⁴ y R⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, dicho anillo
 5 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂, halógeno, -CN, -NO₂ y alcoxi C₁-C₂;
 cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -CN o -NO₂;
 cada R⁷ es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆,
 10 alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₇, alcoxycarbonilo C₂-C₇, alquilaminocarbonilo C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo C₃-C₉, haloalquilcarbonilo C₂-C₇, haloalcoxycarbonilo C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo C₂-C₇, dihaloalquilaminocarbonilo C₃-C₉, hidroxilo, -NH₂, -CN o -NO₂; o Q²;
 cada R⁸ es independientemente halógeno, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆,
 15 alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alcoxycarbonilo C₂-C₄, -CN o -NO₂;
 cada R⁹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, -CN, -NO₂, fenilo o piridinilo;
 20 R¹⁰ es H; o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
 R¹¹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇ alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcoxycarbonilo C₂-C₇;
 R¹² es H; Q³; o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o
 25 cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷; o
 R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, dicho anillo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 30 alquilo C₁-C₂, halógeno, -CN, -NO₂ y alcoxi C₁-C₂;
 Q¹ es un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, cada anillo o sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸;
 35 cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹;
 Q³ es un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹; y
 n es 0, 1 o 2; y
 40 b) un portador farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la aplicación a la piel de un animal, donde dicho portador comprende un éster dialquílico de un ácido dicarboxílico C₁₀-C₂₂.

[0012] La presente invención también se refiere a composiciones veterinarias tópicas para su uso en el
 45 tratamiento o prevención de una infestación o infección por parásitos en un animal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013]

50 La figura 1 es un gráfico que muestra la eficacia de larga duración de una composición de unción dorsal puntual que comprende el compuesto A contra pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos (ejemplo 9).

La figura 2 es un gráfico que muestra la eficacia de larga duración de una composición de unción dorsal continua que comprende el compuesto A contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en ganado vacuno basándose en el
 55 número de garrapatas caídas (ejemplo 15).

La figura 3 es un gráfico que muestra la eficacia de larga duración de una composición de unción dorsal continua que comprende el compuesto A contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en ganado vacuno basándose en el peso de las garrapatas que caen (ejemplo 15).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0014] La presente invención proporciona composiciones tópicas novedosas e inventivas en forma de formulaciones de unción dorsal puntual que comprenden al menos un compuesto de isoxazolina junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal, donde el
 65 portador comprende un éster dialquílico de ácido dicarboxílico C₁₀-C₂₂.

[0015] En algunas realizaciones de la invención, las composiciones incluyen formulaciones de unción dorsal puntual que se aplican a un área localizada en un animal. Las formulaciones tópicas de pulverización, aerosol o espuma, que típicamente incluyen el agente activo en concentraciones más bajas, también se describen en el presente documento. Estas formulaciones proporcionan una protección sorprendentemente efectiva de los animales contra los parásitos durante un período prolongado de tiempo. Las formulaciones también proporcionan una destrucción extremadamente rápida de parásitos que infestan animales.

[0016] También se describen procedimientos y usos para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias de animales, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una formulación de la invención al animal.

[0017] La invención incluye al menos las siguientes características:

- 15 (a) formulaciones veterinarias tópicas que exhiben una actividad superior contra parásitos animales que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal;
- (b) composiciones veterinarias tópicas que exhiben una eficacia duradera superior que comprenden al menos un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) descrito en el presente documento junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal;
- 20 (c) composiciones veterinarias tópicas que exhiben una eficacia duradera superior que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con uno o más agentes activos junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal;
- (d) composiciones veterinarias tópicas para su uso en el tratamiento o prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal.

[0018] En el presente documento se describen:

- 30 (a) composiciones veterinarias tópicas que comprenden una cantidad eficaz de un agente activo de isoxazolina junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal, donde el portador no comprende glicofuroil;
- (b) composiciones veterinarias tópicas que comprenden una cantidad eficaz de un agente activo de isoxazolina junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal, donde el portador no es una mezcla binaria de propilenglicol y glicerol formal;
- 35 (c) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en un animal que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un agente activo de isoxazolina junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (d) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en un animal que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un agente activo de isoxazolina con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal;
- 40 (e) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en un animal, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición tópica que comprende al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con uno o más agentes activos junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal;
- 45 (f) uso de composiciones veterinarias que comprenden al menos un compuesto de isoxazolina, incluido un compuesto de fórmula (I), junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la prevención o el tratamiento de parásitos animales.

50 **[0019]** En esta descripción y en las reivindicaciones, términos tales como "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la legislación de Patentes de EE. UU. y pueden significar "incluye", "que incluye" y similares; "consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" igualmente tienen el significado asignado en la legislación de Patentes de EE. UU. y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se recita siempre que las características básicas o novedosas de lo que se recita no se modifiquen por la presencia de más de lo que se recita, pero excluye las realizaciones de la técnica anterior.

Definiciones

60 **[0020]** Los términos usados en el presente documento tienen su significado habitual en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Los restos orgánicos mencionados en las definiciones de las variables de fórmula (I) son, como el término halógeno, términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

65 **[0021]** El término "animal" se usa en el presente documento para incluir a todos los mamíferos, aves y peces,

y también incluye todos los animales vertebrados. Los animales incluyen, pero no se limitan a, gatos, perros, ganado vacuno, gallinas, vacas, venados, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye un animal individual en todas las fases de desarrollo, incluidas las fases embrionarias y fetales. En algunas realizaciones, el animal será un animal no humano.

5

[0022] El término "ácido graso" se refiere a ácidos carboxílicos que tienen de 4 a 26 átomos de carbono.

[0023] Los términos "alcohol graso" o "alcohol alifático de cadena larga" se refieren a alcoholes alifáticos que contienen de 6 a 20 átomos de carbono.

10

[0024] El término "bajo punto de fusión" se refiere a sustancias que son sólidas a temperatura ambiente pero que se funden a líquidos por debajo de 50 °C.

[0025] El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados lineales, ramificados, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios, incluyendo los que tienen de 1 a 20 átomos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluirán grupo alquilo C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄. Ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

[0026] Los grupos alquilo cíclicos, que están abarcados por alquilo, incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados individuales o múltiples. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos C₄-C₇ o C₃-C₄. Los ejemplos de grupos cicloalquilo no limitantes incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

[0027] Los grupos alquilo descritos en el presente documento pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidracina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea sin protección, o protegido según sea necesario, tal como se conoce para los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se enseña en Greene, y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999.

[0028] Se entenderá que los términos que incluyen el término "alquilo" tales como "alquilocicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquilamino" o "dialquilamino" comprenden un grupo alquilo como se definió anteriormente vinculado al otro grupo funcional, donde el grupo está vinculado al compuesto a través del último grupo listado, como lo entienden los expertos en la materia.

[0029] El término "alqueno" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno pueden incluir grupos alqueno C₂-C₂₀. En otras realizaciones, alqueno incluye grupos alqueno C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₁-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. En una realización de alqueno, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alqueno, el número de dobles enlaces es uno o dos. Otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbono también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alqueno en la molécula. Los grupos "alqueno C₂-C₁₀" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

[0030] "Alquinilo" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es uno o dos. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen grupos

alquinilo C₂-C₂₀. En otras realizaciones, los grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. Otros intervalos de enlaces triples carbono-carbono y el número de carbonos también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alqueno en la molécula. Por ejemplo, el término "alquinilo C₂-C₁₀" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

[0031] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, haloalquilo C₁-C₄ incluye, pero no se limita a, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2, 2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

[0032] El término "haloalqueno" se refiere a un grupo alqueno, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno.

[0033] El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno.

[0034] "Alcoxi" se refiere a grupos alquilo-O-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Del mismo modo, los términos "alquenilo", "alquinilo", "haloalcoxi", "haloalqueno", "haloalquino", "cicloalcoxi", "cicloalqueno", "halocicloalcoxi" y "halocicloalqueno" se refieren a los grupos alqueno-O-, alquino-O-, haloalqueno-O-, haloalquino-O-, cicloalqueno-O-, cicloalquino-O-, halocicloalqueno-O- y halocicloalquino-O-, respectivamente, donde alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, halocicloalquilo y halocicloalqueno son como se definieron anteriormente. Ejemplos de alcoxi C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y similares.

[0035] El término "alquilitio" se refiere a alquilo-S-, donde alquilo es como se ha definido anteriormente. De manera similar, los términos "haloalquilitio", "cicloalquilitio", y similares, se refieren a haloalquilo-S- y cicloalquilo-S- donde haloalquilo y cicloalquilo son como se han definido anteriormente.

[0036] El término "alquilsulfino" se refiere a alquilo-S(O)-, donde alquilo es como se ha definido anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilsulfino" se refiere a haloalquilo-S(O) - donde haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

[0037] El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilo-S(O)₂-, donde alquilo es como se ha definido anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilsulfonilo" se refiere a haloalquilo-S(O)₂- donde haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

[0038] El término alquilamino y dialquilamino se refiere a alquilo-NH- y (alquilo)₂N- donde el alquilo es como se ha definido anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilamino" se refiere a haloalquilo-NH- donde haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

[0039] Los términos "alquilcarbonilo", "alcoxycarbonilo", "alquilaminocarbonilo" y "dialquilaminocarbonilo" se refieren a alquilo-C(O)-, alcoxi-C(O)-, alquilamino-C(O)- y dialquilamino-C(O)- donde alquilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino son como se ha definido anteriormente. De manera similar, los términos "haloalquilcarbonilo", "haloalcoxycarbonilo", "haloalquilaminocarbonilo" y "dihaloalquilaminocarbonilo" se refieren a los grupos haloalquilo-C(O)-, haloalcoxi-C(O)-, haloalquilamino-C(O) y dihaloalquilamino-C(O)- donde haloalquilo, haloalcoxi, haloalquilamino y dihaloalquilamino son como se han definido anteriormente.

[0040] "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas realizaciones, los grupos arilo incluyen grupos arilo C₆-C₁₀. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y fenilciclopropilo. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más restos seleccionados entre

halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, halocicloalquilo, halocicloalqueno, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, haloalcoxi, haloalquenoilo, haloalquinoilo, cicloalcoxi, cicloalquenoilo, halocicloalcoxi, halocicloalquenoilo, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfino, alquenoilsulfino, alquinoilsulfino, haloalquilsulfino, haloalquenoilsulfino, haloalquinoilsulfino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, haloalquilo-sulfonilo, haloalquenoilsulfonilo, haloalquinoilsulfonilo, alquilamino, alquenoilamino, alquinoilamino, di(alquil)amino, di(alquenoil)amino, di(alquinoil)amino, o trialquilsililo.

[0041] Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a un grupo arilo que está unido al compuesto original a través de un puente de alqueno dirradical, $(-CH_2-)_n$, donde n es 1-12 y donde "arilo" es como se ha definido anteriormente.

[0042] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferentemente de 1 a 4 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo benzofuranilo y benzotiofenilo. Los anillos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o más restos como se describe para arilo anteriormente.

[0043] "Heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o monocíclico de 4 a 7 miembros; bicíclico de 7 a 11 o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferentemente de 1 a 4 o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo y puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más restos tal como se describe para los grupos arilo anteriormente.

[0044] Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

[0045] Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4 dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo y similares.

[0046] Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[0047] Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sola sustitución hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, tal como se ilustra con metilo como clorometilo $(-CH_2O)$, diclorometilo $(-CHCl_2)$, triclorometilo $(-CCl_3)$).

Estereoisómeros y formas polimórficas

[0048] Los expertos en la materia apreciarán que ciertos compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir y aislarse como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, incluso en un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, es bien conocido en la técnica que los compuestos de sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros individuales o mezclas racémicas. Además, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, lo que da como resultado un número teórico de isómeros ópticamente activos. Cuando los compuestos dentro de las composiciones de la invención incluyen n centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La presente invención abarca los enantiómeros o diastereómeros específicos de cada compuesto, así como mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles descritas en el presente documento. Las formas ópticamente activas pueden prepararse, por ejemplo, mediante resolución de las formas racémicas mediante técnicas de cristalización

selectiva, mediante síntesis a partir de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o mediante resolución enzimática.

[0049] Los compuestos dentro de las composiciones de la presente invención también pueden estar presentes en diferentes formas sólidas tales como diferentes formas cristalinas o en forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas, así como formas amorfas de los compuestos de la invención.

[0050] Además, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los que una cierta cantidad estequiométrica de agua o un disolvente está asociada con la molécula en forma cristalina. Las composiciones de la invención pueden incluir hidratos y solvatos de los agentes activos. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir hasta un 15 % (p/p), hasta un 20 % (p/p), o hasta un 30 % (p/p) de una forma sólida particular.

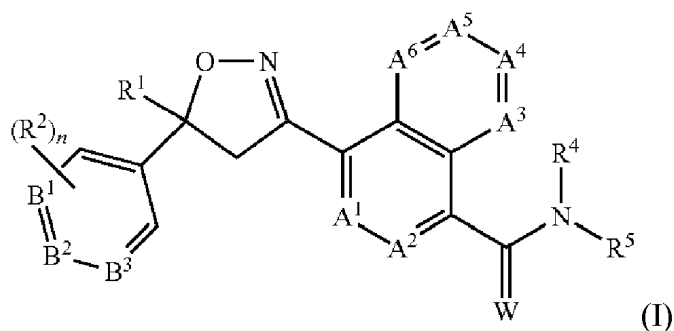
15 Sales

[0051] También se contemplan dentro del alcance de la invención las sales ácidas o básicas, cuando sea aplicable, de los compuestos de la invención proporcionados en el presente documento.

[0052] El término "sal ácida" contempla las sales de los compuestos con todos los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como ácidos hidrohálicos tales como ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos farmacéuticamente aceptables. En una realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxiácidos tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéuticamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico y ácido lactobiónico.

[0053] El término "sal básica" contempla sales de los compuestos con todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluidos hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Las sales formadas con dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, que incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales formadas con bases orgánicas incluyen las sales comunes de hidrocarburos y aminas heterocíclicas, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio (NH₄⁺), sales de alquil- y dialquilamonio, y sales de aminas cíclicas tales como las sales de morfolina y piperidina.

[0054] En el presente documento se describen composiciones veterinarias tópicas que comprenden cantidades eficaces de al menos una isoxazolina de fórmula (I) a continuación, en combinación y un portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable:



50 donde

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son independientemente CR³ o N, a condición de que, como máximo, 3 de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ sean N;
B¹, B² y B³ son independientemente CR² o N;

W es O o S;

R¹ es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

5 cada R² es independientemente H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, -CN o -NO₂;

cada R³ es independientemente H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, -CN o -NO₂;

10 R⁴ es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo; R⁵ es H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² o Q¹; o alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷; o

R⁴ y R⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, dicho anillo

15 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, -CN, -NO₂ y alcoxi;

cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, -CN o -NO₂;

cada R⁷ es independientemente halógeno; alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo,

20 dialquilaminocarbonilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxycarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxilo, -NH₂, -CN o -NO₂; o Q²;

cada R⁸ es independientemente halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, -CN o -NO₂;

25 cada R⁹ es independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, -CN, -NO₂, fenilo o piridinilo;

R¹⁰ es H; o alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

30 R¹¹ es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo;

R¹² es H; Q³; o alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷; o

R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, dicho anillo

35 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, -CN, -NO₂ y alcoxi;

Q¹ es un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, cada anillo o sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

40 independientemente de R⁸;

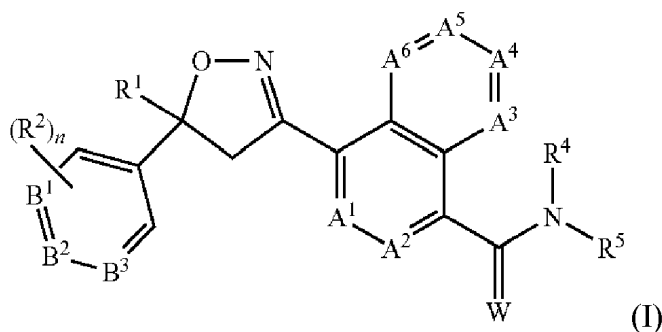
cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹;

Q³ es un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹; and

45 n es 0, 1 o 2.

[0055] La invención proporciona composiciones veterinarias tóxicas que comprenden cantidades eficaces de al menos una isoxazolina de fórmula (I) a continuación, en combinación y un portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable, donde dicho portador comprende un éster dialquílico de un ácido dicarboxílico C10-C22:

50



donde:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR³ y N, a condición de que, como máximo, 3 de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ sean N;

B¹, B² y B³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR² y N;

W es O o S;

- 5 R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;
cada R² es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₄, -CN o -NO₂;
- 10 cada R³ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, -CN o -NO₂;
R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇ alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcoxicarbonilo C₂-C₇;
- 15 R⁵ es H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² o Q¹; o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷; o
R⁴ y R⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, dicho anillo
- 20 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂, halógeno, -CN, -NO₂ y alcoxi C₁-C₂;
cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -CN o -NO₂;
cada R⁷ es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆,
- 25 alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₇, alcoxicarbonilo C₂-C₇, alquilaminocarbonilo C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo C₃-C₉, haloalquilcarbonilo C₂-C₇, haloalcoxicarbonilo C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo C₂-C₇, dihaloalquilaminocarbonilo C₃-C₉, hidroxilo, -NH₂, -CN o -NO₂; o Q²;
- cada R⁸ es independientemente halógeno, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆,
- 30 alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₄, -CN o -NO₂;
cada R⁹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, -CN, -NO₂, fenilo o piridinilo;
- 35 R¹⁰ es H; o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
R¹¹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇ alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcoxicarbonilo C₂-C₇;
- R¹² es H; Q³; o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷; o
R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, dicho anillo
- 40 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂, halógeno, -CN, -NO₂ y alcoxi C₁-C₂;
- 45 Q¹ es un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, cada anillo o sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸;
- 50 cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹;
- Q³ es un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹; y
n es 0, 1 o 2.

55

[0056] En una realización de fórmula (I), W es O. En otra realización, W es S.

[0057] En otra realización de fórmula (I), A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son, cada uno, CR³.

60 **[0058]** En otra realización de fórmula (I), B¹, B² y B³ son, cada uno, CR².

[0059] En aún otra realización de fórmula (I), W es O y A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son, cada uno, CR³.

[0060] En otra realización más de fórmula (I), W es O; A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son, cada uno, CR³; y B¹, B² y B³ son, cada uno, CR².

- [0061]** En otra realización de fórmula (I), A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son, cada uno, CH.
- [0062]** En otra realización de fórmula (I), B¹, B² y B³ son, cada uno, CR²; y R² es H, halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.
- [0063]** En aún otra realización de fórmula (I), R¹ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más de R⁶;
R² es independientemente H, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o -CN; y
10 cada R³ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -CN o -NO₂.
- [0064]** En aún otra realización, la invención proporciona una composición que comprende una isoxazolina de fórmula (I) donde:
15 W es O o S; R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; R⁵ es -CH₂C(O)NHCH₂CF₃; cada uno de A¹=A²=A³=A⁴=A⁵=A⁶ es CH;
R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;
R⁶ es halógeno o alquilo C₁-C₆; y
20 B¹, B² y B³ son independientemente CH, C-halógeno, C-alquilo C₁-C₆, C-haloalquilo C₁-C₆ o C-alcoxi C₁-C₆.
- [0065]** En otra realización de fórmula (I), B¹, B² y B³ son independientemente CR²;
W es O;
R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcoxicarbonilo C₂-C₇; y
R⁵ es H, NR¹¹R¹² o Q¹; o alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o
25 cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R⁷.
- [0066]** En aún otra realización de fórmula (I), R¹ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halógeno;
cada R² es independientemente H, CF₃, OCF₃, halógeno o -CN;
cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄ o -CN; y
30 cada R⁷ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxicarbonilo C₂-C₄, alquilaminocarbonilo C₂-C₅, haloalquilcarbonilo C₂-C₅, haloalcoxicarbonilo C₂-C₅, haloalquilaminocarbonilo C₂-C₅, -NH₂, -CN o NO₂; o Q₂.
- [0067]** En otra realización más de fórmula (I), R⁴ es H;
35 R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;
cada R⁷ es independientemente halógeno o Q²; y
cada Q² es independientemente fenilo, piridinilo o tiazolilo.
- [0068]** En aún otra realización de fórmula (I), R¹ es CF₃;
40 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son, cada uno, CR³;
B² es CR²; y
cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₄ o -CN.
- [0069]** En otra realización, B² es CH;
45 B¹ y B³ son cada uno CR² donde cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo C₁-C₃;
A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son cada uno CR³;
R³ es H; y
n es 2.
- [0070]** En aún otra realización de fórmula (I), R¹ es CF₃;
50 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son, cada uno, CR³;
B² es CH;
cada uno de B¹ y B³ son CR²;
cada R³ es independientemente H o alquilo C₁-C₄;
55 cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo C₁-C₃;
R⁴ es H;
R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; y
R⁷ es alquilcarbonilo C₂-C₇, alcoxicarbonilo C₂-C₇, alquilaminocarbonilo C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo C₃-C₉,
haloalquilcarbonilo C₂-C₇, haloalcoxicarbonilo C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo C₂-C₇, dihaloalquilaminocarbonilo C₃-
60 C₉.
- [0071]** En otra realización más de fórmula (I), R¹ es CF₃;
A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son, cada uno, CH;
B² es CH;
65 cada uno de B¹ y B³ son CR²;

cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo C₁-C₃;
 R⁴ es H;
 R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; y
 R⁷ es alquilaminocarbonilo C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo C₂-C₇ o
 5 dihaloalquilaminocarbonilo C₃-C₉.

[0072] En una realización preferida, se proporciona una composición tópica que comprende un agente activo de isoxazolina de fórmula (I), donde:

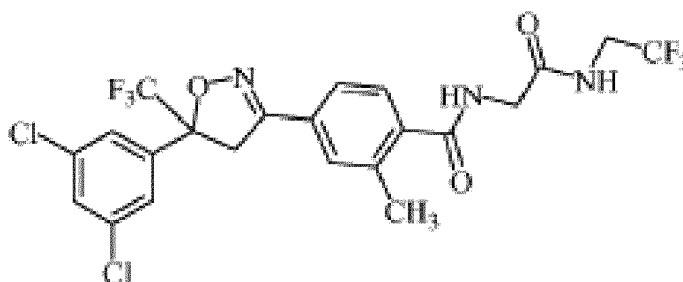
- 10 R¹ es CF₃;
 W es O;
 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son, cada uno, CH;
 B² es CH;
 B¹ es cloro;
 15 B² es CF₃;
 R⁴ es H;
 R⁵ es CH₂C(O)NHCH₂CF₃; y
 n es 2.

20 **[0073]** En una realización preferida, el compuesto de isoxazolina es 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (compuesto A).

[0074] En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más compuestos de las
 25 isoxazolininas descritos en los documentos WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375.

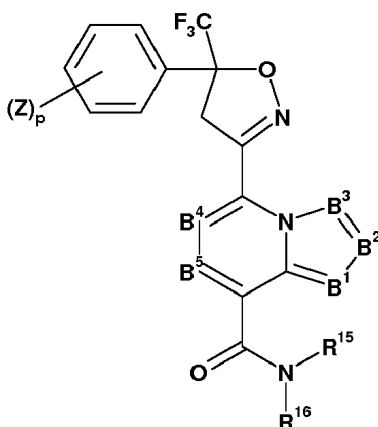
[0075] En otras realizaciones preferidas, la invención proporciona composiciones tópicas que comprenden un
 30 agente activo de isoxazolina descrito en los documentos WO 2009/02451A2 y WO 2011/075591A1, en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0076] En otra realización preferida, La invención proporciona composiciones tópicas que comprenden el
 35 compuesto 11-1 descrito en el documento WO 2009/02451A2, que tiene la estructura:



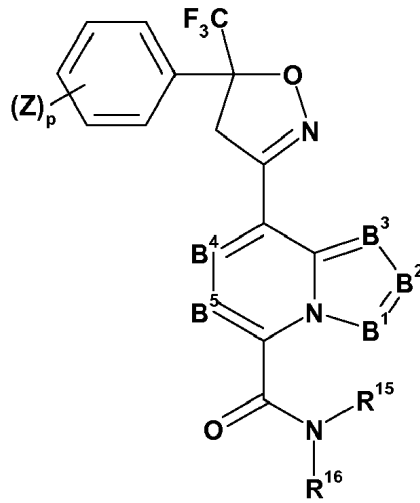
en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento.

40 **[0077]** En el presente documento se describen composiciones tópicas que comprenden uno o más de los compuestos de isoxazolina de fórmulas 1.001 a 1.025 y 2.001 a 2.018 descritos en el documento WO 2011075591 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento:



Compuestos 1.001 a 1.025

Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	TR (min)	Procedimiento de LCMS
1.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	582	2,21	1
1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃	525	2,32	1
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	597	2,06	1
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	583	2,07	1
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	664	2,14	1
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	2,18	1
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	585	2,31	1
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	648	2,18	1
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	584	2,24	1
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	581	2,20	1
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	516	2,26	1
1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	609	2,12	1
1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃	552	2,17	1
1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	544	2,18	1
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			



Compuestos 2.001 a 2.018

Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	TR (min)	Procedimiento de LCMS
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	1,85	1
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

5

[0078] En una realización, la invención proporciona una composición tópica que comprende al menos una isoxazolina de fórmula (I) en combinación con al menos otro agente activo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 **[0079]** Se pueden usar principios activos veterinarios/farmacéuticos adicionales con las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir agentes tanto ectoparasiticidas como endoparasiticidas.

[0080] Los agentes farmacéuticos veterinarios que se pueden incluir en las composiciones de la invención son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (enero de 2005)) e incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio, antiácidos (orales), antivenina, apomorfona, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aumofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazeprilo, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfano, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sodica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftioxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clortiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clembuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de dimetilo, trometamina de dinoprost, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetron, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, meglumina de flunixin, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (OXYGLOBIN®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina, hidrocortizida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiaurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inaminona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, trometamina de ketorolac, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína, lincomicina, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, la melatonina, meloxicam, melfalan, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenammina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos de agonistas narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprozol, ondansetron, anti-diarréicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitretaciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glucosaminoglucano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de Propionibacterium acnes, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrófilo de psilio, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina,

selegilina/1-deprenilo, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato sódico, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato sódico, tiosulfato sódico, somatotropina, sotalol, espectinomina, espirolactona, estanozolol, estreptocinasa, estreptozocina, succimero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclopiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, 5 sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tiotropina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina /zolazepam, tilmicosina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocinida, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, triamcinolona acetónido, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelennamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de 10 vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0081] En una realización de la invención, los compuestos de arilpirazol tales como fenilpirazoles, conocidos en la técnica, pueden combinarse con los compuestos de isoxazolina en las composiciones tópicas de la invención. 15 Los ejemplos de dichos compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de Estados Unidos nº 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131.

[0082] En otra realización de la invención, se pueden añadir a las composiciones de la invención una o más lactonas o lactamas macrocíclicas, que actúan como un acaricida, agente antihelmíntico y/o insecticida. 20

[0083] Las lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, avermectinas tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y ML- 1.694.554, y milbemicinas tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Los ejemplos de combinaciones de 25 compuestos de arilpirazol con lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de Estados Unidos nº 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131.

[0084] Los compuestos de lactona macrocíclica son conocidos en la técnica y pueden obtenerse fácilmente comercialmente o mediante técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace referencia a la bibliografía técnica 30 y comercial ampliamente disponible. Para las avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., O Albers-Schönberg y col. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para la doramectina, se puede consultar "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, julio de 1993, 5-15. Para las milbemicinas, se puede hacer referencia, entre otras, a Davies H.G. y col., 1986, 35 "Avermectins and Milbemycins", Nat. Pinchar. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. y col., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, patente de Estados Unidos No. 4.134.973 y EP 0 677 054.

[0085] Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de las avermectinas y las milbemicinas está estrechamente relacionada, por ejemplo, al compartir un 40 complejo anillo de lactona macrocíclica de 16 miembros. Las avermectinas del producto natural se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.310.519 y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.199.569. También se hace referencia a las patentes de Estados Unidos nº 4.468.390, 5.824.653, EP 0 007 812 A1, memoria descriptiva de patente del Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916, y patente de Nueva Zelanda Nº 237 086, entre otros. Las milbemicinas de origen natural se describen en la Patente de Estados 45 Unidos nº 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). La latidectina se describe en "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, págs. 263-286, (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos nº 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 50 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y EP 0 667 054.

[0086] En una realización preferida de la invención, la invención comprende una composición tópica que comprende un compuesto de isoxazolina en combinación con una clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGR). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por 55 el profesional y representan una amplia gama de diferentes clases de productos químicos. Todos estos compuestos actúan interfiriendo en el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nº 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010, así como en las patentes de Estados Unidos Nº 6.096.329 y 6.685.954. 60

[0087] En una realización, el IGR es un compuesto que imita a la hormona juvenil. Los ejemplos de imitadores de hormonas juveniles incluyen azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5- (6-yodo-3-piridilmetoxi)piridazina-3(2H)-ona.

65 **[0088]** En una realización particularmente preferida, las composiciones de la invención comprenden un

compuesto de isoxazolina de fórmula (I) en combinación con metopreno o piriproxifeno y un portador farmacéuticamente aceptable. Se ha descubierto sorprendentemente que las composiciones que comprenden un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) en combinación con metopreno o piriproxifeno exhiben una eficacia duradera superior que no es predecible basándose en la actividad de cada activo por sí solo.

5 **[0089]** En otra realización, el compuesto IGR es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumorón, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumorón, novalurón, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

15 **[0090]** En otra realización más de la invención, también se pueden añadir insecticidas y acaricidas adulticidas a la composición de la invención. Estos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de las mismas) y piretroides y carbamatos que incluyen, pero no se limitan a, benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, metiltiocarb, metolcarb, promacilo, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamilo, tiocarboxima y tiofanox.

20 **[0091]** En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematodos que incluyen, pero no se limitan a, agentes activos en la clase de compuestos de bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas y organofosforados. En algunas realizaciones, los bencimidazoles incluyen, pero no se limitan a, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo o,o-dimetilo se puede incluir en las composiciones.

25 **[0092]** En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir compuestos de imidazotiazol que incluyen, pero no se limitan a, tetramisol, levamisol y butamisol. En aún otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina que incluyen, pero no se limitan a, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes activos organofosforados adecuados incluyen, pero no se limitan a, cumafos, triclorfón, haloxón, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotfos, TEPP y tetraclorvinfos.

30 **[0093]** En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodos fenotiazina y piperazina como el compuesto neutro o en diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles tales como disofenol, compuestos arsenicales tales como arsenamida, etanolaminas tales como befenio, closilato de tenio, y metiridina; colorantes de cianina que incluyen cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos que incluyen bitoscanato, suramina sódica, ftalofina y diversos productos naturales, que incluyen, pero no se limitan a, higromicina B, α -santonina y ácido kaínico.

40 **[0094]** En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitrematodos. Los agentes antitrematodos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los miracilos como miracil D y mirasan; praziquantel, clonazepam y su derivado 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinilo, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la técnica, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, bitionol sulfóxido y meniclofolan; diversos compuestos de salicilanilida que incluyen tribromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotiana, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolina y emetina.

45 **[0095]** Los compuestos anticestodos también pueden usarse ventajosamente en las composiciones de la invención que incluyen, pero no se limitan a, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

50 **[0096]** En otras realizaciones más, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, bromociclo, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotifos, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatió, etión, famfur, fenitrotión, fitirión, fospirato, yodofenos, malatió, naled, fosadona, fosmet, foxim, pilpropetamfos, ronnel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, tiocianato acetato de isobornilo, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, deet, ftalato de dimetilo, y los compuestos, 1,5a,6,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil) 3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H) diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridindicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

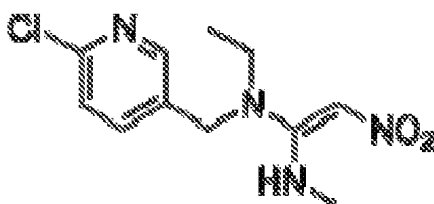
60 **[0097]** En una realización particularmente preferida, las composiciones tóxicas de la invención incluirán permetrina en combinación con el agente activo de isoxazolina.

[0098] Un agente antiparasitario que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un péptido o proteína biológicamente activo que incluye, entre otros, depsi péptidos, que

actúan en la unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos pertenecientes a la familia de receptores de secretina dando como resultado la parálisis y muerte de parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido se es emodepsida (véase Willson y col., Parasitology, enero de 2003, 126 (Pt 1): 79-86).

5 **[0099]** En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender un agente activo de la clase de plaguicidas neonicotinoides. Los neonicotinoides se unen a e inhiben receptores de acetilcolina nicotínicos específicos de insectos. En una realización, el agente insecticida neonicotinoide que se puede combinar con un compuesto de isoxazolina para formar una composición tópica de la invención es imidacloprid. El imidacloprid es un conocido agente activo neonicotinoide y es el principio activo clave en los productos parasiticidas tópicos Advantage®, Advantage® II, K9 Advantix® y K9 Advantix® II vendidos por Bayer Animal Health. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060.

15 **[0100]** En otra realización, las composiciones tópicas de la invención pueden comprender nitenpiram, otro agente activo de la clase de plaguicidas neonicotinoides. Nitenpiram tiene la siguiente estructura química y es el principio activo del producto oral comprimidos CAPSTAR™ vendido por Novartis Animal Health.



20 **[0101]** Nitenpiram es activo contra las pulgas adultas cuando se administra diariamente como un comprimido oral. Nitenpiram actúa interfiriendo en la transmisión nerviosa normal y causa la muerte del insecto. Nitenpiram tiene un inicio de acción muy rápido contra las pulgas. Por ejemplo, los comprimidos CAPSTAR™ comienzan a actuar contra las pulgas tan solo 30 minutos después de la administración y están indicados para su uso tan a menudo como una vez al día. Sin embargo, se sabe que el nitenpiram solo es eficaz cuando se administra por vía oral como un parasiticida sistémico, al igual que con los comprimidos CAPSTAR™. Por lo tanto, es sorprendente e inesperado que las composiciones tópicas de la invención que comprenden una combinación de nitenpiram con un agente activo de isoxazolina exhiban un inicio de acción muy rápido de nitenpiram debido a que no se sabe que este agente activo sea activo cuando se administra por vía tópica. Las composiciones tópicas de la invención que comprenden una combinación de un agente activo de isoxazolina de larga duración con un agente activo de acción muy rápida tal como el agente activo neonicotinoide nitenpiram proporcionan una velocidad óptima de inicio y una actividad de larga duración contra ectoparásitos.

35 **[0102]** Nitenpiram tiene un coeficiente de partición en octanol y agua muy bajo de -0,64 y una solubilidad en agua relativamente alta de 840 g/l a 20 °C y pH de 7 (véase Supplement to Compendium on Continuing Education for the practicing veterinarian, vol. 23, no. 3 (a), marzo de 2001), lo que indica que no es un candidato probable para el suministro tópico. Basado en el log p muy bajo de nitenpiram y la solubilidad en agua muy alta, un experto en la materia tendría un nivel muy alto de escepticismo de que este agente activo podría administrarse efectivamente en una composición tópica. La eficacia de las composiciones tópicas de la invención que comprenden nitenpiram es tanto más inesperada en vista de las propiedades fisicoquímicas del compuesto.

40 **[0103]** En otra realización preferida de la invención, se proporcionan composiciones tópicas que comprenden al menos un compuesto de isoxazolina en combinación con un IGR y un agente activo neonicotinoide. En otra realización preferida, la invención proporciona composiciones tópicas que comprenden un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) junto con un IGR que imita la hormona juvenil y nitenpiram. En otra realización preferida, la invención proporciona composiciones tópicas de aplicación puntual que comprenden 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 (compuesto A) en combinación con (S)-metopreno o piriproxifeno y nitenpiram.

50 **[0104]** En otra realización, las composiciones tópicas de la invención proporcionan composiciones tópicas de unción dorsal puntual que comprenden 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 (compuesto A) en combinación con nitenpiram, (S)-metopreno o piriproxifeno y un compuesto de avermectina o milbemicina. En otra realización más de la invención, se proporcionan composiciones tópicas que comprenden 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 (compuesto A) en combinación con nitenpiram y/o (S)-metopreno o piriproxifeno y/o un compuesto de avermectina o milbemicina y/o praziquantel. En esta realización, la presencia de un compuesto de avermectina o milbemicina y/o praziquantel proporciona una potente actividad contra los endoparásitos además de la actividad contra los ectoparásitos.

[0105] En ciertas realizaciones, un agente insecticida que puede combinarse con las composiciones de la

invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

- [0106]** En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente una combinación de compuestos de isoxazolina conocidos en la técnica. Estos agentes activos se describen en los documentos WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375.
- [0107]** En otra realización de la invención, el ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) se pueden añadir a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos nº 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en las patentes citadas anteriormente.
- [0108]** En otra realización, se pueden añadir compuestos antihelmínticos de la clase amino acetonitrilo (AAD) de compuestos tales como monepantel (ZOLVIX), y similares, a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704 y en la Patente de Estados Unidos Nº 7.084.280; Sager y col., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y col., *Nature* vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181. Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino tales como los descritos en la patente de Estados Unidos Nº 8.088.801 de Soll y col., y derivados de tioamida de estos compuestos, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 7.964.621.
- [0109]** Las composiciones de la invención también pueden combinarse con compuestos de paraherquamida y derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véase Ostlind y col., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Ostlind y col., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de paraherquamida es una clase conocida de compuestos que incluye un núcleo de espirodioxepino indol con actividad contra ciertos parásitos (véase *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380 y *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Además, la familia de compuestos de marcfortina relacionados estructuralmente, tales como marcfortinas A-C, también se conocen y pueden combinarse con las formulaciones de la invención (véase *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Se pueden encontrar referencias adicionales a los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, patente de Estados Unidos 5.703.078 y patente de Estados Unidos 5.750.695.
- [0110]** En general, el agente activo adicional se incluye en la composición en una cantidad de entre 0,1 µg y 1000 mg. Más típicamente, el agente activo adicional puede incluirse en una cantidad de 10 µg a 500 mg, 1 mg a 300 mg, 10 mg a 200 mg o 10 mg a 100 mg.
- [0111]** En otras realizaciones de la invención, el agente activo adicional puede incluirse en la composición para administrar una dosis de 5 µg/kg a 50 mg/kg por peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de 0,01 mg/kg a 30 mg/kg, 0,1 mg/kg a 20 mg/kg, o 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso de animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de 5 µg/kg a 200 µg/kg o 0,1 mg/kg a 1 mg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre 0,5 mg/kg y 50 mg/kg.
- [0112]** Las composiciones tópicas de la invención, que incluyen al menos un agente activo de isoxazolina y un portador farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica a un animal, se han descubierto sorprendentemente como estables y eficaces contra un amplio espectro de ectoparásitos durante un período prolongado de tiempo.
- [0113]** En una realización preferida de las composiciones de la invención, la composición tópica estará en forma de una solución o suspensión líquida que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para aplicación a la piel de un animal. También se describen en este documento, formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas que incluyen emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones de unción dorsal continua, formulaciones listas para usar y suspensiones.
- [0114]** Las composiciones tópicas de la invención son adecuadas para la administración tópica en un área localizada de un animal. En el presente documento también se describen composiciones tópicas en forma de una formulación de pulverización, un aerosol o una formulación de espuma adecuada para administración a un animal. En el presente documento también se describen formulaciones de soluciones o suspensiones líquidas que comprenden agentes activos de isoxazolina en una forma que puede pulverizarse mediante una bomba de dosis medida o un aerosol de dosis medida.
- [0115]** Los agentes activos de isoxazolina, tales como los de fórmula (I), son sistémicamente activos, de manera que el ectoparásito se ve afectado cuando se alimenta de la sangre del huésped. Por consiguiente, se requiere una concentración mínima de los compuestos en la circulación sistémica del animal. Sin embargo, en

algunas situaciones, el agente activo de isoxazolina también puede estar activo al ponerse en contacto con el parásito en la superficie del animal. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la aplicación tópica de las composiciones de la invención puede permitir que los agentes activos se administren y se distribuyan por todo el pelo por vía tópica y/o también pueden proporcionar la distribución del agente activo a través de las glándulas sebáceas de los animales. Cuando el compuesto se distribuye por todas las glándulas sebáceas, las glándulas sebáceas pueden actuar como un reservorio, por lo que puede haber un efecto de larga duración, por ejemplo, al menos un mes o más. Por ejemplo, Cochet y sus colaboradores describieron la distribución de fipronil, un compuesto de 1-arilpirazol, al estrato córneo, la epidermis viable y las glándulas sebáceas y las capas epiteliales de perros Beagle después de la administración puntual (véase Cochet y col., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22 (3), 211-216). Usando el fármaco radiomarcado con ¹⁴C, la publicación demostró que el fipronil se desplaza desde el punto de aplicación y se distribuye a toda la piel, donde se detectó de forma persistente hasta 56 días después del tratamiento.

[0116] La aplicación tópica de las composiciones de la invención permite el suministro eficaz del agente activo por vía transdérmica a través de la piel a la circulación sistémica a una concentración suficiente para proporcionar una eficacia excelente contra los ectoparásitos. En otra realización preferida, las composiciones de la invención logran la distribución del agente activo tanto por vía tópica sobre el pelo del animal como también por vía transdérmica en el torrente sanguíneo. En esta realización, las composiciones tópicas proporcionan un alto nivel de eficacia a concentraciones plasmáticas inesperadamente bajas del agente activo de isoxazolina.

[0117] La capa externa de la epidermis, el estrato córneo, constituye la barrera principal tanto para la salida del agua como para la entrada de xenobióticos en el aparato circulatorio. Es una membrana única compuesta por células planas delgadas muertas, los corneocitos, que están llenos de queratina densa, entre los cuales se encuentra una capa rica en lípidos compuesta por numerosas bicapas lipídicas. El consenso general es que la mayoría de los xenobióticos pasan a través de la capa rica en lípidos entre las células planas. La administración de un producto activo a través de la piel presenta un desafío significativo, dado el papel de la piel como barrera para mantener las sustancias extrañas fuera. Para que un principio activo pase a través del estrato córneo, debe pasar secuencialmente a través de bicapas y, por lo tanto, cruzar muchas interfaces hidrófilas-lipófilas. Debido a la barrera eficaz de la piel, la administración transdérmica solo es típicamente apropiada para compuestos potentes que requieren solo una pequeña dosis.

[0118] Solo los materiales que tienen buenas propiedades de solubilidad tanto en aceites como en agua podrán atravesar la piel de manera efectiva con relativa facilidad. Uno de los principales problemas en el tratamiento de la piel o en el uso de la piel para administrar una sustancia a la circulación sistémica surge del requisito de que el activo debe poseer las propiedades fisicoquímicas correctas para permitirle alcanzar el sitio de acción o circulación. Si es extremadamente hidrófilo, residirá en la superficie de la piel. Si es extremadamente lipófilo, pasará a la capa rica en lípidos entre las células y tendrá dificultades para penetrar más profundamente. Solo los compuestos que son pequeños tienen una solubilidad equilibrada en aceites y agua y un log (coeficiente de partición en octanol-agua) de $\sim 2(\log P)$ pasarán a través del estrato córneo y entrarán en la circulación sistémica en un grado significativo (véase Kenneth B. Sloan (ed.) (1992) Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, p.6, Marcel Dekker, Nueva York). Los ejemplos incluyen nicotina y nitroglicerina (GTN). Sin embargo, incluso estos no se absorben en gran medida. Por lo tanto, muchos compuestos no son adecuados para la administración transdérmica debido a sus propiedades fisicoquímicas inherentes.

[0119] Se entenderá que la capacidad de un agente activo para distribuirse por vía tópica o transdérmica depende tanto de las características fisicoquímicas del compuesto como de los excipientes no activos de la formulación, que pueden inducir la penetración del agente activo en la piel. Aunque no existe un procedimiento general para administrar ningún agente activo por vía tópica sobre el pelo de un animal o por vía transdérmica a un animal, se conocen algunas técnicas para mejorar la penetración de agentes activos en la piel de los animales. Las sustancias denominadas "mejoradores de la permeación" se usan típicamente en composiciones diseñadas para administrar medicamentos por vía transdérmica para aumentar la cantidad del activo que se administra en la circulación sistémica. Los mejoradores de la permeación constituyen diversas clases de compuestos que incluyen ciertos disolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), pirrolidonas, etanol, propilenglicol, acetato de etilo, dimetilacetamida y otros que son capaces de alterar la función de barrera del estrato córneo. También se ha demostrado que otras sustancias aumentan el flujo de ciertos agentes activos a través de la piel. Estos incluyen compuestos lipófilos tales como laurocapram (Azone); ácidos grasos o alcoholes tales como ácido oleico, alcohol oleílico, ácido linoleico y similares; ciertos ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, noanoato de metilo, caprato de metilo y otros. También se sabe que las mezclas de ciertos mejoradores de la permeación con propilenglicol mejoran el suministro de ciertos principios activos. Por ejemplo, véase Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement editado por Kenneth A. Walters y Jonathan Hadgraft, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 1993; ISBN 0-8247-9017-0.

[0120] En algunas realizaciones de la invención, las composiciones se formulan para controlar la velocidad de permeación del compuesto de isoxazolina con el fin de mantener niveles eficaces de la sustancia activa en el plasma durante un período de tiempo prolongado y prolongar significativamente la duración de la eficacia. Por lo tanto, en una realización, las composiciones tópicas de la invención se formulan con un sistema portador que induce

la contención del agente o agentes activos de isoxazolina dentro de la piel para lograr un efecto de depósito y controla la velocidad de permeación del compuesto en la circulación sistémica durante un período de tiempo más largo. De esta manera, la invención proporciona composiciones tópicas que muestran una sorprendente eficacia de larga duración contra ectoparásitos. Debe observarse que este enfoque solo es aplicable a potentes agentes activos que pueden lograr la eficacia parasiticida deseada con bajas concentraciones plasmáticas, ya que los compuestos menos potentes no podrían establecer una concentración eficaz.

[0121] Se ha descubierto que las composiciones tópicas de la presente invención que comprenden un agente activo de isoxazolina en un portador que comprende un disolvente lipófilo o un sistema de disolvente lipófilo dan como resultado una eficacia excelente contra los ectoparásitos durante un período prolongado de tiempo. Aunque sin desear estar sujeto a ninguna teoría, se cree que los excipientes no activos en ciertas formulaciones tópicas de la invención promueven la contención del agente activo de isoxazolina en la piel durante períodos de tiempo más largos, mientras que permiten que el agente activo se difunda constantemente en el aparato circulatorio a una velocidad que proporciona la concentración requerida del activo en el torrente sanguíneo para que sea eficaz contra los ectoparásitos durante un período de tiempo más prolongado. Esto es contrario a los enfoques usados con las formulaciones tópicas que están diseñadas para mejorar el paso de los agentes activos a través de la piel de un animal a la circulación sistémica rápidamente para obtener el efecto biológico deseado. Por lo tanto, en una realización, la presente invención utiliza excipientes no activos que disuaden la permeación rápida de los agentes activos de isoxazolina en la circulación sistémica.

[0122] En una realización, la invención proporciona composiciones tópicas que comprenden un agente activo de isoxazolina en un portador farmacéuticamente aceptable en el que el portador no incluye un compuesto que mejora la permeación del agente activo de isoxazolina. En otra realización, la invención proporciona composiciones tópicas que comprenden un agente activo de isoxazolina y un portador farmacéuticamente aceptable donde el portador comprende un disolvente o sistema de disolvente que promueve la contención del agente activo de isoxazolina en la piel del animal durante un período de tiempo más prolongado.

[0123] En una realización de la invención que comprende un portador que prolonga la duración de la eficacia de las composiciones tópicas, el portador puede comprender un disolvente seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos, diésteres de ácidos dicarboxílicos, ésteres de ácidos grasos o diésteres de ácidos grasos, o una combinación de los mismos, que incluyen, pero no se limitan a, palmitato de isopropilo, lactato de isoestearilo, adipato de diisopropilo, adipato de dibutilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, palmitato de octilo, estearato de polietilenglicol (PEG) y octanoato de cetearilo; aceites que incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, diglicéridos, triglicéridos, aceite de jojoba, lecitina y aceite de ricino, o una combinación de los mismos; alcoholes alifáticos de cadena larga tales como alcohol isoestearílico y similares; alcoholes grasos y sus ésteres, incluyendo, por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol cetearílico y similares, o una combinación de los mismos; polietilenglicoles de diferentes intervalos de peso molecular que incluyen, pero no se limitan a, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y PEG 1000, o una combinación de los mismos; y éteres de glicol que incluyen, pero no se limitan a, dietilenglicol monoetil éter (Transcutol®), butil diglicol, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter y dipropilenglicol monometil éter, o una combinación de los mismos; o una combinación de dos o más de estos disolventes.

[0124] Los excipientes que también pueden promover la contención del agente activo en la piel durante períodos de tiempo más prolongados y pueden incluirse en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres mixtos de sacarosa y ácidos carboxílicos que incluyen acetato isobutirato de sacarosa (SAIB) y similares; ceras de fusión a baja temperatura, aceites vegetales hidrogenados, glicéridos caprílicos/cápricos; ésteres de glicerol, incluyendo, por ejemplo, triacetina, monooleato de glicerol, monolinoleato de glicerol, estearato de glicerol, diestearato de glicerilo y similares; triglicéridos, incluyendo, por ejemplo, triglicéridos caprílicos, cápricos/mirísticos/esteáricos; polímeros termorreversibles, tales como Pluronic y poloxámeros, incluyendo, por ejemplo, Lutrol F127 por sí mismo o en mezcla con otros poloxámeros; o una combinación de los mismos.

[0125] En otra realización de la invención, el portador farmacéuticamente aceptable para las composiciones tópicas comprende una mezcla de un diéster de un ácido dicarboxílico solo o en combinación con uno o más de los disolventes adicionales enumerados anteriormente, y/o una sustancia lipófila "oleosa", que incluye un agente activo lipófilo líquido o de bajo punto de fusión, tal como (S)-metopreno, piperproxifeno y/o permetrina; y/o un éster mixto de sacarosa y ácidos carboxílicos que incluye un éster mixto de sacarosa y ácidos acético e isobutírico, tales como acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), y/o ceras de bajo punto de fusión y/o grasas duras.

[0126] Aunque sin desear estar sujeto a ninguna teoría, la inclusión de ciertos disolventes lipófilos en las composiciones tópicas de la invención promueve el tiempo de residencia del agente activo de isoxazolina en la piel al tiempo que permite que una concentración eficaz del agente activo pase lentamente hacia el interior de aparato circulatorio para lograr la eficacia deseada durante períodos de tiempo más prolongados.

[0127] En una realización preferida, El diéster de un ácido dicarboxílico es sebacato de dietilo. En otra realización, la mezcla de disolventes que comprenden un éster de ácido dicarboxílico comprende un glicol o

poliglicol, o un éter o éster de glicol o poliglicol que incluye, pero no se limita a, etilenglicol (EG), propilenglicol (PG), polioxietilenglicoles líquidos (PEG) de diversos grados, incluyendo PEG 400, monocaprilato de EG o PG, caprilato de EG o PG, monolaurato de EG o PG, dicaprilato/dicaprato de EG o PG, dietilenglicol monoetil éter (DGME, Transcutol®), butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, 5 dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, y similares, o una combinación de los mismos; un éter que incluye, pero no se limita a, dimetil isosorbida; un éster o diéster que incluye, pero no se limita a, triacetina, lactato de laurilo; y otros disolventes que incluyen glicerol formal, o mezclas de los mismos.

10 **[0128]** En realizaciones preferidas, el portador para las composiciones tópicas comprende un éster dialquílico de un ácido dicarboxílico tal como sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, o una combinación de los mismos, solo o en combinación con disolventes seleccionados de:

- a) un éster de propilenglicol (PG) que incluye monocaprilato de PG, caprilato de PG, monolaurato de PG, 15 dicaprilato/dicaprato de PG, o una combinación de los mismos;
- b) un disolvente de éter que incluye dimetil isosorbida, dietilenglicol monoetil éter (también conocido como DGME o Transcutol®), o una combinación de los mismos;
- c) un éster de ácido carboxílico incluyendo, pero no se limita a, triacetina, lactato de laurilo, palmitato de isopropilo, sebacato de diisopropilo o una combinación de los mismos; y
- 20 d) otros disolventes orgánicos "oleosos" o lipófilos, incluyendo glicerol formal y similares.

[0129] En algunas realizaciones, la cantidad de disolventes adicionales combinados con el éster o diéster de ácido carboxílico de un ácido dicarboxílico están presentes en una cantidad de al menos el 1 % (v/v), al menos el 5 % (v/v), al menos el 9,0 % (v/v), al menos el 13 % (v/v), al menos el 17 % (v/v) o al menos el 20 % (v/v). 25 Preferentemente, los disolventes adicionales estarán en una cantidad de al menos el 9 % (v/v).

[0130] En otras realizaciones, los disolventes adicionales estarán presentes en una cantidad del 5-70 % (v/v), 10-60 % (v/v), 10-50 % (v/v), 15-60 % (v/v) o 15-50 % (v/v). En realizaciones preferidas, los disolventes adicionales estarán presentes en una cantidad del 20-70 % (v/v), 20-60 % (v/v), 20-50 % (v/v) o 25-50 % (v/v). 30

[0131] El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir portadores o diluyentes adecuados comúnmente usados en la técnica de formulación, incluyendo disolventes acuosos u orgánicos o mezclas de disolventes. Estos disolventes orgánicos se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Sciences, 21ª edición (2005). Otros disolventes y/o aditivos que se pueden usar en las composiciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, éteres de PEG y ésteres de PEG que incluyen, pero no se limitan a, ésteres de PEG de ácidos 35 carboxílicos y ácidos dicarboxílicos y ésteres de PEG de ácidos grasos, ésteres de glicerol que incluyen triacetina, triglicéridos caprílicos/caprícos (Miglyol 812®) y similares; éteres de glicerol que incluyen glicerol formal; dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Miglyol 840®), lactato de laurilo, triacetina, adipato de diisopropilo (DIPA, también conocido como CERAPHYL 230), adipato de diisobutilo, dimetil isosorbida (DMI), citrato de acetiltributilo, 40 ácido oleico; ésteres de ácido carboxílico que incluyen ésteres de diácidos, cetonas que incluyen acetona, metilisobutil cetona (MIK), metil etil cetona, y similares; acetonitrilo, alcoholes C1-C12 que incluyen alcohol bencílico, metanol, alcohol etílico, isopropanol y butanol; éteres aromáticos tales como anisol; amidas que incluyen dimetilacetamida, monometilacetamida y dimetilformamida; dimetilsulfóxido (DMSO), etilenglicol, propilenglicol, un carbonato de glicol que incluye, pero no se limita a, carbonato de propileno y carbonato de butileno; 2-pirrolidona, N- 45 metilpirrolidona, ésteres de alquilo C1-C12 de ácidos carboxílicos que incluyen acetato de butilo u octilo y acetato de bencilo; ésteres de alquilo C1-C12 de ácidos dicarboxílicos; ésteres arílicos que incluyen benzoato de bencilo, benzoato de etilo y similares; y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

[0132] Sin embargo, en una realización, la invención proporciona composiciones tópicas que comprenden al 50 menos un agente activo de isoxazolina, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales, en un portador farmacéuticamente aceptable, donde el portador no comprende glicofurool. En otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable de las composiciones tópicas no comprende una mezcla binaria de propilenglicol y glicerol formal.

55 **[0133]** Como portador o diluyente, también se pueden mencionar aceites vegetales tales como, entre otros, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales tales como, pero sin limitarse a, vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos que incluyen limoneno o como alternativa, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tales como de C8 a C12), o mezclas de los mismos.

60 **[0134]** En una realización, pueden añadirse disolventes y / o aditivos que controlan la velocidad de permeación del activo a una composición que comprende uno de los portadores de formulación descritos en el presente documento, que incluyen portadores que comprenden un éster dialquílico de un ácido dicarboxílico tal como sebacato de dietilo o similares. En otra realización, los disolventes y/o aditivos que controlan la velocidad de 65 permeación del activo se pueden añadir a los portadores que comprenden otros disolventes descritos en el presente

documento o se pueden usar solos en la composición.

[0135] Los expertos en la materia apreciarán que la piel de diferentes animales tendrá una naturaleza diferente y puede ser más o menos permeable al agente activo de isoxazolina. Por ejemplo, la retención del agente activo de isoxazolina en la piel de un gato puede ser más difícil que los perros. Por consiguiente, en algunas situaciones con ciertos animales, las composiciones tópicas de la invención utilizarán disolventes que mejoran la permeación del agente activo de isoxazolina a través de la piel del animal en lugar de disolventes y excipientes que retienen el agente activo en la piel del animal durante períodos más prolongados de tiempo. Por lo tanto, en otra realización de la invención, se proporcionan composiciones tópicas que incluyen disolventes que mejoran la permeación de los agentes activos de isoxazolina a través de la piel del animal. Estos disolventes proporcionan una mayor proporción del agente activo a través de la piel y, por lo tanto, mejoran la eficacia y la duración del tiempo. En esta realización, el disolvente que mejora la permeación permite una mayor proporción del agente activo de isoxazolina a través de la piel hacia la circulación sistémica. Los expertos en la materia apreciarán que este efecto permite un mayor nivel de eficacia a dosis más bajas del activo. Los disolventes seleccionados que mejoran la permeación del agente activo de isoxazolina incluyen, pero no se limitan a, dimetil isosorbida; y éteres de glicol, incluyendo, pero no limitados a, monoetil éter de dietilenglicol (DGME, Transcutol®), butildiglicol, dipropilenglicol n-butyl éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, y similares. Otros disolventes que mejoran la permeación del agente activo de isoxazolina descrito a continuación también pueden usarse en las composiciones.

[0136] En una realización de la invención, el portador farmacéuticamente aceptable de la formulación puede comprender alcoholes alifáticos de cadena larga C₈-C₂₀ o ésteres de los mismos. En otra realización, el portador comprende alcoholes C₁-C₁₂ o ésteres de los mismos, alcoholes C₁-C₄ o sus ésteres o sus alcoholes C₃-C₈ o ésteres de los mismos. En algunas realizaciones, los ésteres formados con el alcohol incluyen ésteres de ácidos o diácidos carboxílicos C₁-C₁₂, o ésteres de ácidos o diácidos carboxílicos C₆-C₁₆. Los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetatos tales como acetato de etilo y similares; y ésteres de alcoholes C₁-C₁₂ y un ácido dicarboxílico o un ácido carboxílico sustituido con hidroxilo.

[0137] En otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende ácidos grasos C₄-C₂₂ o ésteres de los mismos, incluyendo ésteres con alcoholes de cadena larga C₆-C₂₀, alcoholes C₁-C₁₂, alcoholes C₁-C₄ o alcoholes C₃-C₈; ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, incluidos los ésteres con alcoholes de cadena larga C₆-C₂₀, alcoholes C₁-C₁₂, alcoholes C₁-C₄ o alcoholes C₃-C₈; ácidos grasos insaturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, incluidos los ésteres con alcoholes de cadena larga C₆-C₂₀, alcoholes C₁-C₁₂, alcoholes C₁-C₄ o alcoholes C₃-C₈; monoésteres o diésteres de ácidos carboxílicos y diácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₁₆, incluidos los ésteres con alcoholes de cadena larga C₆-C₂₀, alcoholes C₁-C₁₂, alcoholes C₁-C₄ o alcoholes C₃-C₈, o mezclas de los mismos. En otras realizaciones, el portador puede incluir alcoholes C₁-C₁₀, C₁-C₈ o C₁-C₆ o ésteres de los mismos.

[0138] En otra realización, las composiciones de la invención comprenden alcoholes aromáticos o ésteres de los mismos. En una realización preferida, las composiciones tópicas de la invención pueden incluir alcohol bencílico como disolvente.

[0139] En otra realización, los disolventes preferidos incluyen ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos carboxílicos, tales como acetato de butilo, acetato de octilo, lactato de laurilo o palmitato de isopropilo, y ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos dicarboxílicos, incluyendo adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo y sebacato de diisopropilo. En otras realizaciones, el portador puede incluir ésteres alquílicos C₁-C₁₀, C₁-C₈ o C₁-C₆ de ácidos carboxílicos o diésteres alquílicos C₁-C₁₀, C₁-C₈ o C₁-C₆ de ácidos dicarboxílicos. En una realización, el ácido carboxílico o ácido dicarboxílico es un ácido graso o ácido dicarboxílico C₄-C₂₂. En otra realización, el ácido carboxílico o ácido dicarboxílico es un ácido carboxílico o ácido dicarboxílico C₁-C₁₂. En otras realizaciones, el ácido carboxílico o el ácido dicarboxílico es un ácido carboxílico o ácido dicarboxílico C₁-C₁₀, C₁-C₈ o C₁-C₆.

[0140] En algunas realizaciones preferidas, el portador o diluyente incluye un derivado de glicerol que incluye, entre otros, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo, diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos tales como triacetina) o glicerol formal, o mezclas de los mismos. El glicerol formal es una mezcla de 5-hidroxi-1,3-dioxano y 4-hidroximetil-1,3-dioxolano (aproximadamente 60:40), que son compuestos de éter cíclico derivados de glicerol y que tienen 2 átomos de oxígeno en la estructura del anillo y sustituidos por un grupo alcohol. El glicerol formal es un disolvente de bajo olor y poco tóxico para una amplia variedad de aplicaciones en la industria farmacéutica y cosmética, incluidas las formulaciones veterinarias antiparasitarias.

[0141] En otra realización de la invención, los disolventes orgánicos pueden comprender adipato de diisopropilo, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, triacetina, acetato de butilo, alcohol bencílico, acetato de octilo, carbonato de propileno, ácido oleico o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

- [0142]** En algunas realizaciones de la invención, el portador comprende dimetil isosorbida. La dimetil isosorbida (DMI) es un disolvente y portador de alta pureza que ofrece un mecanismo seguro y eficaz de mejora de la administración de principios activos en productos para el cuidado personal y formulaciones farmacéuticas. Además, la dimetil isosorbida se usa a veces como un mejorador de la penetración epidérmica para proporcionar una mejor penetración de los agentes activos a la epidermis. También puede proporcionar la administración de agentes activos en la piel al tiempo que evita la cristalización del agente activo, lo que limitará severamente la eficacia de la formulación. La dimetil isosorbida es soluble en una variedad de ingredientes que incluyen agua, aceite de semilla de algodón, isopropanol, miristato de isopropilo, propilenglicol, polisorbato 20 y polisorbato 80.
- [0143]** En otras realizaciones, el portador o diluyente puede comprender un derivado de glicol que incluye, pero no se limita a, propilenglicol, etilenglicol; éteres de glicol y éteres de poliglicol, que incluyen, pero no se limitan a, butil diglicol, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, y dietilenglicol monoetil éter (DGME o Transcutol®).
- [0144]** En una realización preferida, las composiciones tópicas de la invención que comprenden uno o varios agentes activos de isoxazolina se disuelven en un portador farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más disolventes. En algunas realizaciones de la invención, los disolventes incluyen, pero no se limitan a, dimetil isosorbida (DMI), glicerol formal (metilidino glicerol o glicerina formal), triacetina, polietilenglicoles líquidos, incluyendo PEG 400, adipato de diisopropilo (DIPA), palmitato de isopropilo, fluido de silicona incluyendo SILICONE FLUID 200 y Silicone Fluid 1cst y/o Silicone Fluid 2cst y similares; propilenglicol (u otros alcoholes dihidricos alifáticos), alcohol bencílico, ésteres de propilenglicol que incluyen dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, carbonato de propileno, monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol y dilaurato de propilenglicol; ésteres alquílicos de ácidos dicarboxílicos que incluyen sebacato de dietilo (DES), sebacato de diisopropilo; y ésteres o diésteres de ácidos grasos, o combinaciones de los mismos.
- [0145]** En una realización de la invención, las composiciones de la invención pueden incluir tensioactivos. Los tensioactivos pueden ser tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros. Los tensioactivos aniónicos incluyen, pero no se limitan a, estearatos alcalinos; estearato de calcio; estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo; dodecylbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, y similares. Los ejemplos de tensioactivo catiónico incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula; bromuro de cetiltrimetilamonio y clorhidrato de octadecilamina. Los tensioactivos no iónicos que pueden usarse en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, ésteres polioxietilenados (PEGilados) que incluyen, pero no se limitan a, ésteres de sorbitán y ésteres de ácidos grasos; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, que incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como poloxámeros y similares (por ejemplo, Lutrol® de grados F y L de BASF, incluyendo Lutrol® F68, F87, F 108 y F 127 y otros), y similares. Ejemplos adicionales de tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, CAPRYOL™ 90 (monocaprilato de propilenglicol), CAPRYOL™ PGMC (monocaprilato de propilenglicol) que son líquidos aceitosos que tienen un HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de 6 y 5, respectivamente. En forma tópica, se pueden usar como cotensioactivo en microemulsiones y como solubilizante/mejorador de la penetración.
- [0146]** Como se usa en el presente documento, los valores de HLB tienen los siguientes significados generales: los compuestos con un valor de HLB de < 10 tienden a ser solubles en lípidos (insolubles en agua) y los disolventes con un HLB > 10 tienden a ser solubles en agua. Los tensioactivos que tienen HLB entre 4 y 8 son típicamente útiles como agentes antiespumantes. Los tensioactivos que tienen HLB de 7 a 11 pueden ser útiles como emulsionantes Ag/Ac (agua en aceite). El HLB de 12 a 16 indica típicamente que un tensioactivo puede ser útil en emulsiones de aceite en agua, y el HLB de 11 a 14 es indicativo de un agente humectante. El HLB de 12 a 15 es típico de los detergentes, y el HLB de 16 a 20 indica un solubilizante o hidrótrofo. Existe una superposición significativa de intervalos/usos, y un experto en la materia entiende bien que el valor de HLB por sí solo no se puede usar para predecir si un tensioactivo particular tendrá un propósito específico (por ejemplo, agente antiespumante, emulsionante, agente humectante, solubilizante, hidrótrofo). Por lo tanto, en general, la determinación de un sistema adecuado de disolvente, agente activo, tensioactivo o tensioactivos y otros excipientes implica necesariamente experimentación no rutinaria y esfuerzo inventivo.
- [0147]** Las composiciones también pueden incluir tensioactivos tales como oleoil macrogol glicéridos (polioxilglicéridos, por ejemplo, LABRAFIL® M1944CS y LABRAFIL® M2125CS, teniendo ambos un HLB de 4). Estos compuestos también pueden usarse, por ejemplo, como fase oleosa para emulsiones, microemulsiones y como mejoradores de la penetración.
- [0148]** En otra realización, los polioxilglicéridos pueden incluir glicéridos caprílicos/caprílicos de polietilenglicol tales como LABRASOL® (HLB de 14. Por vía tópica, se usa como tensioactivo en microemulsiones y también puede actuar como un mejorador de la solubilidad/penetración en formulaciones tópicas).

[0149] En otra realización, el tensioactivo es LAUROGLYCOL™ 90 (monolaurato de propilenglicol) que tiene un HLB de 5. Es un cotensioactivo para microemulsiones en formulaciones tópicas y también puede actuar como un solubilizante/mejorador de la penetración en formulaciones tópicas. En algunas realizaciones, el agente tensioactivo es PLUROL® OLEIQUE CC497 (oleato de poliglicerilo), que tiene un HLB de 6.

5 **[0150]** Ciertos disolventes adecuados para formulaciones tópicas pueden caracterizarse por tener buenas propiedades de extensión, mientras que otros disolventes para formulaciones tópicas pueden caracterizarse por una capacidad para mejorar la permeación de agentes activos a través de la barrera cutánea en la circulación sistémica (véase, por ejemplo, Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, editado por Jonathan Hadgraft y Kenneth A. Walters, Marcel Dekker, Inc. Nueva York 1993). En algunos casos, los disolventes adecuados para formulaciones tópicas pueden incluir tanto buenas propiedades de extensión como de permeación. DIPA, sebacato de diisopropilo, DES y Miglyol 840 tienen buenas características de extensión y permeación. Transcutol, DMI, lactato de laurilo, caprilato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol y monolaurato de propilenglicol tienen buenas propiedades que mejoran la permeación, pero no se considera que tengan propiedades de extensión particularmente buenas. En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones comprenderán mezclas de disolventes que mejorarán la capacidad de extensión y/o la capacidad de mejora de la permeación de la composición.

20 **[0151]** En algunas realizaciones de la invención, se proporcionan formulaciones donde el portador comprende disolventes que exhiben buenas características de extensión y de permeación, incluyendo, pero sin limitarse a, DIPA, sebacato de diisopropilo, DES y Miglyol® 840. En otras realizaciones, la invención proporciona formulaciones donde el portador comprende disolventes que exhiben buenas características de extensión. En otra realización más de la invención, se proporcionan formulaciones donde el vehículo portador comprende disolventes que mejoran la permeación del agente activo a través de la piel a la circulación sistémica.

25 **[0152]** En una realización, la composición exhibe una eficacia duradera y proporciona protección contra parásitos en animales domésticos durante al menos un mes. En una realización, la composición comprende un portador que incluye un sistema disolvente que comprende un éster alquílico de ácido carboxílico o diéster de un ácido dicarboxílico. En otra realización, la composición comprende una mezcla de disolventes que comprenden un éster alquílico del ácido carboxílico o un diéster de un ácido dicarboxílico.

35 **[0153]** En otra realización, las composiciones de la invención exhiben una eficacia de larga duración de al menos el 90 % contra pulgas y/o garrapatas durante un período de al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses o al menos 6 meses contra pulgas y/o garrapatas. En una realización, la composición de larga duración comprende un portador que incluye un éster alquílico de ácido carboxílico o un diéster de un ácido dicarboxílico, que incluye sebacato de dietilo y adipato de diisopropilo. En otra realización, la composición de larga duración comprende un éster alquílico de ácido carboxílico o un diéster de un ácido dicarboxílico combinado con un codisolvente que incluye, pero no se limita a, un éster de propilenglicol (PG) que incluye monocaprilato de PG, caprilato de PG, monolaurato de PG y dicaprilato/dicaprato de PG; dietilenglicol monoetil éter (DGME, Transcutol®), aceite mineral, triglicéridos, diglicéridos, alcohol isoestearílico, lactato de isoestearilo, adipato de dibutilo, sebacato de dibutilo; polietilenglicoles (PEG) que incluyen PEG 400, estearato de PEG; lecitina, aceite de ricino y derivados del aceite de ricino, formadores de película, miristato de miristilo, dimeticonol argenina, acetil isobutirato de sacarosa, y similares, o una combinación de los mismos.

45 **[0154]** En aún otra realización, Las composiciones de larga duración que proporcionan una eficacia de al menos el 90 % contra pulgas y garrapatas durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses o al menos 6 meses, comprenden un vehículo portador que incluye dimetil isosorbida. Como se mencionó anteriormente, DMI es un mejorador de la permeación conocido, y el uso de este disolvente en algunas formulaciones tópicas de la invención da como resultado un suministro aumentado del agente activo a la circulación sistémica. En particular, se descubrió que el uso de DMI en formulaciones tópicas para gatos dio como resultado una eficacia sorprendente durante al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses o incluso al menos 6 meses, contra las pulgas.

55 **[0155]** En otra realización más, las composiciones de larga duración que proporcionan una eficacia de al menos el 90 % contra pulgas y/o garrapatas comprenden un éter de glicol que incluye, pero no se limita a, dietilenglicol monoetil éter (DGME, Transcutol®), butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, y similares.

60 **[0156]** Como se discutió anteriormente, los agentes activos de isoxazolina como los de fórmula (I), y en particular 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 (compuesto A), son sistémicamente activos de manera que el ectoparásito se ve afectado cuando se alimenta de la sangre del huésped. Por consiguiente, se requiere una concentración mínima de los compuestos en la circulación sistémica del animal para controlar eficazmente 65 ectoparásitos tales como garrapatas y pulgas. Se descubrió sorprendentemente que las formulaciones tópicas de la

invención que comprenden un agente activo de isoxazolina proporcionan una excelente eficacia contra pulgas y garrapatas a concentraciones plasmáticas inesperadamente muy bajas. En algunas realizaciones, las composiciones tópicas de la invención que comprenden disolventes y excipientes seleccionados, que incluyen ésteres dialquílicos de ácidos dicarboxílicos tales como sebacato de dietilo y similares, dan como resultado niveles
 5 bajos constantes del agente activo durante un período de tiempo prolongado. En algunas realizaciones, la concentración del agente activo en el plasma que es suficiente para obtener al menos un 90 % de eficacia contra pulgas y/o garrapatas es menor o igual a 200 ng/ml o menor o igual a 150 ng/ml. En otras realizaciones preferidas, la concentración del agente activo de isoxazolina en el plasma, requerida para alcanzar un 90 % de eficacia contra pulgas y/o garrapatas es menor o igual a 100 ng/ml, menor o igual a 75 ng/ml o incluso menor o igual a 50 ng/ml. En
 10 otras realizaciones de la invención, la concentración del agente activo de isoxazolina en el plasma, requerida para alcanzar el 90 % de eficacia contra pulgas y garrapatas es de 75-100 ng/ml, 50-75 ng/ml o 30-50 ng/ml.

[0157] Además, también se descubrió sorprendentemente que la concentración del agente activo de isoxazolina (compuesto A) en el plasma requerida para alcanzar una eficacia de al menos el 90 % contra ciertas
 15 especies de garrapatas en comparación con un control no tratado o un grupo de control tratado con un placebo fue significativamente menor que la concentración plasmática requerida para alcanzar el 90 % de eficacia a partir de otro modo de administración que logra una alta exposición sistémica, tal como administración oral o inyectable. Se descubrió que la concentración del agente activo de isoxazolina requerida para alcanzar un 90 % de eficacia contra las especies de garrapata *A. americanum*, *D. variabilis* y *R. sanguineus* en perros fue un 42 %, 36 % y 32 % más
 20 baja que la concentración requerida a partir de administración oral (véase el ejemplo 13). Este efecto es sorprendente e inesperado para un agente activo que es activo contra los ectoparásitos a través de la ingestión de sangre como alimento, como ocurre con la clase de compuestos de isoxazolina. Aunque sin querer limitarse a ninguna teoría, la concentración plasmática más baja requerida para lograr un 90 % de eficacia de las composiciones tópicas de la invención puede indicar que las composiciones proporcionan protección contra los
 25 ectoparásitos actuando tanto por vía tópica en la superficie del animal como sistémicamente. La eficacia mejorada de las composiciones tópicas de la invención contra estas especies de garrapatas a concentraciones plasmáticas significativamente más bajas puede permitir una mayor duración de la eficacia basándose en la capacidad de los excipientes no activos en las composiciones de la invención para proporcionar una administración lenta de cantidades eficaces de agentes activos de isoxazolina al torrente sanguíneo desde el sitio de aplicación.

[0158] Como se mencionó anteriormente, se descubrió sorprendentemente que la adición de ciertos otros agentes activos con el agente activo de isoxazolina en las composiciones tópicas de la invención mejoró significativamente la eficacia de larga duración de las composiciones. Por ejemplo, la inclusión de un agente activo IGR tal como el imitador de hormonas juveniles metopreno en las composiciones tópicas dio como resultado una
 35 eficacia significativamente más duradera contra los ectoparásitos. Por lo tanto, en una realización preferida, la invención proporciona composiciones tópicas de muy larga duración que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con un agente activo regulador de crecimiento de insectos (IGR). Preferentemente, el IGR será un imitador de hormona juvenil que incluye azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina o 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridizin-3(2H)-ona,
 40 como se discute en el presente documento. Más preferentemente, el IGR será metopreno o piriproxifeno. Como se describe en los ejemplos no limitantes, la inclusión del IGR (S)-metopreno con el agente activo de isoxazolina dio como resultado una eficacia significativamente más duradera. Este efecto es sorprendente e inesperado, ya que el metopreno no es un adulticida (véase los ejemplos 1-3).

[0159] En otra realización de la invención, se descubrió sorprendentemente que la inclusión de un agente activo neonicotinoide tal como nitenpiram en las composiciones tópicas de la invención aumentaba significativamente la velocidad de destrucción de las composiciones contra las pulgas. Por lo tanto, una composición
 45 tópica que comprende nitenpiram en combinación con un agente activo de isoxazolina y, opcionalmente, un agente activo IGR y/u otros agentes activos oleosos y/o agentes activos con bajos puntos de fusión tales como permetrina, proporciona una eficacia de al menos el 90 % contra las pulgas tan solo 12 horas después de la administración de la formulación tópica y también proporcionan una eficacia duradera. En otras realizaciones más de la invención, las composiciones tópicas proporcionan una eficacia de al menos el 90 % contra las pulgas tan solo 9 horas o 6 horas
 50 después de la administración. En una realización de la invención, las composiciones que comprenden una combinación de nitenpiram y un agente activo de isoxazolina proporcionan una eficacia de al menos el 90 % contra las pulgas tan solo 12 horas, 9 horas o 6 horas después del tratamiento y una eficacia de al menos el 90 % durante un período de al menos 1 mes. En otras realizaciones, las composiciones que comprenden una combinación de nitenpiram y un agente activo de isoxazolina proporcionan una eficacia de al menos el 90 % tan solo 12 horas, 9 horas o 6 horas después del tratamiento y una eficacia de al menos el 90 % durante un período de al menos 2 meses o al menos 3 meses, o más. La protección de acción rápida y de larga duración que brinda una combinación
 55 del neonicotinoide nitenpiram y un agente activo de isoxazolina es muy sorprendente e inesperada, ya que solo se sabe que el nitenpiram es eficaz cuando se administra por vía oral, al igual que con el producto comprimidos CAPSTAR™.

[0160] En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden estar en forma de emulsiones de
 60 aceite en agua o de agua en aceite. En algunas realizaciones, la fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por

ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán, y similares. En algunas realizaciones, las emulsiones también pueden contener conservantes.

[0161] En otra realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son muy adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son típicamente sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Suelen ser líquidos translúcidos e isotrópicos. Las microemulsiones están compuestas por dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o, a la inversa, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es típicamente menor a 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas de superficie activa (SA) y cosuperficie activa (Co-SA) que, al disminuir la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

[0162] En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa puede formarse a partir de aceites minerales o vegetales, a partir de glicéridos poliglucosilados insaturados o a partir de triglicéridos, o como alternativa a partir de mezclas de dichos compuestos. En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa comprende triglicéridos. En otra realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo, triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. En otra realización, la fase oleosa representará un intervalo de % v/v seleccionado del grupo que consiste en del 1 al 20 %; 2 al 15 %; 7 al 10 %; y 8 al 9 % v/v de la microemulsión.

[0163] La fase acuosa incluye típicamente, por ejemplo, agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monoetil éter y mezclas de los mismos. En general, la fase acuosa representará una proporción del 1 al 10 % v/v o del 1 al 4 % v/v en la microemulsión.

[0164] Los tensioactivos para la microemulsión incluyen típicamente dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o poligliceril-6 dioleato, o una combinación de estos tensioactivos. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol. Además, los poloxámeros y Pluronic F127 se pueden usar como tensioactivos.

[0165] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes discutidos anteriormente, es decir, fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está bien dentro del nivel de habilidad del profesional usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación.

[0166] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida, y similares. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico, y similares. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico u otros conservantes conocidos.

[0167] Las suspensiones acuosas pueden contener los agentes activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes.

[0168] Se pueden añadir colorantes a las formulaciones de la invención. Los colorantes contemplados por la presente invención son aquellos comúnmente conocidos en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo, tintes, FD&C Blue #1 Aluminum Lake, caramelo, colorante a base de óxido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Especialmente preferidos son los colorantes orgánicos y el dióxido de titanio. Los intervalos preferidos incluyen del 0,01 % al 2 % (p/v), más preferentemente del 0,01 % al 0,5 % (p/v).

[0169] En una realización preferida, las composiciones de la invención están en forma de una formulación de unción dorsal puntual que se aplica a un área localizada en un animal, en lugar del pelaje completo del animal o una gran parte del pelaje del animal. En una realización de una región localizada, la ubicación está entre los hombros. La

formulación de unción dorsal puntual de acuerdo con la presente invención proporciona una eficacia de amplio espectro y larga duración contra ectoparásitos y/o endoparásitos cuando la solución se aplica al animal. Las formulaciones de unción dorsal puntual permiten la administración tópica de una solución, suspensión, microemulsión o emulsión concentrada para aplicación intermitente en el área localizada del animal, generalmente entre los dos hombros.

[0170] Las formulaciones de unción dorsal puntual son técnicas bien conocidas para administrar por vía tópica ciertos agentes antiparasitarios a un área limitada del huésped. Sin embargo, no todos los compuestos son adecuados para la formulación en formulaciones de unción dorsal puntual porque las características fisicoquímicas del agente activo pueden no permitir una distribución efectiva del compuesto por vía tópica o transdérmica. Las patentes de Estados Unidos nº 5.045.536, 6.395.765; 6.096.329; 7.262.214; 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713; 6.998.131; y 7.531.186, describen formulaciones de unción dorsal puntual. El documento WO 01/957715 describe un procedimiento para controlar los ectoparásitos en roedores pequeños, así como para interrumpir o prevenir las enfermedades causadas por artrópodos en roedores pequeños, que comprenden la aplicación de formulaciones tópicas, como composiciones de unción dorsal puntual, en la piel o el pelo de los roedores

[0171] Las formulaciones de unción dorsal puntual pueden prepararse disolviendo los principios activos en el portador farmacéuticamente o veterinario aceptable. Como alternativa, la formulación de unción dorsal puntual puede prepararse por encapsulación de los principios activos para dejar una película del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie del animal huésped que se va a tratar, la gravedad y el tipo de infección y el peso corporal del huésped.

[0172] Para formulaciones de unción dorsal puntual, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un vehículo portador líquido como se describe en el presente documento, y otros portadores descritos en la técnica, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos Nº 6.395.765 y otras patentes enumeradas en el párrafo anterior. En algunas realizaciones, el vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización tal como los inhibidores de la cristalización descritos a continuación, o mezclas de los mismos, para inhibir la formación de cristales o precipitar los componentes activos.

[0173] El portador veterinariamente aceptable generalmente comprenderá un diluyente o vehículo en el que los agentes activos son solubles. Será evidente para los expertos en la materia que el portador o diluyente de las composiciones tópicas debe poder administrar los agentes activos en la ubicación diana sin que los agentes activos precipiten de la solución o formen cristales. En algunas realizaciones, el portador o diluyente de las composiciones será adecuado para evitar la precipitación o la cristalización de los agentes activos. En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir un componente inhibidor de la cristalización además del portador o diluyente.

[0174] Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, pero no se limitan a:

- (a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, polietilenglicoles, copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa sódica; o derivados acrílicos, tales como polímeros derivados de monómeros acrílicos que incluyen poliácrilatos o polimetacrilatos; y un disolvente como se describe en el presente documento que inhibe la cristalización del agente activo y compuestos similares;
- (b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos, que incluyen, entre otros, laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);
- (c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y es un anión de un ácido fuerte, tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; El bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden usar;
- (d) sales de aminas de fórmula $N^+HR'R''R'''Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y es el anión de un ácido mineral u orgánico; El clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden usar;
- (e) tensioactivos no iónicos, tales como opcionalmente ésteres polioxietilenados de sorbitán, por ejemplo, Polisorbato 80, o éteres alquílicos polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, incluyendo el aceite de ricino hidrogenado y sus derivados, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;
- (f) tensioactivos anfóteros, tales como compuestos lauril sustituidos de betaína; o
- (g) una mezcla de al menos dos de los compuestos enumerados en (a)-(f) anteriormente.

[0175] En una realización del inhibidor de la cristalización, se usará un par de inhibidores de la cristalización. Dichos pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un

agente tensioactivo. Otros pares de inhibidores de la cristalización incluyen un polietilenglicol y un tensioactivo no iónico. También se contemplan pares de cristalización adicionales que incluyen otras mezclas. Estos agentes pueden seleccionarse de los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

5 **[0176]** En una realización del agente formador de película, los agentes son del tipo polimérico que incluyen, pero no se limitan a, los diversos grados de polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, polietilenglicoles y copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

[0177] En una realización de los agentes tensioactivos, los agentes incluyen, pero no se limitan a, aquellos
10 hechos de tensioactivos no iónicos. En otra realización de los agentes tensioactivos, el agente es un éster polioxietilenado de sorbitán. En otra realización más del agente tensioactivo, los agentes incluyen los diversos grados de polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80 y derivados polioxietilenados de aceite de ricino que incluyen derivados de aceite de ricino hidrogenados.

15 **[0178]** En otra realización de la invención, el agente formador de película y el agente tensioactivo pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales del inhibidor de la cristalización mencionado anteriormente.

[0179] En algunas realizaciones, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción del 1
20 al 30 % (p/v). Típicamente, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción del 1 % al 20 % (p/v), del 1 % al 10 % (p/v) o del 5 % al 15 % (p/v). Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición a la formulación inhibe la formación de cristales de los agentes activos cuando se aplica la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de la cristalización
25 distintos de los enumerados en el presente documento. En estas realizaciones, la idoneidad de un inhibidor de la cristalización se puede determinar probando si inhibirá suficientemente la formación de cristales de modo que una muestra que contenga el 10 % (p/v) del agente activo de isoxazolina en un disolvente como se ha descrito anteriormente con el 10 % (p/v) del inhibidor de la cristalización dará como resultado menos de 20, preferentemente menos de 10 cristales cuando se coloca en un portaobjetos de vidrio a 20 °C durante 24 horas.

30 **[0180]** En algunas realizaciones de la invención, se puede añadir un agente emoliente y/o de extensión y/o formador de película a las composiciones tópicas de la invención. Los emolientes, agentes de extensión y agentes formadores de película son bien conocidos en la técnica. En diversas realizaciones, los emolientes, agentes de extensión y agentes formadores de película que se pueden usar en las composiciones tópicas incluyen los
35 componentes enumerados en (a) a (g) anteriores, incluidos los derivados de polímeros tales como polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo y copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona; tensioactivos aniónicos; tensioactivos catiónicos; tensioactivos no iónicos; tensioactivos anfóteros; sales de aminas, y combinaciones de los mismos. En una realización, el emoliente se usa en una proporción del 0,1 al 10 %, o del 0,25 al 5 % (p/v).

40 **[0181]** Opcionalmente, se puede añadir una fragancia a cualquiera de las composiciones de la invención. Las fragancias que son útiles para la invención incluyen, pero no se limitan a:

(i) ésteres de ácido carboxílico tales como acetato de octilo, acetato de isoamilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo;

45 (ii) aceites aromáticos tales como aceite de lavanda.

[0182] Las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes, tales como
50 antioxidantes, conservantes o estabilizantes de pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la formulación. Antioxidantes tales como vitamina E, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), BHA y ácido cítrico, monotioglicerol, terc-butil hidroquinona (TBHQ), y similares, pueden añadirse a la presente formulación. Los antioxidantes generalmente se añaden a la formulación en cantidades del 0,01 al 2,0 %, basándose en el peso total de la formulación, siendo especialmente preferido del 0,05 al 1,0 %.

55 **[0183]** Los conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se usan adecuadamente en la formulación en cantidades que van desde el 0,01 al 2,0 %, siendo especialmente preferido del 0,05 al 1,0 %. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea,
60 metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, y similares. Los intervalos preferidos para estos compuestos incluyen del 0,01 a, 5 %.

[0184] También se contemplan compuestos que estabilizan el pH de la formulación. Nuevamente, dichos
65 compuestos son bien conocidos por los expertos en la materia, así como la forma de usar estos compuestos. Los

sistemas de tamponamiento incluyen, por ejemplo, sistemas seleccionados del grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio.

5 **[0185]** En el presente documento también se describen composiciones tópicas en forma de una formulación de unción dorsal continua. Las formulaciones de unción dorsal continua se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 6.010.710. Algunas formulaciones de unción dorsal continua son ventajosamente oleosas y generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico) para el principio activo si este último no es soluble en el diluyente. Otras formulaciones de unción dorsal continua
10 pueden estar en portadores hidrófilos, incluidos en portadores basados en alcohol, glicol o éter de glicol. Las formulaciones de unción dorsal continua se administran típicamente a animales de ganado tales como el ganado vacuno y ovino. Típicamente, las formulaciones de unción dorsal continua se administran al animal como una franja a una superficie externa del animal, por ejemplo, una franja desde la cabeza hasta la cola del animal. El proceso puede comprender aplicar la solución a los animales de ganado antes de que lleguen al corral de engorde, siendo
15 posible que esta aplicación sea la última antes de que los animales sean sacrificados.

[0186] Típicamente, el o los agentes activos de isoxazolina están presentes en la formulación a una concentración del 1 al 25 % (p/v). En algunas realizaciones de la invención, los agentes activos de isoxazolina están presente en la formulación como una concentración del 1 al 20 % (p/v), del 1 al 10 % (p/v), del 5 al 15 % (p/v) o del 5
20 al 10 % (p/v). En otras realizaciones, el o los agentes activos de isoxazolina están presentes en las composiciones a una concentración del 1 al 5 % (p/v), 3-6 % (p/v) o 0,5 % al 2,0 % (p/v).

[0187] El volumen de la composición tópica aplicada no está restringido siempre que la cantidad de sustancia administrada sea práctica y se demuestre que es segura y eficaz. Típicamente, el volumen aplicado depende del
25 tamaño y el peso del animal, así como de la concentración de activo, la extensión de la infestación por parásitos y el tipo de administración. Para composiciones puntuales, el volumen aplicado es típicamente del orden de 0,1 ml a 10 ml, 0,1 ml a 5 ml o 0,1 a 1 ml. En otras realizaciones, el volumen puede ser de 4 ml a 7 ml. Para animales más grandes, el volumen puede ser más alto, lo que incluye, entre otros, hasta 10 ml, hasta 20 ml o más. En una realización del volumen, el volumen es del orden de 0,5 ml a 1 ml o de 0,5 ml a 2 ml para gatos, y del orden de 0,3 a
30 3 ml o 4 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

[0188] Para la forma de unción dorsal continua de la composición descrita en el presente documento, el volumen aplicado puede ser del orden de 0,3 a 100 ml. El volumen aplicado de las formulaciones de unción dorsal continua puede ser de 1 ml a 100 ml o de 1 ml a 50 ml. El volumen puede ser de 5 ml a 50 ml o de 10 ml a 100 ml.
35

[0189] Las formas de dosificación pueden contener de 0,5 mg a 5 g de una combinación de agentes activos. Más típicamente, la cantidad de activo está presente en una cantidad de 1 mg a 500 mg de un agente activo, 1 mg a 100 mg o 1 mg a 25 mg. En aún otras realizaciones, la cantidad de agente activo presente en las composiciones es de 10 mg 50 mg o de 10 mg a 100 mg. En otras realizaciones, la cantidad de agente activo presente en las
40 composiciones es de 50 mg a 200 mg, 100 mg a 300 mg, 100 mg a 400 mg, 200 mg a 500 mg, 300 mg a 600 mg, 400 mg a 800 mg o 500 mg a 1000 mg.

[0190] Las composiciones de la invención se fabrican mezclando la cantidad apropiada de los agentes activos, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un inhibidor de la cristalización, antioxidante, conservante, formador de película, etc., para formar una composición de la invención. En algunas
45 realizaciones, la composición se puede obtener siguiendo el procedimiento para hacer que estas formas descritas anteriormente mediante la descripción, de hacer que estas formas encontradas en un texto de formulación general sean conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo Remington - The Science and Practice of Pharmacy (21ª edición) (2005), Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics (11ª edición) (2005) y Ansel's
50 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8ª edición), editado por Allen y col., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Procedimientos de tratamiento

55 **[0191]** En el presente documento también se describe un procedimiento para prevenir o tratar una infestación/infección parasitaria en un animal, que comprende administrar al animal una composición tópica que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo de isoxazolina junto con un portador farmacéuticamente aceptable que es adecuado para su aplicación a la piel del animal. Las composiciones o formulaciones de la invención tienen una eficacia duradera contra los ectoparásitos (por ejemplo, pulgas y
60 garrapatas) y en ciertas realizaciones también pueden ser activas contra los endoparásitos que dañan a los animales.

[0192] En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento o la prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal doméstico, que comprenden la administración de una
65 composición tópica que comprende una cantidad eficaz al menos un agente activo de isoxazolina al animal. Los

ectoparásitos contra los cuales son eficaces las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. En ciertas realizaciones donde las composiciones incluyen uno o más agentes activos adicionales que son activos contra parásitos internos, las composiciones de la invención también pueden ser eficaces contra endoparásitos que incluyen, entre otros, cestodos, nematodos, anquilostomas y gusanos redondos del tracto digestivo de los animales y los seres humanos.

[0193] En una realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más de insecto o arácnido incluyendo aquellos de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* y *Felicola*.

[0194] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen, entre otros, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardones y sus combinaciones. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, pulgas de gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp.* y similares), garrapatas (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyoma sp.* y similares) y ácaros (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.* y similares), piojos (*Trichodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, *Lignonathus sp.*, y similares), mosquitos (*Aedes sp.*, *Culex sp.*, *Anopheles sp.*, y similares) y moscas (*Hematobia sp.* incluyendo *Haematobia irritans*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.* incluyendo *Stomoxys calcitrans*, *Dematobia sp.*, *Cochliomyia sp.*, y similares).

[0195] Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen, pero no se limitan a, el género de garrapata *Boophilus*, especialmente los de las especies *microplus* (garrapata del ganado vacuno), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocida como "Berne" en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (gusano barrenador); Miasis de ovejas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como mosca verde de la huelga de ovejas en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Las moscas propiamente dichas, es decir, aquellas cuyo adulto constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos) y *Stomoxys calcitrans* (mosca estable); piojos tales como *Linognathus vituli*, etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser dañinos para los animales y los seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas de dípteros migratorias.

[0196] En algunas realizaciones de la invención, la composición también se puede usar para tratar endoparásitos tales como los helmintos seleccionados del grupo que consiste en *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Fasciola*, *Haascchus*, *Haobokchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* y *Trichostrongylus*, entre otros.

[0197] En el presente documento se describen procedimientos para el tratamiento y la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias de animales (ya sean salvajes o domesticados), incluyendo ganado y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, aves, incluyendo pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado vacuno, con el objetivo de librar a estos huéspedes de parásitos comúnmente encontrados por dichos animales.

[0198] En una realización preferida, la invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en animales de compañía, que incluyen, pero no se limitan a, gatos y perros. Las composiciones son particularmente eficaces para prevenir o tratar infestaciones parasitarias de gatos y perros con pulgas y garrapatas.

En otra realización preferida, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en bovinos u ovinos. Cuando se trata de animales de ganado tales como el ganado vacuno o el ganado ovino, las composiciones son particularmente efectivas contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos), *Stomoxys calcitrans* (mosca estable) y miasis ovinas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como mosca verde de la huelga de ovejas en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica).

[0199] Los términos "tratar" o "trata" o "tratamiento" pretenden significar la aplicación o administración de una composición de la invención a un animal que tiene una infestación parasitaria para erradicar el parásito o reducir el número de parásitos que infestan al animal en tratamiento. Se observa que las composiciones de la invención se pueden usar para prevenir una infestación parasitaria de este tipo.

[0200] Las composiciones de la invención se administran en cantidades parasiticidas eficaces que son adecuadas para controlar el parásito en cuestión en la medida deseada, como se describe a continuación. En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención pueden aplicarse contra una plaga única o combinaciones de las mismas.

[0201] Las composiciones de la invención pueden administrarse continuamente, para el tratamiento o la

- prevención de infecciones o infestaciones parasitarias. De esta manera, las composiciones de la invención suministran una cantidad eficaz de los compuestos activos al animal que los necesita para controlar los parásitos diana. Por "cantidad eficaz" se entiende una cantidad suficiente de una composición de la invención para erradicar o reducir el número de parásitos que infestan al animal. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz del agente activo logra al menos un 70 % de eficacia contra el parásito diana. En otras realizaciones, una cantidad eficaz del agente activo logra al menos el 80 %, o al menos el 90 % de eficacia contra las plagas diana. Preferentemente, una cantidad eficaz del agente activo logrará al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 100 % de eficacia contra los parásitos diana.
- 10 **[0202]** En general, una dosis de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria, pero, por supuesto, puede haber casos en que dosis mayores o menores estén indicadas, y estos están dentro del alcance de esta invención. Se encuentra dentro de la habilidad rutinaria del profesional determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específicos.
- 15 **[0203]** En algunas realizaciones para animales de compañía, la dosis de agente activo de isoxazolina administrada a partir de las composiciones tópicas de la invención está entre 0,1 y 30 mg por kg de peso corporal. Más típicamente, la dosis de agente activo de isoxazolina administrada es de 0,5 a 20 mg/kg o de 0,5 a 15 mg/kg de peso corporal. Preferentemente, la dosis de agente activo de isoxazolina administrada es de 0,5 a 10 mg/kg, de 0,5 a 8 mg/kg o de 0,5 a 5 mg/kg de peso corporal.
- 20 **[0204]** En ciertas realizaciones para el tratamiento y la prevención de infestaciones e infecciones parasitarias en gatos, la dosis de agente activo de isoxazolina administrada será de 0,5 a 2 mg/kg de peso corporal, preferentemente 1 mg/kg de peso corporal. En otras realizaciones para el tratamiento y la protección de larga duración de gatos contra infestaciones o infecciones parasitarias, se administrará una dosis de 2 a 15 mg/kg de peso corporal o preferentemente de 5 a 15 mg/kg de peso corporal.
- 25 **[0205]** En algunas realizaciones para el tratamiento y la protección de los perros contra las infestaciones e infecciones parasitarias, se administrará una dosis de 2 a 15 mg/kg de peso corporal del agente activo de isoxazolina. En otras realizaciones, se administrará una dosis de 2 a 8 mg/kg o de 2 a 5 mg/kg de peso corporal.
- 30 **[0206]** En otras realizaciones para el tratamiento de animales de ganado tales como ganado vacuno u ovino, las dosis del agente activo de isoxazolina administradas pueden ser de 1 a 30 mg/kg de peso corporal. Más típicamente, las dosis administradas serán de 1 a 20 mg/kg o de 1 a 15 mg/kg. Preferentemente, una dosis de agente activo de isoxazolina administrada a animales de ganado será de 1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- 35 **[0207]** Se pueden proporcionar cantidades más altas para una liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra realización de tratamiento, la cantidad de agentes activos para aves y otros animales de tamaño pequeño es mayor que 0,01 mg/kg, y en otra realización para el tratamiento de aves de tamaño pequeño y otros animales, la cantidad está entre 0,01 y 20 mg/kg de peso de animal. Más típicamente, la dosis de isoxazolina para animales de tamaño pequeño y aves es de 0,5 a 15 mg/kg, de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal, o de 0,5 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal.
- 40 **[0208]** En el procedimiento de uso en perros o gatos descrito en el presente documento, una composición que comprende un compuesto de isoxazolina tiene una eficacia contra las pulgas y/o garrapatas de al menos el 90,0 % o más durante 1 mes, o más. En otra realización, las composiciones de la invención proporcionan una eficacia contra pulgas y/o garrapatas de al menos el 95,0 % o más durante 30 días, o más.
- 45 **[0209]** En otra realización, las composiciones tópicas de la invención proporcionan una eficacia contra las pulgas y/o garrapatas en gatos y perros de al menos el 80 % durante dos meses, o más. En otra realización, las composiciones tópicas proporcionan eficacia contra las pulgas y/o garrapatas en gatos y perros del 90 % durante dos meses o más. En otra realización, las composiciones proporcionan una eficacia del 95 % durante 2 meses o más.
- 50 **[0210]** En otra realización, la composición tiene una eficacia de al menos el 80 % contra pulgas y garrapatas durante 3 meses o más. En otra realización, las composiciones tópicas de la invención proporcionan una eficacia de al menos el 90 % contra pulgas y garrapatas durante 3 meses o más. En otra realización más, las composiciones tópicas de la invención proporcionan una eficacia de al menos el 95 % contra pulgas y/o garrapatas durante 3 meses o más. En aún otra realización, las composiciones tópicas de la invención proporcionan una eficacia contra las pulgas y/o garrapatas en gatos y/o perros de al menos el 80 % o al menos el 90 % durante de 3 meses a 6 meses o más.
- 55 **[0211]** En una realización de la invención, las composiciones tópicas de unción dorsal puntual de la invención se administran al animal sobre una región localizada del animal, por ejemplo, entre los dos hombros. En una realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de 10 cm² o más. En otra realización de la
- 60 **[0211]**
- 65

invención, la región localizada tiene un área superficial de entre 5 y 10 cm², o más pequeña.

[0212] Las composiciones tópicas de unción dorsal continua descritas en el presente documento pueden administrarse en una línea a lo largo del lomo del animal aproximadamente entre los hombros y los cuartos traseros.

[0213] Las soluciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar usando cualquier medio conocido per se, por ejemplo, usando una pistola aplicadora o un matraz de medición, pipeta, jeringas, roll-on, cuentagotas, cápsulas, envases de papel de aluminio, viales, recipientes de punta de torsión, aerosoles o pulverizadores de dosis medida y otros recipientes de dosis única y multidosis.

[0214] En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal, que comprende al menos un agente activo de isoxazolina junto con un portador farmacéuticamente aceptable y un dispositivo dispensador para la aplicación tópica de la composición. El dispositivo dispensador puede ser una pipeta, jeringas, roll-on, cuentagotas, cápsulas, envases de papel de aluminio, viales, recipientes de punta de torsión, aerosoles o pulverizadores de dosis medida y otros recipientes de dosis única y multidosis, que incluyen una dosis eficaz de cada agente activo en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0215] Un aspecto importante de la invención es proporcionar un recipiente de uso múltiple que comprende una composición tópica de la invención, a partir del cual se pueden administrar alícuotas de dosis única precisas de las formulaciones tópicas de larga duración. La formulación debe permanecer estable con la exposición repetitiva al ambiente exterior, especialmente oxígeno y agua. Esta realización puede ser particularmente útil con las formulaciones de muy larga duración de la invención que requieren la administración a un animal con poca frecuencia, tal como una vez cada 3-6 meses, o similar. Algunos disolventes tales como los éteres (incluyendo DMI, Transcutol® y similares) dan lugar a peróxidos, que después producen cetonas y aldehídos que pueden degradarse aún más en ácidos. La presencia de ácidos puede contribuir a la degradación de las moléculas susceptibles a la hidrólisis ácida, incluidos los agentes activos de isoxazolina. Por lo tanto, la estabilidad de la formulación es particularmente importante para la aplicación de recipientes de dosis múltiples, donde las formulaciones pueden exponerse a oxígeno y agua durante múltiples rondas de apertura y cierre. De manera importante, se descubrió que el uso de ciertos antioxidantes descritos en el presente documento, incluidos BHT y BHA, inhibe eficazmente la degradación del agente activo en disolventes de éter. Por ejemplo, una solución al 12 % (p/v) de compuesto A en DMI no mostró cambios significativos en el ensayo en el transcurso de un estudio de estabilidad acelerada de once semanas a 50 °C en recipientes de vidrio transparente. En otras realizaciones, antioxidantes como la vitamina E, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), BHA y ácido cítrico, monoglicérol y similares, pueden añadirse a las composiciones tópicas para inhibir la formación de especies oxidativas. Los antioxidantes generalmente se añaden a la formulación en cantidades del 0,01 al 2,0 %, basándose en el peso total de la formulación, con aproximadamente del 0,05 al 1,0 % siendo especialmente preferido.

EJEMPLOS

[0216] La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes que ilustran la invención, y no pretenden, ni deben interpretarse que lo hacen, limitar el alcance de la invención.

Ejemplos de formulación

[0217] Se investigaron los vehículos líquidos adecuados para formulaciones tópicas que contienen isoxazolina para el control de parásitos. Como ejemplo no limitante, el compuesto de isoxazolina 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 (Comp. A), se investigó para el suministro tópico a animales, incluidos gatos, perros y animales de ganado tal como ganado vacuno. También se prepararon y ensayaron formulaciones que comprenden un compuesto de isoxazolina en combinación con uno o más agentes activos adicionales, incluidos (S)-metopreno, piperixifeno y nitenpiram.

[0218] Las formulaciones se prepararon con una variedad de vehículos portadores líquidos y se evaluó su eficacia para controlar ectoparásitos, particularmente pulgas y garrapatas en gatos y perros, y garrapatas, ácaros y piojos en el ganado vacuno. Sistemas de disolventes que comprenden un disolvente, que incluye un diéster de un ácido dicarboxílico y/o un éter tal como dimetil isosorbida, o una combinación de disolventes que incluye un diéster de un ácido dicarboxílico, específicamente sebacato de dietilo, y al menos un segundo disolvente están abarcados por la invención. En diversas realizaciones, se investigaron formulaciones que comprenden un solo disolvente tal como DES o DMI o una combinación de disolventes. Los disolventes combinados con un diéster de un ácido dicarboxílico incluyen, pero no se limitan a: 1) un éster o éter de propilenglicol, incluyendo monocaprilato de PG, caprilato de PG, monolaurato de PG, dicaprilato/dicaprato de PG, triglicéridos caprílicos/cápricos de PG (LABRASOL®) o una combinación de los mismos; 2) un éter (por ejemplo dimetil isosorbida); 3) un segundo éster

(triacetina, lactato de laurilo); 4) un éster de ácido graso que incluye, pero no se limita a, palmitato de isopropilo, lactato de isoestearilo, adipato de dibutilo, sebacato de dibutilo, palmitato de octilo, estearato de polietilenglicol y octanoato de cetearilo; 5) un éter de glicol o poliglicol tal como Transcutol®, PEG 400 y similares; 6) un aceite tal como aceite mineral, diglicéridos, triglicéridos, aceite de jojoba, lecitina y aceite de ricino; 7) un alcohol alifático de cadena larga tal como alcohol isoestearílico; y 8) ésteres mixtos de sacarosa y ácidos carboxílicos, incluyendo acetato isobutirato de sacarosa (SAIB) y similares.

[0219] En otras realizaciones, las composiciones tópicas de la invención comprenden Transcutol®, glicerol formal, triacetina, carbonato de propileno, alcohol bencílico o DMI.

10

[0220] Las formulaciones no limitantes que comprenden un compuesto de isoxazolina (comp. A) solo o en combinación con los agentes activos adicionales no limitantes (S)-metopreno, piriproxifeno y nitenpiram se proporcionan a continuación. (Las formulaciones denotadas * están fuera del alcance de la invención)

15 * Formulación 1 - Añadir dietilenglicol monoetil éter (Transcutol®) (se requiere un 50 % del volumen); Se añaden polisorbato 80 y etanol; a continuación, se añaden BHA, BHT, povidona 17 y Comp. A y se mezclan hasta que se disuelven, y la mezcla es CS con Transcutol®.

Ingredientes	Función	%
Comp. A	Activo	3,7, 6,0 p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0 p/v
Polisorbato 80	Tensioactivo	5,0 p/v
Etanol	Agente de extensión	10,0 v/v
Hidroxianisol butilado	Antioxidante	0,02 p/v
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0,01 p/v
Povidona K-17	Espesante	5,0 p/v
Dietilenglicol monoetil éter	Disolvente	CS

* Formulación 2 - Añadir glicerol formal (GF, 50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir DMI; añadir (s)-metopreno; CS GF.

20

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	3,7, 6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
Dimetil isosorbida	Mejorador de la permeación	25	p/v
Glicerol formal (GF)	Agente de extensión	CS	

* Formulación 3 - Añadir adipato de diisopropilo (DIPA, 50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir (s)-metopreno; CS DIPA

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	3,7, 6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
Adipato de diisopropilo (DIPA)	Agente de extensión	CS	

25 Formulación 4 - Añadir sebacado de dietilo (DES 50 % del volumen requerido); añadir monolaurato de PG; añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno; CS DES.

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
Monolaurato de propilenglicol	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
DES	Agente de extensión	CS	

Formulación 5 - Añadir DES (50 % del volumen requerido); añadir monocaprilato de PG; añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno; CS DES.

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
Monocaprilato de polietilenglicol (Capryol 90)	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
DES	Agente de extensión	CS	

30

* Formulación 6 - Añadir DIPA (50 % del volumen requerido); añadir Pelargonato de etilhexilo; añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno; CS DIPA

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v

ES 2 715 000 T3

Pelargonato de etilhexilo	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
DIPA	Agente de extensión	CS	

Formulación 7 - Añadir DIPA (50 % del volumen requerido); añadir sebacato de diisopropilo; añadir fluido de silicona; añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno; CS DIPA

Ingredientes	Función		%
Comp. A	Activo	6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
Sebacato de diisopropilo	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
Fluido de silicona	Agente de extensión	3	v/v
DIPA	Agente de extensión	CS	

5 * Formulación 8 - Añadir Miglyol 840 (50 % del volumen requerido); añadir lactato de laurilo; añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno; CS Miglyol 840

Ingredientes	Función		%
Comp. A	Activo	6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
Lactato de laurilo	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
Miglyol 840	Agente de extensión/mejorador de permeación	CS	

* Formulación 9 - Añadir Miglyol 840 (50 % del volumen requerido); añadir triacetina; añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno; CS Miglyol 840

Ingredientes	Función		%
Comp. A	Activo	6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
Triacetina	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
Miglyol 840	Agente de extensión/mejorador de permeación	CS	

10

* Formulación 10 - Añadir Miglyol 840 (50 % del volumen requerido); añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno; CS Miglyol 840

Ingredientes	Función		%
Comp. A	Activo	6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
Miglyol 840	Agente de extensión/mejorador de permeación	CS	

Formulación 11 - Añadir DES (50 % del volumen requerido); añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno; CS
15 DES

Ingredientes	Función		%
Comp. A	Activo	3,0, 4,5, 6,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	p/v
DES	Agente de extensión/mejorador de permeación	CS	

Formulación 12 - Añadir DES (50 % del volumen requerido); añadir Comp. A, disolver; CS DES

Ingredientes	Función		%
Comp. A	Activo	6,0	p/v
DES	Agente de extensión/mejorador de permeación	CS	

Formulación 13 - Añadir DES (50 % del volumen requerido); añadir monocaprilato de PG; añadir Comp. A, disolver;
20 CS DES.

Ingredientes	Función		%
Comp. A	Activo	6,0	p/v
Monocaprilato de polietilenglicol (Capryol 90)	Mejorador de la permeación	30,0	v/v
DES	Agente de extensión	CS	

Formulación 14 - Añadir DES (30 % del volumen requerido); añadir dicaprilato/dicaprato de PG y monocaprilato de PG; añadir Comp. A, disolver; añadir (S)-metopreno CS DES.

Ingredientes	Función		%
Comp. A	Activo	12,0	p/v
(S)-metopreno	Activo	9,0	% p/v
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Capryol PGMC)	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
Monocaprilato de polietilenglicol (Capryol 90)	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
DES	Agente de extensión	CS	

ES 2 715 000 T3

Formulación 15 - Añadir DES (50 % del volumen requerido); añadir, con agitación, lactato de laurilo; añadir Comp. A, disolver; CS DES

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
Lactato de laurilo	Mejorador de la permeación	25,0	v/v
DES	Agente de extensión	CS	

* Formulación 16 - Añadir DIPA (50 % del volumen requerido); añadir DMI; añadir Comp. A, disolver; CS DIPA

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0 p/v	p/v
Dimetil isosorbida	Mejorador de la permeación	25	v/v
Adipato de diisopropilo	Agente de extensión	CS 100 %	

5

Formulación 17 - Añadir DES (50 % del volumen requerido); añadir DMI; añadir Comp. A, disolver; CS DES

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	12,0 p/v	p/v
Dimetil isosorbida (DMI)	Mejorador de la permeación	25	v/v
DES	Agente de extensión	CS 100 %	

Formulación 18 - Añadir DES (40 % del volumen requerido); añadir DMI; añadir Comp. A, disolver; CS DES

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	12,0 p/v	p/v
DES	Agente de extensión	40 %	p/v
Dimetil isosorbida (DMI)	Mejorador de la permeación	CS 100 %	v/v

10 * Formulación 19 - Añadir DIPA (50 % del volumen requerido); añadir triacetina; añadir Comp. A, disolver; CS DIPA

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
Triacetina	Mejorador de la permeación	25	v/v
Adipato de diisopropilo	Agente de extensión	CS 100 %	

Formulación 20 - Añadir DES (60 % del volumen requerido); añadir aceite mineral, medio; añadir Comp. A, disolver; CS DES

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
aceite mineral, medio	Agente de sustantividad	25	v/v
DES	Agente de extensión	CS 100 %	

15 Formulación 21 - Añadir DES (60 % del volumen requerido); añadir aceite mineral, ligero; añadir Comp. A, disolver; CS DES

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
aceite mineral, ligero	Agente de sustantividad	25	v/v
DES	Agente de extensión	CS 100 %	

Formulación 22 - Añadir DES (60 % del volumen requerido); añadir, con agitación, Transcutol®; añadir Comp. A, mezclar hasta que se disuelva; añadir SAIB; CS con DES

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
Transcutol®	Disolvente	20	p/v
Acetato isobutirato de sacarosa (SAIB)	Agente de liberación controlada	5	p/v
DES	Agente de extensión	CS 100 %	

20

Formulación 23 - Añadir DES (60 % del volumen requerido); añadir, con agitación, Transcutol®; añadir, con agitación, PEG 400; añadir Comp. A, mezclar hasta que se disuelva; CS con DES

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
Transcutol®	Disolvente	20	p/v
PEG 400	Agente de liberación controlada	10	p/v
DES	Agente de extensión	CS 100 %	

* Formulación 24 - Añadir Transcutol® (60 % del volumen requerido); añadir, con agitación, PEG 400; añadir Comp. A, mezclar hasta que se disuelva; CS Transcutol®

ES 2 715 000 T3

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
PEG 400	Agente de liberación controlada	5	p/v
Transcutol®	Disolvente & Agente de extensión	CS	

Formulación 25 - Añadir DES (60 % del volumen requerido); añadir, con agitación, Transcutol®; añadir, con agitación, PEG 400; añadir Comp. A, mezclar hasta que se disuelva; CS con DES

Ingredientes	Función	%	
ML Comp. A	Activo	6,0	p/v
Transcutol®	Disolvente	20	p/v
PEG 400	Agente de liberación controlada	10	p/v
DES	Agente de extensión	CS	

5 Formulación 26 - Añadir DES (60 % del volumen requerido); añadir, con agitación, PEG 400; añadir Comp. A, mezclar hasta que se disuelva; CS con DES

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	6,0	p/v
PEG 400	Disolvente y Agente de liberación controlada	20	p/v
DES	Agente de extensión	CS	

* Formulación 27 - Añadir GF (50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir nitenpiram, disolver; añadir DMI; CS GF.

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	0,8	p/v
Nitenpiram	Activo	1,0	p/v
Dimetil isosorbida	Mejorador de la permeación	25	p/v
Glicerol formal	Agente de extensión	CS	

10

* Formulación 28 - Añadir DMI (50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir nitenpiram, disolver; añadir (S)-metopreno y disolver; CS con DMI.

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	0,5-2	p/v
Nitenpiram	Activo	2-8	p/v
(S)-metopreno	Activo	7-10	p/v
Dimetil isosorbida	Disolvente	CS	

* Formulación 29 - Añadir DMI (50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir nitenpiram, disolver; añadir piriproxifeno y disolver; CS DMI.

15

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	0,5-2	p/v
Nitenpiram	Activo	2-8	p/v
piriproxifeno	Activo	3-6	p/v
Dimetil isosorbida	Disolvente	CS	

* Formulación 30 - Añadir Transcutol® (50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir nitenpiram, disolver; añadir piriproxifeno y disolver; CS Transcutol®.

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	0,5-2	p/v
Nitenpiram	Activo	2-8	p/v
piriproxifeno	Activo	3-6	p/v
Transcutol®	Disolvente	CS	

20 * Formulación 31 - Añadir GF (50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir nitenpiram, disolver; añadir piriproxifeno y disolver; CS GF.

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	0,5-2	p/v
Nitenpiram	Activo	2-8	p/v
piriproxifeno	Activo	3-6	p/v
Glicerol formal	Disolvente	CS	

* Formulación 32 - Añadir triacetina (50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir nitenpiram, disolver; añadir piriproxifeno y disolver; CS triacetina.

Ingredientes	Función	%	
--------------	---------	---	--

Comp. A	Activo	0,5-2	p/v
Nitenpiram	Activo	2-8	p/v
piriproxifeno	Activo	3-6	p/v
triacetina	Disolvente	CS	

* Formulación 33 - Añadir carbonato de propileno (50 % del volumen requerido), añadir Comp. A, disolver; añadir nitenpiram, disolver; añadir piriproxifeno y disolver; CS carbonato de propileno.

Ingredientes	Función	%	
Comp. A	Activo	0,5-2	p/v
Nitenpiram	Activo	2-8	p/v
piriproxifeno	Activo	3-6	p/v
Carbonato de propileno	Disolvente	CS	

5 [0221] Se descubrió que el Comp. A es estable en al menos DES, DIPA, DMI, triacetina, GF y carbonato de propileno (a 50°C en frascos de vidrio).

Ejemplos de eficacia biológica (los ejemplos denotados como *están fuera del alcance de la invención)

10 * **Ejemplo 1:** Eficacia de una composición al contado que comprende una combinación de Comp. A y (S)-metopreno contra garrapatas *Dermacentor variabilis* y pulgas *Ctenocephalides felis* en perros

[0222] Se estudiaron veintiocho perros Beagle para determinar la eficacia de una combinación de Comp. A y (S)-metopreno cuando se administra una vez como una solución tópica contra las infestaciones inducidas de 15 *Dermacentor variabilis* y *Ctenocephalides felis*.

[0223] Se formaron cuatro grupos de tratamiento que contenían siete perros cada uno. Los perros en el grupo 1 no fueron tratados (control). Los perros en los grupos 2, 3 y 4 se trataron por vía tópica con composiciones de unción dorsal puntual que comprenden un 3,7 % (p/v) de Comp. A y 9 % (p/v) de (S)-metopreno administrado para 20 administrar 2,5 mg/kg Comp. A y 6 mg/kg de (S)-metopreno (grupo 2: Transcutol con 10 % (p/v) de etanol, 5 % (p/v) de TWEEN 80 y 5 % (p/v) de polivinilpirrolidona; grupo 3: DMI y glicerol formal (GF) y grupo 4: DIPA). Todos los perros fueron tratados una vez en el día 0.

[0224] Todos los perros fueron infestados con aproximadamente 100 *C. felis* en los días 1, 8, 15, 22, 29, 35, 25 43 y 57, y para todos los grupos, excepto 5, en el día 71. Todos los perros también fueron infestados con aproximadamente 50 *D. variabilis* en los días -1, 7, 14, 21, 28, 34 y 42. Las pulgas se contaron al retirarlas en el día -6. Tanto las garrapatas como las pulgas se contaron al retirarlas en los días 2, 9, 16, 23, 30, 36 y 44. Las pulgas solo se contaron tras la retirada de todos los grupos de tratamiento en el día 58 y para todos los grupos de tratamiento, excepto 5, en el día 72. La eficacia contra pulgas se indica en la tabla 1 y la eficacia contra garrapatas se indica en 30 la tabla 2 a continuación.

[0225] Se recogieron muestras de sangre de todos los perros en el estudio en los días -6, 0 (a las 4 h y 12 h), 1, 2, 9, 16, 23, 30, 36, 44, 51, 58, 64, 72, 79 y 86. Las muestras de plasma se analizaron para determinar la 35 concentración del Compuesto A utilizando un procedimiento analítico LC/MS/MS que fue validado por GLP para este propósito.

[0226] La reducción porcentual (también denominada eficacia) contra las pulgas fue del 100 % hasta el día 30 para todos los grupos de tratamiento (véase la tabla 1). La reducción porcentual contra las pulgas fue superior al 95 % hasta el día 58 para el grupo 3.

40 [0227] La reducción porcentual contra las garrapatas fue >94 % hasta el día 23 (48 horas de infestación, véase la tabla 2). La reducción porcentual fue >92 % para los grupos 6 y 7 en el día 30.

[0228] Estos datos del estudio demuestran que las formulaciones tópicas que comprenden Comp. A y (S)- 45 metopreno en tres vehículos portadores diferentes proporcionaron una reducción del 100 % para las pulgas hasta el día 30 para todos los grupos tratados. La eficacia contra garrapatas fue del 100 % en los días 9 y 16 y dos grupos de tratamiento (6 y 7) fueron ≥92 % en el día 30.

50 Tabla 1: Eficacia de una composición de unción dorsal puntual que comprende una combinación de Comp. A y (S)-metopreno contra *Ctenocephalides felis*

Grupo de tratamiento	% de reducción de pulgas								
	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 36	Día 44	Día 58	Día 72
Grupo 2									
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	86,5	33,2	--
Grupo 3									

% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,5	89,0
Grupo 4									
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,8	95,2	89,3	68,9

Tabla 2: Eficacia de una composición de unción dorsal puntual que comprende una combinación de Comp. A y (S)-metopreno contra garrapatas *Dermacentor variabilis*

Grupo de tratamiento	% de reducción de garrapatas						
	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 36	Día 44
Grupo 2							
% de reducción	89,0	100,0	100,0	94,8	65,0	23,3	20,7
Grupo 3							
% de reducción	88,5	100,0	100,0	99,2	94,6	88,3	77,6
Grupo 4							
% de reducción	84,3	100,0	100,0	97,2	92,0	52,2	57,0

5 * **Ejemplo 2:** Eficacia de formulaciones de unción dorsal puntual que contienen compuesto A y (S)-metopreno contra *Ctenocephalides felis*.

10 **[0229]** Siguiendo los estudios iniciales descritos en el ejemplo 1, se estudiaron formulaciones tópicas adicionales que comprenden el compuesto A en combinación con un regulador del crecimiento de insectos, (S)-metopreno, en vehículos portadores que comprenden tanto un disolvente de extensión como un disolvente de permeación. Por lo tanto, la eficacia de cinco formulaciones tópicas diferentes que comprenden el compuesto A y (S)-metopreno contra la pulga de gato (*Ctenocephalides felis*) en perros se determinó usando un protocolo similar al del ejemplo 1.

15 **[0230]** Se evaluaron siete grupos de tratamiento con cuatro perros cada uno. Los perros en el grupo 1 no fueron tratados y sirvieron como grupo de control. Los perros en los grupos 2-6 se trataron por vía tópica con formulaciones que comprenden Comp. A y (S)-metopreno en diferentes vehículos portadores administrados a 4,0 mg/kg de Comp. A + (S)-metopreno administrado a 6 mg/kg (grupo 2: Miglyol 840; grupo 3: DIPA/25 % de triacetina; grupo 4: DIPA/25 % de DMI; grupo 5 DIPA/25 % de pelargonato de etilhexilo; y grupo 6: DIPA + 25 % de sebacato de diisopropilo + 3 % de fluido de silicona). Los perros en el grupo 7 fueron tratados a un nivel de dosis de 7,0 mg/kg de compuesto A + (S)-metopreno a 6 mg/kg con una formulación que comprende DIPA + 25 % de sebacato de diisopropilo + 3 % de fluido de silicona. Las concentraciones de compuesto A y (S)-metopreno en las formulaciones de los grupos 2-5 fueron 6,0 % (p/v) y 9,0 % (p/v), respectivamente, y la concentración de compuesto A y (S)-metopreno en las formulaciones de los grupos 6 y 7 fueron 10,5 % (p/v) y 9 % (p/v), respectivamente.

25 **[0231]** Los perros fueron infestados con aproximadamente 100 pulgas *C. felis* en el día -1. Los perros fueron tratados con las formulaciones tópicas respectivas en el día 0. Las pulgas se retiraron y se contaron el día 2. Las infestaciones con aproximadamente 100 pulgas también se realizaron en los días 8, 15, 22, 29, 36 y 43. Las pulgas se peinaron y se contaron a 24 ± 3 horas después de la infestación en los días 9, 16, 23, 30, 37 y 44.

30 **[0232]** La tabla 3 a continuación proporciona el % de eficacia para cada una de las formulaciones tópicas. Como lo demuestran los datos, cada una de las formulaciones fue altamente eficaz contra la pulga del gato durante al menos 44 días.

35 Tabla 3: Eficacia de composición de unción dorsal puntual contra *Ctenocephalides felis*

Grupo de tratamiento	Media geométrica recuento de pulgas / % de reducción						
	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44
Grupo 2							
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,6
Grupo 3							
% de reducción	100,0	99,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Grupo 4							
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Grupo 5							
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Grupo 6							
% de reducción	99,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Grupo 7							
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ejemplo 3: Eficacia de formulaciones de unción dorsal puntual que contienen compuesto A y (S)-metopreno contra *Rhipicephalus sanguineus*.

[0233] En otro estudio, se determinó la eficacia contra las garrapatas de formulaciones tópicas adicionales que comprenden compuesto A de isoxazolina en combinación con (S)-metopreno en vehículos portadores adicionales que comprenden tanto un disolvente de extensión como un disolvente de mejora de la permeación. Por lo tanto, seis formulaciones tópicas que comprenden el compuesto A y (S)-metopreno se ensayaron para determinar su eficacia frente a garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en perros Beagle de acuerdo con un protocolo similar al del ejemplo 1.

[0234] Se evaluaron siete grupos de tratamiento con cuatro perros cada uno. Los perros en el grupo 1 no fueron tratados y sirvieron como grupo de control. Los perros en los grupos 2-6 fueron tratados por vía tópica con Comp. A en diferentes vehículos portadores administrados a 4,0 mg/kg + (S)-metopreno administrado a 6 mg/kg (grupo 2: Miglyol 840/25 % de lactato de laurilo; grupo 3: DIPA/25 % de triacetina; grupo 4: DIPA/25 % de DMI; grupo 5 DIPA/25 % de Capryol 90/25 % de Capryol PGMC y grupo 6: DES/25 % de monolaurato de propilenglicol). Los perros en el grupo 7 fueron tratados a un nivel de dosis de 7,0 mg/kg compuesto A + (S)-metopreno a 6 mg/kg con una formulación que comprende DES/25 % de monolaurato de propilenglicol. Las concentraciones de compuesto A y (S)-metopreno en las formulaciones usadas con los grupos 2-6 fueron 6,0 % (p/v) y 9,0 % (p/v), respectivamente. Las concentraciones de compuesto A y (S)-metopreno en la formulación usada con el grupo 7 fueron 10,5 % (p/v) y 9 % (p/v), respectivamente.

[0235] Todos los perros fueron infestados con aproximadamente 50 *R. sanguineus* en los días 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 y 63. Además, los solo grupos de tratamiento 1, 5, 6 y 7 solo fueron infestados en los días 70, 77 y 84, y los grupos de tratamiento 1, 6 y 7 solo en el día 91. Las garrapatas se contaron al retirarlas los días 2, 9, 16, 23, 30, 37, 44, 51, 58 y 65. Se realizaron recuentos de garrapatas para los grupos de tratamiento 1, 5, 6 y 7 solo en los días 72, 79 y 86 y los grupos de tratamiento 1, 6 y 7 solo en el día 93.

[0236] Las tablas 4A y 4B a continuación presentan la eficacia de las formulaciones de unción dorsal puntual administradas a los grupos 2-7 contra *R. sanguineus*.

Tabla 4A: Eficacia contra *Rhipicephalus sanguineus* en perros

Grupo de tratamiento	% de reducción de garrapatas						
	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44
Grupo 2							
% de reducción	96,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,6
Grupo 3							
% de reducción	94,5	100,0	100,0	100,0	94,5	97,9	97,7
Grupo 4							
% de reducción	98,2	100,0	100,0	100,0	97,5	94,5	98,6
Grupo 5							
% de reducción	98,2	100,0	100,0	98,1	100,0	97,9	100,0
Grupo 6							
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Grupo 7							
% de reducción	96,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabla 4B: Eficacia contra *Rhipicephalus sanguineus* en perros (continuación)

Grupo de tratamiento	% de reducción de garrapatas						
	Día 51	Día 58	Día 65	Día 72	Día 79	Día 86	Día 93
Grupo 2							
% de reducción	100,0	91,3	80,3	NR ¹	NR	NR	NR
Grupo 3							
% de reducción	95,5	89,9	65,2	NR	NR	NR	NR
Grupo 4							
% de reducción	96,4	82,2	77,1	NR	NR	NR	NR
Grupo 5							
% de reducción	96,7	94,7	87,6	89,1	86,9	67,2	NR
Grupo 6							
% de reducción	96,7	100,0	100,0	94,7	90,1	56,0	42,1
Grupo 7							
% de reducción	98,3	97,7	95,5	94,7	100,0	84,5	75,1

¹NR = no realizado

[0237] Como muestran las tablas 4A y 4B, los grupos 3 y 4 mantuvieron al menos una reducción del 90 % en el recuento de garrapatas hasta el día 51, los grupos 2 y 5 hasta el día 58, y los grupos 6 y 7 hasta el día 79. En particular, los grupos de tratamiento 6 y 7 demostraron una eficacia superior durante un período prolongado de tiempo. Por lo tanto, se determinó que las formulaciones que comprenden una combinación de una isoxazolina y un

regulador del crecimiento de insectos en un vehículo portador que comprende una combinación de un disolvente de extensión y un mejorador de la permeación proporcionan una eficacia sorprendentemente duradera contra *R. sanguineus*.

5 **Ejemplo 4:** Caracterización de la dosis de las formulaciones de unción dorsal puntual de Comp. A contra garrapatas *Amblyomma americanum* en perros

10 **[0238]** Se estudió la eficacia de una composición de unción dorsal puntual de la invención que comprende un compuesto de isoxazolina (Comp. A) en un vehículo portador que comprende DES solo o DES + lactato de laurilo (LL), contra garrapatas (*Amblyomma americanum*), en perros. Las composiciones contenían 3,0 %, 4,5 % o 6,0 % de Comp. A ya sea en DES solo o en DES + lactato de laurilo, que administró dosis de 4,0 mg/kg, 3,0 mg/kg y 2 mg/kg, respectivamente, de Comp. A a perros infestados con garrapatas *A. americanum*.

15 **[0239]** Se evaluaron siete grupos de tratamiento. Al grupo de tratamiento 1 se le administró una formulación de placebo y sirvió como control. A los grupos de tratamiento 2, 3 y 4 se les administró una formulación tópica que comprendía 6,0 % (p/v), 4,5 % (p/v) y 3,0 % (p/v) de Comp. A en DES, respectivamente, correspondiente a dosis de 4,0 mg/kg, 3,0 mg/kg y 2,0 mg/kg, respectivamente. A los grupos de tratamiento 5, 6 y 7 se les administró una formulación tópica que comprendía 6,0 % (p/v), 4,5 % (p/v) y 3,0 % (p/v) de Comp. A en DES + 9 % de lactato de laurilo, respectivamente, correspondiente a dosis de 4,0 mg/kg, 3,0 mg/kg y 2,0 mg/kg de peso corporal de Comp. A, respectivamente.

20 **[0240]** Todos los perros fueron tratados una vez por vía tópica en el día 0 separando el pelo y aplicando la solución desde una jeringa directamente sobre la piel en un solo punto en la línea media del cuello entre la base del cráneo y los omóplatos.

25 **[0241]** Todos los perros fueron infestados con aproximadamente 50 *A. americanum* en los días 1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Las garrapatas se contaron al retirarlas en los días 2, 9, 16, 23, 30, 37 y 44. El % de reducción de garrapatas para cada grupo se presenta en la tabla 5 a continuación.

30 **[0242]** Se recogieron muestras de sangre de todos los perros en los días -5, 0 (a las 4 h y 12 h), 1, 2, 9, 16, 23, 30, 37 y 44. Las muestras de plasma se analizaron para determinar la concentración del compuesto A utilizando un procedimiento LC/MS/MS que fue validado por GLP para el análisis del compuesto.

35 **[0243]** Los grupos de tratamiento 5 y 6 (4,0 mg/kg y 3,0 mg/kg de Comp. A en DES + LL, respectivamente) mantuvieron al menos un 90 % de eficacia durante cinco semanas, y el grupo de tratamiento 2 (4,0 mg/kg en DES solo) mantuvo al menos un 90 % de eficacia hasta la semana 3.

Tabla 5: Eficacia contra *Amblyomma americanum* en perros

Grupo de tratamiento	% de reducción de garrapatas						
	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44
Grupo 2							
% de reducción	97,4	100,0	100,0	100,0	82,5	97,9	84,2
Grupo 3							
% de reducción	90,0	100,0	97,6	82,0	70,0	80,4	56,0
Grupo 4							
% de reducción	95,4	100,0	100,0	79,5	90,3	57,1	38,8
Grupo 5							
% de reducción	100,0	100,0	100,0	94,3	100,0	89,0	84,8
Grupo 6							
% de reducción	98,4	100,0	100,0	93,1	92,1	89,0	53,6
Grupo 7							
% de reducción	98,4	100,0	100,0	80,6	88,9	74,6	42,4

40 **Ejemplo 5:** Caracterización de la dosis y determinación de la velocidad de destrucción de un tratamiento de unción dorsal puntual único con formulaciones de Comp. A contra pulgas *Ctenocephalides felis* y garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en perros

45 **[0244]** Se estudió la eficacia de una formulación que comprende un compuesto de isoxazolina (Comp. A) en un portador que comprende 40 % de DES/DMI contra pulgas *Ctenocephalides felis* y garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en perros. Como se discutió anteriormente, DES es un disolvente con buenas propiedades de extensión y DMI exhibe buenas propiedades de permeación. Se evaluaron tres grupos de tratamiento que contenían tres perros cada uno. Todos los perros fueron tratados una vez por vía tópica en el día 0 separando el pelo y aplicando la solución desde una jeringa directamente sobre la piel en un solo punto en la línea media del cuello entre la base del

50 cráneo y los omóplatos.

[0245] El grupo de tratamiento 1 fue un control con placebo y recibió 0,067 ml/kg de peso corporal. Al grupo de tratamiento 2 se le administró una formulación tópica de unción dorsal puntual que comprendía 6,0 % (p/v) de Comp. A en 40 % de DES/DMI para administrar una dosis de 4,0 mg/kg de peso corporal. Al grupo de tratamiento 3 se le administró una formulación tópica puntual que comprendía 12 % (p/v) de Comp. A en 40 % de DES/DMI para administrar una dosis de 4,0 mg/kg de peso corporal.

[0246] Todos los perros fueron infestados con aproximadamente 100 *C. felis* en los días 1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Las pulgas se contaron al retirarlas de los perros aproximadamente 24 horas después de la infestación en los días 1, 8, 15, 22, 29, 29, 36 y 43. El % de reducción (eficacia) de cada grupo de tratamiento a lo largo del tiempo se indica en las tablas 6A, 6B y 7, respectivamente.

Tabla 6A: Eficacia contra *Ctenocephalides felis* en perros - día 0 a día 22

Grupo de tratamiento	Día 1	Día 8	Día 15	Día 22
Grupo 2				
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0
Grupo 3				
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabla 6B: Eficacia contra *Ctenocephalides felis* en perros - día 28 a día 43

Grupo de tratamiento	Día 29	Día 36	Día 43
Grupo 2			
% de reducción	100,0	100,0	99,2
Grupo 3			
% de reducción	100,0	100,0	100,0

[0247] El porcentaje de eficacia contra las garrapatas se presenta en la tabla 7. Ambos grupos de tratamiento demostraron una buena eficacia al menos durante 31 días.

Tabla 7: Eficacia contra garrapatas *Rhipicephalus sanguineus*

Grupo de tratamiento	Día 2	Día 30	Día 31	Día 38
Control				
Grupo 2				
% de reducción	100,0	91,5	100,0	85,2
Grupo 3				
% de reducción	100,0	72,6	100,0	51,3

Ejemplo 6: Eficacia de las formulaciones de unción dorsal puntual que comprenden el compuesto A a diferentes dosis contra las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en perros

[0248] Se realizó un estudio adicional para examinar la eficacia de formulaciones tópicas que comprenden el compuesto A en tres formulaciones diferentes que contienen DES contra garrapatas en perros. Se estudiaron veinticuatro Beagle para determinar la efectividad contra las infestaciones inducidas de *Rhipicephalus sanguineus* de formulaciones puntuales que comprenden Comp. A en diferentes portadores administrados a 4,0 mg/kg a perros.

[0249] Los perros del grupo de tratamiento 1 se trataron con una solución de placebo. El grupo de tratamiento 2 se trató con una formulación que comprendía 6 % (p/v) de Comp. A en DES; el grupo de tratamiento 3 se trató con una composición que comprendía 6 % (p/v) de Comp. A en 40 % de DES/DMI; y el grupo de tratamiento 4 se trató con una formulación que comprendía 6 % (p/v) de Comp. A en DES con 30 % de Capryol 90. Todos los perros fueron tratados una vez por vía tópica en el día 0. Las soluciones tópicas se aplicaron separando el pelo y aplicando la solución de una jeringa directamente sobre la piel en un solo punto en la línea media del cuello entre la base del cráneo y omóplatos.

[0250] Todos los perros se infestaron con aproximadamente 50 *R. sanguineus* en los días 1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Las garrapatas se contaron al retirarlas de los perros en los días 2, 9, 16, 23, 30, 37 y 44. Todas las garrapatas se contaron al retirarlas a las 48 (± 3) horas después del tratamiento o la infestación.

[0251] El porcentaje de eficacia de los grupos tratados en comparación con el grupo de control no tratado se determinó para los recuentos de 48 horas posteriores al tratamiento/infestación. El porcentaje de eficacia para cada tiempo de recuento 48 horas después del tratamiento o la infestación se enumera en la tabla 8. El grupo de tratamiento 3 mantuvo una eficacia ≥ 90 % 48 horas después de la infestación en cada tiempo de muestreo desde el día 9 hasta el día 44. El grupo de tratamiento 2 pudo mantener al menos un 90 % de eficacia 48 horas después de la infestación durante las seis semanas del estudio.

Tabla 8: Eficacia contra *Rhipicephalus sanguineus* en perros

Grupo de tratamiento	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44
Grupo 2							
% de reducción	93,2	100,0	100,0	100,0	97,8	95,3	97,5
Grupo 3							
% de reducción	72,8	100,0	100,0	100,0	100,0	93,5	82,9
Grupo 4							
% de reducción	97,2	100,0	100,0	100,0	98,4	96,1	78,1

Ejemplo 7: Eficacia de las formulaciones de unción dorsal puntual que comprenden el compuesto A de isoxazolina en diferentes vehículos portadores a 1 mg/kg contra las pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos

5

[0252] Se estudió la eficacia de varias formulaciones de unción dorsal puntual que comprenden Comp. A a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal en diferentes vehículos portadores contra pulgas en gatos. Cinco gatos fueron asignados a cada uno de 6 grupos de tratamiento. Los seis gatos por grupo de estudio fueron sometidos a infestaciones semanales seguidas de 24 horas de pulgas durante 5 a 8 semanas, de acuerdo con las siguientes asignaciones del grupo: grupo 1: control no tratado; grupo 2 - 1,0 % (p/v) de Comp. A en DMI; grupo 3 - 1,0 % (p/v) de Comp. A en sebacato de dietilo (DES); grupo 4 - 1,0 % (p/v) de Comp. A en 9 % de lactato de laurilo + DES; grupo 5 - 1 % (p/v) de Comp. A en 8 % de oleato de etilo + DES; y grupo 6 - 1 % (p/v) de Comp. A en un vehículo que comprende Transcutol® + 10 % (p/v) de etanol + 5 % de polivinilpirrolidona + 5 % de TWEEN 80. Los gatos fueron infestados con aproximadamente 100 *C. felis* en el día -1 y se trataron en el día 0 con la correspondiente formulación de unción dorsal puntual mediante la aplicación de la formulación directamente sobre la piel en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y los omóplatos en un solo punto usando una jeringa de 1 ml. Doce horas después del tratamiento, las pulgas se retiraron y se contaron. Los gatos fueron reinfestados inmediatamente con aproximadamente 100 pulgas. Se retiraron las pulgas y se contaron el día 1 aproximadamente 24 horas después del tratamiento. Los gatos también se infestaron con pulgas en los días 7, 21, 38, 35, 42 y 49. Se retiraron las pulgas y se contaron aproximadamente 24 horas después de la infestación en los días 8, 22, 29, 36, 43 y 50. La eficacia de cada formulación se presenta en la tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Eficacia de las formulaciones puntuales contra pulgas de *Ctenocephalides felis* en gatos en diferentes formulaciones a una dosis de 1 mg/kg

Grupo de tratamiento	% de reducción							
	Día 0 (12 h)	Día 1	Día 8	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50
Grupo 2								
% de reducción	22,3	28,0	99,3	99,5	98,5	94,2	94,3	87,7
Grupo 3								
% de reducción	9,6	72,7	99,7	97,4	95,1	79,3	72,2	44,8
Grupo 4								
% de reducción	9,2	36,5	99,7	98,5	98,1	89,3	92,7	79,2
Grupo 5								
% de reducción	65,9	77,2	98,4	96,9	95,0	85,5	79,7	64,0
Grupo 6								
% de reducción	17,7	75,6	100,0	99,3	97,5	93,8	93,9	79,6

25

[0253] Como demuestra la tabla 9, todas las formulaciones puntuales que comprenden Comp. A fueron altamente eficaces contra las pulgas durante al menos 29 días. La formulación administrada al grupo 2 tuvo una eficacia más duradera por encima del 90 % hasta al menos el día 43 y mantuvo la eficacia por encima del 85 % hasta el día 50. La formulación del grupo 5 (8 % de oleato de etilo en DES) mostró una eficacia significativa después de 12 horas.

30

Ejemplo 8: Eficacia de las formulaciones de unción dorsal puntual que comprenden el compuesto A de isoxazolina en diferentes vehículos portadores a 1 mg/kg contra pulgas de *Ctenocephalides felis* en gatos protegidos contra el acicalamiento.

35

[0254] En otro estudio, se estudió la eficacia de cuatro formulaciones de unción dorsal puntual que comprenden Comp. A a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal en diferentes vehículos portadores contra pulgas en gatos. Cinco gatos se asignaron a cada uno de cinco grupos de tratamiento: grupo 1 - sin tratamiento; grupo 2 - 0,833 % (p/v) de Comp. A en dimetilsulfóxido (DMSO); grupo 3 - 0,833 % (p/v) de Comp. A en DMI; grupo 4 - 0,833 % (p/v) de Comp. A en Transcutol®; y grupo 5 - 0,833 % (p/v) de Comp. A en DES. A cada gato en el estudio se le colocó un collar protector en el día -1 antes del tratamiento para evitar que los animales ingieran oralmente la formulación aplicada por vía tópica durante el acicalamiento. Los gatos se infestaron con aproximadamente 100 *C. felis* en el día -1 y se trataron en el día 0 con la formulación de unción dorsal puntual correspondiente aplicando la formulación directamente sobre la piel en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y los omóplatos en un solo punto usando una jeringa de 1 ml. Las infestaciones con aproximadamente 100 *C. felis* se realizaron

45

semanalmente en los días 7, 14, 21, 28 y 35. Se retiraron las pulgas y se contaron aproximadamente 24 ± 3 horas después del tratamiento en el día 1 y luego en los días 8, 15, 22, 29 y 36. La eficacia para cada formulación se presenta en la tabla 10 a continuación.

5 Tabla 10: Eficacia de las formulaciones de unción dorsal puntual contra pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos

Grupo de tratamiento	% de reducción						
	Día 1	Día 2	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36
Grupo 2							
% de reducción	43,16	60,54	98,48	95,91	97,90	90,10	74,49
Grupo 3							
% de reducción	37,90	88,97	99,62	99,32	98,80	92,66	79,54
Grupo 4							
% de reducción	76,32	83,12	98,95	99,01	96,19	95,41	86,61
Grupo 5							
% de reducción	54,40	82,77	98,82	99,26	99,82	92,43	88,11

* **Ejemplo 9:** Eficacia de larga duración de la composición de unción dorsal puntual contra pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos.

10 **[0255]** Se estudió la eficacia de las composiciones de unción dorsal puntual que comprenden Comp. A en DMI a diferentes dosis contra pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos. Se formaron cuatro grupos de tratamiento con cinco gatos por grupo de tratamiento: grupo 1: control no tratado; grupo 2: compuesto A al 5,0 % (p/v) en DMI para administrar una dosis de 5 mg/kg; grupo 3: compuesto A a una concentración del 10,0 % (p/v) en DMI para administrar una dosis de 10 mg/kg; y grupo 4: compuesto A a una concentración del 15,0 % (p/v) en DMI para administrar una dosis de 15 mg/kg. El tratamiento se administró una vez en el día 0. Cada uno de los gatos se infestó con aproximadamente 100 pulgas *C. felis* en cada punto temporal evaluado.

15 **[0256]** Los gatos en todos los grupos de tratamiento se infestaron en los días -1, 0 (aproximadamente 12 h después del tratamiento), 7, 28, 49, 70, 91, 105, 119 y 133. Los gatos también se infestaron en los días 126 y 140 (grupos de tratamiento 1 y 2); días 147, 154, 155, 161, 168 y 175 (grupos de tratamiento 1, 3 y 4); días 182, 189 y 197 (grupos de tratamiento 1 y 4). Después de cada infestación, se retiraron las pulgas y se contaron aproximadamente 48 horas (± 3 horas) para la mayoría de los puntos temporales.

20 **[0257]** Los resultados del estudio se muestran en las tablas 11A, 11B y 11C a continuación y en la figura 1. El estudio demostró una sorprendente eficacia de larga duración de las formulaciones de unción dorsal puntual. Los resultados indican que las formulaciones que comprenden Comp. A a diferentes concentraciones fueron eficaces en comparación con el grupo 1 (control no tratado) durante períodos de tiempo prolongados. Por ejemplo, el grupo 2 demostró una eficacia del 90 % hasta el día 121; El grupo 3 mostró una eficacia del 90 % hasta el día 163 y el grupo 4 mostró una eficacia del 90 % hasta el día 191. Esta protección extremadamente duradera por encima del 90 % de 30 una aplicación tópica es impredecible y notable.

Tabla 11A: Eficacia de las pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos

Grupo de tratamiento	% de reducción de pulgas						
	Día 0 (12 h)	Día 2	Día 9	Día 30	Día 51	Día 72	Día 93
Grupo 2							
% de reducción	61,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Grupo 3							
% de reducción	95,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Grupo 4							
% de reducción	85,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabla 11B: Eficacia contra pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos (continuación)

Grupo de tratamiento	% de reducción de pulgas						
	Día 107	Día 121	Día 128	Día 135	Día 142	Día 149	Día 155
Grupo 2							
% de reducción	100,0	92,3	89,1	88,3	80,0	NR	NR
Grupo 3							
% de reducción	100,0	100,0	NR	99,8	NR	99,5	50,0
Grupo 4							
% de reducción	100,0	100,0	NR	100,0	NR	100,0	78,0

Tabla 11C: Recuento medio de pulgas/ % de reducción (continuación):

Grupo de tratamiento	% de reducción de pulgas						
	Día 157	Día 163	Día 170	Día 177	Día 184	Día 191	Día 199

35

Grupo 2							
% de reducción	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Grupo 3							
% de reducción	98,1	94,5	87,8	70,8	NR	NR	NR
Grupo 4							
% de reducción	100,0	100,0	96,2	94,8	95,7	90,6	79,2

* **Ejemplo 10:** Eficacia de las formulaciones de unción dorsal puntual contra garrapatas *Ixodes ricinus* en gatos

[0258] La eficacia de las formulaciones de unción dorsal puntual que comprenden Comp. A se estudiaron 5 contra las infestaciones inducidas de garrapatas *Ixodes ricinus* en gatos. Se asignaron al azar tres grupos de tratamiento con seis gatos por grupo: grupo 1 - control, no tratado; grupo 2 - Comp. A (2,5 % p/v en DMI) a 0,1 ml/kg de peso corporal (2,5 mg/kg); y grupo 3 - Comp. A (5,0 % p/v en DMI) a 0,1 ml/kg de peso corporal (5 mg/kg). El tratamiento se administró una vez en el día 0 y la eficacia se evaluó en función de los recuentos de garrapatas (*I. ricinus*) de 48 horas después de la exposición experimental semanal desde el día 7 en adelante. Como se muestra 10 en las tablas 12A y 12B a continuación, Comp. A (2,5 % p/v en DMI) a 2,5 mg/kg de peso corporal administrado una vez por vía tópica previno completamente la infestación de *I. ricinus* hasta el día 56 y ofreció >90 % de prevención hasta al menos el día 77. De hecho, la formulación de unción dorsal puntual tópica ofreció una protección sustancial contra las garrapatas *I. ricinus* hasta el último día de la evaluación, día 93. Debido a las limitaciones de 15 disponibilidad de garrapatas, se ensayaron 5 mg/kg solo hasta el día 44 con un 100 % de eficacia. La excelente eficacia de larga duración de la formulación de la invención contra las garrapatas de *I. ricinus* en gatos es muy sorprendente e inesperada.

Tabla 12A: Eficacia contra *Ixodes ricinus* en gatos

Grupo de tratamiento	% de reducción de garrapatas					
	Día 2	Día 9	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44
Grupo 2						
% de reducción	23,71	100,00	99,60	100,00	99,58	100,00
Grupo 3						
% de reducción	70,27	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

20

Tabla 12B: Eficacia contra *Ixodes ricinus* en gatos (continuación)

Grupo de tratamiento	% de reducción de garrapatas						
	Día 51	Día 58	Día 65	Día 72	Día 79	Día 86	Día 93
Grupo 2							
% de reducción	100,00	100,00	99,02	99,21	95,54	84,92	76,65
Grupo 3							
% de reducción	NR ¹	NR	NR	NR	NR	NR	NR
NR = no realizado							

* **Ejemplo 11:** Eficacia de la formulación de unción dorsal puntual que contiene una combinación de compuesto A, piriproxifeno y nitenpiram contra pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos.

25 **[0259]** Se estudió la eficacia de tres composiciones de unción dorsal puntual que comprendían una combinación de compuesto A, piriproxifeno y nitenpiram contra las pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos y se comparó con un control no tratado y con una composición de unción dorsal puntual que comprendía nitenpiram solo. Los gatos se distribuyeron en cinco grupos de tratamiento con 5 gatos por grupo: grupo 1 - los gatos no fueron 30 tratados (control); grupo 2 - los gatos recibieron una solución de unción dorsal puntual que contenía 0,83 % (p/v) de compuesto A, 2,08 % (p/v) de nitenpiram y 4,17 % (p/v) de piriproxifeno en Transcutol® para administrar dosis de 1,0 mg/kg de compuesto A, 2,5 mg/kg de nitenpiram y 5,0 mg/kg de piriproxifeno; grupo 3: los gatos recibieron una solución de unción dorsal puntual que contenía 0,83 % (p/v) de compuesto A, 4,17 % (p/v) de nitenpiram y 4,17 % (p/v) de piriproxifeno en Transcutol® para administrar dosis de 1,0 mg/kg de compuesto A, 5,0 mg/kg de nitenpiram y 5,0 mg/kg de piriproxifeno; grupo 4: los gatos se trataron con una composición de unción dorsal puntual que 35 contenía 0,83 % (p/v) de compuesto A, 8,33 % (p/v) de nitenpiram y 4,17 % (p/v) de piriproxifeno en Transcutol® para administrar dosis de 1,0 mg/kg de compuesto A, 10,0 mg/kg de nitenpiram y 5,0 mg/kg de piriproxifeno; grupo 5: los gatos se trataron con una composición de unción dorsal puntual que contenía nitenpiram al 2,08 % (p/v) solo en Transcutol® para administrar una dosis de 5,0 mg/kg de peso corporal.

40 **[0260]** El tratamiento se administró una vez en el día 0. Cada uno de los gatos se infestó con aproximadamente 100 pulgas *C. felis* en el día -1, en el día 0 aproximadamente 12 horas después del tratamiento y después en los días 1 (aproximadamente 24 horas después del tratamiento), 2, 7, 14, 21, 28 y 35. Después de cada infestación, se retiraron las pulgas y se contaron aproximadamente 12 horas (± 3) en el día 0, y después en los días 1, 2, 8, 15, 22, 29 y 36 (24 ± 3 horas después de la infestación).

45 Los resultados del estudio se muestran en la tabla 13 a continuación. El estudio demostró que una composición de

unción dorsal puntual que comprende una combinación de un compuesto de isoxazolina (compuesto A), un neonicotinoide (nitenpiram) y un regulador del crecimiento de insectos (piriproxifeno) exhibe una eficacia extremadamente rápida y de larga duración.

5 Tabla 13: Eficacia de la formulación de unción dorsal puntual que comprende tres agentes activos contra las pulgas *Ctenocephalides felis* en gatos

Grupo de tratamiento	% de reducción					
	Día 0 (12 h)	Día 1 (24 h)	Día 2 (24 h)	Día 8 (24 h)	Día 15 (24 h)	Día 22 (24 h)
Grupo 2						
% de reducción	99,17	100,00	100,00	100,00	100,00	98,76
Grupo 3						
% de reducción	99,59	99,22	99,78	100,00	99,51	97,71
Grupo 4						
% de reducción	97,69	100,00	100,00	100,00	100,00	98,08
Grupo 5						
% de reducción	99,44	99,79	100,00	100,00	96,76	93,63

Ejemplo 12: Eficacia de composiciones de unción dorsal puntual que comprendían Compuesto A contra *Otodectes cynotis* (ácaros del oído) en gatos.

10

[0261] La eficacia de dos composiciones puntuales que comprenden el compuesto A a dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg contra *Otodectes cynotis* en gatos se evaluó en comparación con un control no tratado. Dieciocho gatos sanos se agruparon en tres grupos de estudio que consistían en seis gatos por grupo. Los gatos en los grupos de tratamiento se infestaron con *Otodectes cynotis* obtenidos de gatos donantes infestados de forma natural antes de la aclimatación en el día -7. El grupo 1 era un grupo de control no tratado. Los gatos de los grupos 2 y 3 se trataron una vez en el día 0 con una composición que se compone del compuesto A en dos concentraciones y dosis diferentes mediante la aplicación de la formulación directamente sobre la piel en la línea media del cuello entre la base del cráneo y los omóplatos con una jeringa desechable de 1 ml. Los gatos en el grupo 2 se trataron con una composición puntual que contenía 5,0 % (p/v) del compuesto A en un portador que contenía 40 % (v/v) de sebacato de dietilo (DES) en dimetilisorbida (DMI) a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal; y los gatos del grupo 3 se trataron con una composición de unción dorsal puntual que contenía 10,0 % (p/v) del compuesto A en un portador que contenía 40 % (v/v) de DES en DMI a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal. La evaluación de la infestación por ácaros del oído mediante exploración otoscópica se realizó en todos los gatos en los días 7, 3, 7 y 14. Se contaron los ácaros vivos visibles (adultos o inmaduros) y se estimó el nivel de residuos/cerumen para ambos conductos del oído. El día 14 se realizó una evaluación cuantitativa de los ácaros del oído mediante enrojecimiento del conducto del oído, la recogida de los ácaros y el recuento de ácaros vivos. En relación con el control no tratado, el grupo 2 redujo la infestación de ácaros del oído en un 99,0 % (solo se encontró un ácaro) y el grupo 3 redujo la infestación de ácaros del oído en un 100 % (no se encontraron ácaros vivos en ningún gato).

15

20

25

30 **Ejemplo 13:** Concentración plasmática eficaz para composiciones tópicas.

[0262] Las concentraciones plasmáticas del compuesto A a partir de perros en los estudios de los ejemplos 1 y 4 se determinaron de acuerdo con la descripción del ejemplo 1, y la concentración plasmática frente al % de eficacia contra *A. americanum* y *D. variabilis* se ajustó a un modelo de Emax sigmoide. Se determinó que la CE₉₀ (concentración requerida para lograr un 90 % de eficacia) contra garrapatas *A. americanum* y *D. variabilis* es 92 ng/ml y 70 ng/ml, respectivamente. Usando un enfoque similar, se descubrió que la CE₉₀ para las garrapatas *R. sanguineus* de un estudio separado es de 69 ng/ml. Para comparación, se descubrió que los valores de CE₉₀ de una forma de dosificación oral contra *A. americanum*, *D. variabilis* y *R. sanguineus* fueron 158 ng/ml, 110 ng/ml y 101 ng/ml, respectivamente. Dado que el compuesto A es sistémicamente activo, la concentración más baja del compuesto en el plasma, requerida para lograr una eficacia del 90 % a partir de las composiciones tópicas de la invención es sorprendente e inesperada.

35

40

* **Ejemplo 14:** Eficacia de la formulación de unción dorsal continua contra *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos) en el ganado vacuno.

45

[0263] La eficacia de una formulación de unción dorsal continua de la divulgación que comprende el compuesto A de isoxazolina se ensayó y se comparó con un control no tratado. En cada grupo de estudio se utilizaron dos bovinos híbridos Angus hembra sanos de un año de edad que pesaban entre 224 y 330 kg. El bovino en el grupo 1 no fue tratado (control) y el bovino en el grupo 2 se trató con una formulación de unción dorsal continua que comprendía compuesto A a una concentración del 10 % (p/v) en DES a una dosis de 1 ml/10 kg una vez en el día 0. La formulación se aplicó midiendo la cantidad requerida de la solución en una jeringa desechable marcada y aplicando el material uniformemente a lo largo de la línea media del lomo de cada animal desde la cruz hasta la parte superior de la cola. Cada animal se infestó con aproximadamente 200 moscas de los cuernos liberadas en cada una de las habitaciones de los animales el día 1, aproximadamente 24 horas después del tratamiento. Aproximadamente 200 moscas de los cuernos se liberaron nuevamente en los días 7, 14, 21, 28 y 36.

50

55

El recuento de moscas de los cuernos se realizó a las 5 horas y 24 horas después de cada infestación. Las tablas 14A y 14B a continuación muestran la eficacia de la formulación de unción dorsal continua de la divulgación.

Tabla 14A: Eficacia de la formulación de unción dorsal continua contra la mosca de los cuernos

Grupo de tratamiento ¹	% de reducción					
	Día 1 (5 h)	Día 2 (24 h)	Día 7 (5 h)	Día 8 (24 h)	Día 14 (5 h)	Día 15 (24 h)
Grupo 2 % de reducción	81,2	99,6	84,2	99,7	89,5	99,2

5

Tabla 14B: Eficacia de formulación de unción dorsal continua contra la mosca de los cuernos (continuación)

Grupo de tratamiento ¹	% de reducción					
	Día 21 (5 h)	Día 22 (24 h)	Día 28 (5 h)	Día 29 (24 h)	Día 35 (5 h)	Día 36 (24 h)
Grupo 2 % de reducción	67,6	97,4	11,7	90,4	42,6	90,4

10 **[0264]** Como muestran las tablas 14A y 14B, se observó una eficacia significativa contra las moscas de los cuernos después de solo 5 horas después de la infestación. Se observó una eficacia de al menos el 90 % 24 horas después de la infestación hasta el final del estudio (día 36).

* **Ejemplo 15:** Eficacia de la formulación de unción dorsal continua contra garrapatas *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

15

20 **[0265]** La eficacia de dos formulaciones de unción dorsal continua de la divulgación que comprenden el compuesto A a dosis de 2,5 mg/kg y 10 mg/kg se ensayó contra las infestaciones de garrapatas *Rhipicephalus microplus* en comparación con un control no tratado. Se usaron cinco cabezas de ganado vacuno sanas de 6 a 15 meses de edad que pesaban entre 100 y 200 kg en cada grupo de estudio. El ganado vacuno en el grupo 1 no fue tratado (control). El ganado vacuno del grupo 2 se trató el día 0 con una formulación de unción dorsal continua que comprendía el compuesto A a una concentración del 2,5 % (p/v) en DES a una dosis de 2,5 mg/kg; y el ganado vacuno en el grupo 3 se trató en el día 0 con una formulación de unción dorsal continua que comprendía el compuesto A a una concentración del 10 % (p/v) en DES a una dosis de 10 mg/kg. Varias semanas antes del tratamiento, el ganado vacuno se infesta tres veces por semana con aproximadamente 2500 larvas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* para establecer infestaciones en curso. El ganado vacuno en los grupos 2 y 3 se trató con las composiciones respectivas en el día 0 midiendo la cantidad requerida de la solución en una jeringa desechable marcada y aplicando el material uniformemente a lo largo de la línea media del lomo de cada animal desde la cruz hasta la parte superior de la cola.

30 **[0266]** Cada animal fue expuesto por infestación con aproximadamente 5000 larvas de *R. microplus* en los días 7 y 21 y cada 14 días a partir de entonces. Las garrapatas que cayeron de cada animal en las 24 horas previas se recolectaron diariamente y se contaron desde el día 1 hasta el final del estudio. Dado que el ciclo de vida de las garrapatas desde el punto de infestación con larvas hasta que las garrapatas engordadas se caen es de aproximadamente 21 días (promedio), la evaluación de la eficacia de las exposiciones en los días 7 y 21 y cada 14 días después, se realizó para un intervalo de 7 u 8 días comenzando aproximadamente 21 días después de la exposición. La evaluación de la eficacia al inicio del estudio se realizó desde el día 1 hasta el día 21.

40 **[0267]** Además, las garrapatas recogidas se pesaron como un grupo para medir el impacto del tratamiento sobre el aumento de peso de las garrapatas en comparación con el control para evaluar la vitalidad y la capacidad reproductiva de las garrapatas tratadas. Las tablas 15A y 15B a continuación muestran el % total de eficacia de recuento de garrapatas de las dos formulaciones de unción dorsal continua contra *R. microplus* hasta 139 días después del tratamiento en comparación con un grupo de control no tratado. Las tablas 16A y 16B muestran el % de eficacia de las dos formulaciones de unción dorsal continua basado en el peso de las garrapatas recogidas. Las figuras 2 y 3 muestran gráficos del % de eficacia de las dos formulaciones basados en los recuentos totales de garrapatas y el peso total, respectivamente. Como se pone de manifiesto en las tablas y las figuras, las formulaciones de unción dorsal continua de la invención a 2,5 mg/kg y 10 mg/kg proporcionan una excelente eficacia contra las garrapatas *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* durante un período prolongado de tiempo. Las composiciones de unción dorsal continua mostraron una eficacia de recuento de garrapatas superior al 90 % durante al menos 139 días después de la administración de la composición. Además, como se muestra en las tablas 16A y 16B, las dos composiciones de unción dorsal continua fueron extremadamente eficaces contra las garrapatas en función del peso de las garrapatas recogidas. Estos datos muestran que las composiciones fueron altamente eficaces para inhibir la capacidad reproductora de las garrapatas durante un tiempo prolongado. La eficacia extremadamente duradera superior al 90 % para la composición de unción dorsal continua contra las garrapatas *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* es notable en comparación con las formulaciones de unción dorsal continua conocidas en la técnica.

55

Tabla 15A: Eficacia de recuento de garrapatas contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

Grupo de tratamiento	% de eficacia promedio (recuento de garrapatas)						
	Día 1-21	Día 28-34	Día 41-48	Día 55-62	Día 69-76	Día 83-90	Día 97-104
Día de exposición	7	21	35	49	63	77	
Grupo 2							
% de eficacia	58,8	75,6	77,0	91,2	88,3	90,7	79,8
Grupo 3							
% de eficacia	78,1	92,0	98,0	97,8	99,3	98,9	92,4

Tabla 15B: Eficacia de recuento de garrapatas contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

Grupo de tratamiento	% de eficacia promedio (recuento de garrapatas)			
	Día 111-118	Día 132-139	Día 146-153	Día 160-167
Día de exposición	91	112	126	140
Grupo 2				
% de eficacia	79,0	86,2	30,3	74,0
Grupo 3				
% de eficacia	96,6	92,4	72,4	85,8

5 Tabla 16A: Eficacia de peso de garrapata contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

Grupo de tratamiento	% de eficacia promedio (peso de garrapatas)						
	Día 1-21	Día 28-34	Día 41-48	Día 55-62	Día 69-76	Día 83-90	Día 97-104
Día de exposición	7	21	35	49	63	77	
Grupo 2							
% de eficacia	69,1	81,8	72,9	87,7	84,8	87,4	76,0
Grupo 3							
% de eficacia	85,4	95,2	98,3	96,6	99,2	98,6	90,2

Tabla 16B: Eficacia de peso de garrapata contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

Grupo de tratamiento	% de eficacia promedio (peso de garrapatas)			
	Día 111-118	Día 132-139	Día 146-153	Día 160-167
Día de exposición	91	112	126	140
Grupo 2				
% de eficacia	74,0	83,2	20,6	63,4
Grupo 3				
% de eficacia	96,0	92,4	61,4	76,3

* **Ejemplo 16:** Eficacia de formulación de unción dorsal continua contra *Linognathus vituli* (piojo chupador) en 10 ganado vacuno.

[0268] La eficacia de dos formulaciones de unción dorsal continua de la divulgación que comprendían el compuesto A de isoxazolina a dosis de 2,5 mg/kg y 10 mg/kg se ensayó contra infestaciones naturales e inducidas con *Linognathus vituli* (piojo chupador) en ganado vacuno en comparación con un control sin tratar. Se usaron cuatro cabezas de ganado sanas que pesaban entre 100 y 300 kg en cada grupo de estudio. El ganado vacuno en el grupo 1 no se trató (control). El ganado vacuno del grupo 2 se trató el día 0 con una formulación de unción dorsal continua que comprendía el compuesto A a una concentración del 2,5 % (p/v) en DES a una dosis de 2,5 mg/kg; y el ganado vacuno en el grupo 3 se trató en el día 0 con una formulación de unción dorsal continua que comprendía el compuesto A a una concentración del 10 % (p/v) en DES a una dosis de 10 mg/kg. La formulación se aplicó midiendo la cantidad requerida de la solución en una jeringa desechable marcada y aplicando el material uniformemente a lo largo de la línea media del lomo de cada animal desde la cruz hasta la parte superior de la cola.

[0269] Los piojos vivos (adultos más ninfas) se contaron los días 2, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56 contando los piojos en seis sitios seleccionados de aproximadamente 5 cm x 15 cm en la superficie corporal del animal por examen directo. En ausencia de piojos en los sitios seleccionados, se realizó una búsqueda exhaustiva del cuerpo. Los recuentos totales de piojos por animal se determinaron mediante la suma de los números de piojos vivos en cada sitio por animal. Las tablas 17A y 17B a continuación muestran la eficacia de las dos formulaciones de unción dorsal continua contra *Linognathus vituli* durante 56 días. Como muestran las tablas, ambas formulaciones de unción dorsal continua fueron eficaces hasta al menos el día 56 del estudio, con un 100 % de eficacia observada a partir del día 7. La eficacia en el día 2 del estudio fue superior al 90 % en cada uno de los grupos de estudio. La eficacia duradera contra *Linognathus vituli* de un tratamiento tópico es inesperada y sorprendente.

Tabla 17A: Eficacia de formulación de unción dorsal continua contra *Linognathus vituli*

Grupo de tratamiento ¹	% de reducción				
	Día 2	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Grupo 2					
% de reducción	92	100	100	100	100
Grupo 3					
% de reducción	98	100	100	100	100

Tabla 17B: Eficacia de formulación de unción dorsal continua contra *Linognathus vituli* (continuación)

Grupo de tratamiento	% de reducción			
	Día 35	Día 42	Día 49	Día 56
Grupo 2				
% de reducción	92	100	100	100
Grupo 3				
% de reducción	98	100	100	100

5 * **Ejemplo 17:** Eficacia de formulación de unción dorsal continua contra *Sarcoptes scabiei var. bovis* (ácaros de la sarna) en ganado vacuno.

[0270] La eficacia de dos formulaciones de unción dorsal continua de la divulgación que comprendían el compuesto A de isoxazolina a dosis de 2,5 mg/kg y 10 mg/kg se ensayó contra las infestaciones naturales e inducidas con *Sarcoptes scabiei var. bovis* (ácaros de la sarna) en el ganado vacuno en comparación con un control no tratado. Se usaron cuatro cabezas de ganado sanas que pesaban entre 100 y 300 kg en cada grupo de estudio. El ganado vacuno en el grupo 1 no se trató (control). El ganado vacuno del grupo 2 se trató el día 0 con una formulación de unción dorsal continua que comprendía el compuesto A a una concentración del 2,5 % (p/v) en DES a una dosis de 2,5 mg/kg; y el ganado vacuno en el grupo 3 se trató en el día 0 con una formulación de unción dorsal continua que comprendía el compuesto A a una concentración del 10 % (p/v) en DES a una dosis de 10 mg/kg. La formulación se aplicó midiendo la cantidad requerida de la solución en una jeringa desechable marcada y aplicando el material uniformemente a lo largo de la línea media del lomo de cada animal desde la cruz hasta la parte superior de la cola.

20 [0271] Se contaron *Sarcoptes scabiei var. bovis* (ácaros de la sarna) vivos (móviles) los días 7, 14, 20, 27, 34, 41, 48 y 55 en los raspados recogidos de los bordes de las lesiones activas o, si las lesiones retrocedieron durante el estudio, del área donde estaban las lesiones activas al inicio del estudio. Los raspados se realizaron en seis sitios con un área de al menos 3 cm x 3 cm de tamaño en cada animal. Las tablas 18A y 18B a continuación muestran la eficacia de las dos formulaciones de unción dorsal continua contra *Sarcoptes scabiei var. bovis* durante 25 56 días. Como muestran los datos, ambas formulaciones de unción dorsal continua fueron eficaces hasta al menos el día 56 del estudio con una eficacia superior al 95 % a partir del día 7. La eficacia de la formulación al 10 % (p/v) mostró una eficacia del 100 % desde el día 14 hasta el día 55, mientras que la eficacia de la formulación de unción dorsal continua a baja concentración (grupo 2) mostró un 100 % desde el día 27 hasta el final del estudio. La eficacia de larga duración de las formulaciones de unción dorsal continua de la divulgación contra *Sarcoptes scabiei var. bovis* a partir de un tratamiento tópico es inesperada y sorprendente.

Tabla 18A: Eficacia de formulación de unción dorsal continua contra *Sarcoptes scabiei var. bovis*

Grupo de tratamiento	% de reducción			
	Día 7	Día 14	Día 20	Día 27
Grupo 2				
% de reducción	96,7	98,2	99,6	100
Grupo 2				
% de reducción	96,8	100	100	100

Tabla 18B: Eficacia de formulación de unción dorsal continua contra *Sarcoptes scabiei var. bovis* (continuación)

Grupo de tratamiento	% de reducción			
	Día 34	Día 41	Día 48	Día 55
Grupo 2				
% de reducción	100	100	100	100
Grupo 2				
% de reducción	100	100	100	100

35

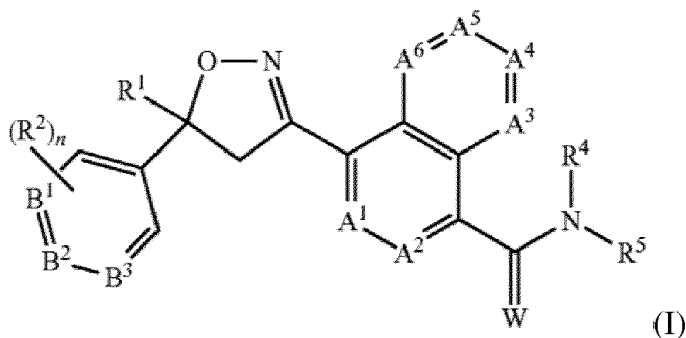
[0272] Como lo demuestran los ejemplos no limitantes anteriores, las composiciones de la invención que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina muestran una eficacia superior de larga duración contra los ectoparásitos en un mamífero (por ejemplo, perros, gatos y ganado vacuno).

40 [0273] Habiendo descrito de este modo en detalle diversas realizaciones de la presente invención, debe

entenderse que la invención definida por los párrafos anteriores no debe limitarse a detalles particulares expuestos en la descripción anterior, ya que son posibles muchas variaciones evidentes de la misma sin apartarse de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición veterinaria tópica en forma de una formulación de unción dorsal puntual para tratar o prevenir una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende:
- 5 a) al menos un agente activo de isoxazolina de fórmula (I):



donde:

- 10 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR³ y N, a condición de que, como máximo, 3 de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ sean N;
B¹, B² y B³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR² y N;
W es O o S;
- 15 R¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;
cada R² es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, haloalquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alcocarbonilo C₂-C₄, -CN o -NO₂;
- 20 cada R³ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, haloalquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, -CN o -NO₂;
R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇, alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcocarbonilo C₂-C₇;
- 25 R⁵ es H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² o Q¹; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷; o
R⁴ y R⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, dicho anillo
- 30 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂, halógeno, -CN, -NO₂ y alcoxi C₁-C₂;
cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -CN o -NO₂;
cada R⁷ es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆,
- 35 alquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₇, alcocarbonilo C₂-C₇, alquilaminocarbonilo C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo C₃-C₉, haloalquilcarbonilo C₂-C₇, haloalcoxycarbonilo C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo C₂-C₇, dihaloalquilaminocarbonilo C₃-C₉, hidroxilo, -NH₂, -CN o -NO₂; o Q²;
- 40 cada R⁸ es independientemente halógeno, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, haloalquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alcocarbonilo C₂-C₄, -CN o -NO₂;
cada R⁹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, haloalquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, -CN, -NO₂, fenilo o piridinilo;
- 45 R¹⁰ es H; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
- R¹¹ es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇, alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcocarbonilo C₂-C₇;
- R¹² es H; Q³; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o
- 50 cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷; o
R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, dicho anillo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

alquilo C₁-C₂, halógeno, -CN, -NO² y alcoxi C₁-C₂;

Q¹ es un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, cada anillo o sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

5 independientemente de R⁸;

cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹;

Q³ es un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹; y

10 n es 0, 1 o 2; y

b) un portador farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la aplicación a la piel de un animal, donde dicho portador comprende un éster dialquílico de un ácido dicarboxílico C₁₀-C₂₂.

15 2. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 1, donde:

W es O;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

R⁵ es -CH₂C(O)NHCH₂CF₃;

20 cada uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ es CH;

R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

R⁶ es halógeno o alquilo C₁-C₆; y

B¹, B² y B³ son independientemente CH, C-halógeno, C-alquilo C₁-C₆, C-haloalquilo C₁-C₆ o C-alcoxi C₁-C₆.

25 3. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 1, donde el agente activo de isoxazolina es 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida.

4. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 1 donde el portador comprende un éster
30 dialquílico de un ácido dicarboxílico C₈-C₁₂, más preferentemente un éster dialquílico de un ácido dicarboxílico C₁₀-C₁₂.

5. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 1 donde el portador comprende un éster
35 dialquílico C₁-C₁₂ del ácido dicarboxílico.

6. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 1, donde el éster dialquílico del ácido
dicarboxílico C₁₀-C₂₂ se selecciona de sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y sebacato de diisopropilo.

7. La composición veterinaria tópica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además
40 al menos un segundo agente activo.

8. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 7, donde el al menos un segundo agente activo es un regulador del crecimiento de insectos, un neonicotinoide o una avermectina o milbemicina.

45 9. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 8, donde el agente activo de isoxazolina es 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida y el neonicotinoide es nitenpiram.

10. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 8, donde el al menos un segundo agente activo
50 es un regulador del crecimiento de insectos.

11. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 10, donde el regulador del crecimiento de insectos es (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón o novalurón.

55 12. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 8, donde la avermectina o milbemicina es eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima o moxidectina.

13. La composición veterinaria tópica de la reivindicación 7, donde el al menos un segundo agente activo es un agente activo antihelmíntico seleccionado entre tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol,
60 oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, un agente activo de amino acetónitrilo, y un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino.

14. Una composición veterinaria tópica según cualquier reivindicación anterior, para su uso en el
tratamiento o la prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal.

65

15. Una composición veterinaria tópica para su uso según la reivindicación 14, donde la isoxazolina es 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida.

Figura 1

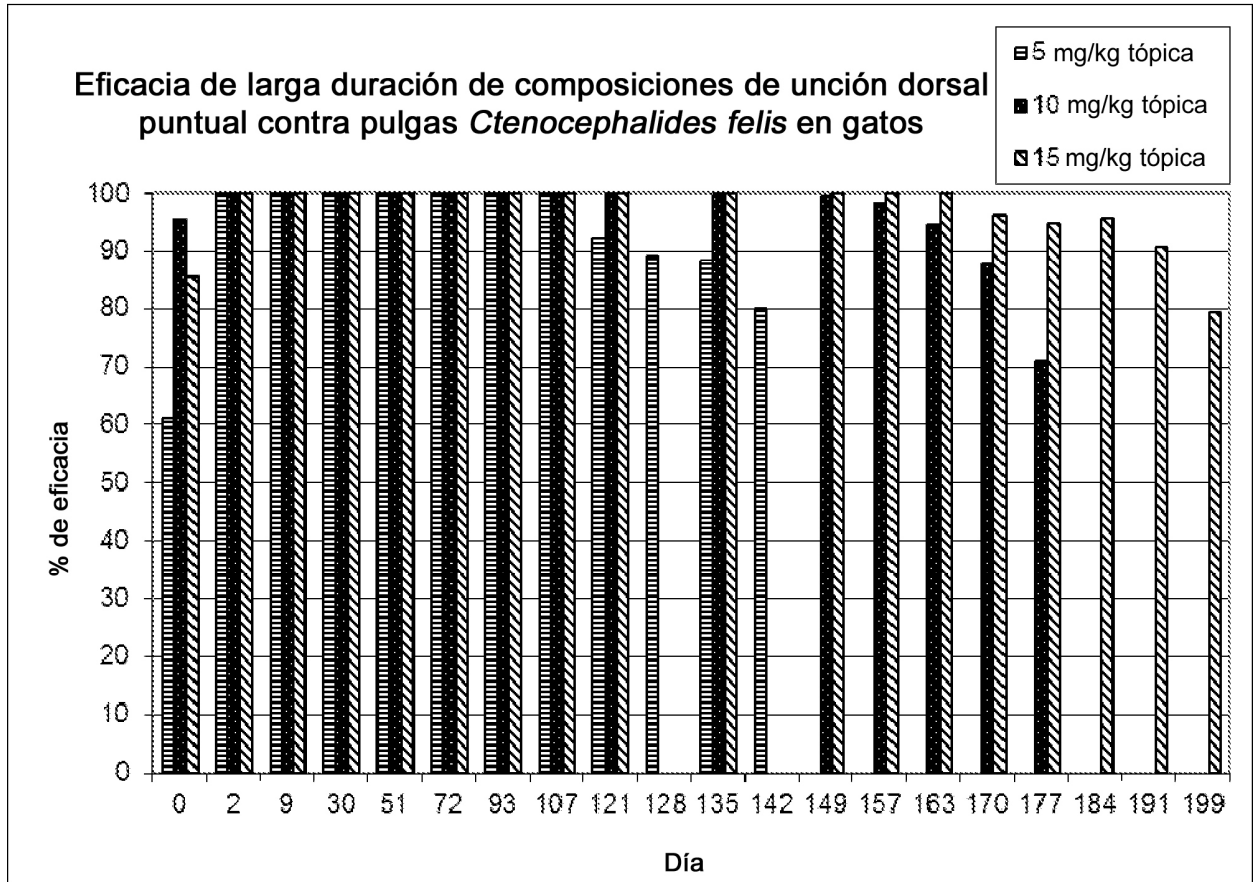


Figura 2

R. microplus recogidas de ganado vacuno tratado con composición de unción dorsal continua que comprende compuesto A a 2,5 o 10 mg/kg

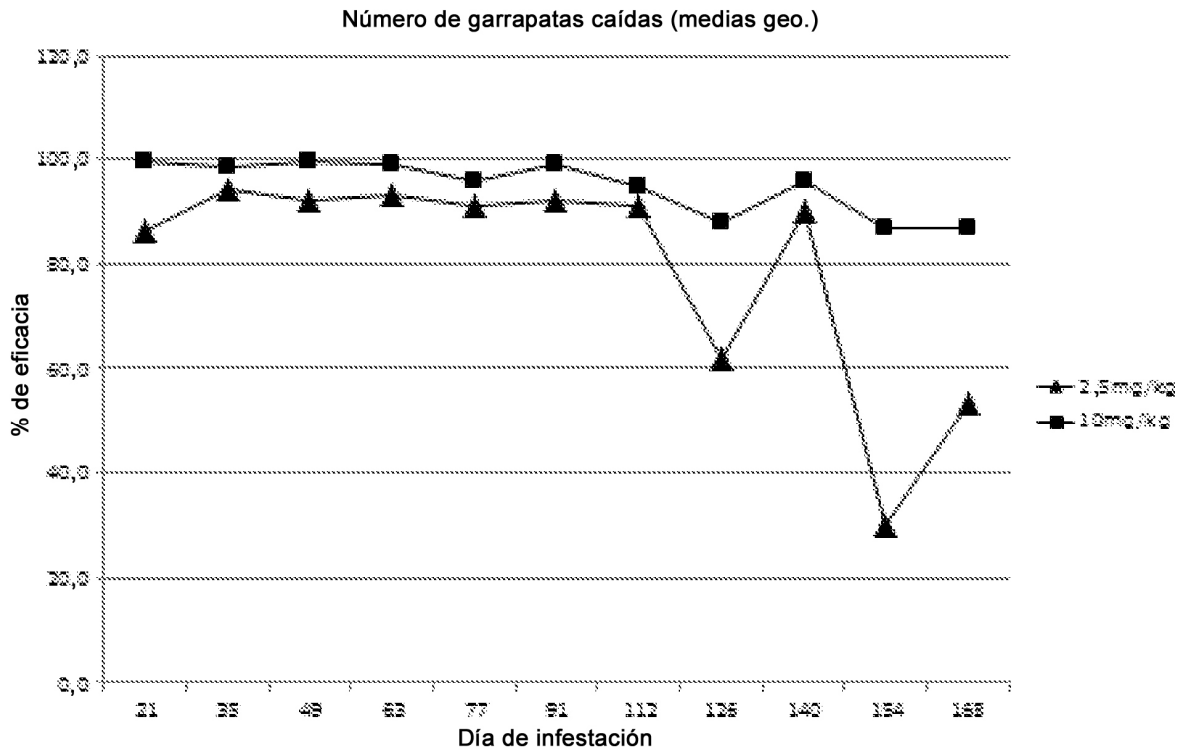


Figura 3

