

COMBINACIONES ANTIHELMÍNTICAS Y MÉTODOS DE USO DE ELLASSOLICITUDES RELACIONADAS/INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad a la solicitud provisional de los Estados Unidos no. 62/142304
5 presentada el 2 de Abril de 2015, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Cualquiera de las solicitudes anteriores y todos los documentos citados en las mismas o durante su proseguimiento ("documentos citados de la solicitud") y todos los documentos
10 citados o referenciados en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o referenciados en la presente ("documentos citados en la presente"), y todos los documentos citados o referenciados en los documentos citados en la presente, junto con cualquiera de las instrucciones,
15 descripciones, especificaciones de producto y hojas de producto del fabricante para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado por referencia en la presente, se incorporan de esta manera en la presente por referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención.
20 La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que tal documento está disponible como la técnica previa de la presente invención.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona a combinaciones
25 antihelmínticas que comprenden por lo menos una lactona

macrocíclica y por lo menos un depsipéptido cíclico para tratar gusanos resistentes parasíticos o infecciones helmínticas. Esta invención también se relaciona a usos de los compuestos para hacer medicamentos y tratamientos que comprenden la
5 administración de los compuestos a mamíferos en necesidad de los tratamientos. Por otra parte esta invención se relaciona a composiciones farmacéuticas y kits que comprenden los compuestos. Esta invención también proporciona un método mejorado para erradicar, controlar, y prevenir infestación de
10 parásitos en mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los animales, tales como mamíferos y aves, son frecuentemente susceptibles a infestaciones de parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y
15 endoparásitos tales como filarias y gusanos. Los animales y humanos también sufren de infecciones endoparasíticas que incluyen, por ejemplo, helmintiasis que es causada mucho más frecuentemente por un grupo de gusanos parasíticos descritos como nemátodos o gusanos redondos. Estos parásitos causan
20 pérdidas económicas severas en cerdos, ovejas, caballos y ganado vacuno así también afectan animales domésticos y aves de corral. Otros parásitos que ocurren o se presentan en el tracto gastrointestinal de los animales y humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*,
25 *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y

parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos tales como gusanos filáricos y las etapas extra intestinales de *Strogyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

Un tipo de endoparásito que seriamente perjudica a los mamíferos es *Dirofilaria immitis*, también conocido como gusano del corazón. Los hospederos mucho más comunes son perros y gatos pero otros mamíferos tales como hurones y mapaches también se pueden infectar. Los gusanos del corazón van por todas las diversas etapas de la vida antes de que lleguen a ser adultos infectando la arteria pulmonar del mamífero hospedero. Los gusanos requieren el mosquito como una etapa intermediaria para completar sus ciclos de vida. El período entre la infección inicial cuando el perro es picado por un mosquito y la maduración de los gusanos en adultos que viven en el corazón toma de seis a siete meses en los perros y se conoce como el "período prepatente". Las larvas L3 migran durante la alimentación de sangre del mosquito a la punta de las partes de la boca del mosquito (labio), dejan el mosquito y se depositan sobre la piel del perro donde luego migran a través de la herida de la picadura en el hospedero. La mayoría de larvas L3 mudan a larvas de cuarta etapa (L4s) en tejidos subcutáneos caninos dentro de 1-3 días después de la infección. Luego, migran a los músculos del pecho y abdomen, y 45 a 60 días después de la infección, mudan a la quinta etapa (L5, adulto inmaduro). Entre 75 y 120 días después de la infección, estos

gusanos del corazón inmaduros entran al torrente sanguíneo y se llevan a través del corazón para residir en la arteria pulmonar. Alrededor de siete meses después de la infección, *Dirofilaria immitis* adultos alcanzan la madurez y sexualmente se reproducen en las arterias pulmonares y ventrículo derecho. Los machos adultos son de alrededor de 15cm en longitud, y las hembras son alrededor de 25cm en longitud y su ciclo de vida normal como adultos se calcula que es aproximadamente 5 años. Después del apareamiento, los gusanos hembra liberan larvas conocidas como microfilarias (o L1) en la circulación. Las microfilarias circulan el torrente sanguíneo durante tanto tiempo como dos años, esperando la siguiente etapa en sus ciclos de vida en el intestino de un mosquito chupasangre. Cuando se ingiere por un mosquito, las microfilarias se someten a una serie de mudas a la tercera etapa larval infectiva, y luego migran a las glándulas salivales del mosquito, donde esperan para infectar otro hospedero.

La infección del gusano del corazón es una enfermedad severa y amenazante para la vida. La infección del gusano del corazón canino es prevenible y el tratamiento de profilaxis es una prioridad en áreas endémicas del gusano del corazón. El tratamiento de la infección del gusano del corazón maduro con un adulticida (por ejemplo, diclorhidrato de melarsomina) es costoso y puede causar efectos secundarios adversos serios, de esta manera la prevención por administración mensual de los

fármacos que interrumpen el desarrollo de las larvas se utiliza ampliamente. El objetivo de la terapia preventiva del gusano del corazón en perros ha sido detener la infección por *Dirofilaria immitis* al exterminar la etapa que es depositada por el mosquito y primero entra al perro, la larva de tercera etapa (L3), así como la larva de cuarta etapa jóvenes y maduras (L4). Las lactonas macrocíclicas (MLs) se pueden utilizar mensualmente para perros no infectados para suprimir la reproducción en gusanos adultos y remover las microfilarias, para de esta manera reducir la transmisión y gradualmente causar el desgaste de los gusanos adultos (*Veterinary Parasitology* 24 de Octubre del 2005, 133(2-3) 197-206).

Las lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina, milbemicina oxima, moxidectina y selamectina) son los agentes de quimioprofilaxis mucho más comúnmente utilizados y se administran en intervalos mensuales o de seis meses. Estos fármacos han sido efectivos contra larvas de tercera etapa *Dirofilaria immitis* (L3) y L4, que se han desarrollado dentro de los 30 días previos, y de esta manera previenen la enfermedad causada por los gusanos adultos.

Sin embargo, en años recientes un número incrementado de casos de carencia de eficacia (LOE) se han reportado, en los cuales los perros desarrollan infecciones del gusano del corazón maduros a pesar de recibir dosis profilácticas mensualmente de fármacos de lactonas macrocíclicas. Por

ejemplo, Atkins y colaboradores, (*Veterinary Parasitology* 206 (2014) 106-113) recientemente reportaron que un creciente número de casos de perros que probaron el antígeno del gusano del corazón positivo mientras que reciben la medicación preventiva del gusano del corazón que especula que *Dirofilaria immitis* ha desarrollado resistencia selectiva al gusano del corazón preventiva (American Heartworm Society, 2010. Heartworm Preventive Resistance. Is it Possible, vol. 37. *Bulletin of the American Heartworm Society*, página 5.). En estudios recientemente reportados, los aislados de *D. immitis* con, en particular la cepa *Dirofilaria immitis* JYD-34, muestra menos de 100% de susceptibilidad a los productos preventivos del gusano del corazón en un modelo de infección del gusano del corazón inducido ha sido identificado (Blagburn y colaboradores, Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the JYD-34 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. In: *Proceedings of the Triennial Heartworm Symposium*, volumen 14, página 39 (resumen); y Blagburn y colaboradores, Evidence of genetic selection following treatment of a heartworm-infected, microfilaremic dog with increasing dosages of ivermectin [resumen]. *Proc. Am. Assoc. Vet. Parasitol.* 58, 31.).

Un número de estudios ha mostrado alguna resistencia de larvas *D. immitis* a lactonas macrocíclicas por ejemplo, ivermectina y milbemicina oxima. (*J. Vet. Intern. Med.* **2011**;

25:61-64 y *Can. Vet. J.* **2011** Dec; 52(12): 1279-1280). Se ha reportado recientemente que una alta frecuencia de un marcador de genotipo se ha correlacionado con resistencia macrocíclica potencial, por ejemplo algunas cepas *D. immitis* que tienen un solo polimorfismo de nucleótido en los sitios 11 y 618 (GG-GG) de un gen que codifica para P-glicoproteína ha mostrado alguna resistencia a ivermectina (*Topics in Companion Animal Medicine* Volume 26, Issue 4, November **2011**, Páginas 186-192; *Veterinary Parasitology* 176 (**2011**) 374-381; y *Parasites & Vectors* **2014**, 7:494). También, recientes reportes indican eficacia incompleta con regímenes de profilaxis normales para tratar cepa MP3 de *D. immitis* con ivermectina, milbemicina oxima, o selamectina ([http://www.delawarevalleyacademyvm.org/pdfs/may11/1Canine Heartworm 2011.pdf](http://www.delawarevalleyacademyvm.org/pdfs/may11/1CanineHeartworm2011.pdf); y *Veterinary Parasitology* 176 (2011) 189-194)".

Estos reportes sugieren que la eficacia de la mayoría de lactonas macrocíclicas puede no ser más grande que 100% contra todas las cepas *D. immitis*.

Los documentos US 2011/0263489, US 8709440, US 2014/0163056, US 2012/0295931, AU 2010249226 y AU2010101389 describen composiciones antihelmínticas en la forma de una solución micelar, que comprende por lo menos dos agentes antihelmínticos, en donde los agentes antihelmínticos para el tratamiento de uso por los parásitos resistentes a uno o más compuestos antiparasíticos.

El documento US 6,159,932 describe mezclas de

avermectinas, ivermectinas y milbemicinas en combinación con depsipéptidos cíclicos, opcionalmente en la presencia de prazicuantel o epsiprantel, para incrementar la acción endoparasiticida en composiciones endoparasiticidas.

5 El documento US 2011/0046072 describe una preparación farmacéutica sólida de liberación retardada que comprende por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo que puede incluir un depsipéptido y/o lactona macrocíclica y polivinilpirrolidona o un derivado del mismo.

10 No obstante las composiciones que comprenden emodépsido o lactonas macrocíclicas solas o en combinación con otros agentes activos descritos en los documentos anteriores, hay una necesidad por composiciones y métodos veterinarios con eficacia mejorada y espectro de cobertura para proteger
15 mamíferos contra la resistencia en constante evolución de los parásitos a los tratamientos de hoy en día.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a una combinación de una cantidad efectiva de por lo menos un depsipéptido cíclico y
20 por lo menos una lactona macrocíclica para el tratamiento o profilaxis de parásitos de mamíferos, en particular, gatos, perros, y humanos con el objetivo de liberar estos hospederos de todos los parásitos comúnmente encontrados, en particular parásitos resistentes a por lo menos una lactona macrocíclica
25 antihelmíntica.

En ciertas modalidades, la invención también proporciona destrucción efectiva y de larga duración de endoparásitos, nemátodos, tales como filarias, anquilostomas, lombrices y gusanos redondos del tracto digestivo de los mamíferos.

En una modalidad, la invención proporciona composiciones y métodos para la prevención de enfermedad del gusano del corazón causada por una cepa de *Dirofilaria immitis* que es resistente a lactonas macrocíclicas. En una modalidad particular, la invención proporciona composiciones y métodos para la prevención de enfermedad del gusano del corazón causada por una cepa resistente de *Dirofilaria immitis*.

En particular esta invención proporciona una combinación de por lo menos un derivado de lactona macrocíclica y por lo menos un depsipéptido cíclico que exhibe aditivo o actividad sinérgica contra parásitos cuando se compara a las formulaciones que contienen solamente lactona macrocíclica. La invención también proporciona un fácil método para tratar infestaciones parasíticas o para la profilaxis de infestaciones de parásitos en mamíferos que pueden comprender administrar al mamífero una cantidad efectiva de una composición de combinación de acuerdo con la presente invención.

Estas y otras modalidades se describen o son evidentes de y abarcadas por, la siguiente Descripción Detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos utilizados en la presente tendrán su significado habitual en la técnica a menos de que sea especificado de otra manera.

5 Se observa que la invención no propone abarcar dentro de la invención cualquier producto, proceso para elaborar el producto o método para utilizar el producto previamente conocidos tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente describen un descargo de responsabilidad de
10 cualquier producto, proceso o método previamente conocido. Se observa adicionalmente que la invención no propone abarcar dentro del alcance de la invención cualquier producto, proceso, o elaboración del producto o método para utilizar el producto, que no cumple la descripción escrita y requisitos de
15 habilitación de la USPTO ((35 U.S.C.) 112, primer párrafo) o la EPO (Artículo 83 de la EPC), tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente describen un descargo de responsabilidad de los términos tales como "que consiste esencialmente de" y "consiste esencialmente de" tienen el
20 significado adscrito a estos en la ley de Patente de los Estados Unidos, por ejemplo, permite elementos no explícitamente citados, pero excluye elementos que se encuentran en la técnica previa o que afectan una característica básica o novedosa de la invención.

25 Se observa adicionalmente que en esta descripción y

particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y los similares pueden tener el significado atribuido a este en la ley de Patente de los Estados Unidos; por ejemplo, puede
5 significar "incluye", "incluido", "que incluye" y los similares.

A menos de que sea observado específicamente de otra manera o evidente por el contexto, "agente activo" o "ingrediente activo" o "agente terapéutico" como se utiliza en
10 esta especificación, significa un compuesto antihelmíntico y/o depsipéptido cíclico de la invención.

También, el uso de "un" o "uno" se emplea para describir elementos y componentes de la invención. Esto se hace meramente por conveniencia y para dar un sentido general de la
15 invención. Esta descripción debe ser leída para incluir uno o por lo menos uno y el singular también incluye el plural a menos de que sea obvio que se entiende de otra manera.

El término "secuencialmente" o "secuencial" como se utiliza en la presente se refiere a administración separada de
20 cada agente activo de una manera secuencial en cualquier orden, por ejemplo en un intervalo o intervalos de minutos, horas, días o semanas, y si es apropiado los agentes activos se pueden administrar en un ciclo de repetición regular. Si hay administración secuencial, el retraso en la administración de
25 uno de los agentes activos no debe ser tal como perder el

beneficio del efecto eficaz de la combinación de los agentes activos. En todos los casos de "administración secuencial", la ruta de administración puede ser la misma o diferente.

El término "concomitante" o "concomitantemente" como
5 se utiliza en la presente se refiere a la administración de por lo menos dos agentes activos a un mamífero simultáneamente. En todos los casos de administración "concomitante", la ruta de administración puede ser la misma o diferente.

El término "mamífero" como se utiliza en la presente
10 incluye, pero no están limitados a, gatos, perros y humanos. También incluye un mamífero individual en todas las etapas de desarrollo, que incluye etapas embriónicas y fetales.

El término "cantidad efectiva" como se utiliza en la presente significa una concentración de los agentes activos en
15 la composición suficiente para obtener la respuesta biológica deseada al parásito(s) objetivo después de la administración de la composición al animal, como se mide por los métodos conocidos en la técnica y/o descritos en los ejemplos en la presente. En algunas modalidades, una "cantidad efectiva" de
20 los agentes activos en la composición proporcionará una eficacia de por lo menos 80%, o por lo menos 85% comparado con los controles no tratados. Más típicamente, "una cantidad efectiva" de los agentes activos proporcionará una eficacia de por lo menos 90%, por lo menos 93%, por lo menos 95% o por lo
25 menos 97% contra el parásito objetivo. En ciertas modalidades,

que incluye la prevención de la enfermedad del of gusano del corazón causada por una cepa resistente de *Dirofilaria immitis*, el término "cantidad efectiva" puede proporcionar eficacia tan alta como 100%.

5 El término "tratamiento", "tratar" y los similares, como se utiliza en la presente, a menos de que sea indicado de otra manera, se refiere a eliminar, o aminorar la infección parasítica, infestación o condición. También incluye reducir el período de infección o incidencia de síntomas de la infección
10 parasítica, así como referencias a "control" (por ejemplo, matar, repeler, expulsar, incapacitar, eliminar, aliviar, minimizar y erradicar).

El término "tratamiento o profilaxis con la lactona macrocíclica sola" como se utiliza en la presente se refiere al
15 tratamiento o profilaxis con la lactona macrocíclica sin tratamiento o profilaxis con un depsipéptido cíclico.

El término "profilaxis" o "profiláctico" o "terapia preventiva", "prevención" o "proteger contra" como se refiere en la presente incluye mantener la infección parasítica, o
20 infestación, de ocurrir o de obstaculizar, defender o proteger de la ocurrencia de una enfermedad causada por la infección parasítica, como se utiliza en la presente, estos términos también abarcan, dependiendo de la condición del mamífero, prevenir el comienzo de un trastorno o condición, o de síntomas
25 asociados con un trastorno o condición, antes de aflicción con

la infección o infestación. Por ejemplo, la administración de la composición de la invención a un mamífero para prevenir la enfermedad del gusano del corazón causada por una cepa resistente de *Dirofilaria immitis* al exterminar la larva de
5 tercera etapa (L3), así como la larva de cuarta etapa joven y madura (L4) en el mamífero, de modo que madura en gusanos adultos. De esta manera, estos términos pueden referirse a la administración de los compuestos de la presente invención a un mamífero que no está en el tiempo de administración afligido
10 con la infección o infestación. Como se utiliza en la presente, estos términos también abarcan prevenir la recurrencia de una infección o infestación o de síntomas asociados con la misma.

Los términos "resistencia", "resistente" y los similares, como se utiliza en la presente, a menos de que sea
15 indicado de otra manera, se refiere a la habilidad de un parásito para exhibir una respuesta retrasada, disminuida y/o nula al tratamiento o profilaxis con una lactona macrocíclica sola (es decir, sin tratamiento con un depsipéptido cíclico) a las dosificaciones terapéuticamente recomendadas, que
20 normalmente tratarían o protegerían contra los parásitos de la misma especie y etapa. Por ejemplo, después del tratamiento con una lactona macrocíclica sola (es decir, sin tratamiento con un depsipéptido cíclico), la carga parasítica de un mamífero infectado con un parásito resistente a la lactona macrocíclica
25 (por ejemplo, cepa *Dirofilaria immitis* resistente) se puede

reducir a un menor grado comparado a la cantidad en la reducción de carga parasítica exhibida por un mamífero infectado con una cepa parasítica no resistente. El término se utiliza para incluir tales formas separadamente identificables
5 de resistencia como "resistencia completa", "inmunidad", "resistencia parcial", "hipersensibilidad" y "tolerancia". El término también incluye mamíferos infectados parasíticos no responsivos ("no respondedores") al tratamiento con una lactona macrocíclica para la infección parasítica, así como mamíferos
10 infectados parasíticos quienes sufren una recaída después del tratamiento con una lactona macrocíclica para la infección parasítica ("respondedor-recaídas").

El término "farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente significa que está, dentro del alcance
15 del buen juicio en la medicina veterinaria, adecuada para el uso en contacto con las células de un mamífero sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y los similares, y son conmensuradas con una relación de beneficio/riesgo razonable.

En una modalidad específica, el término "alrededor
20 de" o "aproximadamente" significa dentro de 20%, de preferencia dentro de 10%, y más de preferencia dentro de 5% de un valor o intervalo dado.

En casos donde los compuestos de la invención son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o
25 base no tóxicos estables, los compuestos pueden estar en la

forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de
5 metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, entre otros numerosos ácidos bien conocidos en la técnica. En particular, los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos, que forman un
10 anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, y α -glicerofosfato. Las sales inorgánicas adecuadas también se pueden formar, incluyendo, sales de sulfato, nitrato,
15 bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener utilizando procedimientos estándares bien conocidos en la técnica, por ejemplo al hacer reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado
20 proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden hacer sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

En una modalidad, las composiciones de la invención
25 comprenden una cantidad efectiva de:

- a) por lo menos un depsipéptido cíclico;
- b) por lo menos una lactona macrocíclica; y
- c) un portador farmacéuticamente aceptable;

para el tratamiento o profilaxis de la infección
5 parasítica en un mamífero en donde el parásito muestra
resistencia a por lo menos una lactona macrocíclica.

En otra modalidad, las composiciones de la invención
además comprenden praziquantel.

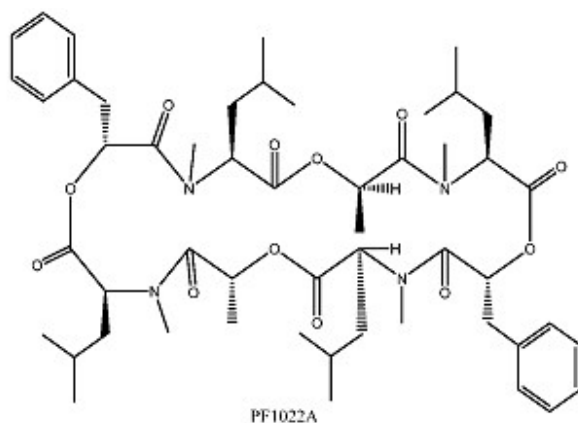
En otra modalidad de la invención, el parásito es
10 *Dirofilaria immitis*, más particularmente una cepa *Dirofilaria*
immitis resistente que contiene polimorfismos de un solo
nucleótido que codifican un transportador de *P*-glicoproteína,
comprendido de residuos de guanosina homocigótica en los sitios
11 y 618 (GG-GG) de un gen que codifica para *P*-glicoproteína
15 (genotipo "GG-GG"). En otra modalidad de la invención, el
parásito es una cepa *Dirofilaria immitis* JYD 34, cepa
Dirofilaria immitis MP3 o una combinación de los mismos.

En otra modalidad de la invención, el parásito es
larvas de tercera etapa (L3) o larvas de cuarta etapa (L4) de
20 *Dirofilaria immitis* o una combinación de las mismas.

En otra modalidad de la invención, el depsipéptido
cíclico es ciclooctadepsipéptido de 24 miembros.

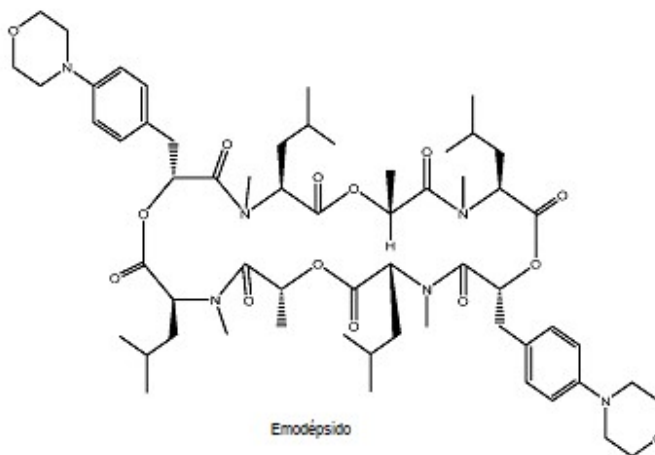
En otra modalidad de la invención, el depsipéptido
cíclico es emodépsido, PF1022A, un derivado PF1022A, o una
25 combinación de los mismos, más particularmente, emodépsido.

5



PF1022A

10



Emodépsido

En otra modalidad de la invención, la lactona
 15 macrocíclica de la composición es una avermectina, una
 milbemicina o una combinación de los mismos, más
 particularmente, una lactona macrocíclica seleccionada del
 grupo que consiste de abamectina, dimadectina, doramectina,
 emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina,
 20 lepimectina, selamectina, milbemicina oxima y moxidectina o una
 combinación de los mismos, más particularmente, ivermectina,
 eprinomectina o moxidectina.

En otra modalidad de la invención, la cantidad
 efectiva de lactona macrocíclica y depsipéptido cíclico es una
 25 cantidad sinérgicamente efectiva.

En otra modalidad de la invención la relación en peso de la lactona macrocíclica al depsipéptido cíclico es aproximadamente 1:500 a aproximadamente 1:1000, aproximadamente 1:833, 1:750 a aproximadamente 1:1000, 1:500 a aproximadamente 1:750, aproximadamente 1:250 a aproximadamente 1:500, aproximadamente 1:417, aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:250, aproximadamente 1:167, 1:150 a aproximadamente 1:200, o aproximadamente 1:50 a aproximadamente 1:100. Más de preferencia, la relación en peso de la lactona macrocíclica al depsipéptido cíclico es aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:1000, o aproximadamente 1:500 a aproximadamente 1:1000.

En otra modalidad de la invención, la relación en peso de la lactona macrocíclica a praziquantel es aproximadamente 1:50 to 1:5000, más de preferencia aproximadamente 1:500 a aproximadamente 1:5000, o aproximadamente 1:3500 a aproximadamente 1:5000.

En otra modalidad de la invención, la composición veterinaria es una formulación oral, formulación inyectable, formulación tópica, formulación de vaciado, formulación dérmica o formulaciones sub-dermicas, de preferencia una formulación oral, una composición masticable blanda o composición de tableta masticable.

En otra modalidad de la invención, los parásitos controlados por las composiciones y métodos de la invención muestran resistencia a por lo menos una lactona macrocíclica

seleccionada del grupo que consiste de abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemicina-oxima, y moxidectina o una combinación de los mismos, más particularmente ivermectina.

En otra modalidad de la invención, el mamífero se selecciona del grupo que consiste de humanos, perros y gatos más particularmente perros y gatos.

Otra modalidad de la invención es una composición veterinaria que comprende una cantidad sinérgicamente efectiva de:

a) emodépsido; y

b) ivermectina; y

un portador farmacéuticamente aceptable;

para el tratamiento o prevención de una infección parasítica, en donde el parásito es una cepa *Dirofilaria immitis* resistente, más particularmente el parásito es larvas de tercera etapa (L3) o larvas de cuarta etapa (L4) de una cepa *Dirofilaria immitis* resistente o una combinación de los mismos.

En otra modalidad de la invención, la composición veterinaria además comprende praziquantel.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de:

a) por lo menos un depsipéptido cíclico; y

b) por lo menos una lactona macrocíclica;

y un portador farmacéuticamente aceptable;

en donde la infección parasítica comprende un
5 parásito que es resistente a por lo menos una lactona
macrocíclica.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en donde
la infección parasítica comprende un parásito que es resistente
10 al tratamiento o profilaxis de la lactona macrocíclica cuando
se utiliza sola.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
mamífero además que comprende praziquantel o epsiprantel o una
15 combinación de los mismos.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
mamífero, en donde la cantidad efectiva es una cantidad
sinérgica efectiva.

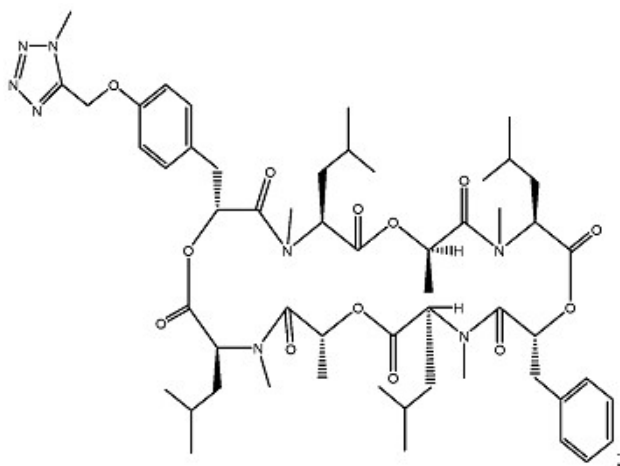
20 Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
mamífero, en donde el parásito es *Dirofilaria immitis*.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
25 mamífero en donde el parásito es una cepa *Dirofilaria immitis*

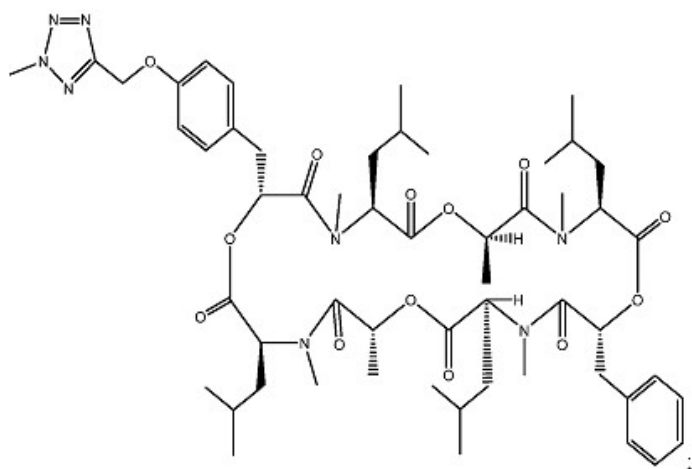
resistente.

Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero en donde el parásito es larvas de tercera etapa (L3) o larvas de cuarta etapa (L4) de una cepa *Dirofilaria immitis* resistente o una combinación de los mismos.

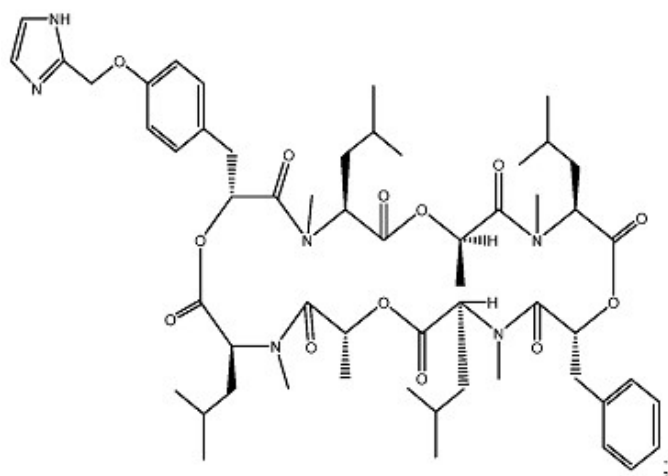
Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero en donde el depsipéptido cíclico es ciclooctadepsipéptido de 24 miembros, más particularmente, emodépsido, PF1022A, un derivado PF1022A o una combinación de los mismos. Ejemplos de un derivado PF1022A incluye aquellos compuestos de depsipéptido cíclicos descritos en la Tabla 2 de Ohyama, M. y colaboradores, Biosci. Biotechnol. Biochem., 75 (7), 1354-1363, 2011, que son incorporadas en la presente en su totalidad. Más particularmente, un derivado PF1022A comprende un compuesto de depsipéptido cíclico seleccionado del grupo que consiste de:



5

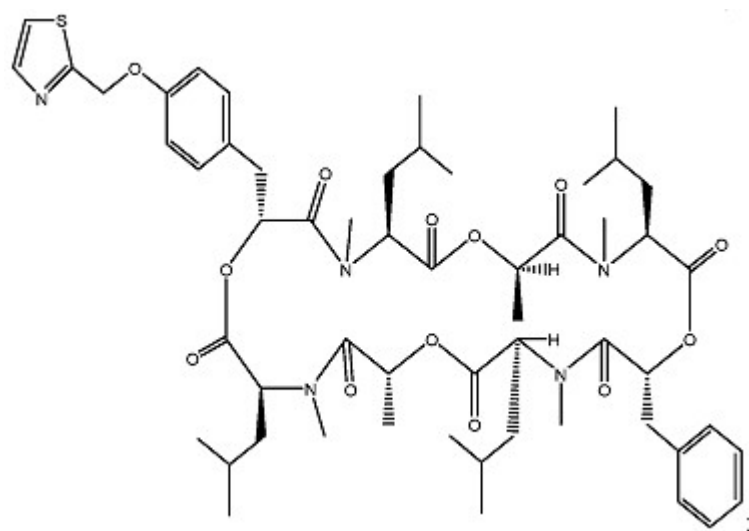


10



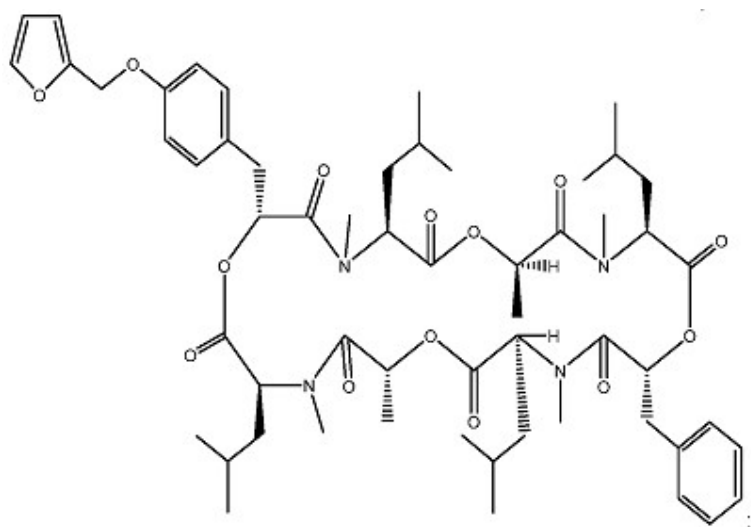
15

20

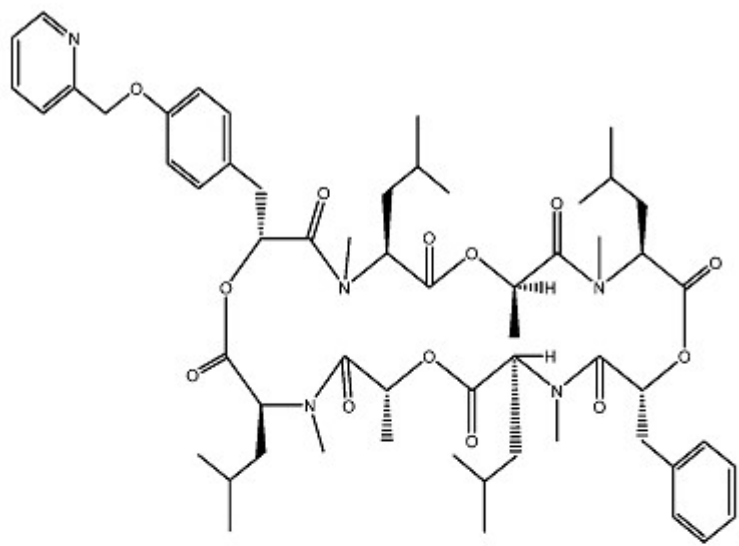


25

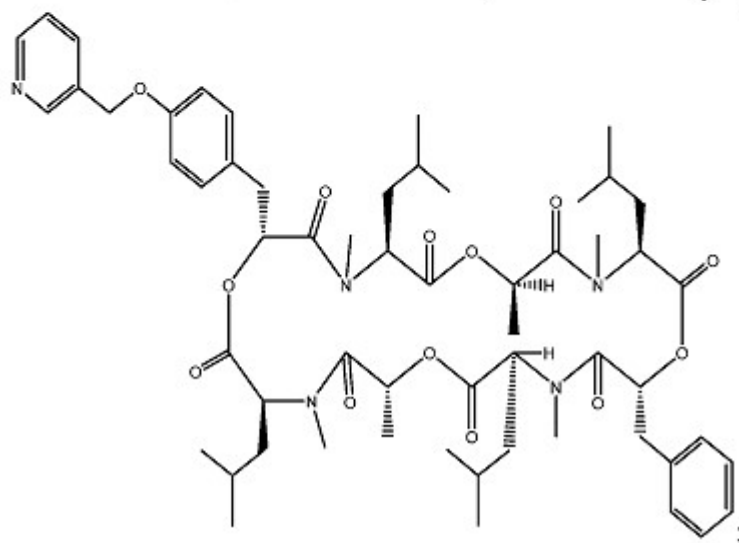
5



10

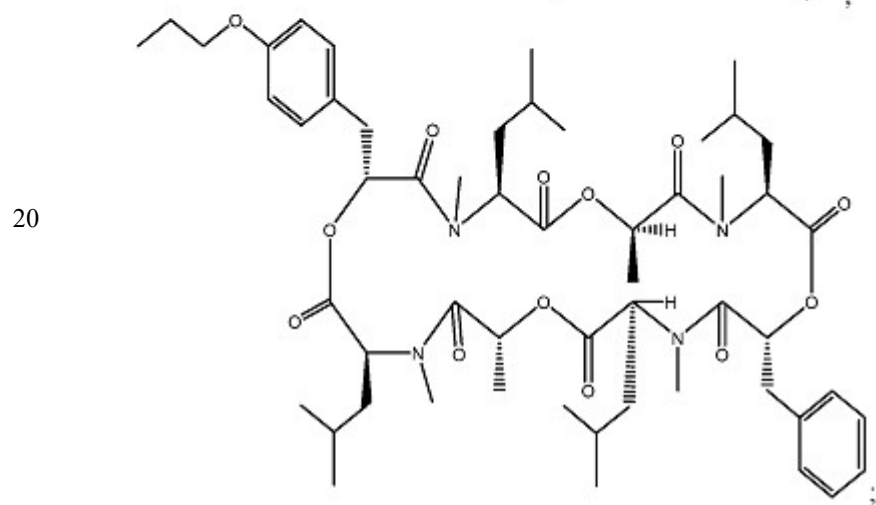
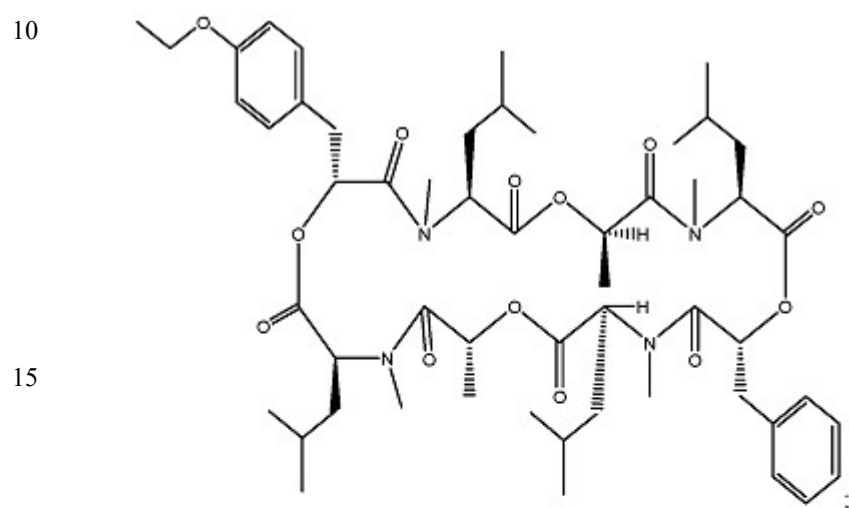
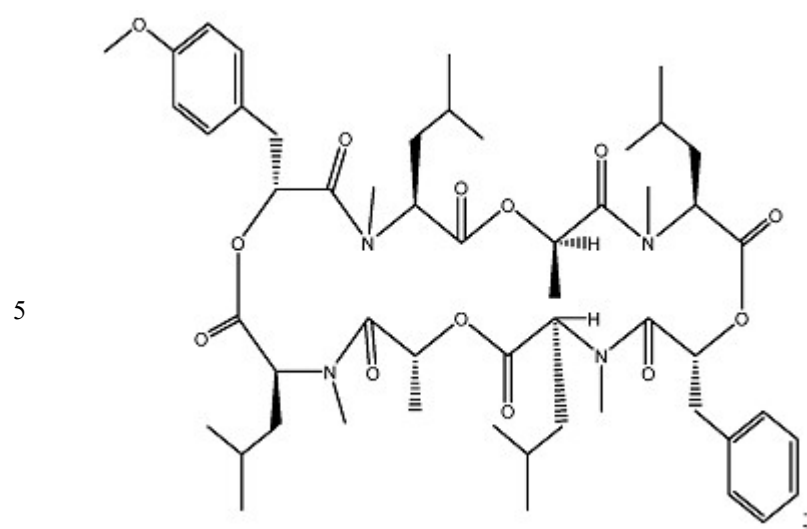


15

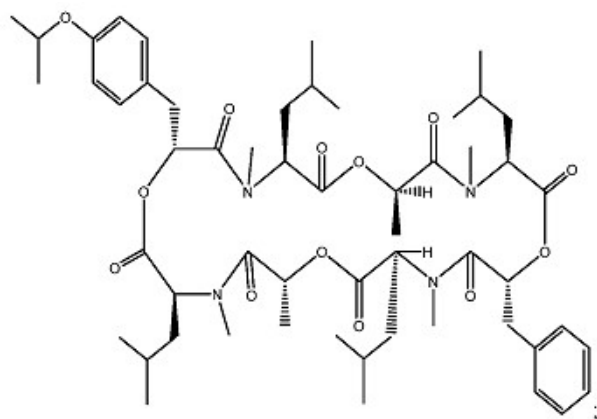


20

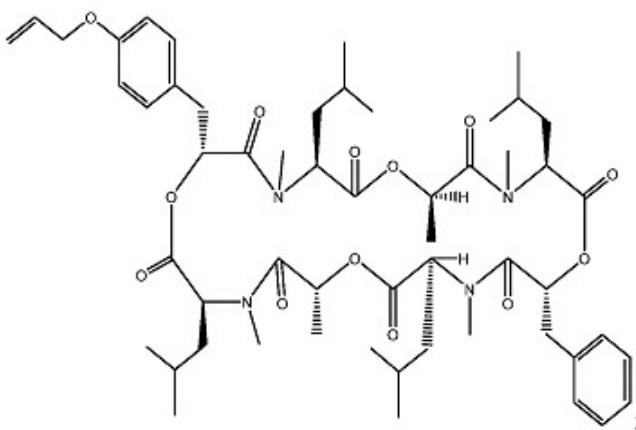
25



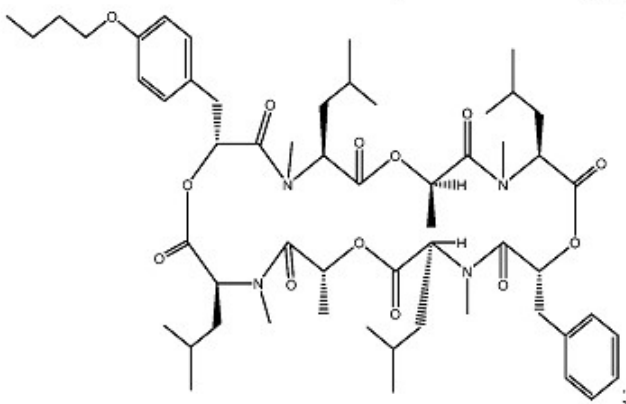
5



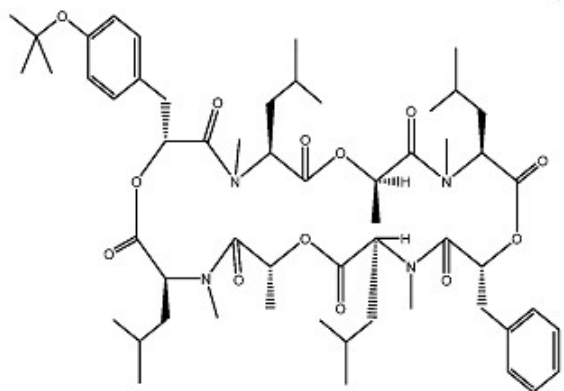
10



15



20



25 y

Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero en donde el depsipéptido cíclico es emodépsido.

Otra modalidad de la invención es un método de
5 tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero en donde la lactona macrocíclica administrada es una avermectina, una milbemicina o una combinación de los mismos.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
10 mamífero en donde la lactona macrocíclica administrada se selecciona del grupo que consiste de abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemicina oxima y moxidectina o una combinación de los mismos.

15 En otra modalidad de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de una infección de parásitos en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de una combinación que comprende una lactona macrocíclica seleccionada del grupo que consiste de
20 abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemicina oxima y moxidectina o una combinación de los mismos; y un depsipéptido cíclico seleccionado de emodépsido, PF1022A, un derivado PF1022A o una combinación de
25 los mismos.

Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero en donde la lactona macrocíclica de la composición es ivermectina.

5 Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero que incluye primero tratar el mamífero con un adulticida tal como tiacetarsamida sódica o diclorhidrato de melarsomina, después de 3 a 6 semanas más tarde por tratamiento
10 con a) por lo menos un depsipéptido cíclico; y b) por lo menos una lactona macrocíclica; y un portador farmacéuticamente aceptable; en donde la infección parasítica comprende un parásito que es resistente a por lo menos una lactona macrocíclica. Otra modalidad de la invención es un método de
15 tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero que además incluye tratamiento con afoxolaner.

Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero, en donde la composición veterinaria es una
20 formulación oral, formulación inyectable, formulación tópica, formulación de vaciado, formulación dérmica o formulación subdérmica, o más de preferencia una formulación oral con una composición masticable blanda o una composición de tableta masticable.

25 Otra modalidad de la invención es un método de

tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero en donde los parásitos muestran resistencia a por lo menos una lactona macrocíclica seleccionada del grupo que consiste de abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, 5 eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemicina-oxima, y moxidectina o una combinación de los mismos, más particularmente ivermectina.

Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un 10 mamífero en donde el mamífero se selecciona del grupo que consiste de humanos, perros, y gatos, más particularmente perros o gatos.

Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un 15 mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad sinérgicamente efectiva de:

a) emodépsido; y

b) ivermectina;

y un portador farmacéuticamente aceptable;

20 en donde el parásito es una cepa *Dirofilaria immitis* resistente.

Otra modalidad de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero que además comprende praziquantel.

25 Otra modalidad de la invención es un método de

tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero en donde la infección parasítica causa enfermedad respiratoria asociada con el gusano del corazón en el mamífero.

Otra modalidad de la invención es un método de
5 tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un mamífero en donde la administración del depsipéptido cíclico y lactona macrocíclica es concomitante.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
10 mamífero en donde la administración del depsipéptido cíclico y lactona macrocíclica es secuencial.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
mamífero que además comprende detectar la presencia de la cepa
15 parasítica resistente en el mamífero antes de administrar la composición al mamífero.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
mamífero en donde la cepa parasítica resistente es una cepa
20 *Dirofilaria immitis* resistente.

Otra modalidad de la invención es un método de
tratamiento o profilaxis de una infección parasítica en un
mamífero en donde la administración se selecciona del grupo que
consiste de enteral, oral, parenteral, típica o transdérmica.

25 Una modalidad adicional de la invención es un kit, en

donde el kit comprende:

- i) por lo menos un contenedor;
- ii) una cantidad sinérgica efectiva de por lo menos un depsipéptido cíclico y por lo menos una lactona macrocíclica; y un portador farmacéuticamente aceptable; y
- iii) instrucciones para el uso del depsipéptido cíclico y lactona macrocíclica para tratar o prevenir una infección parasítica por una cepa *Dirofilaria immitis* resistente.

Una modalidad adicional de la invención es un kit que además comprende praziquantel.

Una modalidad adicional de la invención es un kit en donde el depsipéptido cíclico y lactona macrocíclica están en el mismo contenedor o contenedores separados.

Una modalidad adicional de la invención es un kit en donde el contenedor se selecciona del grupo que consiste de un paquete de ampolletas, botella, bolsita, ampolleta, jeringa, dispositivo popper de la píldora, pistola de agua, pistola de rocío, dispositivo de vaciado, pipeta, gotero, dispositivo de manchado determinado, o por cualquier otro contenedor adecuado para tenencia de pesticidas o una combinación de los mismos.

Una modalidad adicional de la invención es un kit que además comprende un dispositivo de administración para administrar el depsipéptido cíclico y macrocíclico a un mamífero.

Una modalidad adicional de la invención es un kit en donde el dispositivo de administración se selecciona del grupo que consiste de una jeringa, dispositivo popper de píldora, botella de agua, pistola de agua, pistola de rocío, parche
5 transdérmico, dispositivo de vaciado, gotero de pipeta, dispositivo de manchado determinado, etiqueta de oreja, collar, o por cualquier otro dispositivo adecuado para administrar fármacos a los mamíferos o una combinación de los mismos.

Una modalidad adicional de la invención es un kit que
10 además comprende una herramienta diagnóstica para detectar la presencia o ausencia del gusano del corazón por ejemplo, la cepa *Dirofilaria immitis*.

Una modalidad adicional de la invención es un kit en donde la herramienta de diagnóstico es un ensayo de detección
15 que detecta la presencia o ausencia de pares de cebador de ácido nucleico, combinaciones de pares de cebador de ácido nucleico, arreglos de ácido nucleico (por ejemplo, tarjetas de diagnóstico) que contienen pares de cebador de ácido nucleico o combinaciones de pares de cebador de ácido nucleico del gusano
20 del corazón por ejemplo, la cepa *Dirofilaria immitis*.

Una modalidad adicional de la invención es un método para prevenir infección parasítica en un mamífero que comprende administrar una composición de la invención al mamífero, en donde la infección parasítica comprende por lo menos un
25 parásito resistente a por lo menos una lactona macrocíclica.

Una modalidad adicional de la invención es un método para prevenir infección parasítica en un mamífero al administrar una composición de la invención al mamífero para exterminar las larvas de tercera etapa (L3), así como las
5 larvas de cuarta etapa jóvenes y maduras (L4) de *Dirofilaria immitis* de modo que no maduran en gusanos adultos.

Una modalidad adicional de la invención es una dosificación, formulación, ruta de administración o régimen de dosificación como es descrito para el Grupo de Tratamiento 4 o
10 5 en los ejemplos. También se proporcionan usos y métodos que comprenden las composiciones de la invención para la prevención o tratamiento de una infestación parasítica en aves o mamíferos o para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infestación parasítica en aves o mamíferos.

15 Los compuestos antihelmínticos de lactona macrocíclica se pueden utilizar para tratar infecciones endo- y ectoparásitos en mamíferos y aves. Los compuestos que pertenecen a esta clase de lactonas macrocíclicas incluyen, pero no están limitados a, la serie de avermectina y
20 milbemicina de los compuestos. Estos compuestos son agentes antiparasíticos potentes contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Las avermectinas y milbemicinas comparten el mismo anillo de lactona macrocíclica de 16 miembro común; sin embargo, las milbemicinas no poseen el sustituyente de
25 disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Además de

tratar insectos parasíticos, las avermectinas y milbemicinas se utilizan para tratar endoparásitos, por ejemplo, infecciones de gusano redondo, en mamíferos.

Las avermectinas se pueden aislar del caldo de fermentación de una cepa productora de avermectina de *Streptomyces avermitilis* y derivados de las mismas. La producción, aislamiento y determinación estructural de las avermectinas se documentan en Albers-Schonberg, y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4216-4221 y referencias citadas en la presente. La descripción de las características morfológicas del cultivo es descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 4,310,519. Las milbemicinas que ocurren naturalmente son descritas en Aoki y colaboradores, Patente de los Estados Unidos 3,950,360, que es por la presente incorporada por referencia en su totalidad, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12^a edición, S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996).

La serie de avermectina y milbemicina de los compuestos son ya sea productos naturales o son derivados semisintéticos. Las avermectinas de producto natural se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4,310,519, y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4,199,569, ambas de las cuales son incorporadas por la presente por referencia en su

totalidad. La síntesis de las avermectinas se ha documentado
(*J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2967; *J. Am. Chem. Soc.* 1986,
108, 2776) y la investigación en la desconjugación y
epimerización de derivados de avermectina también se describe
5 en Hanessian, y colaboradores (*J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109,
7063) y Fraser-Reid, y colaboradores (*J. Am. Chem. Soc.* 1987,
109, 933). Para la discusión general de avermectinas, que
incluyen una discusión de sus usos en humanos y animales, ver
"Ivermectin and Abamectin", W.C. Campbell, ed., Springer-
10 Verlag, New York (1989). Ejemplos de avermectinas incluyen,
pero no están limitados a, abamectina, dimadectina,
doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina,
latidectina, lepimectina y selamectina.

Las milbemicinas son los derivados de aglicona de las
15 avermectinas, tales como aquellas descritas, por ejemplo en la
Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,144,352; 4,791,134; y
6,653,342, todas de las cuales son incorporadas por la presente
por referencia en su totalidad. Los antihelmínticos
particularmente importantes de esta familia incluyen
20 moxidectina, como se describe, por ejemplo en la Patentes de
los Estados Unidos Nos. 7,348,417; y 4,916,154 (y referencias
citadas en la presente), que son incorporadas por la presente
por referencia en su totalidad. Ejemplos de milbemicinas
también incluyen milbemectina, milbemicina D y nemadectina.
25 También incluidos son los derivados 5-oxo y 5-oxima de las

avermectinas y milbemicinas, respectivamente.

Los compuestos de lactona macrocíclica se conocen en la técnica y se pueden obtener de manera fácil comercialmente o a través de técnicas de síntesis conocidas en la técnica. La referencia se hace a la literatura técnica y comercial
5 ampliamente disponible. Para avermectinas, tales como ivermectina y abamectina, la referencia se puede hacer, por ejemplo, a la palabra "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schonberg y colaboradores (1981),
10 "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc, 103, 4216-4221. Para doramectina, se puede consultar "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, Julio del 1993, 5-15. Para milbemicinas, la referencia se puede hacer, *inter alia*, a
15 Davies H.G. y colaboradores, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. y colaboradores, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente de los Estados Unidos No. 4, 134,973 y documento EP 0 677 054.

20 Las avermectinas y milbemicinas demuestran potente actividad antiparasítica mientras que son especies relativamente no tóxicas a la mayoría de los mamíferos. Como resultado, la familia de avermectina/milbemicina ha sido el enfoque de estudios de modificación química extensiva, que se
25 resumen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos

4,199,569; 4,285,963; 4,310,519; 4,423,209; 4,427,663;
 4,457,920, 4,806,527; 4,831,016; 4,855,317; 4,859,657;
 4,871,719; 4,873,224; 4,874,749; 4,895,837; 4,906,619,
 4,920,148; 4,963,582; 4,973,711; 4,978,677; 5,015,630,
 5 5,023,241, 5,030,622; 5,055,454; 5,055,596; 5,057,499;
 5,077,308; 5,162,363; 5,169,839; 5,208,222; 5,244,879;
 5,262,400; 5, 637,703; 5,830,875; 7,250,402; y EP 0 212 867; 0
 237 339; 0 241 146; 0 214 731; 0 194 125; y 0 170 006, todas de
 las cuales son incorporadas por la presente por referencia en
 10 su totalidad. Las modificaciones adicionales de los miembros de
 la familia de avermectina se resumen, por ejemplo, en la
 solicitudes de Patente de los Estados Unidos nos 10/488,225;
 10/498,858; 10/513,247; 10/539,274; 10/543,637; 10/543,638;
 10/543,643, 10/544,274; 10/544,281; 10/560,390; 10/568,715;
 15 10/599,671; 11/317,932; 11/319,686; y 11/319,687, todas de las
 cuales son incorporadas por la presente por referencia en su
 totalidad. Las modificaciones químicas también se han inducido
 por la vía de clavar el caldo de fermentación con ácidos, que
 se incorporan subsecuentemente en la posición C-25 de las
 20 avermectinas (EP 0 214 731, y Arch. Biochem. Biophys 1989, 269,
 544-547). Todos de estos documentos y referencias citadas en la
 misma, así como las referencias citadas en la presente, se
 incorporan expresamente por referencia.

No obstante el progreso excelente en la investigación
 25 antiparasítica, permanece con preocupaciones con respecto a

reportes cada vez más comunes de resistencia entre parásitos veterinarios (*Parasitology* 2005, 131, S179-190). De esta manera, permanece una necesidad en curso para composiciones y tratamientos novedosos en la medicina veterinaria. Es un
5 objetivo de esta invención proporcionar formulaciones novedosas que comprenden depsipéptidos cíclicos y lactonas macrocíclicas, así como métodos de tratamiento utilizando tales compuestos. Que la invención se realiza como se describe en la presente es sorprendente , inesperada y no obia.

10 Mientras que las lactonas macrocíclicas son compuestos antiparasíticos bien conocidos, permanece una necesidad en curso para combatir la resistencia constantemente evolutiva de los parásitos. A este fin, los inventores ha encontrado que una combinación de lactonas macrocíclicas y
15 depsipéptidos cíclicos son efectivos en tratar ciertos parásitos resistentes, en particular *Dirofilaria immitis*, más particularmente cepa *Dirofilaria immitis* JYD-34.

 Los depsipéptidos cíclicos, en particular ciclooctadepsipéptidos tales como PF1022A o emodépsido, que
20 actúan en la unión neuromuscular al estimular receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina dando por resultado la parálisis y muerte de los parásitos. Los depsipéptidos cíclicos de la invención incluyen compuestos que consisten de aminoácidos y ácidos
25 hidroxicarboxílicos como unidades estructurales de anillo y de

8 a 30 átomos en el anillo, tales como PF 1022A, emodépsido, y otros descritos en, US5380745, US 2003/0143254A1, US005571793A, US5514773, US5821222, US5646244, US5874530, US6159932, US5856436, US6033879, US5763221, US6329338, US6355615, 5 US6265537, US6043058, , US6146853, US6630569, US7285404, US7109018, US6916641, US6828300, US6900176, US7432102, US7763583, US2012302496,, WO12/028556, US2015166608, US5777075, US6369028, US5116815, US5747448, US5116815, y US5380745, que se incorporan en la presente por referencia para todos los 10 propósitos relevantes.

Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de parahercuamida y derivados de estos compuestos, que incluyen dercuantel (ver Ostlind y colaboradores, *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260- 15 61; y Ostlind y colaboradores, *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). La familia parahercuamida de los compuestos es una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de indol de espirodioxepina con actividad contra ciertos parásitos (ver *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J Antibiotics* 20 1990, 43, 1380, y *J Antibiotics* 1991, 44, 492). Además, la familia de marcfortina estructuralmente relacionada de compuestos, tales como marcfortinas A-C, también se conocen y se pueden combinar con las formulaciones de la invención (ver *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981, 22, 25 1977). Las referencias adicionales a los derivados de

paraherquamida se pueden encontrar, por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 y US 2010/0197624, Patente de los Estados Unidos 5,703,078 y Patente de los Estados Unidos 5,750,695, todas de las cuales son incorporadas por la presente por referencia en su totalidad. Las composiciones de la invención también pueden incluir por lo menos un agente activo de acción sistémicamente adicional descrito en la presente que incluye, pero no limitado a, uno o más agentes activos de isoxazolina, o antihelmínticos de otras clases que incluyen uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más agentes activos de ariloazol-2-il cianoetilamino o una combinación de los mismos.

Las composiciones de la invención también pueden incluir un agente activo de espinosina producido por el suelo actinomicete *Saccharopolyspora spinosa* (ver, por ejemplo Salgado V.L. and 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 espinosoide semisintético. Las espinosinas se refieren típicamente como factores o componentes A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, o Y, y cualquiera de estos componentes, o una combinación de los mismos, se pueden utilizar en las composiciones de la invención. El compuesto espinosina puede ser un sistema de anillo 5,6,5-tricíclico, fusionado a una lactona macho cíclica

de 12 miembros, un azúcar neutra (ramnosa), y un azúcar amino (forosamina). Estos y otros compuestos de espinosina naturales, que incluyen espinosina 21-butenilo producida por *Saccharopolyspora pagona*, que se puede utilizar en las composiciones de la invención, se puede producir por la vía de la fermentación por técnicas convencionales conocidas en la técnica. Otros compuestos de espinosina que se pueden utilizar en las composiciones de la invención se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 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 referencia en la presente en su totalidad. Los compuestos de espinosina pueden incluir, pero no están limitados a, 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 algunas modalidades, las composiciones pueden contener una combinación de dos o más agentes activos de espinosina y/o espinosoide. Por ejemplo, en una modalidad, las composiciones pueden incluye espinosad, que es una combinación de espinosina A y espinosina D. Otras combinaciones también son contempladas. En otra modalidad, las composiciones pueden incluir un agente activo de espinosina y/o un espinosoide o una combinación de los mismos, en combinación con uno o más agentes

activos de acción sistémicamente adicionales descritos en la presente que incluyen, pero no limitados a, uno o más agentes activos de isoxazolina, uno o más agentes activos de lactona macrocíclica, uno o más agentes de bencimidazol que incluyen 5 tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol y febantel, o antihelmínticos de otras clases que incluyen levamisol, pirantel, morantel, prazicuantel, closantel, clorsulon, uno o más agentes activos de amino acetonitrilo, uno o más reguladores de crecimiento de 10 insecto, uno o más agentes activos de neonicotinoide o un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino o una combinación de los mismos.

Los fenilpirazoles son una clase bien conocida en la técnica y se describen, por ejemplo en la Patente de los 15 Estados Unidos No. 5,885,607; Patente de los Estados Unidos No. 6,010,710; Patente de los Estados Unidos No. 6,083,519; Patente de los Estados Unidos No. 6,096,329; Patente de los Estados Unidos No. 6,395,765, Patente de los Estados Unidos No. 6,867,229, EP-A-295,217, EP-A-352,944 así como en la Patente de 20 los Estados Unidos No. 5,576,429; Patente de los Estados Unidos No. 5,122,530, solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 11/825,050, y EP 295 177, las descripciones de las cuales, así como las referencias citadas en la presente, se incorporan por referencia. Esta clase de insecticidas se conoce por poseer 25 excelente actividad contras insectos tales como garrapatas y

pulgas, y uno de estos compuestos, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol, o fipronilo, se puede incluir en las composiciones y métodos de la invención en ciertas modalidades.

5 Las combinaciones de acuerdo con la invención, que comprenden una cantidad efectiva de por lo menos un depsipéptido cíclico y por lo menos una lactona macrocíclica exhibe un efecto sinérgico inesperado en tratar parásitos que muestran resistencia a por lo menos una lactona macrocíclica
10 antihelmíntica.

Las combinaciones de acuerdo con la invención, que comprenden una cantidad efectiva de por lo menos un depsipéptido cíclico y por lo menos una lactona macrocíclica exhiben un efecto sinérgico inesperado en tratar parásitos que
15 muestran resistencia a Ivermectina.

Las combinaciones de acuerdo con la invención, que comprenden una cantidad efectiva de por lo menos un depsipéptido cíclico, por ejemplo emodépsido, y por lo menos una lactona macrocíclica, por ejemplo ivermectina, exhibe un
20 efecto sinérgico inesperado en prevenir larvas de tercera etapa (L3) así como larvas de cuarta etapa (L4) de una cepa *Dirofilaria immitis* resistente, de la maduración en gusanos adultos.

El sinergismo se ha descrito como "la acción
25 cooperativa de dos componentes (por ejemplo, componente (a) y

componente (b)) en una mezcla, tal que el efecto total es mayor o más prolongado que la suma de los efectos de los dos (o más) tomados independientemente" (ver P. M. L. Tames, *Neth. J Plant Pathology* 1964, 70, 73-80). Las mezclas que contienen una
5 cantidad efectiva de por lo menos un depsipéptido cíclico y por lo menos una lactona macrocíclica se encuentran que exhiben efectos sinérgicos contra ciertas plagas importantes. Las combinaciones exitosas de una cantidad efectiva de por lo menos un depsipéptido cíclico y por lo menos una lactona macrocíclica
10 proporciona efecto mejorado y aun sinérgico sobre la monoterapia, es decir, tratamiento farmacéutico limitado a un fármaco por ejemplo, lactonas macrocíclicas o depsipéptidos cíclicos, particularmente contra cepas resistentes de parásitos tales como una cepa resistente de *Dirofilaria immitis*.

15 Si la lactona macrocíclica y el depsipéptido cíclico en las combinaciones de acuerdo con la invención se presentan en ciertas relaciones en peso, el efecto sinérgico es particularmente pronunciado. Sin embargo, las relaciones en peso de la lactona macrocíclica y el depsipéptido cíclico en
20 las combinaciones se puede variar dentro de una gama relativamente amplia. En general, las combinaciones de acuerdo con la invención comprenden lactona macrocíclica y depsipéptido cíclico en las relaciones preferidas dadas.

Un aditivo o efecto sinérgico se puede unir cuando la
25 lactona macrocíclica y el depsipéptido cíclico son: (1) co-

formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) suministrada por alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministra
5 en terapia de alternancia, un aditivo o efecto sinérgico se puede alcanzar cuando la lactona macrocíclica y el depsipéptido cíclico se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante administraciones orales separadas en diferentes formas de dosificación unitaria. En general, durante
10 la terapia de alternancia, una dosificación efectiva de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, es decir, serialmente, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones efectivas de dos o más ingredientes activos se administran conjuntamente.

15 La composición de la invención también puede estar en una variedad de formas que incluyen, pero no están limitados a, formulaciones orales, formulaciones inyectables, y formulaciones dérmicas o subdérmicas, de vaciado, tópicas. Las formulaciones se proponen para ser administradas a un mamífero.
20 Ejemplos de mamíferos incluyen pero no están limitados a humanos, perros, gatos y otro ganado o mamíferos domésticos. La composición de la invención puede estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como cebos (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 4,564,631, que es por la
25 presente incorporada por referencia en su totalidad),

suplementos dietéticos, trociscos, pastillas, masticables, tabletas, cápsulas duras o blandas, bolos, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones acuosas o aceitosas, formulaciones de empape oral, polvos o gránulos
5 dispersables, premezclas, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones propuestas para el uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más
10 agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes de amargor, agente saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables.

Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en
15 mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y
20 desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco, las tabletas pueden estar no recubiertas o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas para retardar
25 la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y

para de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se puede recubrir por la
5 técnica descrita en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,256,108; 4,166,452; y 4,265,874 (todas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad) para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Las formulaciones para el uso oral pueden ser
10 cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o solventes miscibles tales como
15 propilenglicol, PEGs y etanol, o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua o agua en
20 aceite. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de olivo o aceite de cacahuate, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estas. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser fosfatidas que ocurren naturalmente, por ejemplo, haba de soja, lecitina y
25 ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y

anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes adulcarantes, agentes de amargor, agentes saborizantes y/o conservadores.

En una modalidad de la formulación, la composición de la invención puede estar en la forma de una microemulsión. Las microemulsiones son bien adecuadas como el vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase aceitosa, un surfactante y un cosurfactante. Son líquidos translucientes e isotrópicos.

Las microemulsiones están compuestas de dispersiones estables de microgotitas de la fase acuosa en la fase aceitosa o a la inversa de microgotitas de la fase aceitosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotitas es menos de 200 nm (1000 a 100,000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta de una alternación de moléculas activas en la superficie (SA) y activas en la co-superficie (Co-SA) que, al disminuir la tensión interfacial, permiten que la microemulsión sea formada espontáneamente.

En una modalidad de la fase aceitosa, la fase aceitosa se puede formar de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o alternativamente de mezclas de tales compuestos. En una modalidad de la fase aceitosa, la fase aceitosa puede estar

comprendida de triglicéridos; en otra modalidad de la fase
aceitosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena
mediana, por ejemplo triglicéridos caprílicos/cápricos de C₈-
C₁₀. En otra modalidad de la fase aceitosa puede representar un
5 % v/v de intervalo seleccionado del grupo que consiste de
aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; aproximadamente 7 a
aproximadamente 10%; y aproximadamente 8 a aproximadamente 9%
v/v de la microemulsión.

La fase acuosa puede incluir, por ejemplo agua o
10 derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de
glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una modalidad de los
derivados de glicol, el glicol se puede seleccionar del grupo
que consiste de propilenglicol, éter monoetílico de
dietilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol y mezclas
15 de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una
proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la
microemulsión.

Los surfactantes para la microemulsión pueden incluir
éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de
20 dipropilenglicol, glicéridos de C₈-C₁₀ poliglicolizados o
dioleato de poligliceril-6. Además de estos surfactantes, los
cosurfactantes pueden incluir alcoholes de cadena corta, tal
como etanol y propanol.

En una modalidad para la cantidad de
25 surfactante/cosurfactante, la relación de cosurfactante a

surfactante será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra modalidad para la cantidad de cosurfactante, será de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de surfactante y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cosurfactante en la microemulsión.

Las suspensiones aceitosas se pueden formular al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de ajonjolí y aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartame, agentes de amargor y agentes saborizantes se pueden adicionar para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico u otros conservadores conocidos.

Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes de dispersión o humectación pueden ser una fosfatida que ocurre naturalmente, por ejemplo lecitina, o productos de

condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxi-etileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxi-etanol, o
5 productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxi-etilen sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo
10 monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservadores, por ejemplo etilo, o *n*-propilo, *p*-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes de amargor, tales como aquellos
15 expuestos en lo anterior.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua pueden proporcionar el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectación, agente de suspensión y uno
20 o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados en lo anterior. Los excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, de amargor, saborizantes y colorantes, también se pueden presentar.

25 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes

edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservador, agente(s) saborizantes y/o agente(s) colorante.

5 En otra modalidad de la invención, la composición puede estar en forma de pasta. Ejemplos de modalidades en una forma de pasta incluyen pero no están limitados a aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,787,342 y 7,001,889 (cada una de las cuales se incorpora en la presente
10 por referencia). Además de los compuestos de la invención, la pasta puede contener además sílice humeada; un modificador de viscosidad; un portador; opcionalmente, un absorbente; y opcionalmente, un colorante, estabilizador, surfactante o conservador.

15 En una modalidad de la formulación, la formulación puede ser una pasta que contiene los compuestos de la invención, sílice humeada, un modificador de viscosidad, un absorbente, un colorante; y un portador hidrofílico que es triacetina, un monoglicéridos, un diglicérido o un
20 triglicérido.

La pasta también puede incluir, pero no está limitada a, un modificador de viscosidad seleccionado del grupo que consiste de PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol,
25 mono-oleato de polioxietilen (20) sorbitán (polysorbate 80 o

Tween 80), y polioxámeros (por ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente seleccionado del grupo que consiste de carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón, y celulosa y sus derivados; y un colorante seleccionado del grupo que consiste
5 de dióxido de titanio, óxido de hierro, y Laca de Aluminio Azul FD&C #1.

Las composiciones pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable, estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida
10 utilizando aquellos agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en lo anterior. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo,
15 como una solución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. También se pueden utilizar cosolventes tales como etanol, glicerol formal de propilenglicol o polietilenglicoles. Se pueden utilizar
20 conservadores, tales como fenol o alcohol bencílico.

Además, los aceites no volátiles, estériles se pueden emplear convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite no volátil
blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos
25 sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico

encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las formulaciones dérmicas y subdérmicas, tópicas pueden incluir, a manera de ejemplo no limitante, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pastas, polvos, champús, 5 formulaciones de vaciado, formulaciones listas para usar, soluciones y suspensiones de manchado determinado, inmersiones y rocíos. La aplicación tópica de una composición inventiva que incluye una composición de manchado determinado, de rocío o de vaciado, puede permitir que la composición inventiva sea 10 absorbida a través de la piel para lograr niveles sistémicos, distribuidas a través de las glándulas sebáceas o sobre la superficie de la piel logrando niveles por todo el pelaje. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas sebáceas, puede actuar como un depósito, mediante lo cual puede 15 ser un efecto de larga duración (hasta varios meses). Las formulaciones de manchado determinado se aplican típicamente en una región localizada que se refiere a un área diferente del mamífero completo. En una modalidad de una región localizada, la ubicación puede estar entre los hombros. En otra modalidad 20 de una región localizada puede ser una franja, por ejemplo, una franja de la cabeza a la cola del mamífero.

Las formulaciones de vaciado son descritas en la Patente de los Estados Unidos No. 6,010,710, también incorporada en la presente por referencia. Las formulaciones de 25 vaciado pueden ser ventajosamente aceitosas, y generalmente

comprenden un diluyente o vehículo y también un solvente (por ejemplo, un solvente orgánico) para el ingrediente activo si el último no es soluble en el diluyente.

Los solventes orgánicos que se pueden utilizar en la
5 invención incluyen pero no están limitados a: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácido graso tales como el éster dimetílico, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter *n*-butílico de dipropilenglicol, etanol,
10 isopropanol, metanol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxi-etilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo, *N*-metilpirrolidona), éter monoetílico de dietilenglicol,
15 etilenglicol y ftalato de dietilo, o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

Como el vehículo o diluyente, la mención se puede hacer de aceites de planta tal como, pero no limitado a aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz,
20 aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, aceites de coco etc.; aceites minerales tales como, pero no limitados a, petrolato, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tal como de C8 a
25 C12).

En otra modalidad de la invención, se puede adicionar un emoliente y/o esparcimiento y/o agente formador de película. En una modalidad, el emoliente y/o esparcimiento y/o agente formador de película puede ser:

5 (a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceite de silicona, aceites de
10 polidiorganosiloxano (tal como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo aquellos que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite 45V2,

 (b) surfactantes aniónicos tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de
15 calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio); dodecilbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, aquellos derivados de aceite de coco),

20 (c) surfactantes catiónicos tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+R'R''R'''R''''$, Y^- en las cuales los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados y Y^- es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones de haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de
25 cetiltrimetilamonio está entre los surfactantes catiónicos que

se pueden utilizar,

(d) sales de amina de la fórmula $N^+HR'R''R'''$ en las cuales los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina está
5 entre los surfactantes catiónicos que se pueden utilizar,

(e) surfactantes no iónicos tales como ésteres de sorbitán, que son opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo, polysorbate 80), éteres alquílicos polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como éter de polioxipropileno-
10 estírol; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

15 (f) surfactantes anfotéricos tales como compuestos de laurilo sustituidos de betaína; o

(g) una mezcla de por lo menos dos de estos agentes.

El solvente será utilizado en proporción con la concentración de los compuestos de la invención y sus
20 habilidades en este solvente. Se buscará tener el volumen más bajo posible. El vehículo constituye la diferencia a 100%.

En una modalidad de la cantidad de emoliente, el emoliente utilizado puede estar en una proporción de aproximadamente 0.1 a 50% o 0.25 a 5%, en volumen. En otra
25 modalidad, el emoliente utilizado puede estar en una proporción

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en volumen.

En otra modalidad de la invención, la composición
5 puede estar en forma de solución lista para usar como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 6,395,765, incorporada en la presente por referencia. Además de los compuestos de la invención, la solución lista para usar puede contener un inhibidor de cristalización, un solvente orgánico y
10 un co-solvente orgánico.

En una modalidad de la cantidad del inhibidor de cristalización, el inhibidor de cristalización se puede presentar en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v) o aproximadamente 5 a aproximadamente
15 15%. En otras modalidades, la cantidad del inhibidor de cristalización en las formulaciones inventivas pueden ser aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p).

20 En algunas modalidades, el solvente orgánico puede tener una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y 35 o entre aproximadamente 20 y 30, el contenido de este solvente orgánico en la composición completa que representa el complemento a 100% de la composición.

25 En algunas modalidades, el co-solvente orgánico puede

tener un punto de ebullición de por abajo de aproximadamente 100°C, o por abajo de aproximadamente 80°C. En otras modalidades, el co-solvente orgánico puede tener un punto de ebullición de por abajo de aproximadamente 250°C, por abajo de aproximadamente 230°C, por abajo de aproximadamente 210°C o por abajo de aproximadamente 200°C. En otras modalidades, el co-solvente orgánico puede tener una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y 40 o entre aproximadamente 20 y 30. En algunas modalidades, el co-solvente puede estar presente en la composición en una relación de co-solvente orgánico/solvente orgánico peso/peso (P/P) de entre aproximadamente 1/15 y 1/2. El solvente puede actuar ya sea para mejorar la solubilidad o como un promotor de secado, y es miscible con agua y/o con el solvente orgánico.

La formulación también puede comprender un agente antioxidante propuesto para inhibir la oxidación en el aire, este agente que está presente en una proporción seleccionada de un intervalo que consiste de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 1% (p/v) y aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.05%.

El tipo de inhibidor de cristalización utilizado en las formulaciones inventivas no se limita mientras que funciona para inhibir la cristalización o precipitación de los agentes activo o inactivo de la formulación. Los inhibidores de cristalización que son útiles para la invención pueden incluir

pero no están limitados a:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, N-metilpirrolidona, 5 manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;

(b) surfactantes aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); 10 estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen pero no están limitados a lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecilbencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);

(c) surfactantes catiónicos, tales como sales de 15 amonio cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, en las cuales los radicales R son idénticos o diferentes radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y es un anión de un ácido fuerte, tal como haluro, aniones de sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los 20 surfactantes catiónicos que se pueden utilizar;

(d) sales de amina de la fórmula $N^+HR'R''R'''$, en las 25 cuales los radicales R son idénticos o diferentes radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina en uno de los surfactantes catiónicos que se

pueden utilizar;

(e) surfactantes no iónicos, tales como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitán, por ejemplo, Polysorbate 80, o éteres alquílico polioxietilenados; estearato
5 de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno;

(f) surfactantes anfotéricos, tales como compuestos
10 de laurilo sustituidos de betaína; o

(g) una mezcla de por lo menos dos de los compuestos listados en (a)-(f) en lo anterior.

En una modalidad del inhibidor de cristalización, será utilizado par de inhibidor de cristalización. Tales pares
15 incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente activo en la superficie. Estos agentes serán seleccionados de los compuestos mencionados en lo anterior como el inhibidor de cristalización.

En una modalidad del agente formador de película, los
20 agentes son del tipo polimérico que incluyen pero no están limitados a los varios grados de polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

En una modalidad de los agentes activos en la
25 superficie, los agentes incluyen pero no están limitados a

aquellos hechos de surfactantes no iónicos; en otra modalidad de los agentes activos en la superficie, el agente es ésteres polioxietilenados de sorbitán y en todavía otra modalidad del agente activo en la superficie, los agentes incluyen los varios
5 grados de polisorbato, por ejemplo Polysorbate 80.

En otra modalidad de la invención, el agente formador de película y el agente activo en la superficie se puede incorporar en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales del inhibidor de
10 cristalización mencionado en cualquier parte.

El par de esta manera constituido seguro, de una manera notable, los objetivos de ausencia de cristalización en el recubrimiento y de mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel o pelaje; es decir sin una tendencia hacia la
15 pegajosidad o hacia una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración del material activo.

En una modalidad de los agentes antioxidantes, los agentes son aquellos convencionales en la técnica e incluyen pero no están limitados a hidroxianisol butilado,
20 hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, propil galato, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de estos.

Los adyuvantes de la formulación discutidos en lo anterior son bien conocidos para el profesional en esta técnica
25 y se pueden obtener comercialmente o a través de técnicas

conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente por mezclado simple de los constituyentes como se define en lo anterior; ventajosamente, el punto de partida es para mezclar el material activo en el solvente principal y
5 luego los otros ingredientes o adyuvantes se adicionan.

El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 1 ml. En una modalidad para el volumen, el volumen puede estar en el orden de aproximadamente 0.5 ml, para gatos y en el orden de
10 aproximadamente 0.3 a aproximadamente 3 ml para perros, dependiendo del peso del mamífero.

En otra modalidad de la invención, la aplicación de una formulación de manchado determinado de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar eficacia de larga
15 duración y amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones de manchado determinado proporcionan administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente a un punto sobre el mamífero, generalmente entre
20 los dos hombros (solución de tipo manchado determinado).

Para formulaciones de manchado determinado, el portador puede ser un vehículo portador líquido como es descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 6,426,333 (incorporada en la presente por referencia), que en una
25 modalidad de la formulación de manchado determinado puede

comprender un solvente y un cosolvente en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo, N-metilpirrolidona), éter monoetílico de dietilenglicol, etilenglicol, ésteres de ácido graso de ftalato de dietilo, tales como éster dietílico o adipato de diisobutilo, y una mezcla de por lo menos dos de estos solventes y el cosolvente se selecciona del grupo que consiste de etanol absoluto, isopropanol o metanol.

El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de cristalización seleccionado del grupo que consiste de un surfactante aniónico, un surfactante catiónico, un surfactante no iónico, una sal de amina, un surfactante anfotérico o polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de cristalización.

Las formulaciones de manchado determinado se pueden preparar al disolver los ingredientes activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación de manchado determinado se puede preparar mediante encapsulación del ingrediente activo para dejar un residuo del agente terapéutico sobre la superficie del mamífero. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de las especies del mamífero hospedero que es tratado, la severidad y tipo de infección y el peso corporal del hospedero.

Las formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 g de cada agente activo. En una modalidad de la forma de dosificación, la dosificación es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente activo, de manera típica aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1000 mg.

En una modalidad de la invención, cada agente activo se puede presentar en la formulación a una concentración de aproximadamente 0.05 a 10% peso/volumen. En otra modalidad de la invención, el agente activo se puede presentar en la formulación como una concentración de aproximadamente 0.1 a 2%

peso/volumen. En todavía otra modalidad de la invención, el agente activo se puede presentar en la formulación como una concentración de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 1.5% peso/volumen. En aun otra modalidad de la invención, el agente activo se puede presentar en la formulación como una concentración de aproximadamente 1% peso/volumen.

En una modalidad de la invención, la administración de los agentes activos se puede realizar en cualquiera de los varios intervalos (por ejemplo, diario, semanalmente o mensualmente) y la dosificación, frecuencia, y modo de administración de cada agente se puede determinar individualmente. Por ejemplo, la administración del depsipéptido cíclico y la lactona macrocíclica; puede ser por hora, diario, semanalmente, mensualmente, anualmente, o un solo evento. En una modalidad preferida la administración del depsipéptido cíclico y la lactona macrocíclica es mensualmente. Además, la administración puede tener una duración de seis meses a un año o más.

Será apreciado en otra modalidad de la invención, los agentes activos de la combinación se pueden administrar concomitantemente, ya sea en la misma o diferente formulación farmacéutica o secuencialmente. En otra modalidad de la invención, la composición activa se puede administrar por la vía de un empapamiento, y se puede administrar ya sea tópicamente u oralmente. Las formulaciones empapamiento son

aquellas en las cuales el líquido que contienen las composiciones de la invención se administra a la boca o garganta del mamífero, o vertido sobre la piel o pelo del mamífero.

5 La invención también se dirige hacia un método para tratar un mamífero contra infección ectoparasítica al administrar una cantidad ectoparasiticidamente efectiva de la composición de la invención. Los mamíferos que se pueden tratar incluyen pero no están limitados a humanos, gatos y perros.

10 En una modalidad para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos que incluyen aquellos del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Ambylomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*,
15 *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* y *Felicola*.

 En otra modalidad para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los
20 ectoparásitos tratados incluyen pero no están limitados a pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, mosca voladora y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos incluyen pero no están limitados a pulgas de gato y perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y los similares),
25 garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp.,

Amblyoma sp. y los similares), y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y los similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignonathus* sp., y los similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., y los similares) y moscas (5 *Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dematobia* sp., *Cochliomyia* sp., y los similares). En todavía otra modalidad para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o garrapata.

Ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen pero
 10 no están limitados al género de garrapata *Boophilus*, especialmente aquellos de las especies *microplus* (garrapata de ganado), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tal como *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (botella verde); miasis de oveja tal como *Lucilia*
 15 *sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como ataque de mosca voladora en Australia, Nueva Zelanda y África del Sur). Las moscas apropiadas, específicamente aquellas cuyo adulto constituye el parásito, tal como *Haematobia irritans* (mosca del cuerno); piojo tal como *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros
 20 tal como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica que son perjudiciales a los animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo migración de larvas dípteras.

Las composiciones de la invención también se pueden
 25 utilizar para tratar contra endoparásitos tales como aquellos

helminthos seleccionados del grupo que consiste de
Anaplocephala, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*,
Cooperia, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*,
Fasciola, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*,
5 *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* y
Trichostrongylus.

En otra modalidad de la invención, los compuestos y
composiciones de la invención son adecuados para controlar
plagas tales como insectos seleccionados del grupo que consiste
10 de *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa*
decehlineata, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los
mismos.

Los nemátodos fitoparasíticos incluyen, por ejemplo,
Anguina spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp.,
15 *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp.,
Heliocotylenchus spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp.,
Meloidogyne spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*,
Rotylenchus spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp.,
Tylenchulus spp., *Tylenchulus semi penetrans*, *Xiphinema* spp.

20 Además, con o sin los otros agentes plaguicidas
adicionados a la composición, la invención también se puede
utilizar para tratar otras plagas que incluyen pero no están
limitadas a plagas:

(1) del orden de Isopoda, por ejemplo *Oniscus*
25 *asellus*, *Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber*;

(2) del orden de Diplopoda, por ejemplo *Blaniulus guttulatus*;

(3) del orden de Chilopoda, por ejemplo *Geophilus carpophagus* y *Scutigera* spp.;

5 (4) del orden de Symphyla, por ejemplo *Scutigera* *immaculata*;

(5) del orden de Thysanura, por ejemplo *Lepisma saccharina*;

10 (6) del orden de Collembola, por ejemplo *Onychiurus armatus*;

(7) del orden de Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;

15 (8) del orden de Hymenoptera, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* y *Vespa* spp.;

(9) del orden de Siphonaptera, por ejemplo *Xenopsylla cheopis* y *Ceratophyllus* spp.;

20 (10) del orden de Anoplura (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

(11) de la clase de Arácnida, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus*

25

spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp.,
Hemitarsonemus spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus*
mactans, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros*
spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*,
5 *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp.,
Rhizoglyphus spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*,
Stenotarsonemus spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp.,
Vasates lycopersici;

(12) de la clase de Bivalva, por ejemplo, *Dreissena*
10 spp.;

(13) del orden de Coleóptera, por ejemplo,
Acanthoscelides obtectus, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*,
Agriotes spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*,
Anoplophora spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia*
15 spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*,
Bruchus spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus*
spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp.,
Cryptorhynchus lapathi, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp.,
Epilachna spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*,
20 *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*,
Hyper a postica, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*,
Leptinotarsa decemlineata, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus*
spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*,
Migdolus spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus*
25 *hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*,

Otiorrhynchus sulcatus, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp.,
 5 *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;

(14) del orden de Díptera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*,
 10 *Ceratitis capitata*, *Chrysomya* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp.,
 15 *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;

(15) de la clase de Gastropoda, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp.,
 20 *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;

(16) de la clase de helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Ancylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp.,
 25 *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp.,

Dictyocaulus filaria, *Diphyllbothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*,
 5 *Hyostrogylus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosoma* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*,
 10 *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*;

(17) del orden de Heteróptera, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp.,
 15 *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocorisa* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*,
 20 *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) del orden de Homóptera, por ejemplo,
 25 *Acyrtosiphon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes*

spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp.,
Anur aphid cardui, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis*
 spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp.,
Atanus spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus*
 5 *helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*,
Calligypona marginata, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna*
lanigera, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon*
fragaefolii, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis*
juglandicola, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*,
 10 *Coccoxylus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus*
 spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis*
 spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca*
 spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*,
Geococcus coffeae, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus*
 15 *arundinis*, *Icerya* spp., *Ldiocerus* spp., *Ldioscopus* spp.,
Laodelphax striatellus, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp.,
Lipaphis erysimi, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*,
Melanaphis sacchari, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*,
Monellia costalis, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia*
 20 *ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia*
 spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp.,
Parlatoria spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus*
 spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp.,
Pinnaspis aspidistrae, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria*
 25 *pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp.,

Psylla spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*,
 5 *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*,
Tinocallis caryaefoliae, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp.,
Trialeurodes vaporariorum, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp.,
Unaspis spp., *Viteus vitifolii*;

(19) del orden de Isóptera, por ejemplo,
 10 *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(20) del orden de Lepidóptera, por ejemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*,
 15 *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp.,
Choristoneura fumiferana, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp.,
Earias insulana, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*,
Euxoa spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp.,
Heliothis spp., *Hofmannophila pseudospretella*,
 20 *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp.,
Lithocouetis blancardella, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*,
Lymantria spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*,
Moda repanda, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*,
Panolis flammea, *Pectinophora gossypiella*,
 25 *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*,

Prodenia spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*,
Pyrausta nubilalis, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatilis*,
Tinea pellionella, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*,
Trichoplusia spp.;

5 (21) del orden de Ortóptera, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.;

 (22) del orden de Tisanóptera, por ejemplo,
 10 *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

 (23) de la clase de Protozoarios, por ejemplo,
 15 *Eimeria* spp..

En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden aplicar contra una sola plaga o combinaciones de las mismas.

Los ingredientes activos farmacéuticos, plaguicidas o
 20 veterinariamente adicionales, que incluyen, pero no están limitados a, parasiticidas que incluyen acaricidas, antihelmínticos, endectocidas e insecticidas, también se pueden adicionar a las composiciones de la invención. Los agentes anti-parasíticos pueden incluir agentes tanto ectoparasiticidas
 25 y endoparasiticidas. Los agentes farmacéuticos veterinarios son

bien conocidos en la técnica (ver por ejemplo, *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5ª Edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª Edición, (Enero del 2005)) e incluyen pero no están

5 limitados a acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofen, acetazolamida, acetazolamida sódica, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, afoxolánero, albendazol, sulfato de albuterol, HCl de alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, HCl de

10 amantadina, sulfato de ampicacina, ácido aminocaproico, sulfato hidrógeno de aminopentamida, aminofilina/teofilina, HCl de amiodarona, amitraz, HCl de amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato potásico, desoxicolato de

15 anfotericina B, anfotericina B basado en lípido, ampicilina, HCl de amprolio, antácixod (oral), antivenina, HCl de apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspiring, atenolol, HCl de atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa,

20 azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbituatos, HCl de benazeprilo, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, HCl de buprenorfina, HCl de buspirona, busulfan,

25 tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón,

calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanil
sódica, carbimazol, carboplatina, carnitina, carprofen,
carvedilol, cefadroxil, cefazolina sódica, cefixima,
cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico,
5 cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetil, ceftazidima, ceftiofur
sódico, HCl de ceftiofur, ceftiaxona sódica, cefalexina,
cefalosporinas, cefapirina, carbón vegetal (activado),
clorambucilo, cloranfenicol, chlordiazepóxido, chlordiazepóxido
+/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de
10 clorfeniramina, HCl de clorpromazina, clorpropamida,
clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromio,
cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, sales de
citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, HCl de
clenbuterol, clindamicina, clofazimina, HCl de clomipramina,
15 clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato
dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína,
colquicina, corticotropina (ACTH), cosintropina,
ciclofosfamida, ciclosporina, HCl de ciproheptadina,
citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D,
20 dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona,
decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de
deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de
desoxicorticosterona, HCl de detomidina, dexametasona,
dexpantenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido
25 (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenaco sódico,

dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), HCl de difloxacina, digoxina, dihidrotaqui esterol (DHT), HCl de diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de dimetilo, dinoprost trometamina, HCl de
5 difenilhidramina, fosfato de disopiramida, HCl de dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrona, domperidona, HCl de dopamina, doramectina, HCl de doxapram, HCl de doxepina, HCl de doxorubicina, doxiciclina, edetato de calcio disodio. EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat,
10 enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoyetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, HCl de esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de
15 eutanasia w/pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esencial/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-
20 FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentin, HCl de gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, sulfato de glucosamina/condroitina, glutamina, gliburida,
25 glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina,

guaifenesina, halotano, glutámero-200 de hemoglobina (oxyglobin^{MR}), heparina, hetaalmidón, hialuronato sódico, HCl de hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidroclortisona, hidromorfona, hidroxíurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, dextrano de hierro, isoflurano, HCl de isoproterenol, isotretinoína, HCl de isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, HCl de quetamina, quetoconazol, quetoprofeno, quetorolaco trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, HCl de lidocaína, HCl de lincomicina, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, HCl de mecloretamina, HCl de meclizina, ácido meclofenámico, HCl de medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalan, HCl de meperidina, mercaptopurina, meropenem, HCl de metformina, HCl de metadona, metazolamida, mandelato de metenamina/hippurato, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, HCl de metoclopramidaHCl, metoprolol, metronidazol, HCl de mexiletina, mibolerlona, HCl de midazolam milbemicina oxima, aceite

mineral, HCl de minociclina, misoprostol, mitotano, HCl de mitoxantrona, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidectin, HCl de naloxona, decanoato de mandrolona, naproxen, analgésicos agonistas narcóticos (opio), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, 5 nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusida sódica, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetron, antidiarreicos de opio, orbifloxacina, oxacilina sódica, 10 oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, HCl de oximorfona, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, HCl de parozetina, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, 15 pentobarbital sódico, pentosan polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, HCl de fenoxibenzamina, fenilbutazona, HCl de fenilefrina, HCl de fenipropanolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, 20 HCl de pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, HCl de prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, HCl de procainamida, HCl de procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, 25 inyección de *propionibacterium acnes*, propofol, HCl de

propranolol, sulfato de protamina, HCl de pseudoefedrina, psilio hidrofílico muciloide, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, HCl de quinacrina, quinidina, HCl de ranitidina, rifampina, s-
5 adenosil-metionina (SAME), solución salina/laxante hiperosmótico, selamectina, HCl de selegilina/1-deprenilo, HCl de sertralina, HCl de sevelámero, sevoflurano, silimarina/almiscle de leche, bicarbonato de sodio, poliestireno sulfonato de potasio, estibogluconato de sodio,
10 sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropin, HCl de sotalol, HCl de espectinomycin, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfacilpiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/
15 trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/orimetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, HCl de terbinafina, sulfato de terbutalina, testosterona, HCl de tetraciclina, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, HCl de tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina
20 disódica, HCl de tiletamina/HCl de zolazepam, tilmocsin, tiopronina, sulfato de tobramicina, HCl de tocinida, HCl de tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, HCl de tramadol, acetonida de trimcinolona, HCl de trientina, triloestano, tartrato de trimepraxina w/prednisolona, HCl de tripelenamina,
25 tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, HCl de

vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, HCl de verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, HCl de xilazina, HCl de yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de
5 zinc/sulfato de zinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

En una modalidad de la invención, los compuestos dearilpirazol se pueden adicionar a las composiciones de la invención. Los arilpirazoles pueden incluir pero no están limitados a aquellos descritos en las Patentes de los Estados
10 Unidos Nos. 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 y 6,998,131, todas de las cuales son incorporadas por la presente por referencia en su totalidad, cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA).

En otra modalidad de la invención, el ácido
15 nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, anti-parasíticos e insecticidas conocidos) se pueden adicionar a las composiciones de la invención. Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las Patentes
20 de los Estados Unidos Nos. 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 y 6,399,786, todas de las cuales son incorporadas por la presente por referencia en su totalidad. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, que incluyen todos los stereoisómeros,
25 tales como aquellos descritos en la literatura citada en lo

anterior.

En otra modalidad de la invención, la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores de crecimiento de insectos (IGRs) también se puede adicionar a las composiciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por el profesional y representa una amplia gama de diferentes clases químicas. Estos compuestos todos actúan al interferir con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores de crecimiento de insectos son descritos, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 3,748,356; Patente de los Estados Unidos No. 3,818,047; Patente de los Estados Unidos No. 4,225,598; Patente de los Estados Unidos No. 4,798,837; Patente de los Estados Unidos No. 4,751,225, EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010 así como Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,096,329 y 6,685,954, todas de las cuales son incorporadas por la presente por referencia en su totalidad, (ambas asignadas a Merial Ltd., Duluth, GA). Ejemplos de IGRs adecuados para el uso pueden incluir pero no están limitados a metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazuron, lufenuron, novaluron, piretroides, formamidinas y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea.

Un agente antihelmíntico que se puede combinar con las composiciones de la invención puede ser un compuesto de bencenodisulfonamida, que incluye pero no está limitado a

clorsulon; o un agente cestodo, que incluye pero no está limitado a praziquantel, pirantel o morantel.

Un agente parasiticida que se puede combinar con las composiciones de la invención puede ser un péptido
5 biológicamente activo o proteína que incluye, pero no limitado a, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular al estimular receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina dando por resultado la parálisis y muerte de los parásitos. En una modalidad el depsipéptido puede
10 ser emodépsido.

Un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la invención puede ser una espinosina (por ejemplo, espinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase son
15 descritos en lo anterior, y por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 4,742,060 o en el documento EP 0 892 060, ambos de los cuales son incorporados por la presente por referencia en su totalidad. Estaría dentro del nivel de habilidad del profesional decidir que compuesto individual se
20 puede utilizar en la formulación inventiva para tratar una infección particular de un insecto. Para endoparásitos, parasiticidas que se pueden combinar incluyen pero no están limitados a pirantel, morantel, los bencimidazoles (que incluyen albendazol, cambendazol, tiabendazol, fenbendazol, febantel, oxfendazol, oxibendazol, triclabendazol, mebendazol y
25

netobimina), levamisol, closantel, rafoxanida, nitroxinilo, disofenol y parahercuamida. Para ectoparásitos, insecticidas que se pueden combinar también incluyen pero no están limitados a piretroides, organofosfatos y neonicotinoides tal como imidacloprid, así como compuestos tales como metaflumizona, amitraz y antagonistas del receptor de rianodina.

Donde sea apropiado, el agente antihelmíntico, parasitocida e insectocida también se puede seleccionar del grupo de compuestos descritos en lo anterior como es adecuado para el uso agroquímico.

En general, el agente plaguicida adicional se puede incluir en una dosis de entre aproximadamente 0.1 μg y aproximadamente 10 mg. En una modalidad de la invención, el agente plaguicida adicional se puede incluir en una dosis de entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 10 mg. En otra modalidad de la invención, el agente plaguicida adicional se puede incluir en una dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 $\mu\text{g/kg}$ de peso del mamífero. En todavía otra modalidad de la invención, el agente plaguicida adicional se puede incluir en una dosis entre aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso del mamífero. En aun otra modalidad de la invención, el agente plaguicida adicional se puede incluir en una dosis entre aproximadamente 0.5 a 50 mg/kg.

Una modalidad adicional de la invención incluye una

herramienta de diagnóstico para probar la presencia o ausencia de una cepa parasítica. Por ejemplo, los documentos US20070042354, US20110223599, 20030129680, 20110223599 describen sistemas, métodos, y composiciones para identificar
5 un sujeto infectado con un parásito.

Mientras que la invención se ha descrito en relación con modalidades específicas de la misma, será entendido que es capaz de modificaciones adicionales y esta solicitud se propone para cubrir cualquiera de las variaciones, usos, o adaptaciones
10 de la invención, en general, después de los principios de la invención y que incluye tales desviaciones de la presente descripción como vienen dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la cual la invención pertenece y como se pueden aplicar a las características esenciales en lo
15 anterior en la presente expuestas y como sigue en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objetivo citado en los aspectos o reivindicaciones presentadas en la presente al grado máximo permitido por la ley aplicable.

20 Ciertos aspectos de la invención son descritos adicionalmente por los siguientes Ejemplos:

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar modalidades de la invención y no se van a considerar de ninguna
25 manera como que limitan el alcance de la invención.

Estudio de la Eficacia de Ivermectina y Emodépsido.
Separadamente y en Combinación, Contra *Dirofilaria immitis*

Se estudiaron diez machos y diez hembras de perros Beagle saludables, de 5.2 a 6.2 meses de edad, que pesan de 7.3
5 a 10.3 kg.

Los perros se probaron para el antígeno de microfilarias y de gusano del corazón y recibieron un examen físico completo antes de la inclusión en el estudio. Cada perro se inoculó con 50 larvas *D. immitis* de tercera etapa infectivas
10 en el Día -7 (aislado JYD-34). La prueba de antígeno realizada en sangre recolectada en el Día 111 confirmó que los animales no se han expuesto a *D. immitis* antes de la infección inducida.

Cuatro bloques de cinco perros cada uno se formaron en base a los pesos corporales del Día 2 descendentes dentro
15 del sexo. Dentro de los bloques, los perros fueron asignados aleatoriamente a uno de los cinco grupos de tratamiento por sorteo y tratados oralmente cinco veces en intervalos mensuales con una solución oral de ivermectina. Las tabletas Profender o una combinación de una solución de ivermectina y tabletas
20 Profender en intervalos de dosificación mensual de acuerdo a la siguiente tabla 1:

Tabla 1:

Grupo de Tratamiento	Material de Investigación	Dosis	Eficacia

1	Control No tratado	NA	NA
2	solución oral de ivermectina	6 mcg/kg (0.15 mL/kg)	Menos de 50%
3	Tableta(s) Profender: emodépsido + praziquantel	1 mg/kg 5 mg/kg	Menos de 50%
4	solución oral de ivermectina y Tableta(s) Profender: emodépsido + praziquantel	6 mcg/kg (0.15 mL/kg) y 1 mg/kg 5 mg/kg	81%
5	solución oral de ivermectina y Tableta(s) Profender: emodépsido + praziquantel	6 mcg/kg (0.15 mL/kg) y 5 mg/kg 25 mg/kg	100%

Todos los animales se sacrificaron humanamente en el Día 160 y se realizó una necropsia para recuperación de los parásitos y conteos de *D. immitis* vivos para perros individuales. Las eficacias de por ciento por grupo de tratamiento se listan en la Tabla 1.

En este estudio, la solución de ivermectina (6 mcg/kg), administrada oralmente en combinación con las tabletas Profender (5 mg/kg de emodépsido más 25 mg/kg de praziquantel) durante cinco meses, proporcionó 100% de eficacia contra infecciones inducidas del aislado JYD-34 de *Dirofilaria immitis*.

Habiéndose descrito de esta manera en detalle las modalidades preferidas de la presente invención, se va a entender que la invención definida por los párrafos anteriores no va a ser limitada a los detalles particulares expuestos en la descripción anterior ya que muchas variaciones evidentes de las mismas son posibles sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención.