Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICIT
PATENTE DE I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-196145- -00010-0000
Fecha: 2016-02-15 16:49:42 Dep: 2020 DIR NUEVASCI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4
No. 16-037343- -00000-0000
Fecha: 2016-02-15 16:49:43 Dep: 2020 DIR NUEVASCI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 174

JV

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPOSICIONES VETERINARIAS ORALES PARASITICIDAS QUE COMPRENDEN AGENTES ACTIVOS DE ACCIÓN SISTÉMICA, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** MERIAL INC.

DOMICILIO Duluth, Georgia, Estados Unidos de América

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-196145- -00010-0000
Fecha: 2016-02-15 16:49:42 Dep: 2020 DIR NUEVASCI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4
No. 16-037343- -00000-0000
Fecha: 2016-02-15 16:49:43 Dep: 2020 DIR NUEVASCI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 174

DIRECCIÓN DE NUEV
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y F

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

MERIAL INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500, Duluth, Georgia 30096 Estados Unidos de América	Duluth,

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : 14.196.145 De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No **16-0011656** **Fecha** **2016/02/09**

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $80.000
- [x] Poder reposa expediente 14.196.145
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia Páez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

DPG DPG\DPG\NCA\ID-AF286431\WPC21839

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 14.196.145. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 11759 notificado por fijación en lista del 06 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 31 de enero de 2013 y la prioridad que allí se reivindica el 06 de febrero de 2012.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 14.196.145.

COMPOSICIONES VETERINARIAS ORALES PARASITICIDAS QUE COMPRENDEN AGENTES ACTIVOS DE ACCIÓN SISTÉMICA, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADA

La presente solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 61/595.463, presentada el 6 de febrero, 2012, que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee composiciones veterinarias orales que comprenden al menos un agente activo de acción sistémica para controlar ectoparásitos y/o endoparásitos en animales; el uso de estas composiciones para controlar ectoparásitos y/o endoparásitos, y métodos para prevenir o tratar infecciones e infestaciones por parásitos en animales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los animales, entre ellos mamíferos y aves, a menudo son susceptibles a infestaciones/infecciones por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos o endoparásitos. Los animales domesticados, tales como gatos y perros, a menudo están infestados con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

-pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., tal como *Ctenocephalides felis* y semejantes);

-garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., *Haemaphysalis* spp. y semejantes);

-ácaros (por ejemplo, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., *Cheyletiella spp.* y semejantes);

-piojos (por ejemplo, *Trichodectes* spp., *Felicola spp., Linognathus* spp. y semejantes);

-mosquitos (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. y semejantes); y

- moscas (*Musca* spp., *Stomoxis* spp., *Dermatobia* spp. y semejantes).

Las pulgas constituyen un problema porque no sólo afectan adversamente la salud del animal o ser humano, sino que también causan un gran estrés psicológico. Más aún, las pulgas también pueden transmitir agentes patógenos en animales y seres humanos, tal como la tenia (*Dipylidium caninum*).

De manera similar, las garrapatas también son nocivas para la salud física y/o psicológica de animales o seres humanos. Sin embargo, el problema más serio asociado con las garrapatas es que son vectores de agentes patógenos que afectan tanto humanos como animales. Las principales enfermedades que pueden ser transmitidas por garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* spp.) y rickettsiosis (por ejemplo, la fiebre manchada de las Rocallosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas pueden ser fatales para el huésped.

Los animales y humanos también sufren de infecciones endoparasitarias causadas por gusanos parásitos clasificados como cestodos (tenias), nematodos (gusanos redondos) y trematodos (gusanos planos o duelas). Estos parásitos causan una variedad de condiciones patológicas en animales domésticos incluyendo perros, gatos, cerdos, ovejas, caballos, ganado y aves de corral. Los parásitos nematodos que aparecen en el tracto gastrointestinal

de animales y humanos incluyen los que pertenecen a los géneros *Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Toxocara, Toxascaris, Trichuris, Enterobius, Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Cooperia, Oesophagostomum, Bunostomum, Strongylus, Cyathostomum* y *Parascaris* entre otros, y aquellos que se encuentran en los vasos sanguíneos u otros tejidos y órganos incluyen *Onchocerca, Dirofilaria, Wuchereria* y las etapas extra-intestinales de *Strongyloides, Toxocara* y *Trichinella*. Los agentes terapéuticos son administrados a los animales por una variedad de rutas.

Estas rutas incluyen, por ejemplo, ingestión oral, aplicación tópica o administración parenteral. La ruta particular seleccionada por el especialista depende de factores tales como las propiedades fisicoquímicas del agente farmacéutico o terapéutico, la condición del huésped y factores económicos. En determinados casos, resulta conveniente y eficiente administrar los medicamentos veterinarios por vía oral e introducir el agente terapéutico en una matriz sólida o líquida que es adecuada para una administración oral. Estos métodos incluyen formulaciones para la administración de drogas masticables. El problema asociado con la administración de formulaciones orales a animales es que el agente terapéutico a menudo provee un sabor, un aroma o una textura desagradables, lo que hace que los animales rechacen la composición. Esto es exacerbado aún más por composiciones que son duras y difíciles de deglutir.

Habitualmente, las composiciones veterinarias orales en la forma de composiciones masticables blandas ("caramelos blandos") o tabletas masticables que son agradables al paladar son adecuadas para administrar a determinados animales, en particular gatos y perros, y se pueden usar

eficazmente para administrar dosis de medicamentos veterinarios a estos animales. Sin embargo, muchas composiciones orales que comprenden agentes activos con un sabor amargo o desagradable no son bien aceptados por gatos y perros. Aún más, cuando la biodisponibilidad de un agente activo de una forma de dosificación oral es insuficiente o variable, es posible que la exposición requerida del animal al ingrediente activo no sea suficiente para suministrar la eficacia deseada. Este tipo de problemas a menudo conducen a una eficacia y control de parásitos baja o subóptimo.

Las formas de dosificación masticables para la administración de drogas son bien conocidas en la tecnología farmacéutica. Además, es sabido en la industria farmacéutica que la acción de masticar aumenta el área superficial del ingrediente activo disponible y puede aumentar el índice de absorción en el tracto digestivo. Los sistemas masticables también son ventajosos cuando resulta deseable que un ingrediente activo sea disponible tópicamente en las áreas bucales o de garganta, tanto por los efectos locales y/o la absorción sistémica. Además, las formas de dosificación masticables también se utilizan para facilitar la administración de drogas en pacientes pediátricos y geriátricos. Los ejemplos de formas de dosificación masticables se pueden consultar en las Patentes de los EE.UU. N°: 6.387.381; 4.284.652; 4.327.076; 4.935.243; 6.270.790; 6.060.078; 4.609.543; y 5.753.255, todas incorporadas en la presente a modo de referencia.

La palatabilidad y la "sensación bucal" son características importantes a considerar al proveer una forma de dosificación, o matriz, para un fármaco o medicamento activo. Desafortunadamente, muchos fármacos y otros ingredientes activos tienen un sabor amargo o por lo demás de sabor

desagradable al paladar, o de una sensación bucal inaceptable, debido a la sensación arenosa o de tiza del compuesto, o ambas. Estas características dificultan la incorporación de tales ingredientes activos en el estado actual del arte para formas de dosificación masticables porque un sabor y/o una sensación bucal objetable hacen que sea menos probable el cumplimiento por parte del usuario. Las formas de dosificación veterinarias orales que no son agradables al paladar del animal tratado dieron como resultado una baja aceptación del medicamento por el animal y un bajo nivel de cumplimiento. Por consiguiente, existe la necesidad de formas de dosificación veterinarias orales mejoradas que sean agradables al paladar y bien aceptadas por el animal tratado.

Otro problema con las composiciones veterinarias orales, en particular las composiciones masticables blandas, es que la liberación y la disolución del agente activo de la composición después de ser ingerido por el animal pueden ser variables e incompletas. Esto conduce a variabilidad en la cantidad de droga que es absorbida del tracto digestivo del animal.

En la 7.955.632 (incorporada en la presente a modo de referencia) se describen vehículos de medicamentos masticables blandos comestibles, agradables al paladar, para la administración de los ingredientes activos farmacéuticamente aceptables a un animal y también procesos para elaborarlos.

En US 2004/0037869 A1 y WO 2004/016252 de Cleverly et al., (incorporadas en la presente a modo de referencia) se describen formulaciones veterinarias que contienen productos que no son de origen animal, incluyendo formulaciones veterinarias masticables y tabletas, que contienen al menos un

agente farmacéutico activo y no contienen productos de origen animal.

En US 2004/0151759 A1 y WO 2005/062782 de Cleverly et al., (incorporada en la presente a modo de referencia) se describe un producto que no es de origen animal que contiene formulaciones veterinarias que comprenden a) al menos una nodulisporamida o un derivado del ácido nodulispórico; o b) una combinación que comprende i) al menos un derivado de avermectina o milbemicina; y ii) al menos uno entre praziquantel o pirantel.

En WO 2009/02451A2 y US 2011/0059988 de Heckeroth et al., se describen varias composiciones parasiticidas que comprenden agentes activos de isoxazolina para el control de parásitos en animales. Las composiciones incluyen composiciones para una administración oral.

Tradicionalmente, en las formulaciones veterinarias, se ha logrado palatabilidad mediante la inclusión de subproductos o sabores de animales derivados de fuentes de animales en la formulación. Por ejemplo, es habitual incluir excipientes, tales como productos derivados de polvo de pollo, polvo de hígado, carne de res, jamón, pescado o cuero crudo en caramelos masticables para perros para que la masticación sea más atractiva y agradable al paladar del perro. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N°: 6.086.940; la Patente de los EE.UU. N°: 6.093.441; la Patente de los EE.UU. N°: 6.159.516; la Patente de los EE.UU. N°: 6.110.521; la Patente de los EE.UU. N°: 5.827.565; la Patente de los EE.UU. N°: 6.093,427, todas de Axelrod et al., (todas incorporadas en la presente a modo de referencia).

Aunque las composiciones que comprenden a los agentes activos parasiticidas descritos en los documentos anteriores, existe la necesidad de composiciones veterinarias orales agradables al paladar que son bien

aceptadas por los animales tratados y de métodos con una duración mejorada de la eficacia, la biodisponibilidad y el espectro de cobertura para proteger a los animales contra endoparásitos y/o ectoparásitos. Las composiciones óptimas deberían ser agradables al paladar y bien aceptadas por los animales, proveer una buena biodisponibilidad oral, ser eficaces contra parásitos externos y/o internos, tener un comienzo rápido de actividad, tener una larga duración de actividad y ser seguras para los receptores animales y/o sus propietarios humanos. Esta invención está dirigida a esta necesidad.

INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA

Cualquiera de las solicitudes anteriores y todos los documentos citados en las mismas o durante su tramitación ("documentos citados en la solicitud") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en la presente ("documentos citados en la presente") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la presente, junto con cualquier instrucción del proveedor, descripciones, especificaciones de producto y prospectos de producto para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado a modo de referencia en la presente, se incorporan en la presente a modo de referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención.

La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no constituye un reconocimiento que dicho documento constituya un tema de la técnica anterior para la presente invención.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden al menos un agente activo parasiticida de acción sistémica y su uso para controlar parásitos externos y/o internos en o sobre animales de sangre caliente y aves. De acuerdo con esta invención, se ha descubierto que estas composiciones orales proveen sorprendentemente una biodisponibilidad excepcionalmente alta del agente activo, dando como resultado niveles plasmáticos suficientes como para proveer una excelente protección contra parásitos por un período de tiempo prolongado, inigualado por las composiciones veterinarias orales conocidas. Las composiciones orales de la invención son excepcionalmente agradables al paladar y proveen perfiles de seguridad deseables para animales de sangre caliente y aves, proporcionando al mismo tiempo una excelente protección contra parásitos. Además, se ha descubierto que una sola administración de las composiciones de la invención generalmente provee una potente actividad contra uno o más ectoparásitos y/o endoparásitos con un rápido inicio de la actividad y al mismo tiempo una duración prolongada de la eficacia.

En determinadas formas de realización, las composiciones veterinarias de la invención se encuentran ventajosamente en la forma de formulaciones masticables blandas que son agradables al paladar para animales, incluyendo gatos y perros. En otra forma de realización, las composiciones veterinarias orales de la invención se encuentran en la forma de una tableta masticable.

La invención abarca los usos de las composiciones veterinarias masticables blandas para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones por parásitos de animales (ya sea salvajes o domesticados), incluyendo animales en pie y de compañía con la finalidad de lograr que estos

huéspedes puedan librarse de los parásitos comúnmente encontrados en dichos animales. Los animales que se pueden beneficiar con las composiciones de la invención orales incluyen, pero en un sentido no taxativo, gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado, entre otros.

La invención también provee métodos para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en animales, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención que comprende al menos un parasiticida de acción sistémica en dicho animal. Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones y formulaciones de la invención descritas en la presente presentan una eficacia de amplio espectro superior contra ectoparásitos nocivos y/o endoparásitos más rápidamente y sobre un período de duración mayor en comparación con las composiciones veterinarias de administración oral conocidas en el arte.

En una forma de realización, la invención provee composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden cantidades eficaces de:

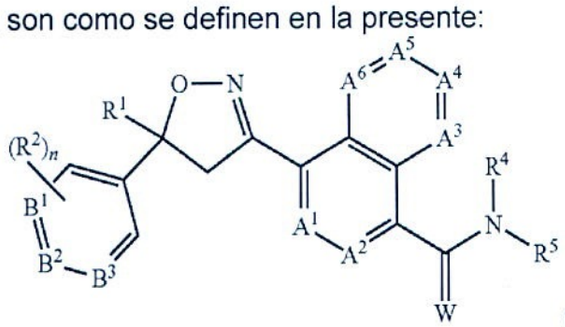
(i) al menos un agente activo de isoxazolina; o

(ii) al menos un agente activo de acción sistémica que es activo contra parásitos internos, en donde dicho agente activo de acción sistémica que es activo contra parásitos internos comprende una o más lactonas macrocíclicas, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo o una combinación de los mismos; o

(iii) una combinación de al menos un agente activo de isoxazolina de la

fórmula (I) y al menos un agente activo de acción sistémica adicional, en donde dicho agente sistémicamente activo comprende una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más arilpirazoles, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo o una combinación de los mismos; y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, el agente activo de isoxazolina presenta la siguiente fórmula (I), en donde las variables A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, B^1, B^2, B^3, R^1, R^2, R^4, R^5, W y n son como se definen en la presente:



(I).

En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de isoxazolina de la fórmula (II), (III) o (IV) descrito en la presente.

En una forma de realización, la invención provee composiciones masticables blandas que comprenden un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I), en donde W es O, R^1 es CF_3, B^2 es CH, B^1 es C-Cl, B^3 es C-CF_3, cada uno entre A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 es CH; R^4 es H y R^5 es – $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En algunas formas de realización, las composiciones veterinarias masticables blandas y los métodos 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-naftalencarboxamida (Compuesto A) como agente activo de isoxazolina.

En aún otra forma de realización de la invención, las composiciones comprenden un compuesto de isoxazolina B o un Compuesto 1.001-1.025 o un Compuesto 2.001-2.018 descritos más adelante.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden incluir al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con uno o más agentes activos adicionales. En una forma de realización, la composición puede comprender al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con al menos un agente activo de lactona macrocíclica, incluyendo, pero en un sentido no taxativo, un compuesto de avermectina o milbemicina. En algunas formas de realización, el agente activo de avermectina o milbemicina es eprinomectina, ivermectina, selamectina, abamectina, emamectina, latidectina, lepimectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima o moxidectina o una combinación de los mismos.

En una forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención comprenden uno o más rellenos, uno o más agentes saborizantes, uno o más aglutinantes, uno o más solventes, uno o más agentes tensioactivos, uno o más humectantes y opcionalmente en antioxidante o un conservante.

Un objeto de la invención es que no abarca en la misma ningún producto conocido previamente, ni un proceso para elaborar el producto o un método de de uso del producto, de modo tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente excluyen cualquier producto, proceso o método conocido

previamente. Se hace notar además que la invención no pretende abarcar dentro del alcance de la misma ningún producto, proceso o elaboración del producto o método de uso del producto, que no cumpla con la descripción escrita y los requerimientos de habilitación de USPTO (35 U.S.C. §112, primer párrafo) o EPO (Artículo 83 de EPC), de modo tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente excluyen cualquier producto conocido previamente, un proceso de elaboración de dicho producto o método de uso del producto .

Estas y otras formas de realización se divulgan o resultan evidentes y están comprendidas en la siguiente Descripción detallada.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La siguiente descripción detallada, que se ofrece a modo de ejemplo, y que no pretende limitar la invención tan solo a las realizaciones específicas descritas, se podrá comprender mejor con las figuras adjuntas, en donde:

La Figura 1 es un gráfico donde se muestra la disolución promedio de composiciones masticables blandas de un tamaño de 2 gramos de la invención que contienen aproximadamente 2,3% (p/p) del Compuesto A guardado a 25°C y 60% de humedad relativa (RH).

La Figura 2 es un gráfico donde se muestra la disolución promedio de composiciones masticables blandas de un tamaño de 2 gramos de la invención que contienen aproximadamente 2,3% (p/p) del Compuesto A guardado a 40°C y 75% de humedad relativa (RH).

La Figura 3 es un gráfico donde se muestra la disolución promedio de composiciones masticables blandas de un tamaño de 4 gramos de la invención que contienen aproximadamente 2,3% (p/p) del Compuesto A guardado a 25°C

y 60% de humedad relativa (RH).

La Figura 4 es un gráfico donde se muestra la disolución promedio de composiciones masticables blandas de un tamaño de 4 gramos de la invención que contienen aproximadamente 2,3% (p/p) del Compuesto A guardado a 40°C y 75% de humedad relativa (RH).

La Figura 5 muestra la concentración plasmática del Compuesto A en perros en el tiempo después de la administración de composiciones masticables blandas a dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg en comparación con la administración del Compuesto A en una solución basada en polietilenglicol/alcohol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee composiciones veterinarias orales nuevas e inventivas que comprenden al menos un parasiticida de acción sistémica junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización de la invención, las composiciones veterinarias se encuentran en la forma de una composición masticable blanda. En otra forma de realización de la invención, las composiciones veterinarias orales se encuentran en la forma de una tableta masticable. Cada una de las composiciones de la invención es agradable al paladar para el animal y proveen una administración fácil de la composición al animal. Estas composiciones sorprendentemente proveen una protección efectiva a los animales contra los parásitos por un período de tiempo prolongado, mientras que a la vez también proveen un comienzo rápido de la acción. Se encontró sorprendentemente que las composiciones de la invención tienen una biodisponibilidad excepcionalmente alta con una absorción rápida del agente

activo hacia el torrente sanguíneo del animal. Dicha biodisponibilidad excepcional de las composiciones es el resultado de la combinación de los componentes no activos de las composiciones junto con las propiedades del agente activo. En una forma de realización de la invención, dicha biodisponibilidad excepcionalmente alta de un ingrediente activo de isoxazolina de las composiciones veterinarias orales junto con la vida media intrínseca del agente activo en el cuerpo y su potencia proveen una eficacia de larga duración sin precedentes contra ectoparásitos a partir de una forma de dosificación oral. Este efecto es bastante sorprendente e inesperado.

También se proveen métodos para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones parasitarias e infestaciones de animales, que comprende administrarle una cantidad eficaz de una composición veterinaria oral de la invención al animal. La invención también provee usos de las composiciones de la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones y/o infestaciones por parásitos y en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones y/o infestaciones por parásitos en animales.

Las composiciones veterinarias orales de la invención incluyen, pero en un sentido no taxativo, composiciones masticables blandas y de tabletas masticables. La invención incluye por lo menos las siguientes características:

(a) composiciones veterinarias orales agradables al paladar, incluyendo composiciones masticables blandas y de tabletas masticables, que proveen una eficacia superior contra parásitos, que comprenden una cantidad eficaz de al menos un agente activo de isoxazolina junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(b) composiciones veterinarias orales agradables al paladar que comprenden una cantidad eficaz de al menos un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (III) o la fórmula (IV) que proveen concentraciones plasmáticas y una biodisponibilidad sorprendentemente altas del agente activo de isoxazolina;

(c) composiciones veterinarias orales agradables al paladar que presentan una eficacia de acción rápida superior que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina de la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (III) o la fórmula (IV) como se describe en la presente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(d) composiciones veterinarias orales agradables al paladar que presentan una eficacia superior de acción rápida y larga duración que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina A, un Compuesto B, un Compuesto 1.001-1.025 o un Compuesto 2.001-2.018 descritos en la presente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(e) composiciones veterinarias orales agradables al paladar que comprenden una cantidad eficaz de al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides, uno o más arilpirazoles o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente

aceptable;

(f) composiciones veterinarias orales agradables al paladar que presentan una eficacia superior de acción rápida y duración prolongada que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de isoxazolina A, un Compuesto B, un Compuesto 1.001-1.025 o un Compuesto 2.001-2.018 descritos en la presente en combinación con uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(g) composiciones veterinarias orales agradables al paladar, incluyendo composiciones masticables blandas y de tabletas masticables, que comprenden una cantidad eficaz de al menos un parasiticida sistémicamente activo que es active contra parásitos internos junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

(h) composiciones veterinarias orales agradables al paladar, incluyendo composiciones masticables blandas y de tabletas masticables, que comprenden una cantidad eficaz de al menos un parasiticida sistémicamente activo agente que es activo contra parásitos internos seleccionados del grupo que consiste de una o más lactonas macrocíclicas, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos;

(i) una composición masticable oral que comprende un agente activo de isoxazolina de las fórmulas (I), (II), (III) o de la fórmula (IV) para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección o infestación por parásitos en un animal;

(j) una composición masticable oral que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo de acción sistémica que es activo contra parásitos internos seleccionados del grupo que consiste de una o más lactonas macrocíclicas, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección o infestación por parásitos en un animal;

(k) métodos para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en un animal que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición veterinaria oral de la invención que comprende al menos un compuesto de isoxazolina junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(l) métodos para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en un animal que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición veterinaria oral de la invención que comprende al menos una isoxazolina de la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (III) o la fórmula (IV), sola o en combinación con una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides, uno o más arilpirazoles, o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

21

(m) métodos para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en un animal que comprenden administrar a un animal una cantidad eficaz de una composición veterinaria oral de la invención que comprende al menos un compuesto de isoxazolina A, el Compuesto B, el Compuesto 1.001-1.025 o el Compuesto 2.001-2.018 descritos en la presente en combinación con uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(n) métodos para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición veterinaria oral de la invención que comprende al menos un compuesto de isoxazolina A, el Compuesto B, el Compuesto 1.001-1.025 o el Compuesto 2.001-2.018, solo o en combinación con una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides, uno o más arilpirazoles o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(o) métodos para el tratamiento y/o la prevención de infecciones endoparasitarias en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de composiciones veterinarias orales, incluyendo composiciones masticables blandas y de tabletas masticables, que comprenden una cantidad eficaz de al menos un parasiticida sistémicamente activo agente activo que es activo contra parásitos internos seleccionados del grupo que consiste de una o más lactonas

22

macrocíclicas, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos;

(p) uso de las composiciones veterinarias orales de la invención que comprenden al menos un compuesto de isoxazolina de la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (III) o la fórmula (IV), solo o en combinación con una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides, uno o más arilpirazoles, o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en la prevención o el tratamiento de parásitos de animales;

(q) uso de las composiciones veterinarias orales de la invención que comprenden al menos uno entre el Compuesto A, el Compuesto B, el Compuesto 1.001 al 1.025 o el Compuesto 2.001 al 2.018, solo o en combinación con una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides, uno o más arilpirazoles o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en el tratamiento y/o la

prevención de una infestación e infección por parásitos en un animal;

(r) el uso de un agente activo de isoxazolina de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) en la preparación de una composición veterinaria oral masticable para el tratamiento de una infección o infestación por parásitos en un animal;

(s) uso de las composiciones veterinarias orales de la invención que comprenden al menos un agente activo de acción sistémica que es activo contra parásitos internos seleccionados del grupo que consiste de una o más lactonas macrocíclicas, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en el tratamiento y/o la prevención de una infección por parásitos en un animal, o una combinación de los mismos; y

(t) el uso de al menos un agente activo parasiticida sistémicamente activo que es activo contra parásitos internos seleccionados del grupo que consiste de una o más lactonas macrocíclicas, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos, en la preparación de una composición veterinaria oral masticable para el tratamiento de una infección o infestación por parásitos en un animal.

En esta divulgación y en las reivindicaciones, los términos tales como "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y semejantes pueden tener el significado que se les adjudica según la Ley de Patentes de los EE.UU. y pueden significar "incluye", "incluyendo" y semejantes; "que consiste

esencialmente de" o "consiste esencialmente" tiene asimismo el significado que se le adjudica en la Ley de Patentes de los EE.UU. y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de los indicados, en tanto las características básicas o novedosas de lo indicado no cambian debido a la presencia de más de lo indicado, pero excluyen formas de realización del arte anterior.

Definiciones

Los términos usados en la presente tendrán el significado que habitualmente tienen en la técnica a menos que se especifique de otra manera. Las porciones orgánicas mencionadas en las definiciones anteriores de las variables de la fórmula (I) son – como el término halógeno – formas colectivas para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso la cantidad posible de átomos de carbono en el grupo.

El término "animal" se usa en la presente para incluir a todos los mamíferos, aves y peces, y también incluye a todos los animales vertebrados. Los animales incluyen, pero en un sentido no taxativo, gatos, perros, ganado, pollos, pavos, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas, yaks, roedores y aves. También incluye un animal individual en todas las etapas del desarrollo, incluyendo las etapas embrionaria y fetal. En algunas formas de realización, el animal es un animal no humano.

La expresión "cantidad eficaz", según se usa en la presente, se refiere a una concentración del agente activo en la composición que es suficiente para generar la respuesta biológica deseada a uno o más parásitos blanco después de administrar la composición al animal, medida mediante métodos conocidos en el arte y/o que se describe en los ejemplos en la presente. En algunas formas de realización, una "cantidad eficaz" del agente activo en la

composición proporcionará una eficacia de al menos un 70% contra el parásito blanco en comparación con un control no tratado. En otras formas de realización, "una cantidad eficaz" del agente activo proporcionará una eficacia de al menos un 80% o al menos un 85% en comparación con controles no tratados. Más típicamente, "una cantidad eficaz" del agente activo proporcionará una eficacia de al menos un 90%, al menos un 93%, al menos un 95% o al menos un 97% contra el parásito blanco. En determinadas formas de realización, incluyendo la prevención de *Dirofilaria immitis*, el término "cantidad eficaz" puede proveer una eficacia tan alta como del 100%.

Según se usa en la presente, los términos "de acción sistémica" o "sistémicamente activo" significan que los compuestos activos son activos cuando son administrados por vía oral y se pueden distribuir en el plasma y/o los tejidos del animal tratado y actuar sobre el parásito cuando ingiere un alimento de sangre o cuando el parásito toma contacto con el agente activo.

Según se usa en la presente, el término "ingredientes amiláceos" se refiere a aquellas sustancias alimenticias que contienen preponderantemente almidón y/o un material tipo almidón. Los ejemplos de ingredientes amiláceos son granos y harinas o féculas de cereales obtenidos luego de moler los granos de cereales tales como maíz, avena, trigo, milo, cebada, arroz y los diversos subproductos de la molienda de estos granos de cereales tal como harina forrajera de trigo, granos triturados de trigo, alimentos mixtos, moyuelos de trigo, harina baja de trigo, granos triturados de avena, sémola forrajera y otros materiales similares. Las fuentes de ingredientes amiláceos también incluyen las sustancias alimenticias tuberosas, tales como papas, tapioca y semejantes.

Según se usa en la presente el término "agradables al paladar" se refiere

a una composición veterinaria oral muy bien aceptada por perros sin persuasión o con una persuasión limitada. Las composiciones agradables al paladar son composiciones que son consumidas por al menos un 75% de los perros sin una administración manual de la composición.

El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos primarios, secundarios o terciarios lineales, ramificados, cíclicos, saturados, que incluyen los que tienen entre 1 y 20 átomos. En algunas formas de realización, los grupos alquilo incluirán grupos alquilo de C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 o C_1-C_4. Los ejemplos de C_1-C_{10} alquilo incluyen, pero en un sentido no taxativo, 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 e isómeros de los mismos. C_1-C_4-alquilo significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Los grupos de alquilo cíclico o "cicloalquilo", comprendidos en los grupos alquilo, incluyen los que tienen entre 3 y 10 átomos de carbono con anillos simples o múltiples condensados. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos C_4-C_7 o C_3-C_4. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplos no taxativos, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y semejantes.

Los grupos alquilo que se describen en la presente pueden estar sustituidos, o no, con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquil- o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosfoílo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro ácido, anhídrido, oxima, hidrazina, 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 no protegidos, o protegidos según necesidad, como es de conocimiento por los especialistas en la técnica, por ejemplo, como se describe en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, Tercera Edición, 1999, incorporada en la presente a modo de referencia.

Se comprenderá que los términos, inclusive el término "alquilo" tal como "alquilcicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquilamino" o "dialquilamino" comprenden un grupo alquilo definido previamente unido al otro grupo funcional, donde el grupo está unido al compuesto a través del último grupo enumerado, como comprenderán los especialistas en el arte.

El término alquenilo se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquenilo pueden incluir grupos alquenilo C_2-C_{20}. En otras formas de realización, un alquenilo incluye grupos alquenilo de C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_4. En una forma de realización de alquenilo, la cantidad de dobles enlaces es de 1-3, en otra forma de realización de alquenilo, la cantidad de dobles enlaces es de uno o dos. También se contemplan otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y de cantidades

de carbonos dependiendo de la ubicación de la porción alquenilo sobre la molécula. Los grupos "C_2-C_{10}-alquenilo" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero en un sentido no taxativo, 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.

"Alquinilo" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una forma de realización de alquinilo, la cantidad de enlaces triples es de 1-3; en otra forma de realización de alquinilo, la cantidad de enlaces triples es de uno o dos. En

algunas formas de realización, los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo de C_2-C_{20}. En otras formas de realización, los grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo de C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_4. También se contemplan otros rangos de triples enlaces carbono-carbono y de cantidades de carbonos dependiendo de la ubicación de la porción alquenilo sobre la molécula. Por ejemplo, el término "C_2-C_{10}-alquinilo" según se usa en la presente se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 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 semejantes.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un C_1-C_4-haloalquilo incluye, pero en un sentido no taxativo, 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 semejantes.

El término "haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, definido en la presente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, definido en la presente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

"Alcoxi" se refiere alquil-O-, en donde el alquilo es como se definió previamente. De manera similar, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "haloalcoxi", "haloalqueniloxi", "haloalquiniloxi", "cicloalcoxi", "cicloalqueniloxi", "halocicloalcoxi" y "halocicloalqueniloxi" se refieren a los grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O- y halocicloalquenil-O-, respectivamente, en donde alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo y halocicloalquenilo son como se definieron previamente. Los ejemplos de C_1-C_6-alcoxi incluyen, pero en un sentido no taxativo, metoxi, etoxi, C_2H_5-CH_2O-, $(CH_3)_2CHO$-, n-butoxi, C_2H_5-$CH(CH_3)O$-, $(CH_3)_2CH$-CH_2O-, $(CH_3)_3CO$-, 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 semejantes.

El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-, en donde el alquilo es como se definió previamente. De manera similar, los términos "haloalquiltio", "cicloalquiltio", y semejantes, se refieren a haloalquil-S- y cicloalquil-S-, donde el haloalquilo y el cicloalquilo son como se definieron previamente.

El término "alquilsulfinilo" se refiere a alquil-S(O)-, en donde el alquilo es como se definió previamente. De manera similar, el término "haloalquilsulfinilo" se refiere a haloalquil-S(O)-, en donde el haloalquilo es como se definió previamente.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquil-$S(O)_2$-, en donde el alquilo es como se definió previamente. De manera similar, el término "haloalquilsulfonilo" se refiere a haloalquil-$S(O)_2$-, en donde el haloalquilo es como se definió previamente.

El término alquilamino y dialquilamino se refieren a alquil-NH- y $(alquil)_2N$-, donde el alquilo es como se definió previamente. De manera similar, el término "haloalquilamino" se refiere a haloalquil-NH-, en donde el haloalquilo es como se definió previamente.

Los términos "alquilcarbonilo", "alcoxicarbonilo", "alquilaminocarbonilo" y "dialquilaminocarbonilo" se refieren a alquil-C(O)-, alcoxi-C(O)-, alquilamino-C(O)- y dialquilamino-C(O)-, donde alquilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino son como se definieron previamente. De manera similar, los términos "haloalquilcarbonilo", "haloalcoxicarbonilo", "haloalquilaminocarbonilo" y "dihaloalquilaminocarbonilo" se refieren a los grupos haloalquil-C(O)-, haloalcoxi-C(O)-, haloalquilamino-C(O)- y dihaloalquilamino-C(O)-, donde haloalquilo, haloalcoxi, haloalquilamino y dihaloalquilamino son como se definieron previamente.

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de entre 6 y 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas formas de realización, los grupos arilo incluyen grupos arilo de C_6-C_{10}. Los grupos arilo incluyen, pero en un sentido no

taxativo, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos, o no, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo, haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino o trialquilsililo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo que está unido al compuesto principal a través de un puente de alquileno de dos radicales, $(-CH_2-)_n$, donde n es 1-12 y donde "arilo" es como se definió previamente.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de entre 1 y 15 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 10 átomos de carbono, que contiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo, preferentemente entre 1 y 4 heteroátomos o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente. Dichos grupos heteroarilo pueden ser de un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del 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 sustituidos, o no, con uno o más grupos como se describió previamente para arilo.

"Heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o insaturados, por ejemplo, un sistema de anillos monocíclico de 3 a 7 miembros o monocíclico de 4 a 7 miembros; bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que contienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferentemente entre 1 y 4 o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos y puede estar sustituido, o no, con uno o más grupos, como se describió previamente para los grupos arilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen, pero en un sentido no taxativo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, 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, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo y semejantes.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen, pero en un

sentido no taxativo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolpiridilo, 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), tetrahidroquinolinilo y semejantes.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y semejantes.

Halógeno significa átomos de flúor, cloro, bromo e iodo. La denominación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra con el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones, desde una sustitución individual hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, ilustrado con metilo como clorometilo ($-CH_2Cl$), diclorometilo ($-CHCl_2$), triclorometilo ($-CCl_3$));

Estereoisómeros y formas polimórficas

Los especialistas en el arte apreciarán que algunos compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden existir y se pueden aislar como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos con uno o más centros quirales, incluyendo los que se encuentran sobre un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros únicos o diastereómeros o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, en el arte es sabido que los compuestos que contienen un grupo sulfóxido funcional pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros únicos o como mezclas racémicas. Además, los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, lo

que da como resultado una cantidad teórica de isómeros ópticamente activos. Si los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención incluyen *n* centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La presente invención abarca a los enantiómeros o diastereómeros específico de cada compuesto así como a las mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles que se describen aquí. Las formas ópticamente activas se pueden preparar, por ejemplo, por resolución de las formas racémicas por técnicas de cristalización selectiva, por síntesis a partir de precursores ópticamente activos, por síntesis quiral, por separación cromatográfica usando una fase quiral estacionaria o por resolución enzimática.

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

Además, los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, donde hay una cierta cantidad estequiométrica de agua o un solvente asociada con las moléculas en la forma cristalina. Las composiciones de la invención pueden incluir hidratos y solvatos de los agentes activos.

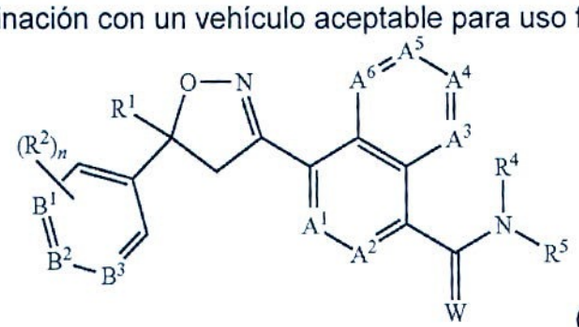
Sales

Dentro del alcance de la invención también se contemplan las sales ácidas o básicas, donde sea válido, de los compuestos de la invención que se proveen aquí.

El término "ácido" contempla a todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen a los ácidos minerales tales como ácidos halogenhídricos tales como ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen a todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos, ácidos grasos y ácidos sulfónicos farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos alifáticos C_1-C_{20} de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que opcionalmente están sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C_6-C_{12}. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxi ácidos tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico 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 a todos los veterinario ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéuticamente aceptables y en veterinaria con entre 4 y 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 fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glucoheptónico y ácido lactobiónico. Los ácidos sulfónicos incluyen ácidos alquil o haloalquilsulfónicos y ácidos arilsulfónicos incluyendo, pero en un sentido no taxativo ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico y ácido naftalensulfónico, entre otros.

El término "base" contempla a todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos. Las sales que se forman con dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, que incluyen, pero de manera no taxativa, a las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales que se forman con bases orgánicas incluyen las sales comunes de aminas de hidrocarburos y 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.

En una forma de realización, la invención provee una composición veterinaria blanda masticable que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto isoxazolina de la fórmula (I) a continuación en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico o veterinario:



(I)

en donde

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en forma independiente CR^3 o N, siempre que como máximo 3 de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son N;

B^1, B^2 y B^3 son en forma independiente CR^2 o N;

W es O o S;

R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6;

cada R^2 es en forma independiente H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^3 es en forma independiente H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, —CN o —NO_2;

R^4 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo;

R^5 es H, OR^{10}, $NR^{11}R^{12}$ o Q^1; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^4 y R^5 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y alcoxi;

cada R^6 es en forma independiente halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, —CN o —NO_2;

cada R^7 es en forma independiente halógeno; alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo,

dialquilaminocarbonilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxi, —NH_2, —CN o —NO_2; o Q^2;

cada R^8 es en forma independiente halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^9 es en forma independiente halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, —CN, —NO_2, fenilo o piridinilo;

R^{10} es H; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

R^{11} es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo;

R^{12} es H; Q^3; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y alcoxi;

Q^1 es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un

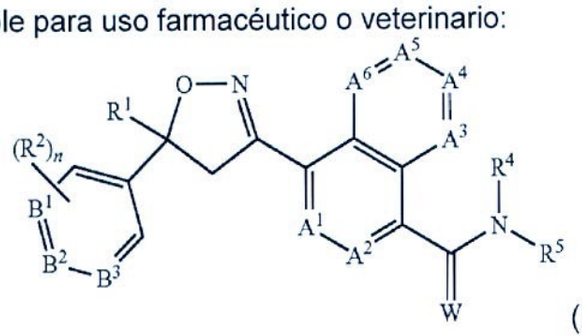
sistema de anillos fusionados bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que opcionalmente contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, donde cada anillo o sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^8;

cada Q^2 es en forma independiente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9;

Q^3 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9; y

n es 0, 1 o 2.

En otra forma de realización, la invención provee composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden una cantidad efectiva de al menos una isoxazolina de la fórmula (I) en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico o veterinario:



(I)

en donde:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en forma independiente CR^3 o N, siempre que como máximo 3 de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son N;

B^1, B^2 y B^3 son en forma independiente CR^2 o N;

41

W es O o S;

R^1 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6;

cada R^2 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^3 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1- C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, —CN o —NO_2;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo;

R^5 es H, OR^{10}, $NR^{11}R^{12}$ o Q^1; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^4 y R^5 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O,

donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y C_1-C_2 alcoxi;

cada R^6 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, —CN o —NO_2;

cada R^7 es en forma independiente halógeno; C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_8 dialquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_2-C_7 alquilcarbonilo, C_2-C_7 alcoxicarbonilo, C_2-C_7 alquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dialquilaminocarbonilo, C_2-C_7 haloalquilcarbonilo, C_2-C_7 haloalcoxicarbonilo, C_2-C_7 haloalquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxi, —NH_2, —CN o —NO_2; o Q^2;

cada R^8 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1- C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^9 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1- C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, —CN, —NO_2, fenilo o piridinilo;

R^{10} es H; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

R^{11} es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6

cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo;

R^{12} es H; Q^3; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y C_1-C_2 alcoxi;

Q^1 es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillos fusionados bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que opcionalmente contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, donde cada anillo o sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^8;

cada Q^2 es en forma independiente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9;

Q^3 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9; y

44

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de la fórmula (I), W es O. En otra forma de realización, W es S.

En otra forma de realización de la fórmula (I), A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CR^3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), B^1, B^2 y B^3 son en cada caso CR^2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), W es O y A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CR^3.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), W es O; A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CR^3; y B^1, B^2 y B^3 son en cada caso CR^2.

En otra forma de realización de la fórmula (I), A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CH.

En otra forma de realización de la fórmula (I), B^1, B^2 y B^3 son en cada caso CR^2; y R^2 es H, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), R^1 es C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de R^6;

R^2 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi o –CN; y

cada R^3 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, -CN o $–NO_2$.

En aun otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria blanda masticable que comprende una isoxazolina de la fórmula (I) donde:

45

W es O o S; R^4 es H o C_1-C_6 alquilo; R^5 es $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; cada uno de $A^1=A^2=A^3=A^4=A^5=A^6$ es CH;

R^1 es C_1-C_6 alquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6;

R^6 es halógeno o C_1-C_6 alquilo; y

B^1, B^2, y B^3 son en forma independiente CH, C-halógeno, C-C_1-C_6 alquilo, C-C_1-C_6 haloalquilo, o C-C_1-C_6 alcoxi.

En otra forma de realización de la fórmula (I), B^1, B^2 y B^3 son en forma independiente CR^2;

W es O;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo; y

R^5 es H, $NR^{11}R^{12}$ o Q^1; o C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alquenilo, C_2-C_4 alquinilo, C_3-C_4 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R^7.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), R^1 es C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituido con halógeno;

cada R^2 es en forma independiente H, CF_3, OCF_3, halógeno o –CN;

cada R^3 es en forma independiente H, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_4 alcoxi o –CN; y

cada R^7 es en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_2-C_4 alquilcarbonilo, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, C_2-C_5 alquilaminocarbonilo, C_2-C_5 haloalquilcarbonilo, C_2-C_5 haloalcoxicarbonilo, C_2-C_5 haloalquilaminocarbonilo, -NH_2, -CN o NO2; o Q_2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), R^4 es H;

46

R^5 es C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^7;

cada R^7 es en forma independiente halógeno o Q^2; y

cada Q^2 es en forma independiente fenilo, piridinilo o tiazolilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), R^1 es CF_3;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CR^3;

B^2 es CR^2; y

cada R^3 es en forma independiente H, C_1-C_4 alquilo o –CN.

En otra forma de realización, B^2 es CH;

B^1 y B^3 son en cada caso CR^2 donde cada R^2 es en forma independiente halógeno o C_1-C_3 haloalquilo;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CR^3;

R^3 es H; y

n es 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), R^1 es CF_3;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CR^3;

B^2 es CH;

cada uno de B^1 y B^3 son CR^2;

cada R^3 es en forma independiente H o C_1-C_4 alquilo;

cada R^2 es en forma independiente halógeno o C_1-C_3 haloalquilo;

R^4 es H;

R^5 es C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^7; y

R^7 es C_2-C_7 alquilcarbonilo, C_2-C_7 alcoxicarbonilo, C_2-C_7 alquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dialquilaminocarbonilo, C_2-C_7 haloalquilcarbonilo, C_2-C_7 haloalcoxicarbonilo, C_2-C_7 haloalquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dihaloalquilaminocarbonilo.

47

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), R^1 es CF_3;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CH;

B^2 es CH;

cada uno de B^1 y B^3 son CR^2;

cada R^2 es en forma independiente halógeno o C_1-C_3 haloalquilo;

R^4 es H;

R^5 es C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^7; y

R^7 es C_2-C_7 alquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dialquilaminocarbonilo, C_2-C_7 haloalquilaminocarbonilo o C_3-C_9 dihaloalquilaminocarbonilo.

En una forma de realización preferida, se provee una composición veterinaria blanda masticable que comprende un agente activo isoxazolina de la fórmula (I), donde:

R^1 es CF_3;

W es O;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son en cada caso CH;

B^2 es CH;

B^1 es cloro;

B^2 es CF3;

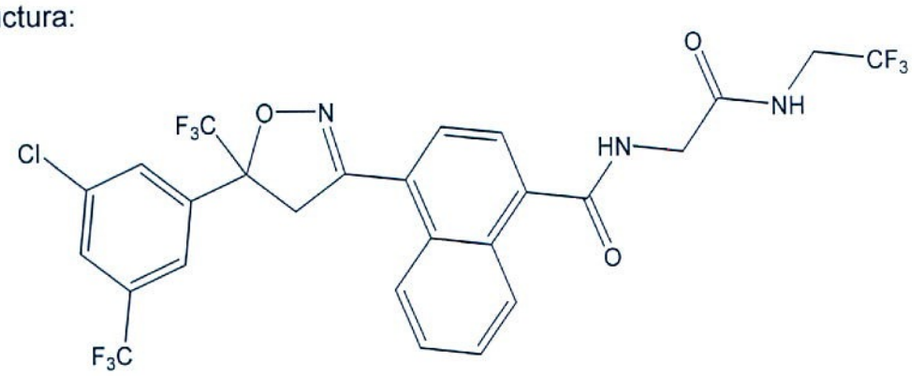
R^4 es H;

R^5 es $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; y

n es 2.

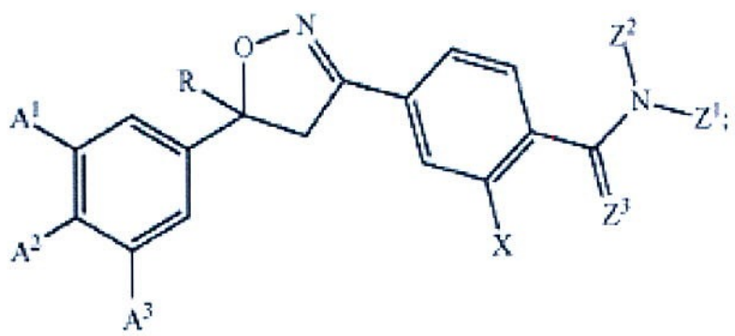
En una forma de realización, la invención provee composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden una cantidad efectiva del compuesto isoxazolina 1-4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-

naftalencarboxamida (Compuesto A). Este compuesto tiene la siguiente estructura:



Compuesto A

En otras formas de realización, la invención provee composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden una cantidad efectiva de un agente activo isoxazolina descrito en WO 2009/02451A2 y US 2011/0059988, ambos incorporados en la presente en su totalidad a modo de referencia, en combinación con un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente. Los compuestos de la fórmula general (II) mostrada a continuación se describen en US 2011/0059988 y WO 2009/02451 A2.



Fórmula (II)

En aun otra forma de realización, la invención provee composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden una cantidad efectiva de

compuesto 11-1 descrito en US 2011/0059988, al que se hace referencia como Compuesto B en la presente y tiene la estructura:



Compuesto B

en combinación con un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente descrito en la presente.

En aun otra forma de realización de la invención, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (III) o (IV) mostradas más adelante, que se describen en WO 2011/075591 y US 2011/0152312, ambos incorporados en la presente en su totalidad a modo de referencia. En una forma de realización, la isoxazolina tiene la estructura de la fórmula (III) o (IV), donde:

B_1, B_2, B_3, B_4 y B_5 son en forma independiente N o C-R_9;

cada Z es en forma independiente halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o -NO_2;

R_{15} y R_{16} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilakilo, alquenilo, haloalquenilo,

50

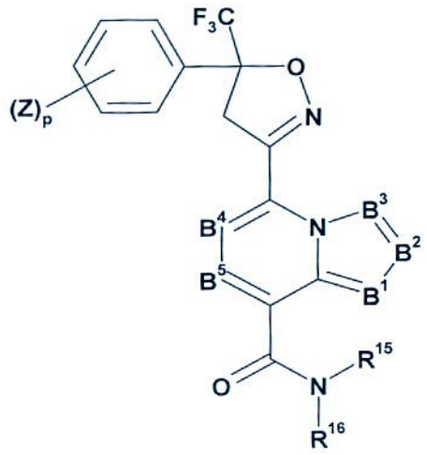
alquinilo o haloalquinilo;

R_9 es hidrógeno, halógeno, -CN, o alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, donde cada uno no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o -NO_2;

R_7 y R_8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilakilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo; y

p es 1, 2 o 3.

En otra forma de realización la invención provee composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden una cantidad efectiva de al menos uno de compuestos 1,001 a 1,025 o 2,001 a 2,018 descritos en WO 2011/075591 y US 2011/0152312 mostrados en las Tablas 1 y 2 a continuación, en combinación con un vehículo aceptable farmacéuticamente descrito en la presente:

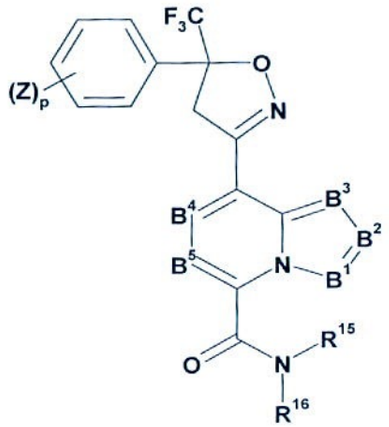


Fórmula (III)

Tabla 1: Compuestos 1,001 a 1,025

Compuesto N.º	$(Z)_p$	B5	B4	B3	B2	B1	R15	R16	MS MH^+	RT (min)	MétodoLCMS
1,001	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	582	2,21	1
1,002	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH_2CF_3	525	2,32	1
1,003	3,5- $(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	$CH_2CO_2CH_3$	597	2,06	1
1,004	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	CH_2CO_2H	583	2,07	1
1,005	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	664	2,14	1
1,006	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	650	2,18	1
1,007	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2CH_2SCH_3$	585	2,31	1

1,008	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	648	2,18	1
1,009	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$	584	2,24	1
1,010	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
1,011	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	581	2,20	1
1,012	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
1,013	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$	516	2,26	1
1,014	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$			
1,015	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
1,016	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$			
1,017	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	609	2,12	1
1,018	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH_2CF_3	552	2,17	1
1,019	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2CH_2SCH_3$	544	2,18	1
1,020	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$			
1,021	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH_2CF_3			
1,022	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2CH_2SCH_3$			
1,023	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$			
1,024	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH_2CF_3			
1,025	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2CH_2SCH_3$			



Fórmula (IV)

Tabla 2: Compuestos 2,001 a 2,018

Compuesto N.º	$(Z)_p$	B5	B4	B3	B2	B1	R15	R16	MS MH^+	RT (min)	MétodoLCMS
2,001	3,5-Cl_2	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$			
2,002	3,5-Cl_2	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
2,003	3,5-Cl_2	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$			

2,004	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	650	1,85	1
2,005	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
2,006	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$			
2,007	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$			
2,008	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
2,009	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$			
2,010	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$			
2,011	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
2,012	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$			
2,013	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$			
2,014	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
2,015	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$			
2,016	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$			
2,017	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3			
2,018	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$			

En otra forma de realización, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención pueden incluir uno o más compuestos de las isoxazolinas divulgados en US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7.897.630, U.S. 7.951.828 y US 7.662.972, todas las cuales se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

Biodisponibilidad de los agentes activos

Se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones de la invención proveen una biodisponibilidad excepcionalmente alta para los agentes activos de acción sistémica en la sangre del animal a quien se administran las composiciones dentro de unas pocas horas desde su administración. Aún más, en algunas formas de realización las composiciones de la invención proveen una eficacia de duración extremadamente prolongada contra ectoparásitos y/o endoparásitos lo cual resulta inesperado y sorprendente de una forma de dosificación oral de liberación inmediata.

En una forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención proveen una biodisponibilidad excepcionalmente alta para los agentes activos de acción sistémica de isoxazolina. Dicha biodisponibilidad sorprendentemente alta de los agentes activos de isoxazolina lograda con las composiciones de la invención constituye un factor clave para lograr el inicio rápido de la acción y la eficacia muy prolongada observados contra ectoparásitos.

Para que las composiciones de la invención sean eficaces contra ectoparásitos tales como garrapatas y pulgas por un período de tiempo prolongado, el agente activo de isoxazolina debe estar presente a una concentración mínimamente efectiva en el plasma y/o en los tejidos del animal por el período de tiempo deseado. El tiempo que el agente activo permanece en la circulación sistémica (medido como la vida media o $T_{1/2}$, el período de tiempo que demora la cantidad de agente activo en disminuir a la mitad) se basa en la estructura intrínseca del compuesto y la manera en que se comporta *in vivo*. Sin embargo, la cantidad de agente activo que es absorbida hacia la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación oral puede ser afectada significativamente por los excipientes no activos de la composición. Como tal, la combinación específica de excipientes no activos en la composición puede tener un efecto fundamental sobre la biodisponibilidad de un agente activo dado.

Para que un ingrediente activo sea fácilmente biodisponible y pueda absorberse desde el lumen gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo del animal, el agente activo debe liberarse primero eficazmente desde la composición sólida después de la ingesta. En segundo lugar, en el caso de agentes activos con una baja solubilidad en agua, el agente activo debe mantenerse en solución en la ubicación apropiada en el lumen gastrointestinal para ser absorbida por el epitelio intestinal y hacia el torrente sanguíneo. Ambos factores pueden ser afectados significativamente por la combinación de excipientes no activos en las formas de dosificación orales.

Es bien sabido que una de las desventajas de las formas de dosificación orales es que la cantidad de droga que puede ser absorbida desde el tracto digestivo hacia la circulación sistémica es limitada. De hecho, está bien establecido en la literatura que la baja biodisponibilidad es una de las principales causas del fracaso de nuevos candidatos de droga en el desarrollo preclínico y clínico, en especial para los compuestos con una baja solubilidad acuosa. Los compuestos con una pobre biodisponibilidad tienden a tener una baja exposición en plasma y una gran variabilidad entre sujetos, lo cual limita su utilidad terapéutica (véase V. Hayden et al., *The Road Map to Oral Bioavailability: an*

Industrial Perspective, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2006, 2(4): 591-608). Una biodisponibilidad pobre limita la elección de drogas para una administración oral y en otros casos se deben efectuar ajustes significativos al considerar la baja absorción del agente activo. Esto se refleja en una biodisponibilidad oral mínima aceptable establecida de tan solo un 30% en los programas típicos de desarrollo de drogas para dosificación oral (V. Hayden et al., *Ibid.*). Además, se sabe que existe una cantidad de drogas humanas bien conocidas con biodisponibilidades de ≤ 20% (véase Fasinu et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, 2011, 32, 1185-209).

En una forma de realización, las composiciones de la invención que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina tienen perfiles de disolución excepcionalmente consistentes y predecibles in vitro sobre un rango de tamaños de formas de dosificación, liberando un porcentaje alto del ingrediente activo de isoxazolina. En una forma de realización, las composiciones de la invención liberan al menos un 70% (p/p) aproximadamente del ingrediente activo de isoxazolina disponible dentro de los 60 minutos, medido con una prueba de disolución estándar. En otras formas de realización, las composiciones de la invención liberan al menos un 80% (p/p) aproximadamente del agente activo de isoxazolina disponible dentro de los 60 minutos aproximadamente. En aún otra forma de realización, las composiciones de la invención liberan al menos un 85% (p/p) aproximadamente o un 90% (p/p) aproximadamente del agente activo de isoxazolina disponible dentro de los 60 minutos aproximadamente. Los perfiles de disolución predecibles y consistentes que presentan las composiciones de la invención son poco comunes para las composiciones masticables y son indicativos de la excelente biodisponibilidad *in vivo*.

En las Figuras 1 y 2 se muestran los perfiles de disolución de 2 gramos de las composiciones masticables blandas de la invención guardadas a 25° C y 60% de humedad relativa (RH) y 40° C y 75% de RH, respectivamente, tomados a las 1, 2, 3, 6 y 12 meses. En las Figuras 3 y 4 se muestran los perfiles de disolución de 4 gramos de las composiciones masticables blandas de la invención guardadas a 25° C y 60% de humedad relativa (RH) y 40° C y 75% de RH, respectivamente, tomados a las 0, 2 y 6 meses. Según se muestra en las figuras, ambas

composiciones masticables blandas de 2 gramos y 4 gramos presentan perfiles de disolución extremadamente reproducibles, aún después del almacenamiento bajo condiciones de estabilidad aceleradas. Esto demuestra el perfil de liberación predecible y consistente de las composiciones de la invención, que es un factor importante para obtener la sorprendente e inesperada biodisponibilidad observada.

Los animales tratados con las composiciones de la invención absorben una proporción muy grande del agente activo de isoxazolina *in vivo* después de la administración, lo cual es consistente con el perfil de disolución predecible y eficiente que presentan in vitro. Por consiguiente, en una forma de realización, las composiciones de la invención proveen una concentración máxima de droga en plasma después de tan poco como aproximadamente 3 horas después de la administración. En otras formas de realización, las composiciones de la invención proveen una concentración máxima de la droga después de aproximadamente 3 horas y media o después de aproximadamente 4 horas después de la administración. En aún otras formas de realización, las composiciones de la invención proveen una concentración máxima de la isoxazolina en el plasme después de aproximadamente 4 horas y media o de aproximadamente 5 horas después de la administración.

Las composiciones de la invención que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina presentan una biodisponibilidad sorprendentemente alta del agente activo de isoxazolina *in vivo*. Por consiguiente, en una forma de realización, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención proveen al menos un 70% aproximadamente de biodisponibilidad del agente activo de isoxazolina con relación a la dosificación intravenosa. En otras formas de realización de la invención, las composiciones masticables blandas proveen al menos un 85% aproximadamente o al menos un 95% aproximadamente de biodisponibilidad del agente activo de isoxazolina después de la administración. En algunas formas de realización, la biodisponibilidad del agente activo de isoxazolina de las composiciones masticables de la invención es de hasta un 100% aproximadamente con relación a la administración intravenosa del agente

activo.

Estos niveles de biodisponibilidad de un agente activo de isoxazolina que tiene una solubilidad baja en agua de una composición veterinaria masticable blanda son sorprendentemente altos e inesperados. Aunque la biodisponibilidad extremadamente alta de las composiciones masticables se debe en parte a las propiedades fisicoquímicas de los agentes activos de isoxazolina, los niveles altos observados con las composiciones masticables de la invención son posibles gracias a la presencia y combinación de los excipientes no activos, que aseguran una disolución completa y predecible de la composición y mantienen a los agentes activos en solución en el tracto digestivo del animal. El efecto significativo de los excipientes no activos de las composiciones de la invención sobre la biodisponibilidad del agente activo de isoxazolina se demuestra en la Figura 5. En este gráfico se compara la concentración plasmática de un agente activo de isoxazolina (Compuesto A) suministrado desde las composiciones masticables blandas de la invención diseñados para suministrar 20 mg/kg y 40 mg/kg de peso corporal con la administración de una solución de polietilenglicol/alcohol del agente activo a 25 mg/kg de peso corporal. En la figura se muestra que las composiciones masticables blandas de la invención proveen niveles plasmáticos significativamente más altos aún cuando se administran niveles menores de dosis en comparación con una solución del agente activo (composición masticable 20 mg/kg versus solución 25 mg/kg). Esto resulta particularmente sorprendente dado que las composiciones masticables se encuentran en la forma de un sólido que debe desintegrarse y liberar y solubilizar por completo al agente activo para una absorción eficiente durante la digestión. Se esperaría que la solución proporcionara una biodisponibilidad mayor porque el agente activo está completamente disuelto cuando se administra. La biodisponibilidad significativamente mayor obtenida con las composiciones masticables de la invención es claramente el resultado de los excipientes no activos en la composición en lugar de la permeabilidad natural del agente activo dado que se usa el mismo agente activo.

La biodisponibilidad sorprendentemente alta de los agentes activos de

isoxazolina en las composiciones veterinarias orales de la invención contribuyen significativamente en el inicio rápido de la acción y la eficacia de duración extremadamente prolongada contra pulgas y garrapatas. Por consiguiente, en algunas formas de realización, la capacidad de las composiciones para alcanzar de manera segura y predecible la concentración deseada del agente activo de isoxazolina en el torrente sanguíneo sin necesidad de aplicar dosis con niveles muy altos del compuesto al animal junto con el tiempo de residencia del agente activo en el torrente sanguíneo dan como resultado un control superior de ectoparásitos, incluyendo por hasta aproximadamente 90 días o más contra pulgas. Esta extensión de la eficacia con una forma de dosificación oral de liberación inmediata administrada en una sola dosis no tiene precedentes y es muy sorprendente.

En otra forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención pueden proveer una biodisponibilidad excepcionalmente alta e inesperada de agentes activos parasiticidas que son activos contra endoparásitos. Por consiguiente, en una forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención pueden proveer una biodisponibilidad de al menos un 70% aproximadamente con relación a la dosificación intravenosa de un parasiticida seleccionado del grupo que consiste de un agente activo de lactona macrocíclica, un agente de benzimidazol incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; levamisol, pirantel, morantel, closantel, clorsulón, un agente activo de amino acetonitrilo y un agente activo de cianoetilamino de arilazol-2-ilo. En otra forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención pueden proveer una biodisponibilidad de al menos un 80% aproximadamente, al menos un 85% aproximadamente o al menos un 90% aproximadamente con relación a la dosificación intravenosa de un parasiticida seleccionado entre un agente activo de lactona macrocíclica, un agente de benzimidazol incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; levamisol, pirantel, morantel, closantel, clorsulón, un agente activo de amino acetonitrilo y un agente activo de cianoetilamino de arilazol-2-ilo.

61

Composiciones ectoparasiticidas

Las composiciones masticables blandas de la invención, que incluyen al menos un agente activo de isoxazolina y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para su administración oral a un animal, han demostrado sorprendentemente ser seguras y efectivas contra un amplio espectro de ectoparásitos por un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, en una forma de realización de la invención, las composiciones masticables blandas de la invención proveen protección con al menos un 90% de eficacia contra pulgas (*C. felis*) por al menos 30 días o al menos 36 días medida contra controles no tratados de acuerdo con los métodos que se describen en los ejemplos. En otra forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención proveen al menos un 90% de eficacia contra pulgas durante al menos 44 días o durante al menos 58 días.

En algunas formas de realización de la invención, las composiciones de la invención que comprenden al menos una isoxazolina activa proveen un nivel alto de eficacia contra pulgas por períodos de tiempo que exceden los 60 días. Por ejemplo, en una forma de realización, las composiciones de la invención proveen una eficacia de al menos un 90% contra pulgas durante al menos 72 días. En otras formas de realización, las composiciones de la invención proveen una eficacia de al menos un 90% contra pulgas durante al menos 79 días, al menos 86 días o aún al menos 93 días. En aún otras formas de realización, las composiciones orales de duración muy prolongada de la invención proveen una eficacia de al menos un 90% contra pulgas por al menos 100 días aproximadamente, al menos 107 días aproximadamente o aún al menos aproximadamente 114 días.

En aún otra forma de realización, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención que comprenden al menos una isoxazolina activa proveen una eficacia de al menos un 95% aproximadamente contra pulgas (*C. felis*) por al menos 30 días aproximadamente o al menos 36 días aproximadamente. En aún otra forma de realización, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención proveen una eficacia de al menos un 95% aproximadamente durante al menos 44 días aproximadamente, al menos

58 días aproximadamente o al menos 72 días aproximadamente. En aún otras formas de realización, las composiciones orales de duración muy prolongada de la invención proveen una eficacia de al menos un 95% aproximadamente durante al menos 79 días aproximadamente, al menos 86 días aproximadamente o aún 93 días aproximadamente.

En aún otra forma de realización de la invención, las composiciones masticables blandas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un agente activo de isoxazolina proveen un 100% aproximadamente de eficacia contra pulgas durante al menos aproximadamente 23 días, al menos 30 días aproximadamente o al menos 36 días aproximadamente. En aún otras formas de realización, las composiciones de la invención proveen una eficacia de un 100% aproximadamente contra pulgas durante al menos 44 días aproximadamente, al menos 58 días aproximadamente o al menos 72 días aproximadamente.

En otra forma de realización de la invención, las composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden un agente activo de isoxazolina proveen una eficacia de al menos un 90% aproximadamente contra garrapatas (incluyendo, pero en un sentido no taxativo, *Dermacentor variabilis, Ixodes scapularis, Amblyomma americanum, Rhipicephalus sanguineus, Ixodes ricinus, Dermacentor reticulatus* y *Ixodes holocyclus*) durante al menos 30 días aproximadamente o al menos 36 días aproximadamente. En aún otra forma de realización, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención proporcionarán una eficacia de al menos un 95% aproximadamente durante al menos 23 días aproximadamente, al menos 30 días aproximadamente o al menos 36 días aproximadamente.

En algunas formas de realización, las composiciones veterinarias orales de acción muy prolongada de la invención que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina proveen una eficacia contra determinadas especies de garrapatas de al menos un 90% aproximadamente durante al menos 44 días aproximadamente, al menos 58 días aproximadamente o al menos 72 días aproximadamente. En otras formas de realización, las composiciones veterinarias orales de la invención proveen una eficacia contra determinadas especies de

garrapatas de al menos un 90% aproximadamente durante al menos 79 días aproximadamente, al menos 86 días aproximadamente, al menos 93 días aproximadamente, al menos 100 días aproximadamente o aún al menos 107 días aproximadamente. En algunas formas de realización, las composiciones orales de la invención proveen una eficacia de al menos un 95% aproximadamente contra garrapatas durante al menos 44 días aproximadamente, al menos 58 días aproximadamente, al menos 72 días aproximadamente o al menos 79 días aproximadamente. En algunas otras formas de de realización, las composiciones de la invención proporcionarán una eficacia de al menos un 95% durante al menos 100 días aproximadamente o aún al menos 107 días aproximadamente contra determinadas especies de garrapatas (por ejemplo *D. variabilis*). En otras formas de realización, las composiciones de la invención hasta proporcionarán una eficacia de un 100% aproximadamente contra determinadas especies de garrapatas durante al menos 93 días aproximadamente, al menos 100 días aproximadamente o aún al menos 107 días aproximadamente. Este nivel muy alto de eficacia contra garrapatas por tales períodos de tiempo prolongados con una forma de dosificación oral es impresionante y no tiene precedentes en las formas de dosificación orales de liberación inmediata. Aún más, las composiciones orales de la invención son sorprendentemente efectivas contra garrapatas difíciles de controlar incluyendo *Amblyomma americanum* y otras.

Se ha encontrado que las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina presentan un inicio de acción muy rápido contra los parásitos que dañan a los animales. Por ejemplo, en algunas formas de realización de la invención, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención proveen una eficacia de al menos un 15% aproximadamente, al menos un 20% aproximadamente o al menos un 30% aproximadamente contra pulgas (*C. felis*) tan solo 30 minutos aproximadamente después de su administración al animal en comparación con controles no tratados, medida de acuerdo con los métodos que se describen en los ejemplos.

En otras formas de realización, las composiciones masticables blandas de

la invención proveen una eficacia de al menos un 30% aproximadamente, al menos un 40% aproximadamente o al menos un 50% aproximadamente contra pulgas tan solo 4 horas aproximadamente después de la administración. En aún otras formas de realización, las composiciones de la invención proveen una eficacia de al menos un 50% aproximadamente, al menos un 60% aproximadamente o al menos un 70% aproximadamente contra pulgas 8 horas aproximadamente después la administración al animal. En aún otras formas de realización, las composiciones de la invención proveen una eficacia de al menos un 85% aproximadamente, al menos un 90% aproximadamente, al menos un 95% aproximadamente o al menos un 98% aproximadamente 12 horas aproximadamente después de la administración de la composición al animal. El inicio sorprendentemente rápido de la eficacia es muy importante para un tratamiento eficaz de animales con infestaciones por ectoparásitos severas establecidas.

Típicamente, los agentes activos de isoxazolina(s) pueden estar presentes en la composición a una concentración de entre un 0,1% aproximadamente y un 40% aproximadamente (p/p). En otra forma de realización, la concentración de los agentes activos de isoxazolinas es de entre un 0,1 aproximadamente y un 30% aproximadamente (p/p). En algunas formas de realización de la invención, los agentes activos de isoxazolina están presentes en la composición a una concentración de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25% (p/p), entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20% (p/p), entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% (p/p) o entre aproximadamente 1 y 3% (p/p). En aún otras formas de realización, los agentes activos de isoxazolinas están presentes a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5% (p/p), entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5% (p/p), entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3% (p/p) o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3% (p/p) en la composición. En aún otras formas de realización, los agentes activos de isoxazolinas están presentes a una concentración de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6% (p/p), o entre aproximadamente 5 y 10% (p/p). En otras formas de realización, el agente activo de isoxazolina está presente a una

concentración relativamente más alta en la forma de dosificación, incluyendo entre aproximadamente 5% (p/p) y aproximadamente 15% (p/p), entre aproximadamente 10% (p/p) y aproximadamente 20% (p/p), entre aproximadamente 10% (p/p) y aproximadamente 15% (p/p) o entre un 15% aproximadamente (p/p) y un 20% aproximadamente (p/p) en la composición.

Algunas unidades de dosificación pueden contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 2000 mg de al menos un agente activo de isoxazolina o una combinación de agentes activos de isoxazolina. En una forma de realización, el agente activo de isoxazolina está presente en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg en la composición. Más típicamente, el agente activo de isoxazolina está presente en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 150 mg o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 150 mg por unidad masticable. En algunas formas de realización, la cantidad de al menos un agente activo de isoxazolina en una unidad de dosificación es de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 30 mg, o entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg. En otras formas de realización, la cantidad de al menos un agente activo de isoxazolina en una unidad de dosificación de la invención es de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 15 mg. En otras formas de realización, las unidades de dosificación van a contener entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 150 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg o entre aproximadamente 75 mg y aproximadamente 140 mg de al menos un agente activo de isoxazolina.

En otras formas de realización, la cantidad de al menos un agente activo de isoxazolina será de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2000 mg por unidad de dosificación. Más típicamente, la cantidad de al menos un agente activo de isoxazolina en una unidad de dosificación será de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1500 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1200 mg por unidad de dosificación.

Agentes activos adicionales

En otro aspecto de la invención, se proveen composiciones veterinarias orales, incluyendo composiciones masticables blandas y composiciones de tabletas masticables, que comprenden uno o más agentes activos parasiticidas de acción sistémica adicionales. Los agentes activos que se pueden incluir en la composición pueden ser de diversas clases de parasiticidas de acción sistémicas y se pueden incluir en las composiciones veterinarias orales de la invención solos o en combinación con un agente activo de isoxazolina y/u otros de ectoparasiticidas de acción sistémica incluyendo, pero en un sentido no taxativo, una o más espinosinas o espinosoides, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más arilpirazoles y uno o más neonicotinoides. Cuando las composiciones comprenden una combinación de un agente endoparasiticida de acción sistémica en combinación con un agente ectoparasiticida incluyendo, pero en un sentido no taxativo, un agente activo de isoxazolina, las composiciones serán eficaces contra ambas infecciones e infestaciones por endoparásitos y ectoparásitos.

En una forma de realización, la invención provee una composición veterinaria masticable blanda que comprende al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con al menos un agente activo de acción sistémica adicional que es activo contra endoparásitos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria masticable blanda que comprende al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con al menos un agente activo de acción sistémica que es activo contra ectoparásitos, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, los agentes activos adicionales combinados con un agente activo de isoxazolina pueden incluir, pero en un sentido no taxativo, acaricidas, antihelmínticos, insecticidas y otros parasiticidas de las diversas clases presentadas en la presente.

En otra forma de realización, las composiciones masticables blandas también pueden incluir agentes terapéuticos veterinarios. Los agentes

farmacéuticos de uso veterinario que se pueden incluir en las composiciones de la invención son bien conocidos en el arte (véase, por ejemplo, *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5ª edición, editado por Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005); o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª edición (enero de 2005)) e incluyen, en un sentido no taxativo, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanil, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, sulfato ácido de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio, antiácidos (orales), antivenina, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparraginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbituratos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, indanilo, carbenicilina de sodio, carbimazol, carboplatina, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina de sodio, cefixima, clorsulón, cefoperazona de sodio, cefotaxima de sodio, cefotetán de disodio, cefoxitina de sodio, proxetil cefpodoxima, ceftazidima, ceftiofur de sodio, ceftiofur, ceftiaxona de sodio, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloramfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotrofina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol de sodio, clorazepato de dipotasio, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACT), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina,

ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sodio, danazol, dantroleno de sodio, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpantenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenac de sodio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorrubicina, doxiciclina, edetato de calcio de disodio, EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina de sodio, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoyetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolac, etomidato, agentes para la eutanasia con entobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasteride, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (Oxiglobin®), heparina, almidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfina, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, impenem-cilastatina de sodio, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), ioduro (de sodio/de potasio), ipecac (jarabe), ipodato de sodio, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, quetamina, quetoconazol, quetoprofeno, quetorolac trometamina, lactulosa, leuprolida,

levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sodio, lidocaína, lincomicina, liotironina de sodio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena mediana, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicán, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, oxima de milbemicina, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, móxidoctina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, agonistas analgésicos narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusida de sodio, nizatidina, novobiocina de sodio, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sodio, omeprazol, ondansetrón, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina de sodio, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfina, oxitretraciclina, oxitocina, pamidronato de disodio, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, pencilamina, penicilinas de aplicación general, penicilina G, penicilina V de potasio, pentazocina, pentobarbital de sodio, polisulfato de pentosón de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanolamina, fenitoina de sodio, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendán, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazina, proclorperazina, bromuro de propantelina, una inyección contra el acné de propionibacterias, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrofílico de *Psyllium*, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina, s-adenosil-metionina (SAM), laxantes salinos/hiperosmóticos, selamectina, selegilina/l-deprenilo, sertralina, sevelámero, sevoflurano,

silimarina/un derivado de la leche, bicarbonato de sodio, poliestirensulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotrofina, sotalol, espectinomicina, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanil, sulfaclorpiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetroprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina de disodio, tiletamina/zolazepam, tilmocsina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainuro, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, trimcinolona acetonida, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina de sodio, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

En una forma de realización de la invención, se pueden incluir compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles, en las composiciones veterinarias orales de la invención. Los arilpirazoles son conocidos en el arte y son adecuados para combinarlos con el compuesto de isoxazolina en las composiciones masticables blandas de la invención. Los ejemplos de estos compuestos de arilpirazol incluyen, en un sentido no taxativo, los que se describen en las Patente de los EE.UU. N°: 6.001.384, 6.010.710, 6.083.519, 6.096.329, 6.174.540, 6.685.954, 6.998.131 y 7.759.381 (todas ellas incorporadas en la presente a modo de referencia). Un agente activo de arilpirazol particularmente preferido es fipronilo. En una forma de realización, el arilpirazol se puede incluir en las composiciones masticables blandas en combinación con uno o más agentes activos de isoxazolina, una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides o

uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

En otra realización de la invención, se puede incluir una o más lactonas o lactamas macrocíclicas, que pueden actuar como un acaricida, un agente antihelmíntico y/o un insecticida, en las composiciones de la invención. Los agentes activos de lactona macrocíclica son muy potentes y se pueden incluir solos en las composiciones o en combinación con uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos. Aún más, en una forma de realización, las composiciones veterinarias orales de la invención pueden comprender una combinación de dos o más agentes activos de lactona macrocíclica, solos o en combinación con otros agentes activos de acción sistémica. Para evitar toda duda, el término "lactona macrocíclica", según se usa en la presente, incluye compuestos de avermectina y milbemicina naturales y sintéticos o semisintéticos.

Las lactonas macrocíclicas que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, pero en un sentido no taxativo, las avermectinas naturales (por ejemplo, las que incluyen los componentes denominados A_1a, A_1b, A_2a, A_2b, B_1a, B_1b, B_2a y B_2b) y compuestos de milbemicina, avermectinas y milbemicinas semisintéticas, compuestos de avermectina monosacárido y compuestos de avermectina aglicona. Los ejemplos de compuestos de lactona macrocíclica que se pueden usar en las composiciones incluyen, pero en un sentido no taxativo, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694.554 y milbemicinas incluyendo, pero en un sentido no taxativo, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

Los compuestos de lactonas macrocíclicas son conocidos en el arte, se

pueden obtener comercialmente o se pueden obtener por medio de técnicas conocidas. Para las avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede consultar, por ejemplo, el trabajo titulado "Ivermectin and Abamectin", 1989, de M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg et al.,(1981), "Avermectins Structure Determination", *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4216-4221. Con relación a la doramectina, se puede consultar "Veterinary Parasitology", vol. 49, N° 1, julio de 1993, 5-15. Con relación a las milbemicinas, se puede consultar, entre otros, a Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121; Mrozik H. et al., 1983, *Synthesis of Milbemycins from Avermectins*, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5333-5336, Patente de los EE.UU. N°: 4.134.973 y EP 0 677 054, ambas incorporadas en la presente a modo de referencia.

Las estructuras de las avermectinas y de las milbemicinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, debido a que comparten un complejo de un anillo macrocíclico de 16 miembros. Los productos naturales de las avermectinas se describen en la Patente de los EE.UU. Nº: 4.310.519 y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la Patente de los EE.UU. Nº: 4.199.569. También se pueden mencionar las Patentes de los EE.UU. Nº: 4.468.390, 5.824.653, EP 0 007 812 A1, la Solicitud de Patente del Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916 y la Patente de Nueva Zelanda Nº 237 086, entre otros. Las milbemicinas de naturales se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 3950360, así como en las diversas referencias que se citan en "The Merck Index", 12ª edición, S. Budavari, editor, 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, pp. 263- 286, (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en el arte y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. N°: 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 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 en EP 0 667 054, que se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

En una forma de realización, las composiciones veterinarias orales de la invención, incluyendo composiciones masticables blandas y composiciones de tabletas masticables, comprenden una cantidad eficaz de al menos una entre abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de las mismas. En otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz de al menos una entre abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, doramectina o selamectina, o una combinación de las mismas. En aún otra forma de realización, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención comprenden una cantidad eficaz de al menos una entre ivermectina, milbemectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de las mismas.

En otra forma de realización, se proveen composiciones veterinarias orales que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos. En aún otra forma de realización, se proveen composiciones veterinarias orales que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, doramectina o selamectina, o una combinación de los mismos.

En aún otra forma de realización, se proveen composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (III) o la fórmula (IV) en combinación con una cantidad eficaz de ivermectina, milbemectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz de al menos uno entre el Compuesto A, el Compuesto B, el Compuesto 1.001 a 1.025 o el Compuesto 2.001 a 2.018 en combinación con una cantidad eficaz de abamectina,

dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos. En otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz de al menos uno entre el Compuesto A, el Compuesto B, el Compuesto 1.001 a 1.025 o el Compuesto 2.001 a 2.018 en combinación con una cantidad eficaz de abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, doramectina o selamectina, o una combinación de los mismos. En aún otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz de al menos uno entre el Compuesto A, el Compuesto B, un Compuesto 1.001 a 1.025 o un Compuesto 2.001 a 2.018 en combinación con una cantidad eficaz de al menos una entre ivermectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos.

En algunas formas de realización, las composiciones masticables veterinarias pueden comprender una combinación de al menos un agente activo de isoxazolina con dos agentes activos de lactona macrocíclica diferentes.

En aún otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz del Compuesto A en combinación con una cantidad eficaz de abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina o selamectina, o una combinación de los mismos. En aún otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz del Compuesto A en combinación con una cantidad eficaz de ivermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización de la invención, se provee una composición que comprende una clase de acaricidas o insecticidas conocida como reguladores de crecimiento de insectos (IGR). Los agentes activos de IGR se pueden incluir en las composiciones veterinarias orales de la invención. Los agentes activos de IGR se pueden incluir en la composición solos, o en combinación con al menos un

agente activo de isoxazolina u otro agente activo de acción sistémica descrito en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por los especialistas en el arte y representan un amplio rango de clases químicas diferentes. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o el crecimiento de los insectos plaga. Los reguladores del crecimiento de los insectos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nº: 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, en EP 0 179 022 o en U.K. 2 140 010, así como en las Patentes de los EE.UU. Nº: 6.096.329 y 6.685.954 (todas incorporadas en la presente a modo de referencia).

En una forma de realización las composiciones de la invención pueden incluir un compuesto de IGR que imita a la hormona juvenil o que modula los niveles de hormonas juveniles en los insectos. Los ejemplos de miméticos de la hormona juvenil incluyen azadiractina, diofenolán, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-iodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-ona. En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de isoxazolina en combinación con metopreno o piriproxifeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención incluyen un compuesto IGR que es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumorona, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumorona, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluoro-benzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes anti-nematodos, incluyendo, en un sentido no taxativo, agentes activos que son compuestos de la clase de los benzimidazoles, de los imidazotiazoles, de las tetrahidropirimidinas, de los organofosfatos. En algunas formas de realización, en las composiciones se pueden incluir benzimidazoles, incluyendo, en un sentido no taxativo, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo de o,o-dimetilo. Los agentes activos mencionados previamente se pueden incluir en las composiciones solos o en combinación con otros parasiticidas de acción sistémica descritos en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más compuestos de espinosina o espinosoides, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos,.

En otras formas de realización, las composiciones pueden incluir un compuesto de imidazotiazol incluyendo, pero en un sentido no taxativo, tetramisol, levamisol y butamisol, solo o en combinación con uno o más agente activos sistémicamente activos descritos en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más compuestos de espinosina o espinosoides, uno o más agentes de benzimidazoles incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

En aún otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina incluyendo, pero en un

sentido no taxativo, pirantel, oxantel y morantel, solos o en combinación con uno o más agentes activos de acción sistémica incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más compuestos de espinosina o espinosoides, uno o más agente de benzimidazoles incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; levamisol, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

Los agentes activos de organofosfatos apropiados incluyen, en un sentido no taxativo, cumafos, triclorfón, haloxón, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

En otras formas de realización, las composiciones pueden incluir los compuestos anti-nematodos de fenotiazina, piperazina como el compuesto neutro y en sus diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como disofenol, arsenicales, tales como arsenamida, etanolaminas, tales como befenio, closilato de tenio y metiridina; colorantes de cianina, incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio e ioduro de ditiazanina; isotiocianatos, incluyendo bitoscanato, suramina de sodio, ftalofina y diversos productos naturales, incluyendo, en un sentido no taxativo, higromicina B, a-santonina y ácido kaínico. Estos agentes activos anti-nematodos se pueden incluir en las composiciones ya sea solos o en combinación con uno o más de los parasiticidas de acción sistémica que se describen en la presente.

En otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir agentes anti-trematodos. Los agentes apropiados incluyen, en un sentido no taxativo, los miracilos, tales como el miracilo D y el mirasán; praziquantel, clonazepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinilo, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la técnica, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolán; diversos compuestos de salicilanilida, incluyendo tribromsalán,

oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, nitroxinilo, brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolina y emetina.

Ventajosamente, también se pueden usar compuestos anti-cestodos en las composiciones de la invención, incluyendo, en un sentido no taxativo, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II, praziquantel y epsiprantel.

Los agentes activos anti-nematodos, anti-trematodos y anti-cestodos descritos previamente se pueden incluir en las composiciones solos o en combinación con uno o más de los agentes activos de acción sistémica descritos en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más agentes activos de espinosina o espinosoides, uno o más agente de benzimidazoles incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol y febantel; levamisol, pirantel, morantel, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

En aun otras formas de realización, las composiciones de la invención podrán incluir otros agentes activos que sean efectivos contra parásitos artrópodos. Los agentes activos apropiados incluyen, en un sentido no taxativo, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, iodofenfos, malatión, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetamfos, ronel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, acetato de tiocianato de isobornilo, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifeniltina, hidróxido de trifeniltina, DEET, ftalato de dimetilo y los compuestos 1,5a,6,9,9a,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).

En otra forma de realización, se puede incluir un agente antiparasitario en la composición veterinaria masticable blanda puede ser un péptido o una proteína con actividad biológica, incluyendo, sin limitaciones, los depsipéptidos, que actúan sobre la unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina, lo que resulta en la parálisis y la muerte de los parásitos. En una forma de realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsida (véase Willson et al., *Parasitology*, enero de 2003, 126 (parte 1): 79-86).

En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender un agente activo de la clase de parasiticidas de los neonicotinoides. Los neonicotinoides se unen e inhiben los receptores de acetilcolina nicotínicos específicos de insectos. En una forma de realización, el agente insecticida neonicotinoide que se puede combinar con un compuesto de isoxazolina para formar una composición tópica de la invención es imidacloprida. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N°: 4.742.060 o en EP 0 892 060 (ambas incorporadas en la presente a modo de referencia). En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender nitenpiram, otro agente activo de la clase de plaguicidas de los neonicotinoides. El uso de nitenpiram para el control de pulgas se describe en la Patente de los EE.UU. N°: 5.750.548, que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia. Los agentes activos de neonicotinoides se pueden incluir en las composiciones solos o en combinación con uno o más de los demás agentes activos de acción sistémica que se describen en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más agentes activos de espinosina o espinosoides, uno o más agentes de benzimidazoles incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una

combinación de los mismos. En otra forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención comprenden el compuesto de isoxazolina A en combinación con nitenpiram y/o imidacloprid.

En algunas otras formas de realización, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente una mezcla de uno o más de los otros compuestos de isoxazolina conocidos en el arte, además o en lugar de los agentes activos de isoxazolina descritos previamente. Estos agentes activos se describen en US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7.897.630, U.S. 7.951.828 y US 7.662.972, todas las cuales se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

En otra forma de realización de la invención, se puede agregar ácido nodulispórico y sus derivados a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y en animales, y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nº 5399582, 5962499, 6221894 y 6399786, todas incorporadas en la presente modo de referencia en su totalidad. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los que se describen en la literatura citada con

anterioridad.

En otra realización, a las composiciones de la invención se pueden agregar compuestos antihelmínticos de la clase de los compuestos de amino acetonitrilo (AAD), tales como el monepantel (ZOLVIX) y semejantes. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en US 7.084.280 de Ducray et al., (incorporada en la presente a modo de referencia); Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature vol. 452, 13 de marzo 2008, 176-181. La clase de compuestos AAD se puede incluir en las composiciones veterinarias orales de la invención sola o en combinación con uno o más de los parasiticidas de acción sistémica que se describen en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más agentes activos de espinosina o espinosoides, uno o más agente de benzimidazoles incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más agentes activos neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo tales como los que se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 8.088.801 de Soll et al., que se incorpora en la presente a modo de referencia, y los derivados tioamida de estos compuestos, como se describe en la Patente de los EE.UU. N°: 7.964.621 de Le Hir de Fallois, que también se incorpora en la presente a modo de referencia. Los agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, que son de acción sistémica contra endoparásitos se pueden usar solos en las composiciones veterinarias orales de la invención o en algunas formas de realización se pueden usar en combinación con uno o más de los agentes activos de acción sistémica que se describen en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más agentes activos de espinosina o espinosoides, uno o más agente de

benzimidazoles incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel, o antihelmínticos de otras clases incluyendo levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más agentes activos neonicotinoides y uno o más agentes activos de amino acetonitrilo (AAD), o una combinación de los mismos.

Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de paraherquamida y los derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véanse Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Los compuestos de la familia de la paraherquamida constituyen una clase de compuestos conocidos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol y que presentan actividad contra determinados parásitos (véase *Tet. Lett.* 1981, *22*, 135; *J. Antibiotics* 1990, *43*, 1380, y *J. Antibiotics* 1991, *44*, 492). Además, los compuestos de la familia de los compuestos relacionados desde el punto de vista estructural con la marcfortina, tales como las marcfortinas A-C, también son conocidos y se pueden combinar con las formulaciones de la invención (véase *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981, *22*, 1977). Se pueden consultar referencias adicionales sobre los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en WO 91/09961, en WO 92/22555, en WO 97/03988, en WO 01/076370, en WO 09/004432 y US 2010/0197624, en la Patente de los EE.UU. N°: 5703078 y en la Patente de los EE.UU. N°: 5750695, todas las cuales se incorporan por completo en la presente a modo de referencia. En una forma de realización, los agentes activos de paraherquamida y/o marcfortina se pueden incluir solos en las composiciones veterinarias orales de la invención. En otras formas de realización, los agentes activos de paraherquamida y/o marcfortina se pueden combinar con al menos un agente activo de acción sistémica adicional descrito en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más compuestos de espinosina o espinosoides, uno o más agentes de benzimidazol incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol,

albendazol, triclabendazol y febantel, o antihelmínticos de otras clases incluyendo levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más agentes activos neonicotinoides o uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización de la invención, las composiciones pueden incluir un agente activo de espinosina producido por el actinomiceto del suelo *Saccharopolispora spinosa* (véase, por ejemplo Salgado V.L. y Sparks T.C., "*The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*" en *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, páginas 137-173, 2005) o un agente activo semisintético espinosoide. Las espinosinas se conocen típicamente como los factores o componentes A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, 0, P, Q, R, S, T, U, V, W o Y, y cualquiera de estos componentes, o una combinación de los mismos, se pueden usar en las composiciones de la invención. Un compuesto de espinosina puede ser un sistema de anillos tricíclicos, fusionado a una lactona macrocíclica de 12 miembros, un azúcar neutro (ramnosa) y un azúcar de amina (forosamina). Estos y otros compuestos de espinosina naturales, incluyendo espinosina de 21-butenilo, producidos por *Saccharopolispora pagona*, que se pueden usar en las composiciones de la invención, se pueden producir mediante fermentación utilizando técnicas convencionales conocidas en el arte. Otros compuestos de espinosina que se pueden usar en las composiciones de la invención se divulgan en las Patentes de los EE.UU. N°: 5.496.931; 5.670.364; 5.591.606; 5.571.901; 5.202.242; 5.767.253; 5.840.861; 5.670.486; 5.631.155 y 6.001.981, todas incorporadas por completo en la presente a modo de referencia. Los compuestos de espinosina pueden incluir, pero en un sentido no taxativo, espinosina A, espinosina D, espinosad, espinetoram o combinaciones de los mismos. El espinosad es una combinación de espinosina A y espinosina D, y espinetoram es una combinación de 3'-etoxi-5,6-dihidro espinosina J y 3'-etoxi espinosina L.

En una forma de realización, se proveen composiciones veterinarias orales, incluyendo composiciones masticables blandas y composiciones de tabletas

masticables, que comprenden un agente activo de espinosina y/o espinosoide. En algunas formas de realización, las composiciones pueden contener una combinación de dos o más agentes activos de espinosina y/o espinosoides. Por ejemplo, en una forma de realización, las composiciones pueden incluir espinosad, que es una combinación de espinosina A y espinosina D. También se contemplan otras combinaciones. En otra forma de realización, las composiciones pueden incluir un agente activo de espinosina y/o espinosoide, o una combinación de los mismos, en combinación con uno o más de los agentes activos de acción sistémica adicionales que se describen en la presente incluyendo, pero en un sentido no taxativo, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más agente de benzimidazoles incluyendo tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel, o antihelmínticos de otras clases incluyendo levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más agentes activos neonicotinoides o un agente activo de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos

En general, el agente activo de acción sistémica (distinto de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I), (II), (III) o (IV) descrito precedentemente) se incluye en las unidades de dosificación de la invención en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 1000 mg. Típicamente, el agente activo se puede incluir en una cantidad de entre aproximadamente 10 □g y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 10 □g y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg. Más típicamente el agente activo estará presente en una cantidad de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg en las composiciones de la invención.

La concentración de agentes activos de acción sistémica (distintos de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I), (II), (III) o (IV) descrito previamente) en las composiciones masticables blandas de la invención típicamente será de

entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 30% (p/p) dependiendo de la potencia del agente activo. En determinadas formas de realización, en el caso de agentes activos muy potentes incluyendo, pero en un sentido no taxativo, un agente activo de lactona macrocíclica, la concentración del agente activo típicamente será de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% (p/p), entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% (p/p), entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,5% (p/p), entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,5% (p/p) o entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,1% (p/p). En otras formas de realización, la concentración del agente activo típicamente será de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 2% (p/p) o entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1% (p/p).

En otras formas de realización, el agente activo de acción sistémica (distinto de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I), (II), (III) o (IV) descrito previamente) típicamente estará presente a concentraciones más alta para lograr la eficacia deseada. En algunas formas de realización, el agente activo estará presente a una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% (p/p), entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% (p/p) o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% (p/p). En aún otras formas de realización, el agente activo estará presente a una concentración de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% (p/p) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% (p/p) en la composición.

En diversas formas de realización de la invención, se puede incluir un agente activo de acción sistémica (distinto de un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I), (II), (III) o (IV) descrito previamente) en la composición para suministrar una dosis de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal. En otras formas de realización, el agente activo típicamente estará presente en una cantidad suficiente como para suministrar una dosis de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg. En otras formas de

86

realización, el agente activo estará presente en una cantidad suficiente como para suministrar una dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg por peso corporal del animal.

En determinadas formas de realización de la invención donde el agente activo de acción sistémica es un compuesto muy potente tal como una lactona macrocíclica u otros compuestos potentes, el agente activo estará presente a una concentración que proporcione una dosis de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 0,1 mg/kg o entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 0,01 mg/kg. En aún otras formas de realización, el agente activo está presente en una cantidad suficiente como para suministrar una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg por peso corporal del animal. En aún otras formas de realización, el agente activo adicional puede estar presente en una cantidad que permita suministrar una dosis de entre aproximadamente 1 □g/kg y aproximadamente 200 μg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso de animal.

Composiciones endoparasiticidas

En una forma de realización de la invención, se proveen composiciones veterinarias masticables suaves que comprenden uno o más agentes activos de acción sistémica que son activos contra parásitos internos. En esta forma de realización, las composiciones proveerán un nivel alto de eficacia contra ascárides, tricocéfalos y anquilostomas a la vez que prevendrán el desarrollo del gusano cardíaco. En una forma de realización, el agente activo es un agente activo derivado de lactona macrocíclica o una combinación de dos o más lactonas macrocíclicas. En otra forma de realización, el agente activo es uno o más agentes activos bencimidazol que incluyen, a título enunciativo no taxativo, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo o,o-

dimetilo; levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos aminoacetonitrilo o uno o más agentes activos ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la invención provee composiciones masticables suaves que comprenden una o más lactonas macrocíclicas en combinación con uno o más agentes activos bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos aminoacetonitrilo o uno o más agentes activos ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos. En aún otra forma de realización, la invención provee composiciones masticables suaves que comprenden abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos. En otra forma de realización, la invención provee composiciones masticables suaves que comprenden abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, doramectina o selamectina, o una combinación de los mismos. En aún otra forma de realización, se proveen composiciones masticables suaves que comprenden ivermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, se proveen composiciones masticables suaves que comprenden una combinación de abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos, con uno o más agentes activos bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos amino acetonitrilo o uno o más agentes activos ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos. En otra forma de realización, la invención provee composiciones masticables suaves que comprenden ivermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos, en combinación con uno o más agentes activos bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel,

closantel, clorsulon, uno o más agentes activos amino acetonitrilo o uno o más agentes activos ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos.

En aún otra forma de realización, la invención provee composiciones masticables suaves que comprenden ivermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos, con praziquantel, pirantel, febantel o levamisol. En aún otra forma de realización, composiciones masticables suaves que comprenden ivermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos, en combinación con praziquantel, uno o más agentes activos bencimidazol o pirantel, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, las composiciones endoparasiticidas pueden incluir una combinación de un agente activo isoxazolina en combinación con uno o más agentes activos lactona macrocíclica, un bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos amino acetonitrilo, o uno o más agentes activos ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la invención provee composiciones activas contra endoparásitos y ectoparásitos que comprenden al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (I), (II), (III) o (IV) en combinación con abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos, y opcionalmente con otro endoparasiticida sistémicamente activo que se elige del grupo que consiste en uno o más agentes activos bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos amino acetonitrilo y uno o más agentes activos ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos. En otra forma de realización, la invención provee composiciones que comprenden al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (A), (B), Compuesto 1.001-1.025 o Compuesto 2.001-2.018 en combinación con abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4,

milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos. En aún otra forma de realización, la invención provee composiciones masticables suaves que comprenden Compuesto A en combinación con ivermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos. En aún otra forma de realización, la invención provee composiciones masticables suaves que comprenden Compuesto A en combinación con ivermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos, y con uno o más agentes activos bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos amino acetonitrilo o uno o más agentes activos ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos. En otra forma de realización, la invención provee composiciones masticables suaves que comprenden Compuesto A en combinación con ivermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos, y con pirantel, praziquantel, febantel, o una combinación de los mismos.

En algunas formas de realización, las composiciones endoparasiticidas que comprenden una o más lactonas macrocíclicas solas o en combinación con un agente activo isoxazolina proveerán una eficacia de al menos aproximadamente 90% contra ascáride (*Toxocara canis*), tricocéfalo (*Trichuris vulpis*) o anquilostoma (*Ancylostoma caninum*) a la vez que previenen el desarrollo de gusano cardíaco y controla los ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas) con un alto nivel de eficacia, como se describe anteriormente. En otra forma de realización, las composiciones de la invención que comprenden uno o más agentes activos lactona macrocíclicas solos o en combinación con un agente activo isoxazolina proveerá una eficacia de al menos aproximadamente 95% contra ascáride (*Toxocara canis*), tricocéfalo (*Trichuris vulpis*) o anquilostoma (*Ancylostoma caninum*). En aún otra forma de realización, las composiciones masticables suaves de la invención pueden proveer una eficacia de hasta 100% contra *Dirofilaria immitis* (gusano cardíaco) a la vez que también controla las pulgas y garrapatas con un alto nivel de eficacia (véase más arriba). Por lo tanto, la administración de las composiciones masticables suaves de la invención que comprenden una o más lactonas macrocíclicas en combinación con un agente

activo isoxazolina prevendrá la enfermedad del gusano cardíaco y controlará las infecciones por endoparásitos a la vez que también controlará los ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas).

Formulaciones

En una forma de realización de la invención, las composiciones veterinarias masticables blandas están en la forma de una formulación masticable blanda ("masticable blando") que es sabrosa y aceptable para el animal. Además del o los ingredientes activos, los masticables blandos de la invención pueden incluir uno o más de los siguientes componentes: un solvente o mezcla de solventes, uno o más rellenos, uno o más aglutinantes, uno o más tensioactivos, uno o más humectantes, uno o más lubricantes, uno o más desintegrantes, uno o más colorantes, uno o más agentes antimicrobianos, uno o más antioxidantes, uno o más modificadores del pH y uno o más agentes saborizantes.

Preferentemente, los componentes de las composiciones veterinarias orales se clasificarán con calidad de grado alimenticio o mayor (por ejemplo grado USP o NF). El término "grado alimenticio" se usa para hacer referencia a material que es adecuado para el consumo por animales y no contendrá agentes químicos ni otros que sean peligrosos para la salud del animal. Por lo tanto, un componente de grado alimenticio, si es de origen animal, se preparará para reducir o eliminar sustancialmente la presencia de agentes infecciosos o contaminantes por procesos conocidos en el arte tales como la pasteurización, filtración, presurización o irradiación. Más preferentemente, los componentes de las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención no serán de origen animal para evitar la transmisión de agentes infecciosos.

Los solventes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, diferentes grados de polietilenglicol líquido (PEG) que incluye PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG 540; carbonato de propileno; propilenglicol; triglicéridos que incluyen, a título enunciativo no taxativo, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 810 y 812, triglicérido caprílico/cáprico/succínico, propilenglicol dicaprilato/dicaprato, y similares; agua, solución de sorbitol, glicerol

caprilato/caprato y glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE®), o una combinación de los mismos.

Los solventes pueden ser incluidos en las composiciones en concentraciones de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50% (peso en peso). En otras formas de realización, la concentración de los solventes será entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40% (peso en peso), entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30% (peso en peso) o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20% (peso en peso). Más típicamente, los solventes estarán en las composiciones a concentraciones de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% (peso en peso) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% (peso en peso).

En las composiciones masticables suaves de la invención se pueden usar diferentes rellenos conocidos en el arte. Los rellenos incluyen, a título enunciativo no taxativo, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, refinado de proteína de soja, mazorca de maíz, y harina de gluten de maíz, y similares. En algunas formas de realización, se puede usar una combinación de dos o más rellenos en las composiciones.

El componente de almidón puede comprender almidón de cualquier fuente y puede actuar como aglutinantes en el masticable blando. En una forma de realización, el componente de almidón usado en las composiciones no es modificado. En otra forma de realización, el componente de almidón es derivatizado y/o pregelatinizado. En otra forma de realización, el componente de almidón está altamente derivatizado. Algunos almidones que pueden ser útiles como almidón base para la derivatización incluyen maíz regular, maíz ceroso, papa, tapioca, arroz, etc. Los tipos adecuados de agentes derivatizantes para el almidón incluyen, a título enunciativo no taxativo, óxido de etileno, óxido de propileno, anhídrido acético, y anhídrido succínico, y otros ésteres o éteres aprobados para alimentos, introduciendo dichos químicos solos o en combinación con otro.

En diferentes formas de realización, puede ser necesario o no el entrecruzamiento del almidón en el componente de almidón, basado en el pH del

sistema y la temperatura usada para formar el producto.

El componente de almidón también puede incluir ingredientes amiláceos. Los ingredientes amiláceos pueden ser gelatinizados o cocidos antes o durante el paso de formación para lograr las características de matriz deseadas. Si se usa almidón gelatinizado, puede ser posible preparar el producto de la presente invención o realizar el proceso de la presente invención sin calentar o cocinar. Sin embargo, también se puede usar almidón no gelatinizado (sin gelificar) o no cocido.

Los rellenos típicamente están presentes en las composiciones en una concentración de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 80% (peso en peso), entre aproximadamente 10% y aproximadamente 70% (peso en peso), entre aproximadamente 10% y aproximadamente 60%, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50% (peso en peso), o entre aproximadamente 10% y aproximadamente 40% (peso en peso). Más típicamente, los rellenos pueden estar presentes en concentraciones de entre aproximadamente 30% y aproximadamente 70%, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 60%, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50% o entre aproximadamente 35% y aproximadamente 55%.

Los aglutinantes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, polivinilpirrolidona (por ejemplo Povidona), polivinilpirrolidona entrecruzada (Crospovidona), polietilenglicoles de diferentes grados que incluyen PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 e incluso PEG 20,000, y similares; copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo Copovidona) tal como el producto vendido por BASF con el nombre comercial Kollidon® VA 64 y similares; almidón tal como almidón de papa, almidón de tapioca o almidón de maíz; melazas, jarabe de maíz, miel, jarabe de arce y azúcares de diferentes tipos; o una combinación de dos o más aglutinantes. En una forma de realización, la composición comprende los aglutinantes Povidona K30 LP y PEG 3350 o PEG 4000, o una combinación de los mismos. Los aglutinantes están típicamente presentes en las composiciones en una concentración de aproximadamente 1% y aproximadamente 30% (peso en peso).

Más típicamente, las composiciones incluirán aglutinantes en una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% (peso en peso), entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15% (peso en peso), entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (peso en peso), entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% (peso en peso) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% (peso en peso).

Los humectantes que se pueden usar en las composiciones incluyen, a título enunciativo no taxativo, glicerol (también referido en la presente como glicerina), propilenglicol, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, y similares. Como humectantes se pueden usar polietilenglicoles de diferentes grados.

En algunas formas de realización, el humectante puede comprender más de un aceite que incluye, a título enunciativo no taxativo, grasa o grasas, naturales y sintéticas. El aceite empleado como ingrediente en el masticable blando puede ser un ácido graso líquido saturado o insaturado, sus derivados glicéridos o derivados de ácidos grasos de origen vegetal o animal o una mezcla de los mismos. Una fuente de grasas animales típicas o aceites de pescado, grasa de gallina, sebo, grasa blanca de primera, manteca de cerdo por vapor de primera y mezclas de los mismos. Sin embargo, también son adecuadas otras grasas animales para el uso en el masticable blando. Las fuentes adecuadas de grasas vegetales o aceites se pueden derivar de aceite de palma, aceite hidrogenado de palma, aceite hidrogenado del germen del maíz, aceite hidrogenado de castor, aceite de semilla de girasol, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de oleína de palma, grasa de cacao, margarina, manteca, mantequilla y aceite de estearina de palma, y mezclas de los mismos. Adicionalmente, una mezcla de aceites o grasas animales o vegetales es adecuada para el uso en la matriz.

Los humectantes pueden estar típicamente presentes en las composiciones en una concentración de aproximadamente 1% y aproximadamente 25% (peso en peso). Típicamente, la concentración del humectante en la composición de la invención será entre 1% y aproximadamente 20% (peso en peso), entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% (peso en peso) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% (peso en peso). Más típicamente,

las composiciones de la invención contendrán entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (peso en peso) de humectante.

Los tensioactivos pueden estar presentes en la composición en concentraciones de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% (peso en peso), entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (peso en peso) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% (peso en peso). Más típicamente, los tensioactivos pueden estar presente a concentraciones de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% (peso en peso) o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% (peso en peso). Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar en las composiciones incluyen, a título enunciativo no taxativo, gliceril monooleato, ésteres de ácido graso polioxietilensorbitán, ésteres de sorbitán que incluyen monooleato de sorbitán (Span® 20), alcohol polivinílico, polisorbatos que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, *d*-α-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), laurilsulfato de sodio, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo poloxómeros tal como LUTROL® F87 y similares), derivados de aceite de castor polietilenglicol que incluyen aceite de castor polioxil 35 (Cremophor® EL), aceite de castor polioxil 40 (Cremophor® RH 40), aceite de castor hidrogenado polioxil 60 (Cremophor® RH60); monolaurato de propilenglicol (LAUROGLYCOL®); ésteres de glicérido que incluyen glicerol caprilato/caprato (CAPMUL® MCM), glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE®), PEG 300 glicéridos caprílico/cáprico (Softigen® 767), glicéridos caprílico/cáprico PEG 400 (Labrasol®), glicéridos de oleico PEG 300 (Labrafil® M-1944CS), glicéridos de linoleico PEG 300 (Labrafil® M-2125CS); estearatos de polietilenglicol e hidroxiestearatos de polietilenglicol que incluyen estearato polioxil 8 (PEG 400 monostearato), estearato polioxil 40 (PEG 1750 monostearato, y similares. Los estearatos de polietilenglicol (los sinónimos incluyen estearatos de macrogol, polioxilestearatos, estearatos de polioxietileno, estearatos etoxilados; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) son mezcla de ésteres de mono y diestearato de polímeros de polioxietileno mezclados. El hidroxiestearato de polietilenglicol es una mezcla de mono y diésteres del ácido hidroxiestearico con polietilenglicoles. Un hidroxiestearato de polietilenglicol que se puede usar en

las composiciones es el 12-hidroxiestearato de polietilenglicol. En otra forma de realización, las composiciones pueden incluir el tensioactivo 12-hidroxiestearato de polietilenglicol 15 (Solutol® HS 15 de BASF), una mezcla de mono y diésteres del ácido 12-hidroxiestearico con 15 moles de óxido de etileno. Nuevamente, estos compuestos, así como sus cantidades son bien conocidos en el arte. En otra forma de realización de la invención, las composiciones pueden incluir aceite de castor polioxil 35 (Cremophor® EL) como un tensioactivo. En otras formas de realización, las composiciones masticables pueden incluir como tensioactivos aceite de castor hidrogenado polioxil 40 (Cremophor® RH 40) o aceite de castor hidrogenado polioxil 60 (Cremophor® RH60). Las composiciones de la invención también pueden incluir una combinación de tensioactivos.

Se ha encontrado que el tipo y naturaleza del tensioactivo es muy importante para mantener al o los agentes activos en solución luego de la ingesta y disolución de las composiciones orales. Esto es particularmente importante para obtener la muy alta biodisponibilidad observada para las composiciones orales de la invención. Sin embargo, se ha encontrado que la inclusión de ciertos tensioactivos con las formas de dosificación veterinaria afecta adversamente la aceptación al sabor de la forma de dosificación, dando como resultado una baja aceptación por parte de los animales tratados. En una forma de realización, el hidroxiestearato de polietilenglicol 15, aceite de castor hidrogenado polioxil 40 o aceite de castor hidrogenado polioxil 60, son eficaces para solubilizar los agentes activos con baja solubilidad en agua que incluyen, a título enunciativo no taxativo, agentes activos de isoxazolina y similares, luego de la ingesta por el animal a la vez que también mantiene la aceptación al sabor de la forma de dosificación oral. Por lo tanto, En una forma de realización de la invención, las composiciones veterinarias orales comprenden hidroxiestearato de polietilenglicol 15, aceite de castor hidrogenado polioxil 40 o aceite de castor hidrogenado polioxil 60. En otra forma de realización de la invención, las composiciones veterinarias masticables suaves de la invención comprenden hidroxiestearato de Polietilenglicol 15, aceite de castor hidrogenado polioxil 40 o aceite de castor hidrogenado polioxil 60 en una concentración de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% (peso en

peso).

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención pueden contener uno o más desintegrantes. Los ejemplos de desintegrantes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, polacrilina de potasio, almidón, hidroxipropil almidón, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón modificado, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, glicina, crospovidona, silicato de magnesio y aluminio, glicolato de almidón sódico, goma guar, dióxido de silicio coloidal, polivinilpirrolidona (Povidona), ácido algínico, alginato de sodio, alginato de calcio, metilcelulosa, quitosán, y similares, o una combinación de los mismos.

En ciertas formas de realización, las composiciones veterinarias orales de la invención incluirán hasta aproximadamente 10% (peso en peso) de uno o más desintegrantes. En una forma de realización, las composiciones pueden incluir entre aproximadamente 1% (peso en peso) y aproximadamente 7% (peso en peso) de uno o más desintegrantes. En otra forma de realización, las composiciones pueden incluir entre aproximadamente 1% (peso en peso) y aproximadamente 5% (peso en peso) o entre aproximadamente 2% (peso en peso) y aproximadamente 4% (peso en peso) de uno o más desintegrantes.

Las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservantes, o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en el arte de la formulación. Los antioxidantes se pueden agregar a las composiciones de la invención para inhibir la degradación de los agentes activos. Los antioxidantes adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, n-propil galato, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado) monotioglicerol y similares. Los antioxidantes se agregan generalmente a la formulación en cantidades de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2,0% (peso en peso), basado en el peso total de la formulación, especialmente preferible entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0% o entre aproximadamente 0,1% y

97

aproximadamente 0,2% (peso en peso).

Las composiciones de la invención también pueden incluir uno o más lubricantes/adyuvante de procesamiento. En algunos casos, el lubricante/adyuvante de procesamiento también se puede comportar como un solvente, y en consecuencia, algunos de los componentes de las composiciones de la invención pueden tener funciones duales. Los lubricantes/adyuvantes de procesamiento incluyen, a título enunciativo no taxativo polietilenglicoles de diferentes rangos de peso molecular que incluyen PEG 3350 (Dow Chemical) y PEG 4000, aceite de maíz, aceite mineral, aceites vegetales hidrogenados (STEROTEX o LUBRITAB), aceite de maní y/o aceite de castor. En ciertas formas de realización, el lubricante/adyuvante de procesamiento es un aceite neutro que comprenden un triglicérido de cadena media o ésteres de propilenglicol de ácido graso que incluyen triglicéridos caprílico/cáprico. Los ejemplos no limitantes de aceites neutros son conocidos por el nombre comercial MIGLYOL® que incluye MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, MIGLYOL® 829 y MIGLYOL® 840. Si está presente, el lubricante/adyuvante de procesamiento puede estar en la composición en una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% (peso en peso). Típicamente, el lubricante/adyuvante de procesamiento estará presente en una concentración de aproximadamente 1% y aproximadamente 15% (peso en peso) o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (peso en peso). Preferentemente, el lubricante/adyuvante de procesamiento estará presente en la composición en una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% (peso en peso).

Las composiciones también pueden incluir agentes antimicrobianos o conservantes. Los conservantes adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, 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. La concentración de los conservantes en las composiciones de la invención se encuentra típicamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5,0% (peso en peso), entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2% (peso en peso) o entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0% (peso en peso). En una forma de realización, las composiciones de la invención contendrán entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,5% (peso en peso) del conservante.

En una forma de realización, las composiciones veterinarias orales de la invención pueden contener uno o más estabilizantes para estabilizar los ingredientes activos que son susceptibles. Los componentes estabilizantes adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, estearato de magnesio, ácido cítrico, citrato de sodio, y similares. Sin embargo, los componentes estabilizantes son comunes en el arte y se puede usar cualquiera adecuado o una mezcla de más de uno. En una forma de realización, un componente estabilizante comprende entre aproximadamente 0,0 por ciento y aproximadamente 3,0 por ciento del masticable blando. En una forma de realización alternativa, un componente estabilizante comprende entre aproximadamente 0,5 por ciento y aproximadamente 1,5 por ciento del masticable blando.

Los compuestos que estabilizan el pH de la formulación también están contemplados en las composiciones de la invención. Nuevamente, dichos compuestos son bien conocidos para un practicante en el arte así como el cómo usar estos compuestos. Los sistemas amortiguadores 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/glicimato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio. En una forma de realización, las composiciones pueden incluir el modificador del pH ácido cítrico o una combinación ácido cítrico/citrato. La cantidad del modificador de pH requerida para alcanzar un pH deseado depende de la naturaleza del o los ingredientes activos y excipientes no activos. Sin embargo, en algunas formas de realización el modificador de pH puede estar presente típicamente en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 y

aproximadamente 5% (peso en peso), entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3% (peso en peso) o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2% (peso en peso). Más típicamente, el modificador de pH puede estar presente en una concentración de entre aproximadamente 0,1 y 1% (peso en peso) en las composiciones de la invención.

Se pueden usar muchos agentes saborizantes en las composiciones de la invención para mejorar la aceptación al sabor de las formulaciones veterinarias orales. Los agentes saborizantes preferidos son aquellos que no son derivados de fuentes animales. En diferentes formas de realización, se pueden usar componentes saborizantes derivados de la fruta, carne (que incluye, a título enunciativo no taxativo cerdo, carne de res, pollo, pescado, ave de corral, y similares), vegetales, queso, panceta, queso-panceta y/o saborizantes artificiales. Un componente saborizante se elige típicamente basado en la consideración relacionada al organismo que va a ingerir el masticable blando. Por ejemplo, un caballo puede preferir un componente saborizante de manzana, mientras que un perro puede preferir un componente saborizante de carne. A pesar de que se prefieren los componentes saborizantes derivados de fuentes no animales, en algunas formas de realización, se pueden usar saborizantes naturales que contienen carne de res o extractos de hígado, etc., tales como saborizante de carne guisada, saborizante de carne en polvo artificial, saborizante de carne asada y saborizante de carne curada entre otros.

Los agentes saborizantes no animales incluyen, a título enunciativo no taxativo, saborizantes de carne artificiales, saborizantes derivados de proteínas vegetales tal como proteína de soja a las cuales se ha agregado saborizante artificial (por ejemplo saborizante de panceta derivado de soja), y saborizantes derivados de proteínas vegetales tal como proteína de soja sin saborizante artificial.

Los saborizantes artificiales se pueden obtener de una variedad de fuentes que incluyen Pharma Chemie Inc., TetraGenx, Givaudan S.A., Firmenich, Kemin Industries, inc., International Flavors & Fragrances Inc., entre otros.

En otra forma de realización, el componente saborizante incluye, a título

enunciativo no taxativo, saborizante de frutilla, saborizante tuttifruiti, saborizante de naranja, saborizante de banana, saborizante de menta, y una melasa de manzana.

Para la administración a ganado, ovejas, caballos y otros animales de pastoreo, así como animales pequeños tales como conejos, hámsteres, gerbos, y conejillos de las Indias, los granos y semillas son agentes saborizantes adicionales especialmente atrayentes. Los granos pueden estar presentes en cualquier forma consistente con la producción del masticable que incluye las formas de harina, salvado, cereal, fibra, grano entero y harinillas, que incluye harinas de gluten, y pueden ser arrollados, rizados, picados, deshidratados o molidos. También se pueden agregar minerales como saborizantes, tal como sal u otras especias. En una forma de realización, el grano utilizado es deshidratado, molido o en copos. Los vegetales tales como zanahorias deshidratadas y semillas tal como semillas de cártamo o semillas de milo son especialmente atrayentes para animales pequeños y pueden ser incluidos. Adicionalmente, se pueden usar en las composiciones los saborizantes tales como Manzana Dulce y Base saborizante melasa y otros producidos por Pharma Chemie, Givaudan S.A. u otros proveedores.

Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes saborizantes en una cantidad que provee el nivel deseado de aceptación al sabor para el animal blanco. El uno o más agentes saborizantes estarán típicamente presentes en una concentración de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 40% (peso en peso). Más típicamente, los agentes saborizantes estarán presentes en una concentración de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30%, o entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% (peso en peso).

En una forma de realización, las composiciones masticables suaves de la invención comprenden uno o más solventes descritos en la presente anteriormente, uno o más rellenos descritos anteriormente, uno o más aglutinantes descritos anteriormente, uno o más humectantes descritos anteriormente, uno o más tensioactivos descritos anteriormente, uno o más saborizantes descritos

101

anteriormente, uno o más lubricantes descritos anteriormente, y opcionalmente uno o más desintegrantes descritos anteriormente, uno o más conservantes descritos anteriormente, uno o más estabilizantes descritos anteriormente, uno o más antioxidantes descritos anteriormente y uno o más agentes modificadores del pH descritos anteriormente.

En otra forma de realización, las composiciones pueden comprender uno o más solventes que se seleccionan de diferentes grados de polietilenglicol líquido (PEG) que incluye PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG 540; carbonato de propileno, propilenglicol; triglicéridos que incluyen, a título enunciativo no taxativo triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico, triglicérido caprílico/cáprico/succínico, propilenglicol dicaprilato/dicaprato, glicerol caprilato/caprato y glicéridos poliglicolizados, o una combinación de los mismos; uno o más rellenos seleccionados de almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, refinado de proteína de soja, mazorca de maíz, y harinilla de maíz y gluten, o una combinación de los mismos; uno o más saborizantes seleccionados de saborizante de cerdo natural y/o artificial, carne de res, pescado o pollo, o una combinación de los mismos; uno o más aglutinantes seleccionados de polivinilpirrolidona (por ejemplo Povidona), polivinilpirrolidona entrecruzada (Crospovidona), polietilenglicoles de diferentes grados que incluyen PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 y PEG 20,000; y copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo Copovidona), o una combinación de los mismos; y uno o más tensioactivos seleccionados de gliceril monooleato, ésteres de polioxietilensorbitán de ácidos grasos, ésteres de sorbitán que incluyen monooleato de sorbitán, alcohol polivinílico, polisorbatos que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, *d*-α-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato, laurilsulfato de sodio, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, derivados polietilenglicol de aceite de castor que incluyen aceite de castor polioxil 35, aceite de castor hidrogenado polioxil 40 y aceite de castor hidrogenado polioxil 60; propilenglicol monolaurato; ésteres de glicérido que incluyen glicerol caprilato/caprato, glicéridos poliglicolizados, PEG 300 glicéridos caprílico/cáprico, PEG 400 glicéridos caprílico/cáprico, PEG 300 glicéridos de oleico, PEG 300

glicéridos linoleico; estearatos de polietilenglicol e hidroxiestearatos de polietilenglicol que incluyen polioxil 8 estearato, polioxil 40 estearato y polietilenglicol 15 12-hidroxiestearato, o una combinación de los mismos; y opcionalmente uno o más humectantes descritos anteriormente, uno o más lubricantes descritos anteriormente, uno o más conservantes descritos anteriormente, uno o más estabilizantes descritos anteriormente, uno o más antioxidantes descritos anteriormente y uno o más modificadores de pH descritos anteriormente.

En otra forma de realización, las composiciones comprenden uno o más solventes seleccionados de diferentes grados de polietilenglicol líquido que incluye PEG 300, PEG 400 y PEG 540; carbonato de propileno; propilenglicol; triglicéridos caprílico/cáprico, triglicéridos caprílico/cáprico/linoleico, propilenglicol dicaprilato/dicaprato y glicerol caprilato/caprato, o una combinación de los mismos; uno o más rellenos que se seleccionan de almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, refinado de proteína de soja, o una combinación de los mismos; uno o más saborizantes que se seleccionan de saborizantes naturales y/o artificiales de cerdo, carne de res, pescado o pollo, o una combinación de los mismos; uno o más aglutinantes que se seleccionan de polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona entrecruzada, polietilenglicoles de diferentes grados que incluyen PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 y PEG 8000; y copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o una combinación de los mismos; uno o más humectantes que se seleccionan de glicerol, propilenglicol, alcohol cetílico y monostearato de glicerol, o una combinación de los mismos; y uno o más tensioactivos que se seleccionan de ésteres de polioxietilensorbitán de ácidos grasos, ésteres de sorbitán que incluyen sorbitán monooleato, polisorbatos que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, derivados polietilenglicol de aceite de castor que incluyen aceite de castor polioxil 35, aceite de castor hidrogenado polioxil 40 y aceite de castor hidrogenado polioxil 60; propilenglicol monolaurato; PEG 300 glicéridos caprílico/cáprico, PEG 400 glicéridos caprílico/cáprico, PEG 300 glicéridos de oleico, PEG 300 glicéridos linoleico; estearatos de polietilenglicol e

hidroxiestearatos de polietilenglicol que incluyen estearato de polioxil 8, estearato de polioxil 40 y polietilenglicol 15 12-hidroxiestearato, o una combinación de los mismos; y opcionalmente uno o más lubricantes descritos anteriormente, uno o más conservantes descritos anteriormente, uno o más estabilizantes descritos anteriormente, uno o más antioxidantes descritos anteriormente y uno o más modificadores de pH descritos anteriormente.

En aún otra forma de realización, las composiciones masticables suaves de la invención comprenden uno o más solventes que se seleccionan de polietilenglicoles líquidos que incluyen PEG 200, PEG 300 y PEG 400; triglicérido caprílico/cáprico y propilenglicol dicaprilato/dicaprato, o una combinación de los mismos; uno o más rellenos que se seleccionan de almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, refinado de proteína de soja, o una combinación de los mismos; uno o más saborizantes que se seleccionan de saborizante natural y/o artificial de carne, pescado o pollo, o una combinación de los mismos; uno o más aglutinantes que se seleccionan de polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona entrecruzada, polietilenglicoles de diferentes grados que incluyen PEG 3350, PEG 4000 y PEG 6000; y copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o una combinación de los mismos; uno o más humectantes que se seleccionan de glicerol, propilenglicol y alcohol cetílico, o una combinación de los mismos; y uno o más tensioactivos que se seleccionan de ésteres de polioxietilensorbitán de ácido graso, ésteres de sorbitán que incluyen monooleato de sorbitán, polisorbatos que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados polietilenglicol de aceite de castor que incluyen aceite de castor polioxil 35, aceite de castor hidrogenado polioxil 40 y aceite de castor hidrogenado polioxil 60; PEG 300 glicéridos caprílico/cáprico, PEG 400 glicéridos caprílico/cáprico y estearatos de polietilenglicol e hidroxiestearatos de polietilenglicol que incluyen polioxil 8 estearato, polioxil 40 estearato y polietilenglicol 15 12-hidroxiestearato, o una combinación de los mismos; uno o más lubricantes que se seleccionan de polietilenglicoles de diferentes rangos de peso molecular que incluyen PEG 3350 y PEG 4000, aceites vegetales hidrogenados, aceite de castor, un triglicérido de cadena media que incluye triglicéridos caprílico/cáprico y ésteres de propilenglicol

de ácido graso, o una combinación de los mismos; y opcionalmente uno o más conservantes descritos anteriormente, uno o más estabilizantes descritos anteriormente, uno o más antioxidantes descritos anteriormente y uno o más modificadores de pH descritos anteriormente.

En otra forma de realización, las composiciones masticables suaves de la invención comprenden uno o más solventes que se seleccionan de polietilenglicoles líquidos que incluyen PEG 300 y PEG 400; triglicérido caprílico/cáprico y propilenglicol dicaprilato/dicaprato, o una combinación de los mismos; uno o más rellenos que se seleccionan de almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado y refinado de proteína de soja, o una combinación de los mismos; uno o más saborizantes que se seleccionan de saborizante natural y/o artificial de carne, pescado o pollo, o una combinación de los mismos; uno o más aglutinantes que se seleccionan de polivinilpirrolidona y polietilenglicoles de diferentes grados que incluyen PEG 3350, PEG 4000 y PEG 6000, o una combinación de los mismos; uno o más humectantes que se seleccionan de glicerol, propilenglicol y alcohol cetílico, o una combinación de los mismos; y uno o más tensioactivos que se seleccionan de ésteres de sorbitán que incluyen monooleato de sorbitán, polisorbatos que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados polietilenglicol de aceite de castor que incluyen aceite de castor hidrogenado polioxil 40 y aceite de castor hidrogenado polioxil 60; PEG 400 glicéridos caprílico/cáprico y estearatos de polietilenglicol e hidroxiestearatos de polietilenglicol que incluyen polioxil 8 estearato, polioxil 40 estearato y polietilenglicol 15 12-hidroxiestearato, o una combinación de los mismos; uno o más lubricantes que se seleccionan de polietilenglicoles de diferentes rangos de peso molecular que incluyen PEG 3350 y PEG 4000, triglicéridos caprílico/cáprico y ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, o una combinación de los mismos; y opcionalmente uno o más conservantes descritos anteriormente, uno o más estabilizantes descritos anteriormente, uno o más antioxidantes descritos anteriormente y uno o más modificadores de pH descritos anteriormente.

En aún otra forma de realización, las composiciones masticables suaves de la invención comprenden uno o más solventes que se seleccionan de

polietilenglicoles líquidos que incluyen PEG 300 y PEG 400; triglicéridos caprílico/cáprico y propilenglicol dicaprilato/dicaprato, o una combinación de los mismos, en una concentración de entre aproximadamente 1 y 20% (peso en peso) o entre aproximadamente 5 y 20% (peso en peso); uno o más rellenos que se seleccionan de almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado y refinado de proteína de soja, o una combinación de los mismos, en una concentración de entre aproximadamente 30 y 60% (peso en peso) o entre aproximadamente 30 y 50% (peso en peso); uno o más saborizantes que se seleccionan de saborizante natural y/o artificial de carne, pescado o pollo, o una combinación de los mismos, en una concentración de entre aproximadamente 10 y 30% (peso en peso) o entre aproximadamente 15 y 25% (peso en peso); uno o más aglutinantes que se seleccionan de polivinilpirrolidona y polietilenglicoles de diferentes grados que incluyen PEG 3350, PEG 4000 y PEG 6000, o una combinación de los mismos, en una concentración de entre aproximadamente 1 y 10% (peso en peso) o entre aproximadamente 5 y 15% (peso en peso); uno o más humectantes que se seleccionan de glicerol y propilenglicol, o una combinación de los mismos, en una concentración de entre aproximadamente 1 y 15% (peso en peso) o entre aproximadamente 5 y 15% (peso en peso); y uno o más tensioactivos que se seleccionan de ésteres de sorbitán que incluyen monooleato de sorbitán, polisorbatos que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados de polietilenglicol de aceite de castor que incluyen aceite de castor hidrogenado polioxil 40 y aceite de castor hidrogenado polioxil 60; PEG 400 glicéridos caprílico/cáprico y estearatos de polietilenglicol e hidroxiestearatos de polietilenglicol que incluyen polioxil 8 estearato, polioxil 40 estearato y polietilenglicol 15 12-hidroxiestearato, o una combinación de los mismos, en una concentración de entre aproximadamente 1 y 5% (peso en peso) o entre aproximadamente 5 y 10% (peso en peso); uno o más lubricantes que se seleccionan de polietilenglicoles de diferentes rangos de peso molecular que incluyen PEG 3350 y PEG 4000, triglicéridos caprílico/cáprico y ésteres de propilenglicol de ácido graso, o una combinación de los mismos, en una concentración de entre aproximadamente 1 y 10% (peso en peso) o entre

aproximadamente 1 y 5% (peso en peso); y opcionalmente uno o más conservantes descritos anteriormente, uno o más estabilizantes descritos anteriormente, uno o más antioxidantes descritos anteriormente y uno o más modificadores de pH descritos anteriormente.

En otra forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención comprenden uno o más solventes que se eligen de polietilenglicoles líquidos que incluyen a PEG 300 y PEG 400; y triglicérido caprílico/cáprico, o una combinación de los mismos, a una concentración de entre aproximadamente 5 y 20% peso en peso; uno o más rellenos que se eligen de almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado y refinado de proteína de soja, o una combinación de los mismos, a una concentración de entre aproximadamente 30 y 50% peso en peso; uno o más saborizantes que se eligen de saborizante natural y/o artificial de carne bovina, de pescado o de ave, o una combinación de los mismos, a una concentración de entre aproximadamente 15 y 25% peso en peso; uno o más aglutinantes que se eligen de polivinilpirrolidona y polietilenglicoles de diferentes grados incluyendo a PEG 3350, PEG 4000 y PEG 6000, o una combinación de los mismos, a una concentración de entre aproximadamente 5 y 15% peso en peso; uno o más humectantes que se eligen de glicerol y propilenglicol, o una combinación de los mismos, a una concentración de entre aproximadamente 5 y 15% peso en peso; y uno o más tensioactivos que se eligen de polisorbatos incluyendo a polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados de aceite de castor de polietilenglicol incluyendo a aceite de castor hidrogenado de polioxil 40 y aceite de castor hidrogenado de polioxil 60; glicéridos caprílicos/cápricos de PEG400 y estearatos de polietilenglicol y hidroxi estearatos de polietilenglicol incluyendo a estearato de polioxil 8, estearato de polioxil 40 y 15 12-hidroxieestearato de polietilenglicol, o una combinación de los mismos, a una concentración de entre aproximadamente 1 y 5% peso en peso o entre aproximadamente 5 y 10% peso en peso; uno o más lubricantes que se eligen de polietilenglicoles de diferentes rangos de peso molecular incluyendo a PEG 3350 y PEG 4000 y triglicérido caprílico/cápricos, o una combinación de los mismos a una concentración de entre aproximadamente 1 y 5% peso en peso; y opcionalmente uno o más conservantes

previamente descritos, uno o más estabilizantes previamente descritos, uno o más antioxidantes previamente descritos y uno o más modificadores de pH previamente descritos.

En otra forma de realización, las composiciones veterinarias orales de la invención están en la forma de una tableta masticable. Las composiciones en tableta comprenderán una cantidad eficaz de al menos un agente activo que actúa en forma sistémica descrito en la presente, y típicamente un saborizante, un relleno, un lubricante, y un fluidificante. Opcionalmente, las tabletas de la invención además pueden contener al menos uno de los siguientes ingredientes: colorantes, aglutinantes, antioxidantes, desintegrantes, o conservantes. Más aún, en una forma de realización alternativa la invención provee tabletas que están recubiertas. Las tabletas de la invención se preparan de acuerdo a métodos convencionales en el arte, tales como procesos de granulación húmedo y seco.

Muchos de los ingredientes para la tableta incluyen a los provistos por las formulaciones masticables blandas que se describieron previamente. Con respecto a los rellenos (o diluyentes), las tabletas de la invención contemplan todos los rellenos que son conocidos en el arte de las tabletas. Los ejemplos no limitantes de rellenos incluyen a lactosa anhidra, lactosa hidratada, lactosa secada por atomizado, maltosa cristalina y maltodextrinas.

También son bien conocidos en el arte fluidificantes o fluidizantes e incluyen a, por ejemplo, dióxido de silicio (CARBOSIL) o gel de sílice (SYLOID), talco, almidón, calcio, estearato, estearato de magnesio, y silicato de magnesio y aluminio (NEUSILIN). Las cantidades de los fluidificantes son determinadas fácilmente por un practicante de este arte e incluyen usar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25%, en base al peso de la composición total. Los ejemplos no limitantes de lubricantes para las tabletas incluyen a estearato de magnesio y calcio estearato y ácido esteárico. Otra vez, los diferentes lubricantes son bien conocidos por un practicante de este arte así como también las cantidades de estos compuestos. Los rangos incluyen entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20% peso en peso.

En diferentes formas de realización, las composiciones orales de la

invención pueden estar recubiertas. Se puede usar cualquier recubrimiento adecuado. En una forma de realización, se elige un recubrimiento que no interferirá con un aditivo. En otra forma de realización, se elige un aditivo que puede modificar el tiempo para la digestión del aditivo(s), mediante lo cual se controla al menos parcialmente la liberación del aditivo(s). Los recubrimientos adecuados incluyen a, a título enunciativo no taxativo, y pueden ser cualquier recubrimiento farmacéuticamente aceptable, y/o neutracéuticamente aceptable, como es común en el arte (polímeros, monómeros). Se puede hacer referencia a la Patente de los EE.UU. No. 6.498,153, que se incorpora a la presente como referencia, de Cady y col. para una lista de polímeros que pueden funcionar como recubrimientos.

En otras formas de realización, los recubrimientos para las formulaciones veterinarias orales incluyen a gelatina, behenato de gpiojosrilo, manteca de cacao, y cera de abejas. Otros recubrimientos serán conocidos por un practicante en este arte. Los recubrimientos para tabletas incluyen recubrimientos para azúcar, tales como recubrimientos selladores, subrecubrimientos, y recubrimientos de jarabe, así como también recubrimientos en película, tales como recubrimientos en forma de lluvia y recubrimientos en forma de atomizado. Como es bien sabido por un practicante de este arte, los recubrimientos contienen componentes adicionales tales como solventes, plastificantes, colorantes, opacantes-extendedores y formadores de películas.

Método de Fabricación

Los masticables blandos de la invención se preparan mediante mezclado de los ingrediente(s) activo(s) con los excipientes no activos en una mezcladora y mezclando los componentes para conseguir a mezcla tipo pasta en donde los ingrediente(s) activo(s) se distribuyen en forma homogénea. Luego, a la mezcla tipo pasta se le da forma de unidades de dosificación masticables blandas de diferentes tamaños para animales de diferentes tamaños.

En una forma de realización, el proceso para fabricar los masticables blandos no incluirá el agregado de agua, aunque podría haber alguna cantidad de agua incluida con ciertos componentes usados. La presencia de cantidades

significativas de agua en las composiciones veterinarias se sabe que afecta la estabilidad de ciertos agentes activos. Por consiguiente, en ciertas formas de realización de la invención no se agregará agua a la composición en donde se usan agentes activos y/o excipientes que son susceptibles a la degradación en presencia de agua.

La temperatura a la cual se preparan las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención depende de los requerimientos de estabilidad de los componentes activos y no activos de las composiciones. En ciertos casos, en donde se usan ingredientes que no son sensibles a la temperatura, se pueden tolerar mayores temperaturas de procesamiento. Sin embargo, cuando se usan ingredientes activos y no activos que son sensibles a la temperatura, se puede adaptar el proceso para operar en un rango de temperatura que no tenga un impacto adverso sobre la estabilidad de la composición. En algunas formas de realización, el proceso preferentemente no impartirá cantidades significativas de calor durante cualquiera de los pasos de procesamiento para evitar la posible degradación de cualquiera de los componentes de la composición. Por consiguiente, en algunas formas de realización, se puede operar cualquier paso del proceso de forma que la temperatura promedio de la mezcla no se eleve a más de aproximadamente 20° C por arriba de la temperatura ambiente (la temperatura ambiente se considerará como entre 20 y 25° C). En otras formas de realización, el proceso se llevará a cabo de forma que la temperatura promedio de la mezcla no se eleve más de aproximadamente 15° C, más de aproximadamente 10° C o más de aproximadamente 5° C por arriba de la temperatura ambiente. En aún otra forma de realización, se puede llevar a cabo el proceso de forma que la temperatura promedio de la mezcla no se eleve más de aproximadamente 3° C por arriba de la temperatura ambiente. En algunas formas de realización, se puede mantener la temperatura que se requiere mediante el uso de dispositivos de enfriamiento de proceso. En otras formas de realización, se puede mantener la temperatura que se requiere mediante el uso de un equipamiento que no produzca calor suficiente para mantener la temperatura que se requiere en la mezcla durante el procesamiento.

En una forma de realización, se agregan ingredientes activos e inactivos para los masticables blandos de la invención a un recipiente de mezcla tal como una mezcladora planetaria o doble planetaria o una mezcladora horizontal capaz de mezclar el material y de darle forma contra la pared de los recipientes de mezclado. La acción permite que los ingredientes se mezclen bien y consistentemente sin la aplicación de calor o el agregado de agua de grado farmacéutico a la mezcla.

Las mezcladoras horizontales en general comprenden una cámara de mezclado, un eje de mezclado alargado, horizontal que rota, y una pluralidad de herramientas de mezclado que se conectan en general perpendicularmente con el eje horizontal para rotar alrededor del interior de la cámara (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 5.735.603, la divulgación de la cual se incorpora a la presente como referencia). Las herramientas de mezclado se configuran y se dimensionan según el requerimiento del proceso de mezclado para seguir la forma de las paredes de la cámara a medida que rotan para un mezclado adecuado de todo el material presente. Algunas de dichas cámaras de mezclado son de forma cilíndrica, mientras que otras son en forma de bandeja, tales como las mezcladoras que comúnmente se denominan en el arte como mezcladoras de brazo doble o mezcladoras de banda.

En una forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención se pueden formar a partir de la mezcla tipo pasta mediante cualquier técnica de formación conocida en el arte incluyendo al formado a mano. Una persona con experiencia en el arte comprenderá que una vez que se prepara la mezcla homogénea que tiene las propiedades que se requieren, se pueden formar las unidades de dosificación individual de diferentes tamaños pesando la cantidad requerida de la mezcla tipo pasta y formando las composiciones masticables blandas a mano o usando cualquier otra técnica de moldeo conocida en el arte. En una forma de realización, la mezcla tipo pasta se extruye para formar las formas de dosificación masticables blandas. En otra forma de realización, las formas de dosificación masticables blandas se forman usando una máquina de formado. Se puede utilizar una variedad de equipamientos de formado en la invención

incluyendo a las máquinas de formado que se desarrollaron para usar en la producción de productos alimenticios formados, tales como las hamburguesas y croquetas de pollo preformadas. Por ejemplo, las máquinas de moldeo que se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 3.486.186; 3.887.964; 3.952.478; 4.054.967; 4.097.961; 4;182.003; 4.334.339; 4.338.702; 4.343.068; 4.356.595; 4.372.008; 4.523.520; 4.535.505; 4.597;135; 4.608.731; 4.622.717; 4.697.308; 4.768.941; 4.780.931; 4.818.446; 4.821.376; 4.872.241; 4.975.039; 4.996.743; 5.021.025; 5.022.888; 5.165.218; 5.655.436; 5.980.228 y 7.780.931 (las divulgaciones de las cuales se incorporan a la presente como referencia) son representativas de los equipamientos de formado que se pueden utilizar en la invención.

En una forma de realización se puede utilizar un equipamiento de formado que no aplique calor de compresión a la mezcla masticable. Los ejemplos no limitantes de máquinas de formado incluyen a las fabricadas por NuTec Manufacturing incluyendo a los modelos nos. 710, 720, 745, 750 y 760; y a las fabricadas por la Formax Corporation, incluyendo a las VerTex 1000, NovaMax 500, Maxum 700, Ultra 26, F-19, F-400 y F-6. El orden del mezclado de los componentes no es crítico y se pueden usar diferentes esquemas de procesamiento para formar la mezcla tipo pasta antes de formar las unidades de dosificación masticables blandas. En algunas formas de realización, los ingrediente(s) activo(s) y posiblemente algunos componentes no activos tales como conservantes o antioxidantes se pueden disolver primero en un solvente(s) antes de mezclarlos con los otros componentes no activos de la composición en una mezcladora para formar una mezcla tipo pasta. Los componentes líquidos se pueden agregar a una velocidad controlada para asegurar la homogeneidad de la mezcla. Como alternativa, los ingrediente(s) activo(s) se pueden mezclar en forma seca (estado sólido) con otros componentes no activos en una mezcladora y se pueden agregar los componentes líquidos a la mezcla seca con un mezclado adicional para formar una mezcla tipo pasta uniforme. En aún otra forma de realización, los componentes líquidos de la invención se pueden colocar primero en la mezcladora y se pueden agregar los componentes secos, incluyendo a los

agente(s) activo(s), a los líquidos con mezclado adicional para formar una mezcla tipo pasta uniforme.

Métodos de Tratamiento

En otro aspecto de la invención, se provee un método para prevenir y/o tratar una infestación y/o infección por parásitos en un animal, que comprende administrar al animal una composición veterinaria oral que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo que actúa en forma sistémica junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable al animal. En una forma de realización, las composiciones comprenden al menos un agente activo de isoxazolina. En otra forma de realización, las composiciones pueden incluir uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más compuestos de espinosina o espinosoide, uno o más agentes de bencimidazol incluyendo a tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; o agentes activos de otras clases incluyendo a levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más reguladores de crecimiento de insectos, uno o más agentes activos neonicotinoides, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, o uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos. En aún otra forma de realización las composiciones pueden incluir al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina y/o espinosoide, uno o más agentes activos de bencimidazol incluyendo a tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; o agentes activos de otras clases incluyendo a levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores de crecimiento de insectos, uno o más agentes activos neonicotinoides o uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos.

En una forma de realización, la composición veterinaria oral es una composición masticable blanda. En otra forma de realización, la composición veterinaria oral es una composición en tableta masticable.

Los métodos y usos de la invención comprenden la administración de

cualquiera de las composiciones de la invención que se describieron previamente a un animal que lo necesite. Se ha hallado que las composiciones de la invención proveen eficacia de larga duración contra ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas) y/o endoparásitos con un inicio de acción muy rápido, como se describió previamente. Más aún, se ha hallado que la administración de los agentes activos en las composiciones orales de la invención provee un nivel muy alto de biodisponibilidad del agente activo después de la administración oral al animal. Por consiguiente, dependiendo del agente activo incluido en las composiciones, la invención provee métodos y usos para el tratamiento y prevención de infecciones por endoparásitos y/o infecciones por ectoparásitos en un animal, la cual comprende administrar una cantidad eficaz de una composición oral de la invención al animal.

En una forma de realización para tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos incluyendo a los gel género *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Ambilomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Gasterophilus, Lucilia, Dermatobia, Cochliomyia, Chrysomyia, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenopotes, Trichodectes,* y *Felicola*.

En otra forma de realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen a, a título enunciativo no taxativo, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, mosca azul y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, pulgas de gato y perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y similares), garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp., *Haemaphysalis* sp., y similares), y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp., *Cheiletiella* sp., y similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Felicola* sp., *Linognathus* sp., y similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., y similares) y moscas (*Hematobia* sp. *incluyendo a Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp. *incluyendo a Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., y similares).

Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, el género de garrapatas *Boophilus*, en especial las de las especies *microplus* (ganado bovino tick), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Berna en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (mosca verde); miasis de ovejas tales como por *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como puestas de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica) y *Gasterophilus* en caballos, moscas propiamente dichas, o sea aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos) y *Stomoxys calcitrans* (mosca del establo); piojos tales como *Linognathus vituli*, etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista previa no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en el arte por ser dañinos para animales y humanos. Estos incluyen a, por ejemplo, larvas migrantes de dípteros.

En algunas formas de realización de la invención, la composición también se puede usar para tratar animales contra infestaciones de endoparásitos tales como las compuestas por helmintos que se eligen del grupo que consiste en *Anaplocephala*, *Ancilostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Dipilidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostumum*, *Ostertagia*, *Parascaris*, *Toxocara*, *Strongilus*, *Strongiloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* y *Trichostrongilus*, entre otros.

En una forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento y prevención de infecciones e infestaciones por parásitos de animales (ya sean salvajes o domesticados), incluyendo a animales de ganado y de compañía tales como gatos, perros, caballos, aves incluyendo a pollos, oveja, cabras, cerdos, pavos y ganado bovino, con el objetivo de librar a estos huéspedes de parásitos comúnmente hallados en estos animales.

En otra forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento y/o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en animales de compañía incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, gatos y perros. Algunos métodos y composiciones de la invención que comprenden agentes activos de isoxazolina son particularmente eficaces para prevenir o tratar

infestaciones por parásitos de gatos y perros con pulgas y garrapatas u otros ectoparásitos.

En otra forma de realización, los métodos y composiciones de la invención se usan para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en ganado bovino u ovejas. Cuando se tratan animales de ganado tales como ganado bovino u ovejas, los métodos y composiciones de la invención que comprenden un agente activo de isoxazolina son particularmente eficaces contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus, Haematobia irritans* (horn fly), *Stomoxys calcitrans* (mosca del establo), y miasis de oveja tales como de *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como puestas de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica).

En una forma de realización, la invención provee un método para prevenir y/o tratar una infestación y/o infección por parásitos en un animal que comprende administrar al animal una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con una cantidad eficaz de al menos un segundo agente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Cualquiera de los agentes activos adicionales que se describieron previamente se puede combinar con el agente activo de isoxazolina en las composiciones veterinarias masticables blandas.

En otra forma de realización, la invención provee un método para prevenir y/o tratar una infección por endoparásitos en un animal que comprende administrar al animal una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz de un agente activo que actúa en forma sistémica que es activo contra parásitos internos incluyendo a una o más lactonas macrocíclicas, uno o más agentes activos de bencimidazol incluyendo a tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel; o antihelmínticos de otras clases incluyendo a levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, o uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos. Los métodos de la invención para el tratamiento y/o prevención de endoparásitos son eficaces contra nematodes parasíticos,

(incluyendo a ascáride, anquilostoma, tricocéfalo y otros), y/o *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón).

En otra forma de realización, la invención provee un método para prevenir y/o tratar una infección por endoparásitos en un animal que comprende administrar al animal una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz de una o más lactonas macrocíclicas incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554 y milbemicinas incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina y nemadectina. En otra forma de realización, el método comprende administrar una cantidad eficaz de una composición masticable blanda que comprende uno o más de abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, doramectina o selamectina. En aún otra forma de realización, el método comprende administrar una cantidad eficaz de una composición masticable blanda que comprende ivermectina, milbemectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

En aún otra forma de realización de la invención, los métodos y usos de la invención que comprenden una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más bencimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo o uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos, en las composiciones proveerán una eficacia de al menos aproximadamente 90% contra ascáride (*Toxocara canis*), tricocéfalo (*Trichuris vulpis*) o anquilostoma (*Ancilostoma caninum*). En otra forma de realización, los métodos y usos de la invención que comprenden un agente activo que es activo contra parásitos internos incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, una o más lactonas macrocíclicas, proveerán una eficacia de al menos 95% contra ascáride (*Toxocara canis*), tricocéfalo (*Trichuris vulpis*) o anquilostoma (*Ancilostoma caninum*). En aún otra forma de realización, los métodos y usos de la invención proveerán una eficacia de hasta 100% contra *Dirofilaria immitis* (gusano

del corazón).

En algunas formas de realización, la combinación de ciertos agentes activos con un agente activo de isoxazolina expandirá el alcance de cobertura del método, dependiendo de la actividad biológica del agente activo adicional. Por ejemplo, se contempla que la combinación del agente activo de isoxazolina con uno o más agentes activos adicionales que son activos contra parásitos internos tales como nematodes parasíticos, (incluyendo a ascáride, anquilostoma, tricocéfalo y otros), y/o *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón) proveerán tratamiento y/o protección contra parásitos internos así como también parásitos externos (por ejemplo pulgas y garrapatas, etc.). Por consiguiente, la invención provee un método para el tratamiento y/o prevención de una infestación por ectoparásitos y una infección por endoparásitos, que comprende administrar al animal que lo necesite una composición veterinaria masticable blanda que comprende al menos un compuesto de isoxazolina en combinación con al menos un compuesto que es activo contra parásitos internos.

En una forma de realización, la invención provee un método para tratar y/o prevenir una infestación por endoparásitos e infección por ectoparásitos en un animal que comprende administrar una composición veterinaria masticable blanda que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo de isoxazolina junto con una cantidad eficaz de al menos un agente activo de lactona macrocíclica. En algunas formas de realización, la composición puede comprender al menos un compuesto de isoxazolina en combinación con abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554 y milbemicinas incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A_3, milbemicina A_4, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, se proveen métodos y usos para el tratamiento y/o prevención de una infestación por ectoparásitos e infección por endoparásitos en donde la composición que se administra comprende al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con una o más lactonas

macrocíclicas y uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más bencimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores de crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides o uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos.

En una forma de realización, la invención provee métodos y usos para el tratamiento y prevención de infecciones e infestaciones por parásitos de animales (ya sean salvajes o domesticados), incluyendo a ganado y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, aves incluyendo a pollos, oveja, cabras, cerdos, pavos y ganado bovino, con el objetivo de liberar a estos huéspedes de parásitos que comúnmente se encuentran en dichos animales.

En otra forma de realización, la invención provee métodos y usos para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en animales de compañía incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, gatos y perros.

Las composiciones de la invención se administran en cantidades parasíticamente eficaces que son adecuadas para controlar el parásito en cuestión en la extensión requerida, como se describe en la presente.

En algunas formas de realización para métodos que comprenden un agente activo de isoxazolina, una dosis de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del agente activo de isoxazolina dado como dosis individual o en dosis divididas durante un periodo de entre 1 y 5 días será satisfactorio pero, por supuesto, puede haber casos en donde se indican rangos de dosificación mayores o menores, y los mismos están dentro del alcance de esta invención. Más típicamente, la dosis del agente activo de isoxazolina puede ser de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg per kg, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 25 mg/kg o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En una forma de realización, la dosis del agente activo de isoxazolina que se administra será entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mg/kg o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. En otra forma

de realización para composiciones de larga duración, las composiciones contendrán una dosis de aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de un agente activo de isoxazolina. Más típicamente, las composiciones de dosis mayores contendrán una dosis de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg o entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg de un agente activo de isoxazolina. En una forma de realización, las composiciones de dosis mayores contendrán una dosis de entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal de un agente activo de isoxazolina. Está bien dentro de las habilidades de rutina del practicante determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parasito específico.

En diversas otras formas de realización de la invención, los métodos y usos de la invención incluirán administrar una composición veterinaria masticable blanda que comprende agentes activos que actúan en forma sistémica que son activos contra parásitos internos (endoparasiticidas) incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, a bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, o uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos.

En general, el agente activo que es activo contra parásitos internos se puede incluir en la composición para administrar una dosis de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal. En otras formas de realización, el agente activo endoparasiticida típicamente estará presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y de aproximadamente 1 mg/kg o entre de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del

animal.

En ciertas formas de realización de la invención en donde el agente activo endoparasiticida es un compuesto muy potente tal como una lactona macrocíclica, el agente activo estará presente en una concentración para proveer una dosis de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 000,1 mg/kg y aproximadamente 0,1 mg/kg o entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 0,01 mg/kg. Aún en otras formas de realización, el agente activo está presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del animal. Aún en otras formas de realización, el agente activo puede estar presente en una cantidad para administrar una dosis de entre aproximadamente 1 µg/kg y aproximadamente 200 µg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal.

En una forma de realización de la invención, los métodos y usos de la invención que comprenden un agente activo de isoxazolina proveen protección de al menos 90% de eficacia contra pulgas (*C. felis*) durante al menos 30 días o al menos 36 días según la medida contra controles sin tratar de acuerdo a los métodos que se describen en los ejemplos. En otra forma de realización, las composiciones masticables blandas de la invención proveen al menos 90% de eficacia contra pulgas durante al menos 44 días o durante al menos 58 días.

En ciertas formas de realización de la invención, se proveen métodos y usos que comprenden un agente activo de isoxazolina que proveen un alto nivel de eficacia contra pulgas durante periodos de tiempo de más de 60 días. Por ejemplo, en una forma de realización, las composiciones de la invención proveen una eficacia de al menos 90% contra pulgas durante al menos 72 días. En otras formas de realización, las composiciones de la invención proveen una eficacia de al menos 90% contra pulgas durante al menos 79 días, al menos 86 días o incluso al menos 93 días. Aún en otras formas de realización, las composiciones orales de muy larga duración de la invención proveen una eficacia de al menos 90% contra

pulgas durante al menos aproximadamente 100 días, al menos aproximadamente 107 días o incluso al menos aproximadamente 114 días.

En aún otra forma de realización, los métodos y usos de la invención que comprenden un agente activo de isoxazolina proveen una eficacia de al menos aproximadamente 95% contra pulgas (*C. felis*) durante al menos aproximadamente 30 días o al menos aproximadamente 36 días. En aún otra forma de realización, los métodos y usos de la invención proveen una eficacia de al menos aproximadamente 95% contra pulgas durante al menos aproximadamente 44 días, al menos aproximadamente 58 días o al menos aproximadamente 72 días. Aún en otras formas de realización, los métodos y usos de la invención proveen una eficacia de al menos aproximadamente 95% contra pulgas durante al menos aproximadamente 79 días, al menos aproximadamente 86 días o incluso aproximadamente 93 días o más. Por ejemplo, los métodos y usos de la invención en donde se administran composiciones que contienen dosis más altas de un agente activo de isoxazolina pueden proveer una eficacia de al menos aproximadamente 95% contra pulgas durante al menos aproximadamente 100 días, o incluso al menos aproximadamente 107 días o más.

En aún otra forma de realización de la invención, los métodos y usos de la invención que comprenden administrar una composición que comprende un agente activo de isoxazolina proveen aproximadamente 100% de eficacia contra pulgas durante al menos aproximadamente 23 días, al menos aproximadamente 30 días o al menos aproximadamente 36 días. Aún en otras formas de realización, los métodos y usos de la invención proveen una eficacia de aproximadamente 100% contra pulgas durante al menos aproximadamente 44 días, al menos aproximadamente 58 días o al menos aproximadamente 72 días.

En otra forma de realización de la invención, los métodos y usos de la invención que comprenden administrar una composición oral que comprende un agente activo de isoxazolina proveen una eficacia de al menos aproximadamente 90% contra garrapatas (incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, *Dermacentor variabilis, Ixodes scapularis, Amblyomma americanum, Rhipicephalus sanguineus, Ixodes ricinus, Dermacentor reticulatus* e *Ixodes holocyclus*) durante al menos

aproximadamente 23 días. Más típicamente, las composiciones proveerán una eficacia de al menos aproximadamente 90% contra garrapatas durante al menos aproximadamente 30 días o al menos aproximadamente 36 días. En aún otra forma de realización, los métodos y usos de la invención proveerán una eficacia de al menos aproximadamente 95% durante al menos aproximadamente 23 días, al menos aproximadamente 30 días o al menos aproximadamente 36 días.

En algunas formas de realización, los métodos y usos de la invención que comprenden administrar una composición que incluye un agente activo de isoxazolina proveen una eficacia contra garrapatas de al menos aproximadamente 90% durante al menos aproximadamente 44 días, al menos aproximadamente 58 días, o al menos aproximadamente 72 días. En otras formas de realización, los métodos y usos de la invención proveen una eficacia contra garrapatas de al menos aproximadamente 90% durante al menos aproximadamente 79 días, al menos aproximadamente 86 días o al menos aproximadamente 93 días. En otras formas de realización, los métodos y usos de la invención proveen una eficacia contra garrapatas de al menos aproximadamente 95% durante al menos aproximadamente 44 días, al menos aproximadamente 58 días, al menos aproximadamente 72 días o incluso al menos aproximadamente 79 días. En ciertas otras formas de realización, los métodos y usos de la invención con dosis mayores del agente activo de isoxazolina pueden proveer una eficacia contra garrapatas de al menos 90%, al menos 95% o incluso 100% durante al menos aproximadamente 100 días o incluso durante al menos aproximadamente 107 días, dependiendo de la especie de garrapatas. Esta eficacia de muy alto nivel contra garrapatas durante dichos largos periodos de tiempo a partir de una forma de dosificación oral es sorprendente y precedentes en forma de dosificación orales de liberación inmediata. Más aún, los métodos y usos de la invención son sorprendentemente eficaces contra garrapatas de difícil control, incluyendo a *Amblyomma americanum* y otras.

En aún otra forma de realización de la invención, los métodos y usos de la invención de la invención que comprenden una combinación de un agente activo de isoxazolina en combinación con una agente activo de lactona macrocíclica

proveerán una eficacia de al menos aproximadamente 90% contra ascáride (*Toxocara canis*), tricocéfalo (*Trichuris vulpis*) o anquilostoma (*Ancilostoma caninum*) mientras que también controlarán ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas) con un alto nivel de eficacia, como se describió previamente. En otra forma de realización, los métodos y usos de la invención que comprenden un agente activo de isoxazolina en combinación con una lactona macrocíclica proveerán una eficacia de al menos 95% contra ascáride (*Toxocara canis*), tricocéfalo (*Trichuris vulpis*) o anquilostoma (*Ancilostoma caninum*). En aún otra forma de realización, los métodos y usos de la invención proveerán una eficacia de hasta 100% contra *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón) a la vez controlando también pulgas y garrapatas con un alto nivel de eficacia (ver previamente). Por consiguiente, la administración de las composiciones masticables blandas de la invención prevendrá la infección por gusano del corazón y controlará la infección de endoparásitos a la vez controlando también ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas).

En otra forma de realización, los métodos y usos de la invención de la invención que comprenden al menos un agente activo endoparasiticida que actúa sistémicamente, con o sin un agente activo de isoxazolina, incluyendo a una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más bencimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo o uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos, proveerán una eficacia de al menos aproximadamente 90% contra ascáride (*Toxocara canis*), tricocéfalo (*Trichuris vulpis*) o anquilostoma (*Ancilostoma caninum*). En otra forma de realización, los métodos y usos de la invención que comprenden al menos un agente activo endoparasiticida que actúa sistémicamente incluyendo a una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más bencimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo o uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de

los mismos, con o sin un agente activo de isoxazolina, proveerán una eficacia de al menos 95% contra ascáride (*Toxocara canis*), tricocéfalo (*Trichuris vulpis*) o anquilostoma (*Ancilostoma caninum*). En aún otra forma de realización, los métodos y usos de la invención que comprenden administrar una composición masticable blanda que incluye uno o más agentes activos de lactona macrocíclica en combinación con un agente activo de isoxazolina proveerán una eficacia de hasta 100% contra *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón) a la vez controlando también pulgas y garrapatas con un alto nivel de eficacia (ver previamente).

Por "tratar" o "tratando" o "tratamiento" se designa a la aplicación o administración de una composición de la invención a un animal que tiene una infestación parasítica, para la erradicación del parásito o la reducción del número de parásitos que infestan al animal que se somete a tratamiento. Se debe destacar que las composiciones de la invención se pueden usar para prevenir y controlas dicha infestación parasítica.

Las composiciones de la invención se administran en cantidades parasíticamente eficaces que son adecuadas para controlar el parásito en cuestión en la extensión deseada, como se describe más adelante. En casa aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden aplicar contra una peste individual o combinaciones de los mismos.

Las composiciones de la invención se pueden administrar en forma continua, para tratamiento o prevención de infecciones o infestaciones parasíticas. De esta forma, las composiciones de la invención administran una cantidad eficaz de los compuestos activos al animal que lo necesite para controlar los parásitos objetivos

EJEMPLOS

La invención se describirá además por medio de los siguientes ejemplos no taxativos, donde se la ilustra con mayor detalle esta invención y no se proveen con el objeto de limitar el alcance de la invención, ni han de ser interpretados en este sentido.

Los caramelos blandos que contienen al agente activo 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-naftalencarboxamida (Compuesto A) como compuesto de isoxazolina representativo solo y en combinación con una lactona macrocíclica se prepararon con una variedad de excipientes no activos y luego fueron evaluados por su eficacia para controlar endoparásitos y ectoparásitos en gatos y perros. Además, se prepararon composiciones masticables blandas que comprenden uno o más parasiticidas activos contra endoparásitos y luego fueron evaluados por su eficacia contra diversos parásitos internos.

Ejemplo 1: Preparación de formulaciones veterinarias masticables blandas

La formulación masticable blanda de la Tabla 1 se preparó mediante el siguiente procedimiento:

Se disolvieron el o los agentes activos y sorbato de potasio (si está presente) en la cantidad correspondiente de solvente mediante mezclado a temperatura ambiente. En un mezclador, se mezcla el relleno (por ejemplo, finos de proteínas de soja y/o almidón) a temperatura ambiente hasta lograr un buen mezclado, luego se agregan los demás componentes no activos y la solución elaborada previamente del o de los agentes activos y sorbato de potasio (si está presente) a la mezcla. La mezcla se agita luego hasta que se forma una mezcla tipo masa bien incorporada.

Dicha mezcla tipo masa se conforma luego en unidades de dosificación masticables blandas individuales con tamaños nominales de 0,5 g, 1 g y 4 g. Las formulaciones en las Tablas 2-24 se pueden preparar utilizando procedimientos similares. En las siguientes tablas, la abreviatura "C.S." significa "cantidad suficiente" y significa que la cantidad del componente correspondiente puede ajustarse para completar la composición al 100% (p/p).

Tabla 1

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	2,2
Finos de proteínas de soja	Relleno	26,5 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	31,0
saborizante artificial de carne	Saborizante	5,1

saborizante artificial de carne de res	Saborizante	7,1
Povidona K-30	Aglutinante	2,8
PEG400	Solvente	7,1
PEG4000	Aglutinante	6,4
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Glicerina	Humectante	5,1
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,2

Tabla 2

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	2,2
Finos de proteínas de soja	Relleno	56,0 (C.S.)
saborizante artificial de carne	Saborizante	5,5
saborizante artificial de carne de res	Saborizante	7,5
Povidona K-30	Aglutinante	2,8
PEG4000	Aglutinante	6,4
Monooleato de sorbitán	Agente tensioactivo	4,0
Glicerina	Humectante	5,1
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Solvente/lubricante	3,2
Propilenglicol	Solvente	7,0

Tabla 3

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	2,2
Finos de proteínas de soja	Relleno	31 (C.S.)
Harina de glúten de maíz	Relleno	30,0
saborizante artificial de carne de res	Saborizante	12,0
Povidona K-30	Aglutinante	2,8
PEG4000	Aglutinante	6,4
Aceite de ricino de polioxilo (60)	Agente tensioactivo	4,0

hidrogenado.		
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Solvente/lubricante	3,2
PEG400	Solvente	8,0

Tabla 4

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	2,2
Finos de proteínas de soja	Relleno	32,0 (C.S.)
Almidón de maíz pregelatinizado	Relleno	31,0
saborizante artificial de carne de res	Saborizante	12,0
Povidona K-30	Aglutinante	2,8
PEG4000	Aglutinante	6,4
aceite de ricino de polioxilo 35;	Agente tensioactivo	4,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Solvente/lubricante	3,2
PEG400	Solvente	6,0

Tabla 5

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	2,2
Finos de proteínas de soja	Relleno	26,0 (C.S.)
Almidón de maíz pregelatinizado	Relleno	30,0
saborizante de carne de res	Saborizante	15,0
Copovidona	Aglutinante	3,3
PEG4000	Aglutinante	5,5
Aceite de ricino de polioxilo 60 hidrogenado	Agente tensioactivo	4,0
Glicerina	Humectante	5,1
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Solvente/lubricante	3,2
PEG400	Solvente	5,4

Tabla 6

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	1,5
Finos de proteínas de soja	Relleno	46,5 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Povidona K-30	Aglutinante	7,0
PEG400	Solvente	15
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	7,0

Tabla 7

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	1,875
Finos de proteínas de soja	Relleno	46,1 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Povidona K-30	Aglutinante	8,5
PEG400	Solvente	15,5
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5,0

Tabla 8

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	1,875
Finos de proteínas de soja	Relleno	36,1 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Povidona K-30	Aglutinante	8,5
PEG400	Solvente	15,5
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5,0
Croscarmelosa sódica	desintegrante	10,0

Tabla 9

Ingredientes	Función	% (p/p)
Compuesto A	Agente activo	2,3
Finos de proteínas de soja	Relleno	20,6 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25,0
saborizante de carne de res	Saborizante	20,5
Povidona K-30	Aglutinante	2,8
PEG400	Solvente	7,2
PEG4000	Aglutinante	6,4
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
Glicerina	Humectante	8,6
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,1

Tabla 10

Ingredientes	Función	% (p/p)
Compuesto A	Agente activo	2,3
Finos de proteínas de soja	Relleno	20,0 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25,0
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Povidona K-30	Aglutinante	2,8
PEG400	Solvente	7,1
PEG4000	Aglutinante	6,4
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,2

Tabla 11

Ingredientes	Función	% (p/p)
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	21,0 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25,7

saborizante de carne de res	Saborizante	20,2
Povidona K-30	Aglutinante	2,7
PEG400	Solvente	7,1
PEG4000	Aglutinante	6,3
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Glicerina	Humectante	10,1
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,1
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 12

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	1,89
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	20,0 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	24,7
saborizante de carne de res	Saborizante	20,2
Povidona K-30	Aglutinante	2,7
PEG400	Solvente	7,1
PEG4000	Aglutinante	6,3
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Glicerina	Humectante	10,1
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,1
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 13

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	1,875
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	19,4 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25,0

saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
Glicerina	Humectante	10,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
ácido cítrico, monohidrato	modificador del pH	0,50

Tabla 14

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	1,875
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	20,5 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	24,0
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Copovidona	Aglutinante	2,75
PEG300	Solvente	8,0
PEG4000	Aglutinante	6,35
Aceite de ricino de polioxilo 60 hidrogenado	Agente tensioactivo	3,1
Glicerina	Humectante	10,0
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Solvente/lubricante	2,15
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
ácido cítrico, monohidrato	modificador del pH	0,50

Tabla 15

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	1,875

Ivermectina	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	29,4 (C.S.)
Almidón de maíz pregelatinizado	Relleno	15,0
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Copovidona	Aglutinante	2,75
Caprilato/caprato de glicérido	Solvente	8,0
PEG4000	Aglutinante	6,35
aceite de ricino de polioxilo 35 (Cremophor® EL)	Agente tensioactivo	3,1
Propilenglicol	Humectante	10,0
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Solvente/lubricante	2,2
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
ácido cítrico, monohidrato	modificador del pH	0,50

Tabla 16

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	2,2
moxidectina	Agente activo	0,50
Finos de proteínas de soja	Relleno	29,4 (C.S.)
Almidón de maíz pregelatinizado	Relleno	15,0
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Povidona K30	Aglutinante	2,75
Caprilato/caprato de glicérido	Solvente	8,0
PEG4000	Aglutinante	6,0
Aceite de ricino de polioxilo 40 hidrogenado (Cremophor® RH40)	Agente tensioactivo	3,1
Propilenglicol	Humectante/solvente	10,0
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Solvente/lubricante	2,2
Sorbato de potasio	Conservante	0,3

BHT	Antioxidante	0,14
ácido cítrico, monohidrato	modificador del pH	0,50

Tabla 17

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	0,5
Finos de proteínas de soja	Relleno	16,6
Almidón de maíz	Relleno	32,5 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	19,4
Povidona K-30	Aglutinante	2,6
PEG400	Solvente	7,8
PEG4000	Aglutinante	6,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	4,7
Glicéridos de lauroilpolioxilo-32	Agente tensioactivo	4,7
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	4,9

Tabla 18

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	0,5
Finos de proteínas de soja	Relleno	19,4
Almidón de maíz pregelatinizado	Relleno	29,7 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	18,0
Copovidona	Aglutinante	3,0
PEG540	Solvente	8,3
PEG4000	Aglutinante	6,1
Aceite de ricino de polioxilo 60 hidrogenado (Cremophor® RH60)	Agente tensioactivo	5,1
Glicéridos de lauroilpolioxilo-32	Agente tensioactivo	4,7
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	4,9

Tabla 19

Ingredientes	Función	% (p/p)
Compuesto A	Agente activo	0,5
Finos de proteínas de soja	Relleno	26,9 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	23,4
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
PEG400	Solvente	6,8
PEG4000	Aglutinante	5,8
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	4,8
Glicéridos de lauroilpolioxilo-32	Agente tensioactivo	6,3
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5,2

Tabla 20

Ingredientes	Función	% (p/p)
Compuesto A	Agente activo	0,5
Finos de proteínas de soja	Relleno	24,3 (C.S.)
Almidón de maíz pregelatinizado	Relleno	26,0
saborizante de carne de res	Saborizante	19,0
PEG540	Solvente	6,8
Crospovidona	Aglutinante	5,8
aceite de ricino de polioxilo 35 (Cremophor® EL)	Agente tensioactivo	5,2
Glicéridos de lauroilpolioxilo-32	Agente tensioactivo	6,9
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5,2

Tabla 21

Ingredientes	Función	% (p/p)
Compuesto A	Agente activo	0,5
Finos de proteínas de soja	Relleno	41,6 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	19,9
Povidona K-30	Aglutinante	4,6

PEG400	Solvente	15,1
PEG4000	Aglutinante	8,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	4,6
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	4,6

Tabla 22

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	0,5
Finos de proteínas de soja	Relleno	44,2 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	18,0
Povidona K-30	Aglutinante	4,6
PEG400	Solvente	15,1
Polivinilpirrolidona entrecruzada	Aglutinante	7,1
monolaurato de propilenglicol	Agente tensioactivo	4,6
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5,6

Tabla 23

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	0,5
Almidón de maíz	Relleno	40,8 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	19,9
Povidona K-30	Aglutinante	5,7
PEG400	Solvente	11,4
PEG4000	Aglutinante	5,7
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	2,7
Glicéridos de lauroilpolioxilo-32	Agente tensioactivo	2,7
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5,4
Almidón glicolato sódico	Desintegrante	5,0

Tabla 24

Ingredientes	Función	% (p/p)
Compuesto A	Agente activo	0,5
Finos de proteínas de soja	Relleno	19,4
Almidón de maíz	Relleno	24,0 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	19,2
Povidona K-30	Aglutinante	2,6
PEG400	Solvente	8,6
PEG4000	Aglutinante	6,0
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	4,6
Glicéridos de lauroilpolioxilo-32	Agente tensioactivo	4,6
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5,3
Glicerina	Humectante	4,8

Tabla 25

Ingredientes	Función	% (p/p)
Compuesto A	Agente activo	2,3
Finos de proteínas de soja	Relleno	22,0 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	26,4
saborizante de carne de res	Saborizante	10,0
Saborizante artificial de carne en polvo	Saborizante	10,0
Povidona K-30	Aglutinante	2,7
PEG400	Solvente	7,0
PEG4000	Aglutinante	6,25
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Glicerina	Humectante	7,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,0

Tabla 26

Ingredientes	Función	% (p/p)

Compuesto A	Agente activo	13,6
Finos de proteínas de soja	Relleno	15-25 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	15-25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
PEG400	Solvente	11,9
PEG4000	Aglutinante	5
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3-5
Glicerina	Humectante	2-5
Sorbato de potasio	Conservante	0,3

Tabla 27

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	13,6
Almidón de maíz	Relleno	41 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	15-25
PEG400	Solvente	11,9
Polivinilpirrolidona entrecruzada	Aglutinante	5
aceite de ricino de polioxilo 35;	Agente tensioactivo	3-5
Propilenglicol	Humectante	2-5
Sorbato de potasio	Conservante	0,3

Tabla 28

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	13,6
Finos de proteínas de soja	Relleno	12,6
Almidón de maíz	Relleno	25 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	5,5
PEG4000	Aglutinante	6,2
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	5,0
Glicerina	Humectante	7-8

Sorbato de potasio	Conservante	0,3
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	2,0

Tabla 29

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	13,6
Finos de proteínas de soja	Relleno	25,0 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	15-18
saborizante de carne de res	Saborizante	20
PEG400	Solvente	11,9
Polivinilpirrolidona entrecruzada	Aglutinante	5
aceite de ricino de polioxilo 35;	Agente tensioactivo	3-5
Propilenglicol	Humectante	2-5
Sorbato de potasio	Conservante	0,3

Tabla 30

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	13,6
Finos de proteínas de soja	Relleno	15,2 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
PEG400	Solvente	11,9
PEG4000	Aglutinante	5,0
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	5,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	1,0
Glicerina	Humectante	3,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3

Tabla 31

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	13,6
Finos de proteínas de soja	Relleno	19,2 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	20

saborizante de carne de res	Saborizante	20
PEG400	Solvente	11,9
PEG4000	Aglutinante	5,0
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	5,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	1,0
Glicerina	Humectante	4,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3

Tabla 32

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Compuesto A	Agente activo	13,6
Finos de proteínas de soja	Relleno	24,2 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	15
saborizante de carne de res	Saborizante	20
PEG400	Solvente	11,9
PEG4000	Aglutinante	5,0
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	5,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	1,0
Glicerina	Humectante	4,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3

Tabla 33

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	47,7 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	20,0
Povidona K-30	Aglutinante	7,5
PEG400	Solvente	16,0
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 34

Ingredientes	Función	% (p/p)
Compuesto A	Agente activo	1,875
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Almidón de maíz	Relleno	20,0
Finos de proteínas de soja	Relleno	28,3 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	25,0
Povidona K-30	Aglutinante	6,0
PEG400	Solvente	12,0
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 35

Ingredientes	Función	% (p/p)
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	21 (C.S.)
Almidón	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

Tabla 36

Ingredientes	Función	% (p/p)

Moxidectina	Agente activo	0,03
Finos de proteínas de soja	Relleno	21 (C.S.)
Almidón	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

Tabla 37

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Ivermectina	Agente activo	0,02
Finos de proteínas de soja	Relleno	21
Almidón	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

Tabla 38

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**

Moxidectina	Agente activo	0,03
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Compuesto A	Agente activo	1,875
Finos de proteínas de soja	Relleno	23 (C.S.)
Almidón	Relleno	21
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

Tabla 39

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Moxidectina	Agente activo	0,015
Finos de proteínas de soja	Relleno	21 (C.S.)
Almidón	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

Tabla 40

Ingredientes	Función	% (p/p)
Praziquantel	Agente activo	1,875
Febantel	Agente activo	9,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	44,23 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	15
Povidona K-30	Aglutinante	6
Propilenglicol	Solvente	7,0
aceite de ricino de polioxilo 40 hidrogenado	Agente tensioactivo	4
Etanol	Solvente	5
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	6
Tocoferol	Antioxidante	1
Sorbato de potasio	Conservante	0,30
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 41

Ingredientes	Función	% (p/p)
Praziquantel	Agente activo	1,875
Febantel	Agente activo	9,375
Moxidectina	Agente activo	0,075
Finos de proteínas de soja	Relleno	44,16 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	15
Povidona K-30	Aglutinante	6
Propilenglicol	Solvente	7,0
aceite de ricino de polioxilo 40 hidrogenado	Agente tensioactivo	4
Etanol	Solvente	5
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	6
Tocoferol	Antioxidante	1
Sorbato de potasio	Conservante	0,30

BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 42

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Praziquantel	Agente activo	1,875
Febantel	Agente activo	9,375
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	43,85 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	15
Povidona K-30	Aglutinante	6
Propilenglicol	Solvente	7,0
aceite de ricino de polioxilo 40 hidrogenado	Agente tensioactivo	4
Etanol	Solvente	5
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	6
Tocoferol	Antioxidante	1
Sorbato de potasio	Conservante	0,30
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 43

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	47,69 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	7,5
PEG400	Solvente	16,0
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5
Sorbato de potasio	Conservante	0,30
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 44

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**

Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	47,69 (C.S.)
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	7,5
Propilenglicol	Solvente	16,0
aceite de ricino de polioxilo 40 hidrogenado	Agente tensioactivo	3,0
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	5
Sorbato de potasio	Conservante	0,30
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 45

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	21,24 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
Glicerina	Humectante	10
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Sorbato de potasio	Conservante	0,30
BHT	Antioxidante	0,14

Tabla 46

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Ivermectina	Agente activo	0,015
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Compuesto A	Agente activo	1,875
Finos de proteínas de soja	Relleno	19,3 (C.S.)

Almidón de maíz	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

Tabla 47

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Ivermectina	Agente activo	0,015
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	21,2 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

Tabla 48

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Moxidectina	Agente activo	0,03

Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Compuesto A	Agente activo	1,875
Finos de proteínas de soja	Relleno	19,3 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

Tabla 49

Ingredientes	**Función**	**% (p/p)**
Moxidectina	Agente activo	0,03
Milbemicina oxima	Agente activo	0,375
Finos de proteínas de soja	Relleno	21,2 (C.S.)
Almidón de maíz	Relleno	25
saborizante de carne de res	Saborizante	20
Povidona K-30	Aglutinante	2,75
PEG400	Solvente	7,1
12-hidroxiestearato de polietilenglicol	Agente tensioactivo	3,1
PEG4000	Aglutinante	6,35
Triglicérido caprílico/cáprico	Solvente/lubricante	3,15
Glicerina	Humectante	10,0
Sorbato de potasio	Conservante	0,3
BHT	Antioxidante	0,14
Ácido cítrico	Conservante	0,5

148

Ejemplo 2: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprenden al Compuesto A contra pulgas (*Ctenocephalides felis*) y garrapatas (*Dermacentor variabilis*) en perros.

Se estudiaron dieciséis perros de la raza Beagle para determinar la eficacia de una composición veterinaria masticable blanda que comprende al Compuesto A contra infestaciones inducidas con *Dermacentor variabilis* y *Ctenocephalides felis*.

Se formaron cuatro grupos de tratamiento cada uno de los cuales contiene cuatro perros. Los perros del Grupo 1 no fueron tratados. Los perros de los Grupos 2, 3 y 4 fueron tratados con la composición masticable blanda descrita en la Tabla 6 de los tamaños nominales de 0,5 g y 1 g que contienen al Compuesto A a concentraciones de 7,35 mg/caramelo y 14,7 mg/caramelo, respectivamente, para suministrar dosis de aproximadamente 1,5 mg/kg, 2,5 mg/kg o 3,5 mg/kg. Todos los perros fueron tratados una vez el Día 0.

Todos los perros fueron infestados con aproximadamente 100 *C. felis* los Días -1, 8, 15, 22, 29, 35, 43, 57 y 71. Todos los perros también fueron infestados con aproximadamente 50 *D. variabilis* los Días -1, 7, 14, 21, 28, 34 y 42. Todas las garrapatas y pulgas se contaron con la remoción los Días 2, 9, 16, 23, 30, 36 y 44. Las pulgas se contaron con la remoción en todos los Grupos de tratamiento los Días 58 y 72. La eficacia para pulgas se muestra en la Tabla 50 y la eficacia para garrapata se muestra más adelante en la Tabla 51.

El porcentaje de reducción (también denominada eficacia) contra pulgas era del 100% hasta y el Día 30 inclusive para todos los grupos de tratamiento (véase la Tabla 50). El porcentaje de reducción contra pulgas era superior al 95% hasta el Día 44 en todos los grupos y superior al 95% hasta el Día 58 en los Grupos 3 y 4.

El porcentaje de reducción contra garrapatas era >90% hasta el Día 30 inclusive (véase la Tabla 51) en todos los grupos de tratamiento y permaneció por encima del 90% hasta el Día 36 en los Grupos 3 y 4.

Estos datos de estudio demuestran que las composiciones masticables blandas que comprende un compuesto de isoxazolina (Compuesto A) a tres diferentes dosis proveen una eficacia excelente contra pulgas y garrapatas en perros.

Tabla 50: Eficacia contra pulgas

Tratamiento	% de reducción de pulgas								
Grupo de estudio[1]	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	99,2	97,8	89,4	79,6
Grupo 3									
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,3	96,7	94,4
Grupo 4									
% de reducción	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,3	95,2	80,6

Tabla 51: Eficacia contra garrapatas

Grupo de tratamiento[1]	% de reducción de garrapatas						
	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 36	Día 44
Grupo 2							
% de reducción	100,0	99,2	100,0	92,1	99,5	82,4	68,3
Grupo 3							
% de reducción	100,0	100,0	99,1	97,2	94,3	96,9	88,1
Grupo 4							
% de reducción	100,0	100,0	99,5	100,0	98,1	91,9	84,7

Ejemplo 3: Eficacia y eficacia de la velocidad letal de composiciones masticables blandas que comprenden al Compuesto A contra pulgas (*Ctenocephalides felis*) en perros.

Se estudiaron perros de la raza Beagle, utilizando un procedimiento muy similar al descrito en el Ejemplo 2 anterior, para determinar la eficacia y la velocidad letal contra infestaciones inducidas con *Ctenocephalides felis.* .

Se formaron tres grupos de tratamiento. Los perros del Grupo 1 no fueron tratados. Los perros de los Grupos 2 y 3 fueron tratados con las composiciones masticables blandas que contienen al Compuesto A que se describe en las Tablas 7 y 8, respectivamente, a concentraciones que permiten suministrar una dosis de

aproximadamente 2,5 mg/kg. Los grupos 1 y 2 comprendían 12 perros cada uno y el Grupo 3 contenía 4 perros. Todos los perros fueron tratados una vez el Día 0.

Todos los perros fueron infestados con aproximadamente 75 *C. felis* los Días 0 y 7. Los perros en el Grupo 3 y los perros en subgrupos preasignados en los Grupos 1 y 2 también fueron infestados con aproximadamente 75 *C. felis* los Días 14, 21 y 28. Las pulgas se contaron luego de remoción de los sujetos seleccionados a los 30 minutos, a las 4 horas y a las 12 horas después del tratamiento o de la infestación los Días 0 y 7. Los Días 14, 21 y 28 se efectuó un recuento de las pulgas luego de su remoción de los sujetos seleccionados a las 8 y 12 horas después de la infestación. Los datos muestran que las composiciones comenzaron a funcionar dentro de los 30 minutos después del tratamiento el Día 0 y que 12 horas después de administrar la composición, se observó una eficacia contra pulgas del 100%. Después de una infestación posterior, la composición comenzó a funcionar dentro de los 30 minutos, y 12 horas después de una infestación los Días 7, 14 y 21, se había logrado una eficacia de > 98%.

Ejemplo 4: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprenden al Compuesto A contra garrapatas de la especie *Amblyomma americanum* en perros.

Se estudiaron dieciséis perros de la raza Beagle para determinar la eficacia de una composición veterinaria masticable blanda que comprende al Compuesto A contra infestaciones inducidas con *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria) utilizando un procedimiento muy similar al que se describió en el Ejemplo 2 anterior con la formulación masticable descrita en la Tabla 1.

Se formaron dos grupos de tratamiento, con ocho perros en cada uno. Los perros del Grupo 1 no fueron tratados. Los perros del Grupo 2 fueron tratados una vez el Día 0 con composiciones masticables blandas que contienen al Compuesto A a una concentración para suministrar una dosis de al menos 2,5 mg/kg aproximadamente.

Los perros de ambos grupos fueron infestados con aproximadamente 50 *Amblyomma americanum* los Días -1, 7, 14, 21, 28 y 35. Las garrapatas se contaron los Días 2, 9, 16, 23, 30 y 38. El porcentaje de eficacia del grupo tratado

versus el grupo control no tratado a las 48 horas después de la infestación excedía el 91% los Días 2, 9, 16 y 23, con valores de porcentaje de eficacia del 99,2, 98,7, 99,4 y 91,7, respectivamente (valores $p \leq 0,001$). El Día 38, el porcentaje de eficacia medido era del 89,7%. El estudio demuestra que las composiciones masticables de la invención proporcionaron un excelente control de *Amblyomma americanum* por más de 30 días.

Ejemplo 5: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprenden al Compuesto A contra garrapatas de la especie *Ixodes holocyclus* en perros.

Se estudiaron 24 perros de la raza Foxhound para determinar la eficacia de dos composiciones veterinarias masticables blandas que comprenden al Compuesto A solo y al Compuesto A en combinación con milbemicina oxima (Tablas 10 y 13, respectivamente), contra infestaciones inducidas con *Ixodes holocyclus* utilizando un procedimiento muy similar al que se describe en el Ejemplo 2 y el Ejemplo 3 anterior con las formulaciones masticables que se describieron en las Tablas 10 y 13. Se formaron tres grupos de tratamiento con ocho perros en cada uno. El Grupo 1 era un control no tratado. Los perros en el Grupo 2 fueron tratados el Día 0 con una composición masticable blanda que comprende al Compuesto A solo para suministrar una dosis de al menos 2,5 mg/kg de peso corporal y los perros en el Grupo 3 fueron tratados el Día 0 con una composición masticable blanda que comprende una combinación del Compuesto A y milbemicina oxima para suministrar dosis de al menos 2,5 mg/kg de peso corporal del Compuesto A y al menos 0,5 mg/kg de peso corporal de milbemicina oxima.

Los perros de los tres grupos fueron infestados con aproximadamente 50 *Ixodes holocyclus* los Días -1, 7, 14, 21, 28 y 35. Las garrapatas se contaron a las 24 horas, 48 horas y 72 horas de post-infestación los Días 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 30, 31, 36, 37 y 38.

El Grupo de tratamiento 2 (Compuesto A solo) mostró un porcentaje de eficacia de al menos un 99,2% a las 72 horas de post-infestación en todos los puntos de tiempo medidos. A las 48 horas de post-infestación, los perros del

Grupo 2 presentaban porcentajes de eficacia de al menos un 98,7% en todos los puntos de tiempo medidos. A las 24 horas de post-infestación, los perros del Grupo 2 mostraban eficacias de al menos un 95,8% los Días 1, 8, 15 y 22.

El Grupo de tratamiento 3 (Compuesto A y milbemicina oxima) presentaba una eficacia de al menos un 98,6% a las 72 horas de post-infestación en todos los puntos de tiempo. A las 48 horas de post-infestación, los perros del Grupo 3 mostraron una eficacia de al menos un 99,1% en todos los puntos de tiempo. A las 24 horas de post-infestación, los perros del Grupo 3 tenían eficacias de al menos un 96,1% en todos los puntos de tiempo. En este ejemplo se demuestra la eficacia excepcional de las composiciones masticables blandas de la invención contra garrapatas para una duración de al menos 38 días después del tratamiento. La extensión y duración de eficacia de una dosis oral es excepcional y sorprendente.

Ejemplo 6: Eficacia a largo plazo de la composición masticable blanda que contiene al Compuesto A contra *Amblyomma americanum* y *Dermacentor variabilis* en perros.

Se evaluó la eficacia de una composición masticable blanda de la invención que comprende una mayor concentración del agente activo contra dos especies garrapata usando un procedimiento similar al que se describió en los Ejemplos 2 y 3 anteriores con las formulaciones masticables descritas en las Tablas 30, 31 y 32. Se asignaron 42 perros de la raza Beagle a siete grupos de seis perros en cada uno. Los Grupos 1 y 2 sirvieron como controles no tratados. Cada uno de los Grupos 3, 4 y 5 fue tratado el Día 0 con tres composiciones diferentes de la invención descritas en las Tablas 30, 31 y 32, respectivamente, que contienen al Compuesto A en una cantidad que permite para suministrar una dosis de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal. De manera similar, el Día 0, cada uno de los Grupos 6 y 7 fue tratado con las composiciones descritas en las Tablas 30 y 32, respectivamente, que contienen al Compuesto A para suministrar una dosis de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.

Los perros de los Grupos 1, 3, 4 y 5 fueron infestados con aproximadamente 50 *A. americanum* y los perros de los Grupos 2, 6 y 7 fueron infestados con aproximadamente 50 *D. variabilis* los Días -1, 42, 56, 70, 77, 84, 91

y 98. Los perros de los Grupos 1, 2, 3, 6 y 7 también fueron infestados el Día 105. Las garrapatas se contaron con la remoción al las 48 horas aproximadamente de post-tratamiento el Día 2 y a las 48 horas de post-infestación los Días 44, 58, 72, 79, 86, 93, 100 y 107. En las siguientes Tablas 52 y 53 se muestra la excepcional eficacia a largo plazo de las composiciones de la invención contra *A. americanum* y *D. variabilis.* La eficacia exhibida contra estas dos especies de garrapatas es notable considerando que los perros sólo fueron tratados una vez el Día 0.

Tabla 52: Eficacia contra *A. americanum*

Grupo de tratamiento[1]	**% de reducción de garrapatas**								
	Día 2	**Día 44**	**Día 58**	**Día 72**	**Día 79**	**Día 86**	**Día 93**	**Día 100**	**Día 107**
Grupo 3									
% de reducción	**100,0**	**98,4**	**98,8**	**99,5**	**94,4**	**98,9**	**99,5**	**95,6**	**93,4**
Grupo 4									
% de reducción	**100,0**	**99,4**	**99,4**	**97,7**	**88,6**	**97,5**	**97,7**	**90,9**	
Grupo 5									
% de reducción	**100,0**	**100,0**	**99,5**	**100,0**	**98,8**	**97,8**	**98,2**	**87,8**	

Tabla 53: Eficacia contra *D. variabilis*

Grupo tratamiento[1]	de% de reducción de garrapatas								
	Día 2	Día 44	Día 58	Día 72	Día 79	Día 86	Día 93	Día 100	Día 107
Grupo 6									
% de reducción	**100,0**	**100,0**	**99,5**	**100,0**	**98,8**	**100,0**	**98,9**	**99,4**	**99,4**
Grupo 7									
% de reducción	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**97,9**	**100,0**	**100,0**

Ejemplos 7-12: Se encontró que las composiciones orales de la invención eran muy eficaces contra *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis* y *Haemaphysalis longicornis* en perros utilizando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 2 y 3. Por ejemplo, a una dosis de 2,5 mg/kg, se encontró que la composición masticable de acuerdo con la Tabla 10 tiene una eficacia mayor que un 95% hasta el Día 37 contra *D. sanguineus*; una eficacia mayor que un 95% hasta el Día 30 contra *D. reticulatus* y *D. variabilis*; y una eficacia del 100% contra *I. ricinus* (99,6% al Día 30 y un 100,0% nuevamente para el Día 37); mayor que un 98% hasta el Día 23 y mayor que un 94% hasta el Día 30 contra *I. scapularis*; y mayor que un 95% hasta el Día 23 y mayor que un 90% hasta el Día 30 contra *H. longicornis*.

Ejemplo 13: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprenden al Compuesto A en combinación con una lactona macrocíclica contra *Toxocara canis* (gusano redondo) en perros.

Se formaron tres grupos de tratamiento de nueve perros de la raza Beagle infectados con *T. canis*. Los perros del Grupo 1 no fueron tratados. El Día 0 del estudio, los perros del Grupo 2 fueron tratados con la composición masticable blanda descrita en la Tabla 11 que contiene 7,5 mg de milbemicina oxima, un agente activo de lactona macrocíclica, por cada caramelo blando de 2 gramos para suministrar una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg del agente activo por peso corporal del animal. El Día 0, los perros del Grupo 3 fueron tratados con la

composición masticable blanda descrita en la Tabla 12 que contiene 7,5 mg de milbemicina oxima y 37,5 mg del Compuesto A por cada caramelo de 2 gramos para suministrar dosis de 0,5 mg/kg de milbemicina oxima y 2,5 mg/kg de Compuesto A. Después de 8 días, los perros fueron evaluados por la presencia de infecciones con *T. canis*.

Se encontró que los perros del grupo control (Grupo 1) contenían entre 6 y 32 gusanos adultos de *T. canis* (media geométrica de 13,5). No se encontraron gusanos en ningún perro del Grupo 2 y se encontró un gusano en un perro del Grupo 3. En el estudio se muestra que las composiciones masticables blandas que contienen milbemicina oxima solo o en combinación con un agente activo de isoxazolina (Compuesto A) eran muy eficaces contra infecciones por *T. canis* en perros.

Ejemplo 14: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprenden al Compuesto A en combinación con una lactona macrocíclica contra *Trichuris vulpis* (gusano látigo) en perros.

Se formaron tres grupos de tratamiento de ocho perros infectados naturalmente con *T. vulpis*. Los perros del Grupo 1 no fueron tratados. El Día 0 del estudio, los perros de los Grupos 2 y 3 fueron tratados con las composiciones masticables blandas descritas en el Ejemplo 13 que contienen milbemicina oxima solo (Grupo 2) o una combinación de milbemicina oxima con el Compuesto A (Grupo 3) para suministrar dosis de 0,5 mg/kg de milbemicina oxima y 2,5 mg/kg de Compuesto A.

Después de 7 días, los perros fueron evaluados por la presencia de infecciones con *T. vulpis*. Se encontró que siete de los perros del Grupo 1 contenían al menos nueve *T. vulpis*. El recuento de parásitos indicó que la composición que contiene milbemicina oxima solamente tenía una eficacia de >94 % contra *T. vulpis* en tanto la composición de caramelo blando que contiene una combinación de milbemicina oxima y Compuesto A presentaba una eficacia de >98% contra *T. vulpis*. En el estudio se muestra que las composiciones masticables blandas que contienen milbemicina oxima sólo o en combinación con un agente activo de isoxazolina (Compuesto A) son muy eficaces contra *T. vulpis*.

Ejemplo 15: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprenden al Compuesto A en combinación con una lactona macrocíclica contra *Ancylostoma caninum* (anquilostomas) en perros.

Se formaron tres grupos de tratamiento de nueve perros infectados naturalmente con *A. caninum*. Los perros del Grupo 1 no fueron tratados. El Día 0 del estudio, los perros de los Grupos 2 y 3 fueron tratados con las composiciones masticables blandas descritas en el Ejemplo 13 que contienen milbemicina oxima solo (Grupo 2) o una combinación de milbemicina oxima y Compuesto A (Grupo 3) para suministrar dosis de 0,5 mg/kg de milbemicina oxima y 2,5 mg/kg de Compuesto A.

Después de 7 días, los perros fueron evaluados por la presencia de infecciones con *A. caninum*. El examen de muestras fecales antes de la administración de composiciones del caramelo blando confirmó que los perros en el estudio dejaron ≥ 50 huevos de anquilostoma por gramo de materia fecal. Los recuentos de parásitos indicaron que la composición que contiene y sea milbemicina oxima solamente o una combinación de milbemicina oxima y Compuesto A tenía eficacias de > 95 % contra *A. caninum*. En el estudio se muestra que las composiciones masticables blandas que contienen milbemicina oxima sólo o en combinación con un agente activo de isoxazolina (Compuesto A) son muy eficaces contra *A. caninum*.

Ejemplo 16: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprenden al Compuesto A en combinación con una lactona macrocíclica contra *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón) en perros.

Se formaron tres grupos de tratamiento de ocho perros infectados naturalmente con *D. immitis*. Los perros del Grupo 1 no fueron tratados. El Día 0 del estudio, los perros del Grupo 2 fueron tratados con la composición masticable blanda descrita en la Tabla 33 que contiene 7,5 mg milbemicina oxima, un agente activo de lactona macrocíclica, por cada caramelo blando de 2 gramos para suministrar una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg del agente activo por peso corporal del animal. Los perros del Grupo 3 fueron tratados con la composición masticable blanda descrita en la Tabla 34 que contiene 7,5 mg de milbemicina

oxima y 37,5 mg del Compuesto A por cada caramelo de 2 gramos para suministrar dosis de 0,5 mg/kg de milbemicina oxima y 2,5 mg/kg de Compuesto A el Día 0 del estudio.

Después de 119 días, los perros fueron evaluados por la presencia de infecciones con *D. immitis*. Los perros del grupo control tenían entre 0 y 15 gusanos adultos de la especie *D. immitis* (media geométrica de 2,4). Se recuperaron gusanos adultos de 5 de los 8 animales control. No se recuperaron gusanos de ninguno de los perros tratados de los Grupos 2 y 3. Por ello, el estudio demuestra que las composiciones masticables blandas que contienen milbemicina oxima sólo o en combinación con un agente activo de isoxazolina (Compuesto A) son muy eficaces contra *D. immitis* (gusano del corazón) en perros.

Ejemplo 17: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprende una combinación de moxidectina y milbemicina oxima contra *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón) en perros.

La eficacia de las composiciones masticables blandas que comprenden moxidectina y milbemicina oxima fue evaluada contra *D. immitis* en perros utilizando un procedimiento similar al empleado en el Ejemplo 16. Los perros del Grupo de tratamiento fueron tratados con las composiciones masticables blandas que contienen moxidectina o milbemicina oxima como se describe en las Tablas 35 y 36 para suministrar dosis de 40 microgramos/kg de moxidectina y 500 microgramos/kg de milbemicina oxima. Al final del estudio, se encontró que las composiciones masticables blandas tenían un nivel alto de eficacia versus un grupo control no tratado.

Ejemplo 18: Eficacia de composiciones masticables blandas que comprende una combinación de ivermectina y milbemicina oxima contra *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón) en perros.

La eficacia de las composiciones masticables blandas que comprenden ivermectina y milbemicina oxima fue evaluada contra *D. immitis* en perros utilizando un procedimiento similar al empleado en el Ejemplo 16. Los perros del Grupo de tratamiento fueron tratados con las composiciones masticables blandas que contienen ivermectina o milbemicina oxima como se describe en las Tablas 37

y 39 para suministrar dosis de 20 microgramos/kg de ivermectina y 500 microgramos/kg de milbemicina oxima. Al final del estudio, se encontró que las composiciones masticables blandas tenían un nivel alto de eficacia versus un grupo control no tratado.

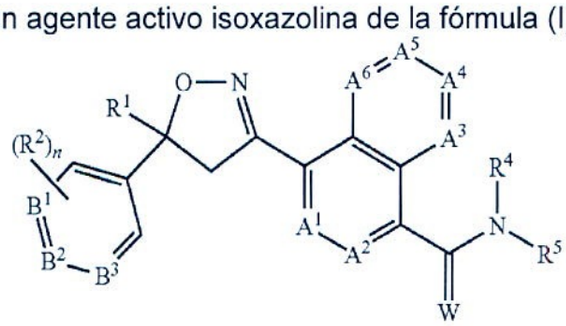
Como quedó demostrado en los ejemplos no taxativos precedentes, las composiciones veterinarias masticables blandas de la invención que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina presentan una eficacia de duración prolongada superior contra ectoparásitos en un mamífero (por ejemplo, en perros y gatos), y las composiciones que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina en combinación con un agente activo de lactona macrocíclica son muy eficaces contra endoparásitos en mamíferos.

La invención se describe adicionalmente en los siguientes párrafos numerados:

1. Una composición veterinaria blanda masticable para tratar y/o prevenir una infección o infestación de parásitos en un animal que comprende:

a)

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



(I)

en donde:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CR^3 y N, siempre que como máximo 3 de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son N;

B^1, B^2 y B^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CR^2 y N;

W es O o S;

R^1 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6;

cada R^2 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, -CN o -NO_2;

cada R^3 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, —CN o —NO_2;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo;

R^5 es H, OR^{10}, $NR^{11}R^{12}$ o Q^1; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^4 y R^5 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y C_1-C_2 alcoxi;

cada R^6 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, —CN o —NO_2;

cada R^7 es en forma independiente halógeno; C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_8 dialquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_2-C_7 alquilcarbonilo, C_2-C_7 alcoxicarbonilo, C_2-C_7 alquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dialquilaminocarbonilo, C_2-C_7 haloalquilcarbonilo, C_2-C_7 haloalcoxicarbonilo, C_2-C_7

haloalquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxi, —NH_2, —CN o —NO_2; o Q^2;

cada R^8 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^9 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, —CN, —NO_2, fenilo o piridinilo;

R^{10} es H; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

R^{11} es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo;

R^{12} es H; Q^3; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y C_1-C_2 alcoxi;

Q^1 es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillos fusionados bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que opcionalmente contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, donde cada anillo o sistema de anillos está opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^8;

cada Q^2 es en forma independiente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9;

Q^3 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9; y

n es 0, 1 o 2; o

(ii) al menos un agente activo de acción sistémica que es activo contra parásitos internos, donde el agente activo de acción sistémica es una o más lactonas macrocíclicas, uno o más bencimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más amino agentes activos acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos o uno o más agentes activos ariloazol-2-ilo cianoetilamino, o una combinación de los mismos; o

(iii) una combinación de al menos un agente activo isoxazolina de la fórmula (I) y al menos un agente activo de acción sistémica, donde el agente de acción sistémica es una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más bencimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, uno o más amino agentes activos acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides o uno o más agentes activos ariloazol-2-ilo cianoetilamino, o una combinación de los mismos; y

b) un vehículo aceptable farmacéuticamente.

2. La composición veterinaria blanda masticable del párrafo 1, donde:

W es O;

R^4 es H o C_1-C_6 alquilo;

R^5 es $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

cada uno de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 es CH;

R^1 es C_1-C_6 alquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6;

R^6 es halógeno o C_1-C_6 alquilo; y

B^1, B^2, y B^3 son en forma independiente CH, C-halógeno, C-C_1-C_6 alquilo, C-C_1-C_6 haloalquilo, o C-C_1-C_6 alcoxi.

3. La composición veterinaria blanda masticable del párrafo 1, donde:

W es O;

R^1 es CF_3;

B^2 es CH;

B^1 es C-Cl;

B^3 es C-CF_3;

cada uno de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 es CH;

R^4 es H; y

R^5 es -$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

4. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 1, en donde el vehículo comprende uno o más rellenos, al menos un agente saborizante, al menos un aglutinante, uno o más solventes, uno o más agentes tensioactivos, al menos un humectante, opcionalmente un antioxidante, y opcionalmente un conservante.

5. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 4, en donde dichos uno o más rellenos comprende finos de proteínas de soja, almidón de maíz o una mezcla de los mismos.

6. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 4, en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona o un polietilenglicol o una combinación de los mismos.

7. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 4, en donde el solvente es polietilenglicol líquido o un triglicérido caprílico/cáprico o una combinación de los mismos.

8. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 4, en donde el agente tensioactivo es hidroxiestearato de polietilenglicol.

9. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 4, en donde el humectante es glicerina.

10. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 4, en donde el

agente saborizante es un saborizante artificial de carne o de carne de res.

11. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 4, en donde la composición comprende:

a) un relleno seleccionado entre almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, harina de glúten de maíz y finos de proteínas de soja, o una combinación de los mismos;

b) un solvente seleccionado entre polietilenglicoles líquidos, propilenglicol, carbonato de propileno, triglicéridos caprílicos/cápricos, triglicéridos caprílicos/cápricos/linoleicos, triglicéridos caprílicos/cápricos/succínicos, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, caprilato/caprato de glicerol y glicéridos poliglicolizados o una combinación de los mismos;

c) un aglutinante seleccionado entre polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, co-polímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, almidón de papa y almidón de maíz o una combinación de los mismos;

d) un humectante seleccionado entre glicerol, propilenglicol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina y polietilenglicoles, o una combinación de los mismos;

e) un agente tensioactivo seleccionado entre monooleato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos y sorbitán polioxietilenados, ésteres de sorbitán, alcohol polivinílico, polisorbatos, laurilsulfato de sodio, co-polímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, monolaurato de propilenglicol, caprilato/caprato de glicerol, glicéridos poliglicolizados e hidroxiestearato de polietilenglicol, o una combinación de los mismos; y

f) un saborizante natural o artificial de carne de res o de carne.

12. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 11, en donde la composición comprende un compuesto de la fórmula (I) a una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% en peso.

13. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 12, en donde:

a) el relleno es una combinación de almidón de maíz y finos de proteínas de soja y está presente a una concentración de entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50% (p/p);

b) el solvente es una mezcla de polietilenglicol líquido y triglicéridos

caprílicos/cápricos y está presente a una concentración de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% (p/p);

c) el aglutinante es polietilenglicol o polivinilpirrolidona, o una combinación de los mismos, y está presente a una concentración de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% (p/p);

d) el humectante es glicerina y está presente a una concentración de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20%;

e) el agente tensioactivo es 12-hidroxiestearato de polietilenglicol o aceite de ricino de polioxilo hidrogenado y está presente a una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% (p/p).

14. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 12, en donde el compuesto de la fórmula (I) está presente a una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso.

15. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 12, en donde el compuesto de la fórmula (I) está presente a una concentración de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% en peso.

16. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 1, en donde la composición comprende un agente activo de acción sistémica seleccionado del grupo que consiste de una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

17. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 1, en donde la composición comprende una combinación de al menos un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I) y al menos un agente activo de acción sistémica seleccionado del grupo que consiste de una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del

crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

18. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 17, en donde la lactona macrocíclica es eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

19. La composición veterinaria masticable blanda del párrafo 17, en 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-naftalencarboxamida y el agente activo de acción sistémica es una avermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

20. Un método para el tratamiento y/o la prevención de una infestación y/o infección por parásitos en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de la composición veterinaria masticable blanda del párrafo 1 a dicho animal.

21. El método del párrafo 20, en donde la composición comprende un agente activo de isoxazolina, en donde dicho 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-naftalencarboxamida.

22. El método del párrafo 20, en donde la composición masticable blanda comprende un agente activo de acción sistémica seleccionado del grupo que consiste de uno o más compuestos de avermectina o milbemicinas, uno o más agentes activos de benzimidazol, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

23. El método del párrafo 20, en donde los parásitos son pulgas o garrapatas.

24. El método del párrafo 21, en donde el parásito es un nematodo, un

cestodo, un trematodo o un parásito filarial.

25. Uso de un compuesto de la fórmula (I) del párrafo 1 en la elaboración de una composición veterinaria masticable blanda para el tratamiento y/o la prevención de una infestación y/o infección por parásitos en un animal.

* * *

Se han descrito en detalle diversas formas de realización de la presente invención, pero se comprenderá que la invención, definida en los párrafos anteriores, no se limita a los detalles particulares que se proveen en la descripción anterior, ya que es posible realizar diversas variaciones evidentes sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención.

COMPOSICIONES VETERINARIAS ORALES PARASITICIDAS QUE COMPRENDEN AGENTES ACTIVOS DE ACCIÓN SISTÉMICA, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

RESUMEN

Composiciones veterinarias orales para combatir ectoparásitos y endoparásitos en animales, que comprenden al menos un agente activo de acción sistémica en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. También métodos mejorados para erradicar, controlar y prevenir infecciones e infestaciones por parásitos en un animal que comprende administrar las composiciones de la invención a un animal que lo necesita.

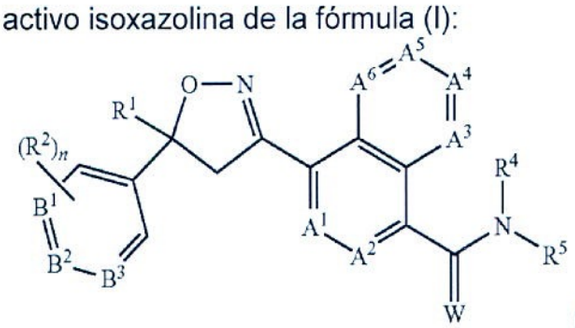
DPG\DPG\ID-437426\WPC21839

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. La composición veterinaria masticable blanda de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a)

(i) un agente activo isoxazolina de la fórmula (I):



(I)

en donde:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CR^3 y N, siempre que como máximo 3 de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son N;

B^1, B^2 y B^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CR^2 y N;

W es O o S;

R^1 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6;

cada R^2 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, -CN o $-NO_2$;

cada R^3 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, —CN o $—NO_2$;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo;

R^5 es H, OR^{10}, $NR^{11}R^{12}$ o Q^1; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^4 y R^5 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y C_1-C_2 alcoxi;

cada R^6 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, —CN o —NO_2;

cada R^7 es en forma independiente halógeno; C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_8 dialquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_2-C_7 alquilcarbonilo, C_2-C_7 alcoxicarbonilo, C_2-C_7 alquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dialquilaminocarbonilo, C_2-C_7 haloalquilcarbonilo, C_2-C_7 haloalcoxicarbonilo, C_2-C_7 haloalquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxi, —NH_2, —CN o —NO_2; o Q^2;

cada R^8 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^9 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, —CN, —NO_2, fenilo o piridinilo;

R^{10} es H; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno sustituido con uno o más halógeno;

R^{11} es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo;

R^{12} es H; Q^3; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y C_1-C_2 alcoxi;

Q^1 es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillos fusionados bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, donde cada anillo o sistema de anillos está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^8;

cada Q^2 es en forma independiente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9;

Q^3 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está sustituido con sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9; y

n es 0, 1 o 2; y

b) un vehículo aceptable farmacéuticamente;

en donde el vehículo aceptable farmacéuticamente comprende:

i) un surfactante seleccionado de un grupo consistente de estearatos de polietilenglicol y hidroxiestearato de polietilenglicol;

ii) un relleno;

iii) un aglutinante; y

iv) un humectante;

y además comprende un agente activo de acción sistémica seleccionado del grupo que consiste de una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

2. La composición veterinaria masticable blanda de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende una combinación de al menos un agente activo de isoxazolina de la fórmula (I) y al menos un agente activo de acción sistémica seleccionado del grupo que consiste de una o más lactonas macrocíclicas, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, uno o más benzimidazoles, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

3. La composición veterinaria masticable blanda de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE la lactona macrocíclica es eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

4. La composición veterinaria masticable blanda de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE 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-naftalencarboxamida y el agente activo de acción

sistémica es una avermectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

5. Un método para el tratamiento y/o la prevención de una infestación y/o infección por parásitos en un animal, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al animal una cantidad eficaz de la composición veterinaria masticable blanda de la reivindicación 1 a dicho animal.

6. El método de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE la composición comprende un agente activo de isoxazolina, en donde dicho 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-naftalencarboxamida.

7. El método de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE la composición masticable blanda comprende un agente activo de acción sistémica seleccionado del grupo que consiste de uno o más compuestos de avermectina o milbemicinas, uno o más agentes activos de benzimidazol, uno o más compuestos de espinosina, uno o más compuestos espinosoides, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores del crecimiento de insectos, uno o más neonicotinoides y uno o más agentes activos de cianoetilamino de arilazol-2-ilo, o una combinación de los mismos.

8. El método de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE los parásitos son pulgas o garrapatas.

9. El método de la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE el parásito es un nematodo, un cestodo, un trematodo o un parásito filarial.

10. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es en la elaboración de una composición veterinaria

masticable blanda para el tratamiento y/o la prevención de una infestación y/o infección por parásitos en un animal.

DPG\DPG\ID-437050\WPC21839

174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0011656

Bogotá D.C., Febrero 09 de 2016 - 16:18:57

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467196590	09/02/2016	9.404.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	80.000.00	80.000.00
				$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-196145- -00010-0000
Fecha: 2016-02-15 16:49:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4
No. 16-037343- -00000-0000
Fecha: 2016-02-15 16:49:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 174

Colo-21839-841-002-5