

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 611**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2013 PCT/EP2013/056992**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150055**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2013 E 13717212 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **10.05.2023 EP 2833867**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas orales sólidas de compuestos de isoxazolina**

30 Prioridad:

04.04.2012 EP 12163198

14.03.2013 US 201361782028 P

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

26.09.2023

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer, NL

72 Inventor/es:

FREEHAUF, KEITH;

WALDRON, NIKI;

LÜTZ, JÜRGEN y

GUERINO, FRANK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 633 611 T5

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas orales sólidas de compuestos de isoxazolina

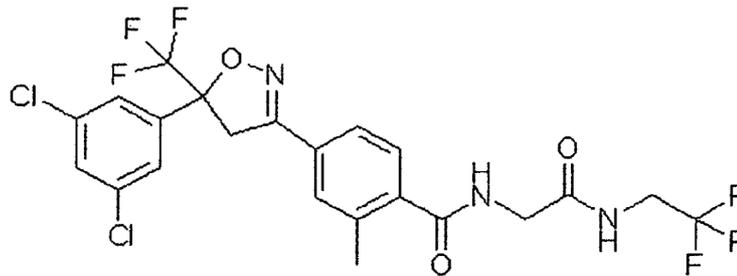
5 Antecedentes de la invención

Diversos parásitos pueden infestar o infectan animales domésticos, especialmente también animales de compañía, tales como gatos y perros. Estas plagas y parásitos son muy molestos tanto para los animales como para sus propietarios.

10 En la técnica se conocen compuestos de isoxazolina y se describen estos compuestos y su uso como antiparasitarios, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos US 2007/0066617, y en las solicitudes de patente internacional WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2009/080250, WO 2010/070068 y WO 2010/079077, cuyas divulgaciones, así como las referencias citadas en el presente documento, se incorporan por referencia.

Se sabe que esta clase de compuestos poseen excelente actividad frente a los ectoparásitos, es decir, insectos parasíticos y acáridos, tales como garrapatas y pulgas y endoparásitos tales como nematodos.

20 Ejemplos de compuestos de isoxazolina son compuestos de carbamoil benzamida fenil isoxazolina (CBPI). Un ejemplo específico de un compuesto CBPI es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida (CAS RN [864731-61-3]) - USAN fluralaner.



fluralaner

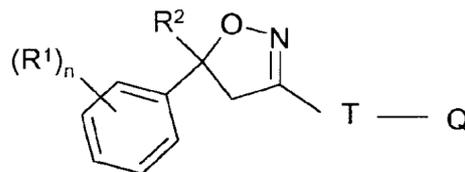
25 El compuesto CBPI fluralaner se divulga en la solicitud de patente WO 2005/085216.

Dado que estos compuestos de isoxazolina fueron investigados originalmente para su uso en el área agrícola, es necesario identificar formulaciones específicas que permitan su uso veterinario, es decir, una administración segura para controlar parásitos en animales eficazmente.

30 Una manera conocida y conveniente de administrar un compuesto ectoparasiticida a un animal es la administración oral, por ejemplo, como una formulación oral sólida tal como comprimidos o píldoras masticables que tienen una alta biodisponibilidad para permitir el control de parásitos con una dosificación baja del compuesto ectoparasiticida administrado por vía oral al animal.

Sumario de la invención

40 En un aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica veterinaria masticable blanda, para la administración oral que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina de la Fórmula (I)



Fórmula (I), en donde

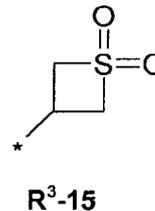
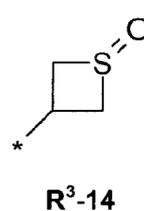
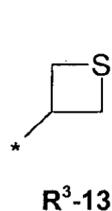
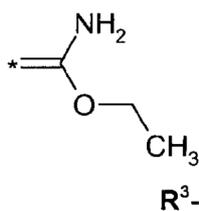
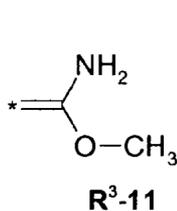
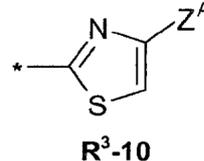
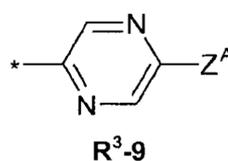
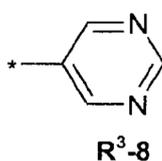
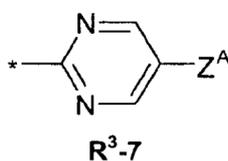
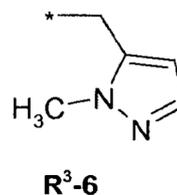
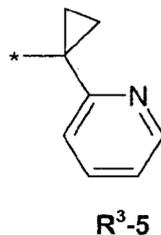
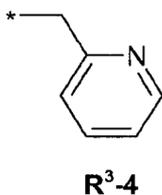
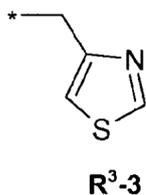
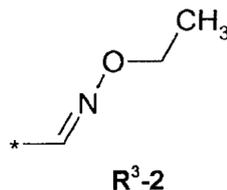
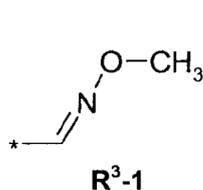
- 45 R¹ = halógeno, CF₃, OCF₃, CN,
- n = número entero de 0 a 3, preferentemente 1, 2 o 3,
- R² = haloalquilo C₁-C₃, preferentemente CF₃ o CF₂Cl,

T = anillo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y,
 Y = metilo, halometilo, halógeno, CN, NO₂, NH₂-C=S, o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena, especialmente una cadena de tres o cuatro miembros;

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

X = CH₂, CH(CH₃), CH(CN), CO, CS,

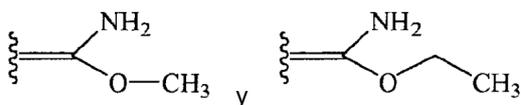
R³ = hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo,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



15 en donde Z^A = hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo (CF₃);

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

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



25 o una de sus sales o solvatos, un vehículo sólido y un disolvente, en el que el disolvente se selecciona entre 2-pirrolidona, dimetilacetamida o sus mezclas.

En una realización preferida, el vehículo sólido es celulosa microcristalina.

En una realización, la composición comprende además ácido pámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización, el compuesto de isoxazolina es fluralaner.

En una realización, el compuesto de isoxazolina es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[(Z)-(metoxiimino)metil]-2-metil-benzamida.

10 En una realización, el compuesto de isoxazolina es afoxolaner.

En una realización, el compuesto de isoxazolina es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)benzamida.

15 En una realización, el compuesto de isoxazolina es 5-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-3-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-tiofenocarboxamida.

20 En una realización, la composición farmacéutica masticable blanda comprende un compuesto adicional farmacéuticamente activo.

En una realización, el compuesto adicional farmacéuticamente activo es una lactona macrocíclica seleccionada entre el grupo de ivermectina, milbemicina, y moxidectina.

25 En una realización, la composición farmacéutica masticable blanda comprende un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) o una de sus sales o solvatos, 2-pirrolidona, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato sódico, pamoato sódico, estearato de magnesio, aspartamo, glicerol, aceite de soja, y polietilenglicol.

30 En otra realización, la composición farmacéutica oral sólida comprende un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) o una de sus sales o solvatos, dimetil acetamida, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato sódico, pamoato sódico, estearato de magnesio, aspartamo, glicerol, aceite de soja, y polietilenglicol.

35 Otro aspecto de la invención es un método de preparación de una composición farmacéutica masticable blanda que comprende disolver el compuesto de isoxazolina anterior en el disolvente y después adsorber la solución resultante sobre el excipiente vehículo sólido.

En una realización de este método, el vehículo sólido es celulosa microcristalina.

40 En otra realización de este método, el disolvente es 2-pirrolidona o dimetil acetamida.

Otro aspecto de la presente invención es un método para controlar la infestación de parásitos en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición que se ha descrito anteriormente.

45 Otro aspecto de la presente invención es una composición oral sólida que comprende un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) o una de sus sales o solvatos, y 2-pirrolidona.

En una realización, el compuesto de isoxazolina es fluralaner.

50 En una realización, el compuesto de isoxazolina es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[(Z)-(metoxiimino)metil]-2-metil-benzamida.

En una realización, el compuesto de isoxazolina es afoxolaner.

55 En una realización, el compuesto de isoxazolina es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)benzamida.

En una realización, el compuesto de isoxazolina es 5-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-3-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-tiofenocarboxamida.

60 Otro aspecto de la presente invención es un método para controlar la infestación de parásitos en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición que se ha descrito anteriormente.

65 **Breve descripción de las Figuras**

Figura 1 - concentración media en plasma del compuesto CPBI fluralaner administrada por vía oral a perros.

Figura 2 - concentración media en plasma de los compuestos de isoxazolina afoxolaner y -[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-3-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-tiofenocarboxamida administrados por vía oral a perros.

5

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la formulación de una forma masticable blanda (denominada algunas veces composición o formulación farmacéutica sólida) que contiene un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) (como se describe a continuación), que proporciona una biodisponibilidad significativamente mejorada de dicho compuesto de isoxazolina tras la administración a un animal.

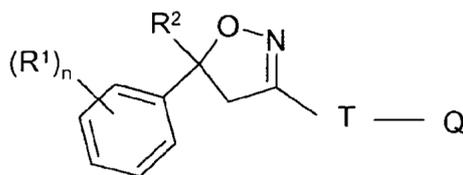
Específicamente, en esta formulación, el compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) se disuelve en un disolvente. Esta solución farmacéutica se adsorbe a continuación sobre un vehículo sólido que se incorpora a una forma farmacéutica oral sólida tradicional. El uso de compuestos de isoxazolina de Fórmula (I) predisoluertos en la formulación mejora significativamente la biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica activa en comparación con las formas farmacéuticas orales sólidas tradicionales que contienen la sustancia farmacéutica activa incorporada en forma sólida.

Como se indica en el ejemplo, los inventores descubrieron que, con dimetilacetamida (DMAC) como disolvente para los compuestos de isoxazolina en una forma farmacéutica oral sólida, se obtuvieron perfiles farmacocinéticos similares cuando se dosificó a una dosis inferior en comparación con formas farmacéuticas con el compuesto activo incorporado a una dosis mayor.

Cuando se utilizó 2-pirrolidona (2-pirol) como disolvente de la formulación, se observaron niveles en plasma significativamente mayores en comparación con el control, incluso con la formulación comprendiendo un compuesto de isoxazolina dosificado a una dosis más baja.

Este enfoque de la formulación proporciona una mejora significativa en la biodisponibilidad inesperada, permitiendo una dosificación significativamente menor requerida para conseguir perfiles farmacocinéticos similares o superiores. Por lo tanto, se pueden conseguir niveles similares en sangre que conduzcan a una eficacia similar para controlar parásitos, pero con una dosificación reducida del compuesto isoxazolina.

La forma farmacéutica oral sólida de acuerdo con la invención comprende un compuesto de isoxazolina de la Fórmula (I)



Fórmula (I), en donde

40

R^1 = halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN,

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

R^2 = haloalquilo C_1 - C_3 , preferentemente CF_3 o CF_2Cl ,

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

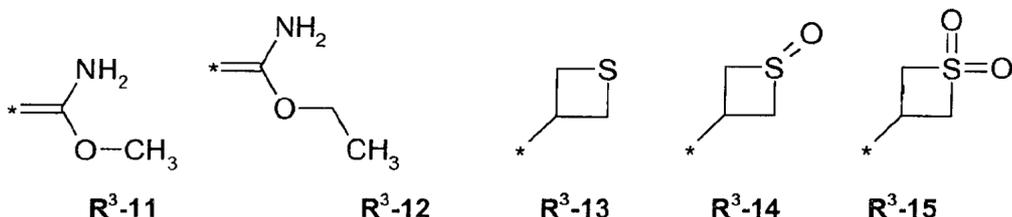
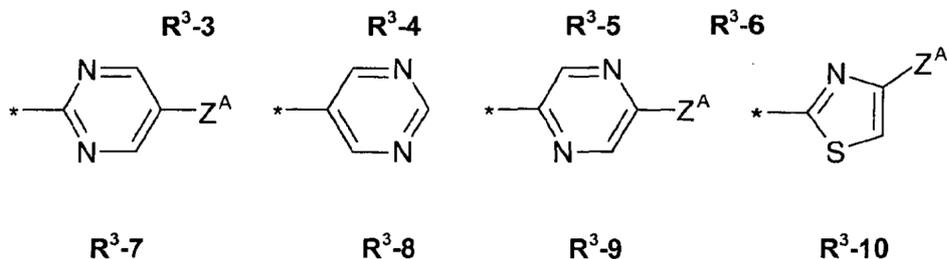
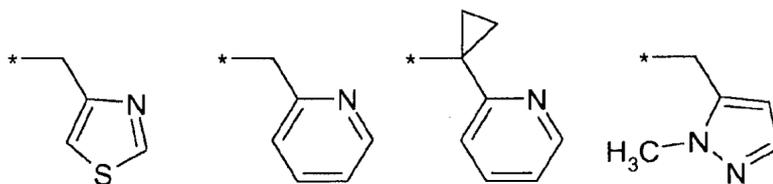
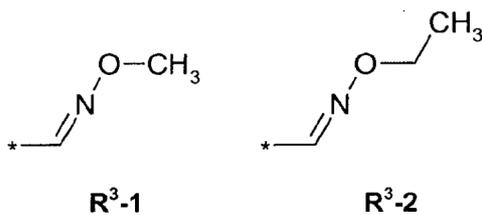
45

Y = metilo, halometilo, halógeno, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$, o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena $CH-CH=CH-CH$, $N-CH=CH-CH$, $CH-N=CH-CH$, $CH-CH=N-CH$, o $CH-CH=CH-N$, $HC=HC-CH$, $CH-CH=CH$, $CH=CH-N$, $N-CH=CH$;

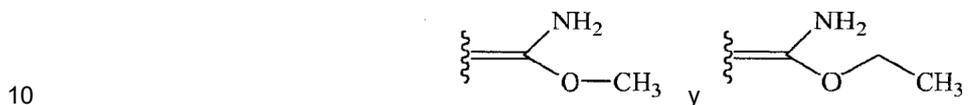
Q = $X-NR^3R^4$ o un anillo de N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Z^A , Z^B , Z^D ; X = CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO, CS,

50

R^3 = hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilciclopropilo,



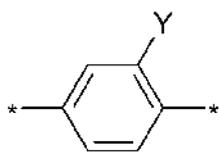
5 R⁴ = hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo, o haloetilaminocarboniletilo; o R³ y R⁴ forman juntos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:



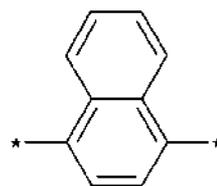
en donde Z^A = hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo (CF₃);

15 o una de sus sales o solvatos, un vehículo sólido y un disolvente, en el que el disolvente se selecciona entre 2-pirrolidona, dimetilacetamida o sus mezclas.

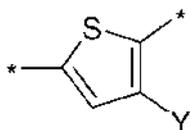
En una realización preferida de la Fórmula (I), T se selecciona entre



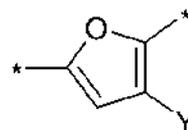
T-1



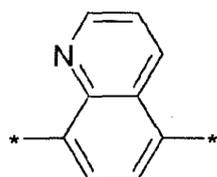
T-2



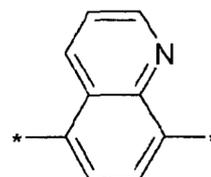
T-3



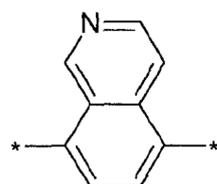
T-4



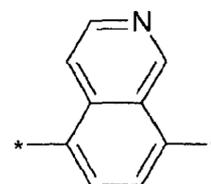
T-5



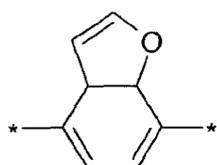
T-6



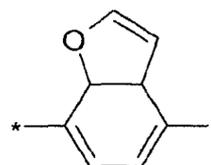
T-7



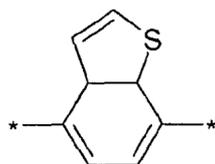
T-8



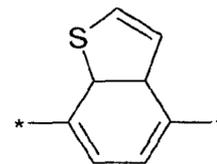
T-9



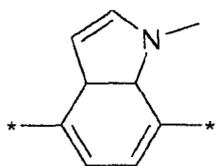
T-10



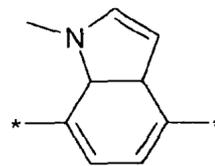
T-11



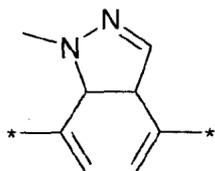
T-12



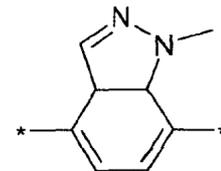
T-13



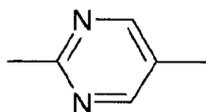
T-14



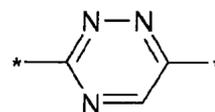
T-15



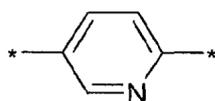
T-16



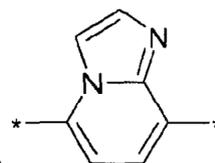
T-17



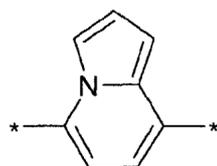
T-18



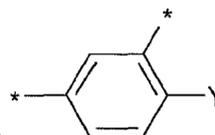
T-19



T-20



T-21

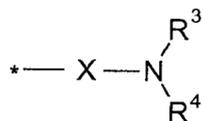


T-22

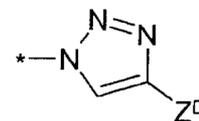
en donde, en T-1, T-3 y T-4, el radical Y es hidrógeno, halógeno, metilo, halometilo, etilo, haloetilo.

5

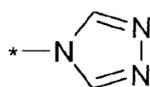
En una realización preferida de la Fórmula (I), Q se selecciona entre



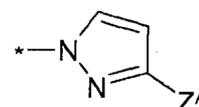
Q-1



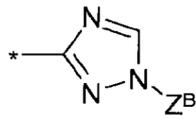
Q-2



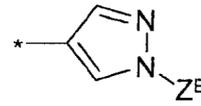
Q-3



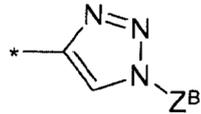
Q-4



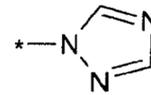
Q-5



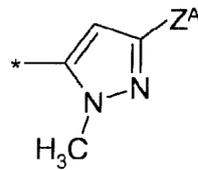
Q-6



Q-7



Q-8

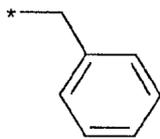


Q-9

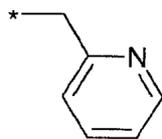
En donde R³, R⁴, X y Z^A son como se han definido anteriormente.

5

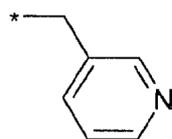
Z^B =



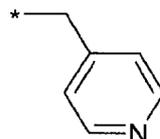
Z^B-1



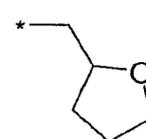
Z^B-2



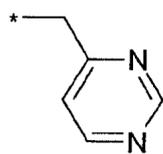
Z^B-3



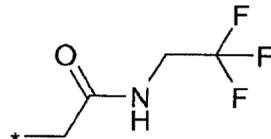
Z^B-4



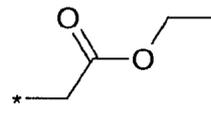
Z^B-5



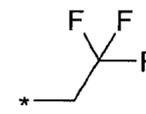
Z^B-6



Z^B-7

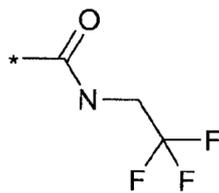


Z^B-8

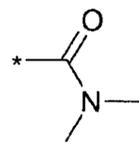


Z^B-9

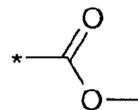
10 Z^D =



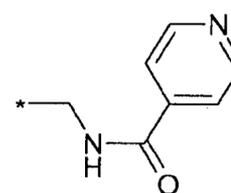
Z^D-1



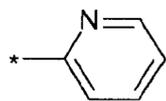
Z^D-2



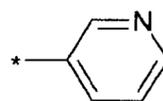
Z^D-3



Z^D-4



Z^D-5



Z^D-6

ES 2 633 611 T5

Los compuestos preferidos de Fórmula (I) son:

(R ¹) _n	R ²	R ₃	R ⁴	T	Y	Q Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	- C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	- C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-ciclo-propilo	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂

ES 2 633 611 T5

(continuación)

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

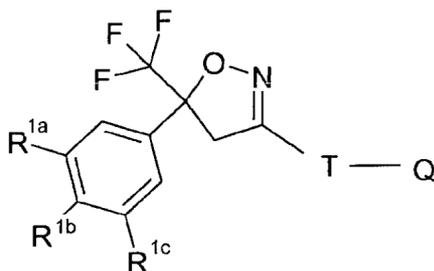
Los compuestos de Formula (I) especialmente preferidos son

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20		Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20		Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20		Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21		Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21		Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21		Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-ciclo-propilo	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂

(continuación)

(R1)n	R2	R3	R4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Un compuesto más preferido tiene la Fórmula (II),



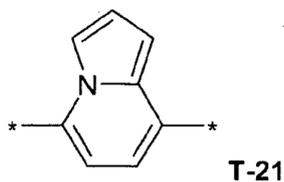
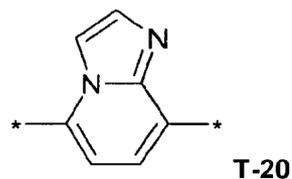
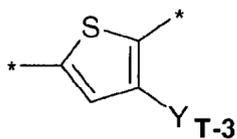
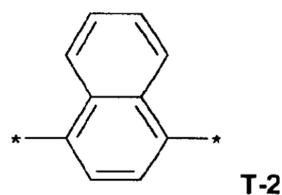
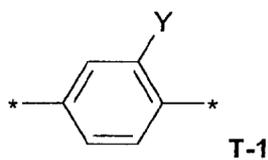
Fórmula II

5

en donde

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

T es



15

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

Q es como se ha descrito anteriormente.

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

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

25

En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) es (Z)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-

N-[(metoxiimino)metil]-2-metilbenzamida (CAS RN 928789-76-8).

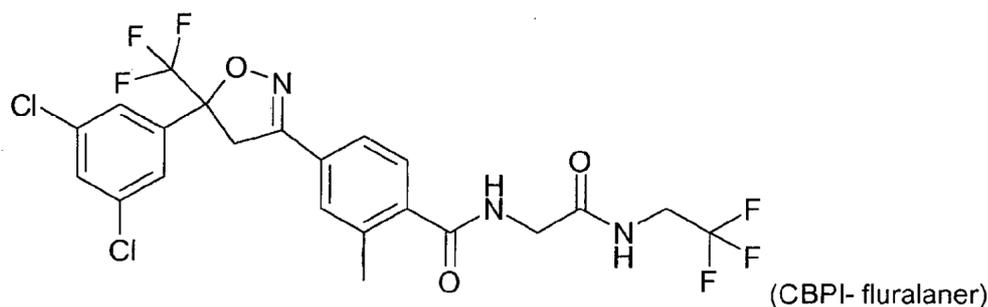
En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)benzamida (CAS RN 1164267-94-0) que se divulgó en el documento WO2009/0080250.

5 En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) es 4-[5-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (CAS RN 1093861-60-9, USAN - afoxolaner) que se divulgó en el documento WO2007/079162.

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

Un compuesto especialmente preferido es

15



Los compuestos de Formula (III) especialmente preferidos son:

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Los compuestos de isoxazolina se conocen en la técnica y se describen estos compuestos y su uso como parasiticidas, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º US 2007/0066617, y en las solicitudes de patente internacional WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO2009/080250, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 y WO 2011/124998, cuyas divulgaciones, así como las referencias citadas en el presente documento, se incorporan por referencia. Se sabe que esta clase de compuestos posee excelente actividad frente a los ectoparásitos tales como garrapatas y pulgas.

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

Se pueden preparar compuestos de isoxazolina de Fórmula (I) de acuerdo con uno u otro de los procesos descritos en las solicitudes de patente de Estados Unidos 2007/0066617, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/080250, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 y WO 2011/124998 o cualquier otro proceso que se encuentre comprendido en las competencias de una persona experta en la materia que sea un experto en la síntesis química. Para la preparación química de los productos de la invención, se considera que una persona experta en la materia tiene a su disposición, entre otras cosas, el contenido completo de los "Chemical Abstracts" y los documentos que se citan en el anterior.

Las formulaciones de acuerdo con la invención son eficaces durante periodos prolongados de tiempo para el tratamiento de ectoparásitos de mamíferos y, en particular, de pulgas y garrapatas en mamíferos pequeños tales como perros y gatos.

La cantidad del compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) en la formulación puede estar en el intervalo de 1-15 % en p/p. En una realización alternativa, la cantidad de dicho compuesto puede estar en el intervalo de 2,0-7,5 % en p/p. El intervalo preferido es 3,0-4,5 % en p/p.

En una realización, la composición comprende un vehículo sólido, por ejemplo, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, polivinilpirrolidona u otro excipiente vehículo sólido con comportamientos característicos adecuados.

En una realización, el vehículo sólido es celulosa microcristalina (10,0-50,0 en p/p, preferido 15,0-25,0 % en p/p).

En la formulación de acuerdo con la invención, un disolvente preferido es un disolvente de pirrolidona, especialmente 2-pirrolidona. De forma alternativa, se pueden usar otros disolventes de pirrolidona tales como N-metilpirrolidona.

Otro disolvente preferido es dimetil acetamida (DMAC). El intervalo preferido de dimetil acetamida (DMAC) es 2,0-35,0 % en p/p. Los disolventes alternativos para su uso en la presente invención son dimetil sulfóxido, dimetil formamida, dietilenglicol monoetil éter, lactato de etilo, etilen monometil éter, glicofurol, N,N-dietil-m-toluamida (DEET) u otro disolvente con solubilidad adecuada para el compuesto de Fórmula (I). Se pueden utilizar también combinaciones de disolventes en la formulación de acuerdo con la invención. El intervalo preferido de dichos disolventes diferentes es 2,0-35,0 % en p/p.

La cantidad de disolvente de pirrolidona, especialmente 2-pirrolidona en la formulación puede estar en el intervalo de 2,5-30,0 % en p/p. El intervalo preferido es 7,0-12,0 % en p/p. El intervalo preferido de dimetil acetamida diferentes es 2,0-35,0 % en p/p.

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

En las formulaciones de píldoras masticables, el agente formador es importante para la textura de la píldora masticable y la posibilidad de formar píldoras masticables individuales a partir de la masa que permanece intacta y separada. Los agentes formadores son agentes que proporcionan textura al producto de píldora masticable, como por ejemplo polietilenglicol (PEG), cera microcristalina, alcohol cetílico o polivinilpirrolidona (PVP). En una realización, el agente formador es polietilenglicol (PEG). Por otra parte, dependiendo de la consistencia deseada de la píldora masticable, se puede utilizar PEG de diferentes pesos moleculares. En una realización, se utiliza PEG 8000. Sin embargo, el PEG seleccionado es una cuestión de elección y el peso molecular puede ser mayor o menor de 8000, pero preferentemente mayor de 600. De forma alternativa, se puede usar PEG 3500.

En una realización, el agente formador comprende aproximadamente 3,0 % a aproximadamente 35 % en p/p de la composición farmacéutica. En una realización alternativa, un agente formador comprende aproximadamente 4,5 % a aproximadamente 30 % en p/p de la composición farmacéutica. En una realización alternativa, un agente formador

comprende aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % en p/p de la composición farmacéutica. En el caso en el que el agente formador sea polivinilpirrolidona, por ejemplo, 2, 4, 5, 6 o 9 % en p/p están presentes en la píldora masticable.

5 Una formulación preferida para la composición farmacéutica oral sólida incluye:

4,4 % en p/p del compuesto de Fórmula (I), especialmente fluralaner

10,5 % en p/p de 2-pirrolidona

10 25,0 % en p/p de celulosa microcristalina

5,1 % en p/p de glicolato sódico de almidón

15 15,0 % en p/p de aroma

2,0 % en p/p de lauril sulfato de sodio

20 2,5 % en p/p de pamoato de sodio

0,5 % p/p de aspartamo

0,5 en p/p de estearato de magnesio

25 1,5 % en p/p de glicerol

17,25 % en p/p de aceite de soja

15,75 % en p/p de PEG8000

30 La cantidad de glicerol en la formulación puede variar entre 0-12,0 % con el intervalo preferido de 0,5-10,0 %. Las cantidades de aceite de soja pueden variar entre 5,0-25,0 % con el intervalo preferido de 10,0-22,0 %. Los intervalos deseados de los otros excipientes incluyen glicolato sódico de almidón (2,0-15,0 %), sabor (5-25 %), lauril sulfato sódico (0,05-5,0 %), pamoato de sodio (0,01-5,0 %), aspartamo (0,01-2,0 %), y estearato de magnesio (0,01-2,0 %).

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

45 Los excipientes adicionales que pueden estar presentes en la formulación son por ejemplo, una o más cargas, uno o más aromas, o componentes azucarados, tensioactivos, estabilizantes, agentes de flujo, agentes disgregantes, conservantes y/o agentes lubricantes.

50 La presente invención se dirige también a formulaciones como se ha descrito anteriormente con combinaciones que comprenden más de un ingrediente farmacéuticamente activo, por ejemplo, además del compuesto de Fórmula (I), otro compuesto de Fórmula (I) o un ingrediente farmacéuticamente activo con una estructura diferente.

55 Las combinaciones preferidas comprenden ingredientes activos seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos de isoxazolina de Fórmula (I) o (II) y avermectinas y milbemicinas. En una realización, la formulación, especialmente la píldora masticable, comprende una combinación de un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I), especialmente fluralaner o afoxolaner, con ivermectina. En otra realización, la píldora masticable comprende una combinación de un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I), especialmente fluralaner o afoxolaner, con milbemicina o con moxidectina.

60 Otras combinaciones de la presente invención pueden incluir reguladores del crecimiento (AGR o IGR) tales como, por ejemplo, fenoxcarb, lufenuron, diflubenzuron, novaluron, triflumuron, fluazuron, ciromazina, metopreno, piriproxifeno etc., proporcionando por tanto un control inicial y sostenido de parásitos (en todos los estadios de desarrollo del insecto, incluyendo los huevos) sobre el sujeto animal, así como en el entorno del sujeto animal.

65 Los inventores descubrieron que las formas farmacéuticas sólidas orales de los compuestos de isoxazolina de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, especialmente de fluralaner, puede producirse afoxolaner de tal manera que da como resultado una mayor biodisponibilidad del compuesto de isoxazolina tras la administración a animales. En dichos métodos, el compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) se disolvió en primer lugar en un

disolvente adecuado (por ejemplo, 2-pirol o DMAC) y a continuación se adhirió a un vehículo sólido (por ejemplo, celulosa microcristalina). Dichos procesos se usan en general para masticables blandos (comprimidos masticables blandos).

5 Un método general para preparar una forma farmacéutica oral sólida, que es una formulación de comprimido masticable blando, comprende las etapas de:

1. Disolver el compuesto de isoxazolina (por ejemplo, fluralaner o afoxolaner) en el disolvente (por ejemplo, 2-pirrolidona) para formar una solución.

10 2. Añadir la solución de isoxazolina al vehículo sólido (por ejemplo, celulosa microcristalina) y mezclar para formar una primera mezcla seca.

3. Añadir el resto de excipientes secos a la primera mezcla seca y mezclar para formar una segunda mezcla seca.

15 4. Añadir los ingredientes líquidos, glicerol y aceite de soja, a la segunda mezcla seca. Mezclar para formar una masa húmeda.

5. Fundir una cera (por ejemplo, polietilenglicol 8000) y añadir a la masa húmeda. Mezclar bien para formar la masa a granel final.

6. Formar comprimidos masticables de tamaño adecuado.

20 En una realización, los comprimidos se pueden formar a partir de la masa a granel final utilizando una máquina formadora. Como alternativa, los comprimidos pueden formarse por otros medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos pueden formarse manualmente.

Métodos para utilizar las composiciones farmacéuticas orales sólidas

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

30 El término "insecto parasítico y acárido" se refiere a ectoparásitos, por ejemplo, plagas de insectos y acariosis que infectan comúnmente o infectan animales. Los ejemplos de dichos ectoparásitos incluyen los huevos, larvas, pupas, ninfas y estadios adultos de piojos, pulgas, mosquitos, ácaros, garrapatas, y picaduras o especies de moscas molestas. Especialmente importantes son las pulgas y las garrapatas, especialmente sus estadios adultos. Los ejemplos de plagas parasíticas de invertebrados controladas administrando la formulación oral sólida de la presente invención a un animal que se va a proteger incluyen ectoparásitos (artrópodos, acariosis, etc.) y endoparásitos (helmintos, por ejemplo, nematodos, trematodos, cestodos, acantocéfalos, etc.).

40 En particular, las formulaciones de la presente invención son eficaces contra los ectoparásitos, incluyendo: moscas tales como *Haematobia (Lyperosia) irritans* (mosca del cuerno), *Stomoxys calcitrans* (mosca de los establos), *Simulium* spp. (mosca negra), *Glossina* spp. (mosca tse-tsé), *Hydrotaea irritans* (mosca de la cabeza), *Musca autumnalis* (mosca de la cara), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Morellia simplex* (mosca del sudor), *Tabanus* spp. (tábano), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (mosca verde), *Calliphora* spp. (moscarda), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (moscardón de la nariz), *Culicoides* spp. (mosquitos), *Hippobosca equina*, *Gastrophilus instestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* y *Gastrophilus nasalis*; piojos tales como *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* y *Trichodectes canis*; pulgas tales como *Melophagus ovinus*; ácaros tales como *Psoroptes* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella* spp., *Notoedres cati*, *Trombicula* spp. y *Otodectes cyanotis* (ácaros del oído); garrapatas tales como *Ixodes* spp., *Boophilus* spp., *Rhipicephalus* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Hyalomma* spp. y *Haemaphysalis* spp.; y pulgas tales como *Ctenocephalides felis* (pulga del gato) y *Ctenocephalides canis* (pulga del perro).

55 En general, las formulaciones de acuerdo con la invención contendrán una cantidad eficaz de compuesto de isoxazolina de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente, lo que significa una cantidad no tóxica pero suficiente para proporcionar el efecto de control deseado. Una persona experta en la materia que utiliza experimentación rutinaria puede determinar una cantidad eficaz adecuada en cualquier caso individual. Dicha cantidad dependerá de la edad, dolencia, peso y tipo del animal diana.

60 Las formas farmacéuticas orales sólidas pueden formularse para contener una cantidad del compuesto de isoxazolina de fórmula (I) que se ha ajustado para animales comprendidos en un intervalo de peso específico. Los animales pueden recibir una dosificación de la formulación oral sólida de acuerdo con la invención cada 2, 3, 4, 5 o 6 meses o reciben una dosificación mensual, semanal, o diaria. El tratamiento puede ser, por ejemplo, continuo o estacional. El periodo de tiempo entre tratamientos depende de factores tales como el(los) parásito(s) que se están tratando, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el entorno en el que reside. Está también comprendido en el nivel de conocimiento del experto a cargo del tratamiento determinar un periodo de administración específico

para una situación concreta.

Las formulaciones orales sólidas de la presente invención son especialmente adecuadas para combatir parásitos que infestan mamíferos (incluyendo seres humanos). Sujetos mamíferos que incluyen primates (por ejemplo, monos), bovino (por ejemplo, ganado o vacas lecheras), porcino (por ejemplo, puercos o cerdos), ovino (por ejemplo, cabras u ovejas), equino (por ejemplo, caballos), canino (por ejemplo, perros), felino (por ejemplo, gatos domésticos), camellos, ciervos, burros, búfalos, antílopes, conejos, y roedores (por ejemplo, cobayas, ardillas, ratas, ratones, gerbos, y hámsteres). De particular importancia es la realización en donde los animales que se van a proteger son perros domesticados (es decir, *Canis lupus familiaris*) y gatos domésticos (es decir, *Felis catus*).

En algunas realizaciones de la presente invención, la formulación oral sólida de una isoxazolina de Fórmula (I) se administra para tratar la parasitosis de un animal (o preparar un medicamento para tratar la parasitosis de un animal). El término "parasitosis" incluye dolencias y enfermedades patológicas asociadas o producidas por uno o más ectoparásitos directamente, tales como, por ejemplo, anemia y dermatitis alérgica a pulgas. Incluye también dolencias o enfermedades patológicas asociadas o producidas por uno o más patógenos transmitidos por vectores, tales como, por ejemplo, enfermedad de Lyme, erliquiosis (particularmente erliquiosis canina), y la fiebre maculosa de las montañas rocosas de garrapatas vectores.

La presente invención se refiere también a métodos de tratamiento en los que al menos un objetivo secundario de controlar los ectoparásitos en y/o sobre un animal es controlar una infestación de ectoparásitos en un entorno que está ocupado (periódica o continuamente) por el animal. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, el animal es un animal de compañía (por ejemplo, un gato o un perro). El entorno puede ser, por ejemplo, una casa u otro refugio; un aposento; un corral, un establo, u otros medios de confinamiento; lecho; etc.

La presente invención también se dirige a kits que son, por ejemplo, adecuados para el uso de llevar a cabo los métodos de tratamiento descritos anteriormente. En general, dicho kit comprenderá una formulación sólida oral de acuerdo con la invención que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una isoxazolina de Fórmula (I), y un(os) componente(s) adicional(es). Los componentes adicionales pueden ser, por ejemplo, uno o más de los siguientes: una herramienta diagnóstica, instrucciones para administrar la composición, un aparato para administrar la composición, un recipiente que comprende un excipiente u otro ingrediente activo que se va a mezclar o administrar en combinación con la composición, o una ayuda a la memoria (por ejemplo, un sello para adherirse a un calendario para recordar al propietario de un animal del momento de administrar una dosis posterior de la composición).

Como se usa en el presente documento, el término "p/p" designa peso/peso, el término "p/v" designa peso/volumen, y el término "mg/kg" designa miligramos por kilogramo de peso corporal. Como se usa en el presente documento, % en p/p representa el porcentaje en peso de un ingrediente en la receta del producto.

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

Ejemplos

Ejemplo 1 (Divulgado)

Una realización para un comprimido de compresión directa que contiene dos ingredientes activos incluye:

- 0,015 % en p/p de ivermectina
- 2,5 % en p/p de fluralaner
- 0,1 % en p/p de ácido cítrico
- 0,5 % en p/p de Cremaphor RH40
- 4,5 % en p/p de 2-pirrolidona
- 50,0 % en p/p de celulosa microcristalina
- 33,735 % en p/p de almidón de maíz
- 8,0 % en p/p de aroma
- 0,5 % de estearato de magnesio
- 0,1 % p/p de aspartamo
- 0,05 % en p/p de óxido de hierro rojo

Ejemplo 2

Una realización de comprimidos masticables blandos que contiene dos ingredientes activos incluye:

- 0,42 % en p/p de moxidectina
- 1,67 % en p/p de fluralaner

- 0,2 % en p/p de ácido cítrico
- 4,0 % en p/p de 2-pyrol
- 10,0 % en p/p de celulosa microcristalina
- 3,0 % en p/p de aroma
- 5 0,2 % p/p de aspartamo
- 4,0 % en p/p de Klucel
- 30,51 % en p/p de granos de soja
- 4,0 % en p/p de propilenglicol
- 4,0 % en p/p de Miglyol 812
- 10 8,0 % en p/p de alcohol cetílico
- 10,0 % en p/p de Cremaphor RH40
- 20,0 % en p/p de glicolato sódico de almidón

Ejemplo 3

- 15 Las realizaciones adicionales de los comprimidos masticables blandos incluyen:

- 5,333 % en p/p de fluralaner
- 9,0 % en p/p de 2-pirrolidona
- 20 11,0 % en p/p de celulosa microcristalina
- 5,0 % en p/p de Pluronic 127
- 5,0 % p/p de lauril sulfato sódico
- 10,0 % en p/p de aroma
- 5,0 % en p/p de glicolato sódico de almidón
- 25 16,667 % de granos de soja
- 2,0 % en p/p de Labrasol
- 13,0 % en p/p de Labrafac PG
- 18,0 % en p/p de PEG3350

Ejemplo 4

- 7,25 % en p/p de fluralaner
- 10,5 % en p/p de 2-pirrolidona
- 22,75 % de celulosa microcristalina
- 35 2,0 % de dióxido de silicio coloidal
- 3,5 % en p/p de Lutrol Micro 127
- 3,5 % p/p de lauril sulfato sódico
- 15,0 % en p/p de aroma
- 0,5 % p/p de aspartamo
- 40 0,5 % en p/p de estearato de magnesio
- 2,0 % en p/p de Labrasol
- 14,75 % en p/p de aceite de soja
- 15,25 % en p/p de PEG8000

Ejemplo 5

- 7,5 % en p/p de fluralaner
- 7,0 % en p/p de dimetil acetamida
- 23,5 % de celulosa microcristalina
- 50 15,0 % en p/p de aroma
- 7,5 % en p/p de glicolato sódico de almidón
- 3,5 % p/p de lauril sulfato sódico
- 2,0 % en p/p de pamoato de sodio
- 0,5 % en p/p de estearato de magnesio
- 55 0,5 % p/p de aspartamo
- 7,0 % en p/p de glicerol
- 10,0 % en p/p de aceite de soja
- 16,0 % en p/p de PEG8000

Ejemplo 6

- 4,4 % en p/p de fluralaner
- 10,5 % en p/p de 2-pirrolidona
- 25,0 % de celulosa microcristalina
- 65 15,0 % en p/p de aroma
- 5,1 % en p/p de glicolato sódico de almidón

- 3,5 % p/p de lauril sulfato sódico
- 2,5 % en p/p de pamoato de sodio
- 0,5 % en p/p de estearato de magnesio
- 0,5 % p/p de aspartamo
- 3,0 % en p/p de glicerol
- 14,25 % en p/p de aceite de soja
- 15,75 % en p/p de PEG8000

Ejemplo 7

Se evaluaron formulaciones múltiples para su impacto sobre la biodisponibilidad de Fluralaner cuando se formula en un comprimido masticable blando.

A continuación se relacionan las descripciones de las formulaciones seleccionadas.

Tabla 1

Excipiente	Formulación control	Formulación de 2-Pirol	Formulación DMAC
fluralaner	13,64 %	4,4 %	7,5 %
2-pirrolidona		10,5 %	
dimetilacetamida			7,0 %
Avicel PH102		25,0 %	23,5 %
aroma	20,0 %	15,0 %	15,0 %
almidón de maíz	16,06 %		
glicolato sódico de almidón		5,1 %	7,5 %
sacarosa	7,0 %		
lauril sulfato sódico	2,0 %	3,5 %	3,5 %
pamoato de sodio	2,0 %	2,5 %	2,0 %
estearato de magnesio	0,75 %	0,5 %	0,5 %
aspartamo	0,25 %	0,5 %	0,5 %
glicerol	7,5 %	3,0 %	7,0 %
aceite de soja	12,3 %	14,25 %	10,0 %
Polietilenglicol 3350	18,5 %		
Polietilenglicol 8000		15,75 %	16,0 %

La dimetilacetamida (DMAC) es un buen disolvente para el ingrediente activo (A-1443) con una solubilidad de 791,5 mg/ml. Sin embargo, cuando se utilizó en este tipo de solución de formulación, se obtuvieron perfiles farmacocinéticos similares en comparación con los comprimidos masticables con el principio activo incorporado como un sólido (control). Dado que la formulación de DMAC se dosificó a una dosis menor (15 mg/kg en comparación con 25 mg/kg para el control), estos resultados son mejoras en las mediciones farmacocinéticas ajustadas a la dosis (C_{máx} y ABC) sobre el control (véase la Tabla 2 y la Figura 1).

Cuando se utilizó 2-pirrolidona (2-pirol) como disolvente en la formulación (solubilidad 775,41 mg/ml), se observaron niveles en plasma significativamente mayores en comparación con el control, incluso con la formulación dosificada a una dosis menor (15 mg/kg en comparación con 25 mg/kg para el control). Las mediciones farmacocinéticas normalizadas para la dosis (C_{máx} y ABC) para la formulación de 2-pirol son más del doble que de la formulación de DMAC y más del triple que la del control (véase la Tabla 2 y la Figura 1). Estos resultados fueron inesperados.

Esta solución de formulación proporciona una mejora significativa en la biodisponibilidad, permitiendo una dosificación significativamente menor requerida para alcanzar perfiles farmacocinéticos similares a los superiores.

Tabla 2

Parámetro farmacocinético	Formulación control	Formulación de 2-Pirol	Formulación DMAC
T _{1/2} (días)	20,3	21,6	21,3

(continuación)

Parámetro farmacocinético	Formulación control	Formulación de 2-Pirol	Formulación DMAC
T _{máx} (horas)	40,8	55,2	48,8
C _{máx} (ng/ml)	2832	5973	2511
Dosis (mg/kg)	25	15	15
C _{máx} /Dosis (kg*ng/ml/mg)	113	398	167
ABC _{0-inf} (h*ng/ml)	1501420	3562496	1531455
ABC _{0-inf} /Dosis (h*kg*ng/ml/mg)	60057	237500	102097
Biodisponibilidad	27,8 %	109,8 %	47,2 %

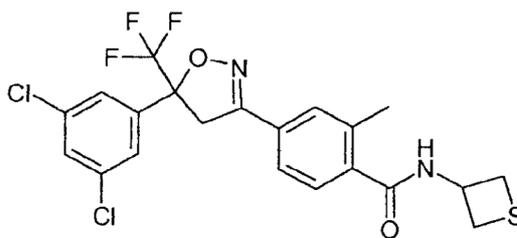
Ejemplo 8**5 Perfil farmacocinético tras la administración oral de formulaciones masticables de compuestos de isoxazolina**

El objetivo de este estudio es comparar el perfil farmacocinético en plasma sanguíneo de tres compuestos de isoxazolina diferentes en dos formulaciones masticables diferentes tras una única administración oral (PO) en perros.

Formulaciones de prueba:

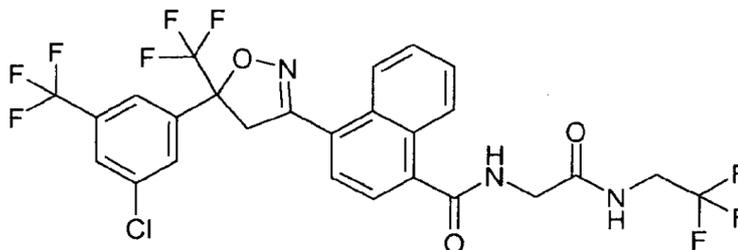
Se formularon los siguientes compuestos de acuerdo con la invención. Específicamente, el compuesto de isoxazolina se disolvió en primer lugar en un disolvente, es decir, 2-pirrolidona. Esta solución farmacéutica se adsorbió a continuación sobre el vehículo sólido, es decir, celulosa microcristalina, que se incorporó en una forma farmacéutica oral sólida como se describe en la memoria descriptiva con los excipientes que se describen en la Tabla 3. La formulación ID N.º 13-009, 13-011 y 13-013 del ejemplo comparativo contiene la sustancia farmacéutica activa incorporada como un sólido que se fabricó como se describe en general en la memoria descriptiva sin predisolver antes el ingrediente activo y con adsorción en el vehículo sólido.

(Isoxazolina) Compuesto A



25

(Isoxazolina) Compuesto B



30

(Isoxazolina) Compuesto C

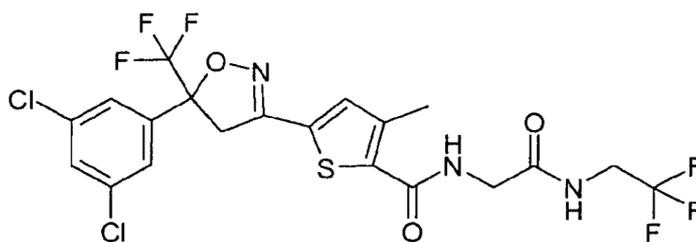


Tabla 3: Formulaciones de prueba

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

5

Diseño del estudio

Los compuestos de prueba se administraron por vía oral a cuatro perros beagle por grupo de dosis para un total de veinticuatro perros.

10

Diseño experimental: Diseño en bloque completo aleatorizado

Tabla 4 Diseño del estudio

ID tratamiento	N.º de perros	ID formulación	ID Compuesto	Dosis (mg/kg)	Tipo de formulación ^{2,3}
1	4	13-009	A	25	Masticable del control
2	4	13-010	A	10	Masticable alternativo
3	4	13-011	B	25	Masticable del control
4	4	13-012	B	10	Masticable alternativo
5	4	13-013	C	25	Masticable del control
6	4	13-014	C	10	Masticable alternativo

² Masticable del control - el compuesto no se disuelve cuando se formula en un masticable (ejemplo comparativo).

³ Masticable alternativo - el compuesto se disuelve cuando se formula en un masticable

15 Se administró a cada animal el comprimido o masticable colocándolo en la parte posterior de la cavidad oral sobre la

lengua para iniciar la masticación.

Se obtuvo plasma de las muestras de sangre extraídas y se analizó para las concentraciones de los compuestos de prueba. Se tomaron muestras de sangre individuales (aproximadamente 4,5 ml por muestra) mediante punción de la vena yugular en tubos con citrato de sodio de todos los perros para el análisis de fármacos. Se extrajeron muestras de sangre en los siguientes puntos temporales: pretratamiento (en las 2 h antes de la dosificación) aproximadamente 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 horas después de la dosificación (± 15 min). Se tomó una muestra final de sangre de cada perro en el Día 7 (± 2 h después del tiempo de dosificación en el Día 0).

10 Resultados:

Cuando se utilizó 2-pirrolidona (2-pirol) como disolvente en la formulación (masticable alternativo), se observaron niveles en plasma similares o incluso mayores en comparación con el masticable del control, incluso con la formulación dosificada a una dosis menor (10 mg/kg en comparación con 25 mg/kg para el control) -véase la Figura 2.

Se llevó a cabo el análisis farmacocinético sobre los datos de la concentración en plasma con el programa informático Pharsight WinNonlin Enterprise, Versión 4.0.1, o la actualización más reciente (Modelo 200: datos de plasma, entrada extravascular).

Las mediciones farmacocinéticas normalizadas para la dosis ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) para la formulación de 2-Pyrol (masticable alternativo) son mucho mayores, en algunos casos de más del doble a cinco veces las de la formulación del control (véase la Tabla 5).

Esta solución de formulación proporciona una mejora significativa en la biodisponibilidad con respecto a la formulación del control, permitiendo una dosificación significativamente menor requerida para alcanzar perfiles farmacocinéticos similares a los superiores. Estos resultados fueron inesperados.

Tabla 5

Parámetro farmacocinético	Control	Disuelto	Control	Disuelto	Control	Disuelto
	Compuesto A		Compuesto B		Compuesto C	
Dosis (mg/kg)	25	10	25	10	25	10
$T_{m\acute{a}x}$ (h)			5,0	15,5	27,5	15,5
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	19,2	17,1	4340	3213	1589	2538
$C_{m\acute{a}x}/Dosis$ (kg*ng/ml/mg)	0,768	1,71	174	321	63,5	254
$ABC_{(0-168h)}$ (h*ng/ml)	ND	ND	416522	334163	164332	326601
$ABC_{(0-168h)}/Dosis$ (h*kg*ng/ml/mg)	ND	ND	16661	33416	6573	32660

30

Ejemplo 9

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

35 Se preparó una composición farmacéutica sólida de acuerdo con la invención con los siguientes excipientes.

Excipiente	Composición (% en p/p)
Fluralaner	4,27 %
2-pirrolidona	10,19 %
celulosa microcristalina	24,27 %
glicolato sódico de almidón	4,95 %
aroma	14,56 %
lauril sulfato sódico	3,40 %
pamoato de sodio	2,43 %
aspartamo	0,49 %
estearato de magnesio	0,49 %
glicerol	2,91 %
aceite de soja	16,75 %
Polietilenglicol 8000	15,29 %

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

5

Tabla 6 Grupos de tratamiento

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

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

10

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

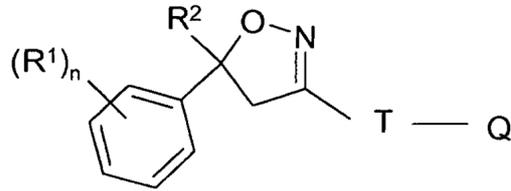
15

Tabla 7

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica veterinaria masticable blanda para administración oral, que comprende un compuesto de isoxazolina de Fórmula (I)



en donde

10 R^1 = halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN,

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

R^2 = haloalquilo C_1-C_3 , preferentemente CF_3 o CF_2Cl ,

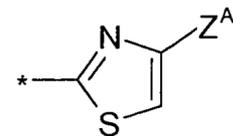
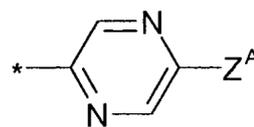
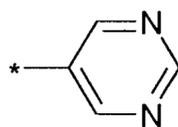
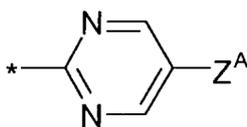
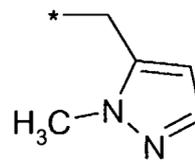
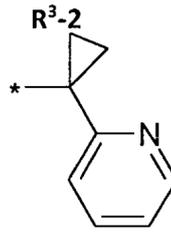
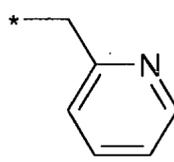
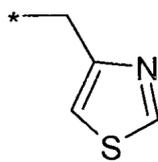
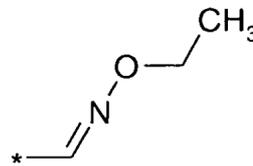
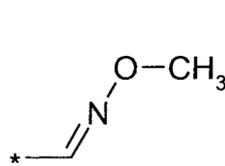
T = anillo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y,

15 Y = metilo, halometilo, halógeno, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$, o dos radicales Y adyacentes forman juntos una cadena, especialmente una cadena de tres o cuatro miembros;

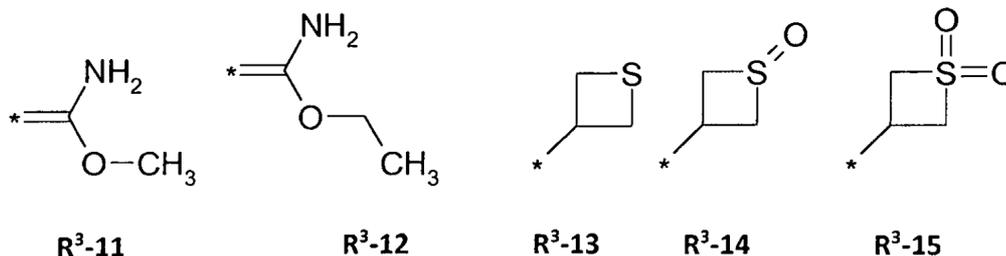
Q = $X-NR^3R^4$ o un anillo de N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales;

X = CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO, CS,

20 R^3 = hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metilamino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilciclopropilo,



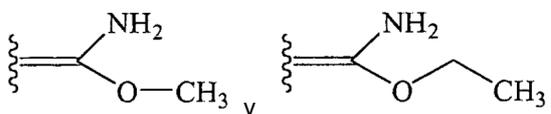
30



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

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

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



o una de sus sales o solvatos, un vehículo sólido y un disolvente en donde el disolvente se selecciona entre 2-pirrolidona, dimetil acetamida o sus mezclas.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en donde el vehículo sólido es celulosa microcristalina.

3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2 en donde el disolvente es 2-pirrolidona.

4. La composición farmacéutica veterinaria masticable blanda de las reivindicaciones 1 o 2 en donde el disolvente es dimetil acetamida.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto de isoxazolina de fórmula (I) es fluralaner.

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto de isoxazolina de fórmula (I) es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[(Z)-(metoxiimino)metil]-2-metil-benzamida.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto de isoxazolina de fórmula (I) es afoxolaner.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto de isoxazolina de fórmula (I) es 5-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-3-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-tiofenocarboxamida.

9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto de isoxazolina de fórmula (I) es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)benzamida.

10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición comprende un compuesto adicional farmacéuticamente activo.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el compuesto adicional farmacéuticamente activo es una lactona macrocíclica seleccionada entre el grupo de ivermectina, milbemicina y moxidectina.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 en donde la composición comprende un compuesto de isoxazolina de Formula (I) o una de sus sales o sus solvatos, 2-pirrolidona, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato sódico, pamoato sódico, estearato de magnesio, aspartamo, glicerol, aceite de soja y polietilenglicol.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en donde la composición comprende un compuesto de isoxazolina de Formula (I) o una de sus sales o sus solvatos, dimetil acetamida, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato sódico, pamoato sódico, estearato de

magnesio, aspartamo, glicerol, aceite de soja y polietilenglicol.

5 14. Un método de preparación de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende disolver en el disolvente el compuesto de isoxazolina como se define en las reivindicaciones 1, 5, 6, 7, 8 o 9 y después adsorber la solución resultante sobre el excipiente vehículo sólido.

15. El método de la reivindicación 14, donde el excipiente vehículo sólido es celulosa microcristalina.

10 16. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para controlar la infestación por parásitos en un animal.

Fig 1

Figura 1

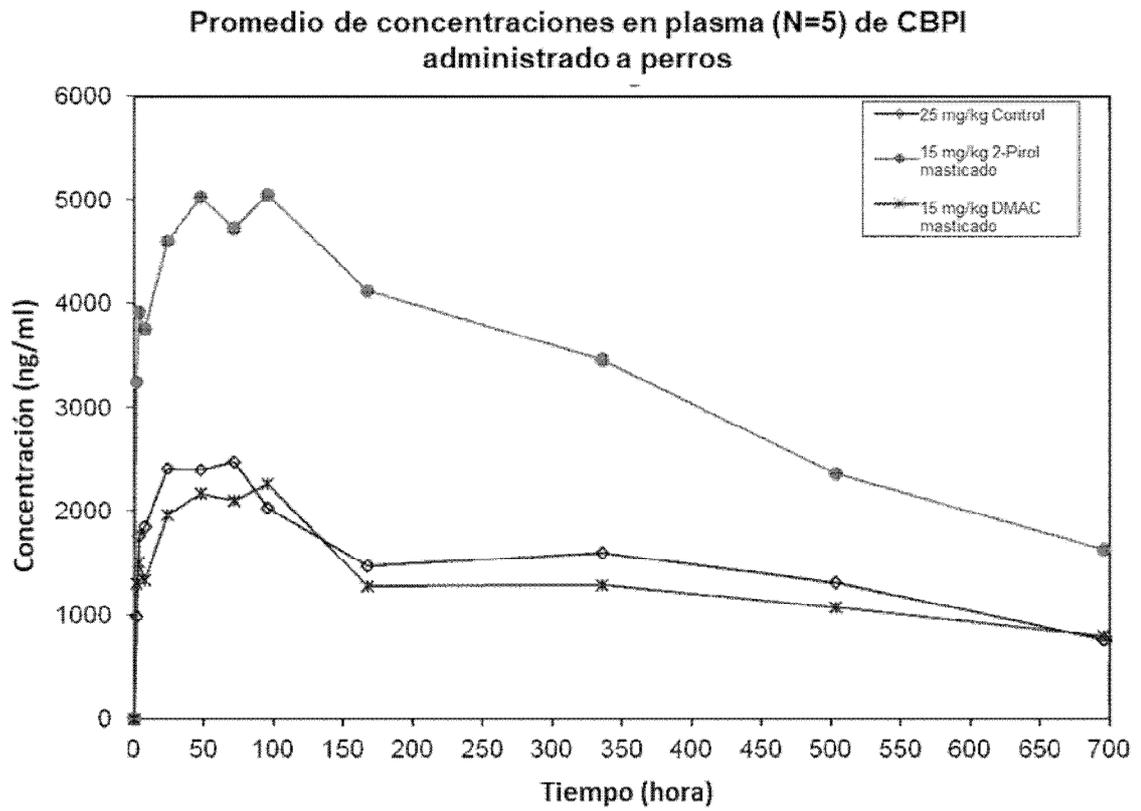


Fig 2

