

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0008829

Asunto: Solicitud de Patente para: COMPUESTOS ANTIPARASITARIOS DE ISOXAZOLINA, FORMULACIONES INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA QUE LOS COMPRENDEN, MÉTODOS Y USOS DE LOS MISMOS

Solicitante: Merial, INC.

Fecha de solicitud: 24 de agosto de 2018

RESPUESTA A EXÁMEN PREELIMINAR

ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **11113**, notificado por fijación en lista el 18 de septiembre de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Adjunto un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 28 reivindicaciones, el cual reemplaza el Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado el 24 de agosto de 2018, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 7 a 10, 30 a 33 y 37 a 41;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 28 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 1 a 6, 11 a 29 y 34 a 36, respectivamente;
- en las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 se reemplazó la expresión *“una sal aceptable para uso en farmacia o agricultura del mismo”* por *“una sal farmacéuticamente o agrícolamente aceptable del mismo”*
- se actualizaron las dependencias de acuerdo con las modificaciones mencionadas.

Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC , 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN , 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA , 080002 - COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

II. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE REIVINDICACIONES

Presento junto con este memorial el pago en línea por concepto de tasa adicional para el estudio de **18** reivindicaciones adicionales.

III. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

IV. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 28 reivindicaciones.
2. Recibo de pago por concepto de 18 reivindicaciones adicionales.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

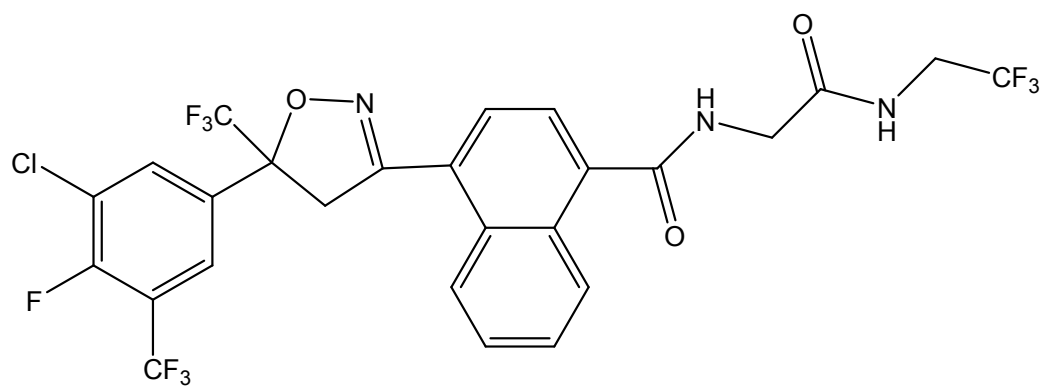
COLO-21839-0841-0016-5

CYD\CYD\ID-302833\WPC21839

No. M-2018-302833\CYD

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

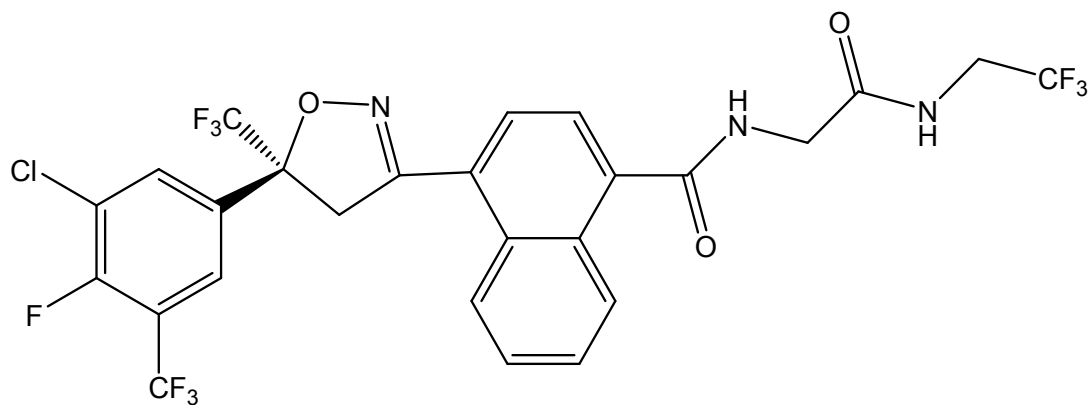
1. Un compuesto isoxazolina plaguicida y parasitocida CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (Ie):



(Ie)

o una sal farmacéuticamente o agrícolamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto isoxazolina plaguicida y parasitocida CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (S)-Ie:



(S)-Ie

o una sal farmacéuticamente o agrícolamente aceptable del mismo.

3. Una composición antiparasitaria veterinaria CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (Ie) de la Reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición plaguicida para controlar plagas que dañan las plantas, material de propagación de las plantas, cultivos o materiales derivados de madera, CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (Ie) de la Reivindicación 1 en combinación con un vehículo agrícolamente aceptable.

5. Una composición antiparasitaria veterinaria CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (S)-Ie de la Reivindicación 2 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

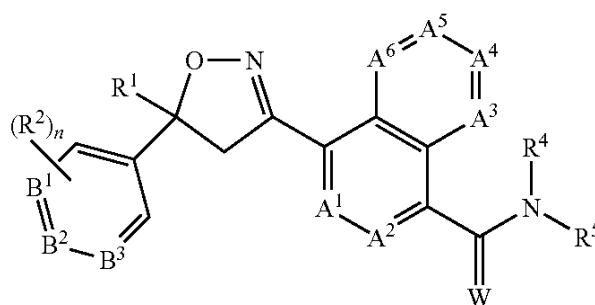
6. Una composición plaguicida para controlar plagas que dañan las plantas, material de propagación de las plantas, cultivos o materiales derivados de madera, CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (S)-Ie de la Reivindicación 2 en combinación con un vehículo agrícolamente aceptable.

7. Una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento o prevención de una infección o infestación parasítica en un animal CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo parasiticida isoxazolina, un PEG líquido y/o a aceite neutro y, opcionalmente, un co-solvente, donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

8. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 7 CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) una cantidad eficaz de al menos un agente activo parasiticida isoxazolina, que es:

i) un compuesto isoxazolina de fórmula (I):



(I)

donde:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CR³ y N, con la condición de que como máximo 3 de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son N;

B¹, B² y B³ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CR² y N;

W es O o S;

R¹ es C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ alquilocicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R⁶;

cada R² es en forma independiente H, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ haloalquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ haloalquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ haloalquilsulfonilo, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₆ dialquilamino, C₂-C₄ alcóxicarbonilo, —CN o —NO₂;

cada R³ es en forma independiente H, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ haloalquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ haloalquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ haloalquilsulfonilo, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₆ dialquilamino, —CN o —NO₂;

R⁴ es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ alquilocicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C₂-C₇ alquilcarbonilo o C₂-C₇ alcóxicarbonilo;

R⁵ es H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² o Q¹; o C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ alquilocicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R⁷; o

R⁴ y R⁵ se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C₁-C₂ alquilo, halógeno, —CN, —NO₂ y C₁-C₂ alcoxi;

cada R⁶ es en forma independiente halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, —CN o —NO₂;

cada R⁷ es en forma independiente halógeno; C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₈ dialquilamino, C₃-C₆ cicloalquilamino, C₂-C₇ alquilcarbonilo, C₂-C₇ alcóxicarbonilo, C₂-C₇ alquilaminocarbonilo, C₃-C₉ dialquilaminocarbonilo, C₂-C₇ haloalquilcarbonilo, C₂-C₇ haloalcoxycarbonilo, C₂-C₇ haloalquilaminocarbonilo, C₃-C₉ dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxilo, —NH₂, —CN o —NO₂; o Q²;

cada R⁸ es en forma independiente halógeno, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ haloalquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ haloalquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ haloalquilsulfonilo, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₆ dialquilamino, C₂-C₄ alcóxicarbonilo, —CN o —NO₂;

cada R⁹ es en forma independiente halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ haloalquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ haloalquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ haloalquilsulfonilo, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₆ dialquilamino, —CN, —NO₂, fenilo o piridinilo;

R¹⁰ es H; o C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ alquilocicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

R¹¹ es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ alquilocicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C₂-C₇ alquilcarbonilo o C₂-C₇ alcoxicarbonilo;

R¹² es H; Q³; o C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ alquilocicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R⁷; o

R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C₁-C₂ alquilo, halógeno, —CN, —NO₂ y C₁-C₂ alcoxi;

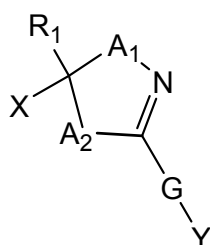
Q¹ es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillos bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros que contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos seleccionados entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, donde cada anillo o sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R⁸;

cada Q² es en forma independiente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R⁹;

Q³ es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R⁹; y

n es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

ii) un compuesto isoxazolina de fórmula (II):



(II)

donde:

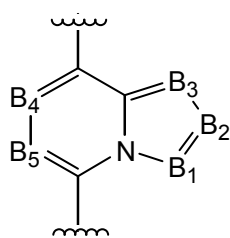
R_1 es alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ o $-NO_2$;

X es arilo o heteroarilo, que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ o $-NO_2$;

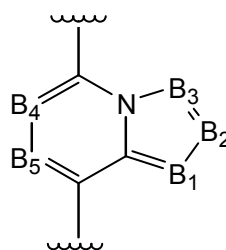
A_1 es oxígeno; y

A_2 es oxígeno, NR_2 o CR_7R_8 ;

G es G-1 o G-2;



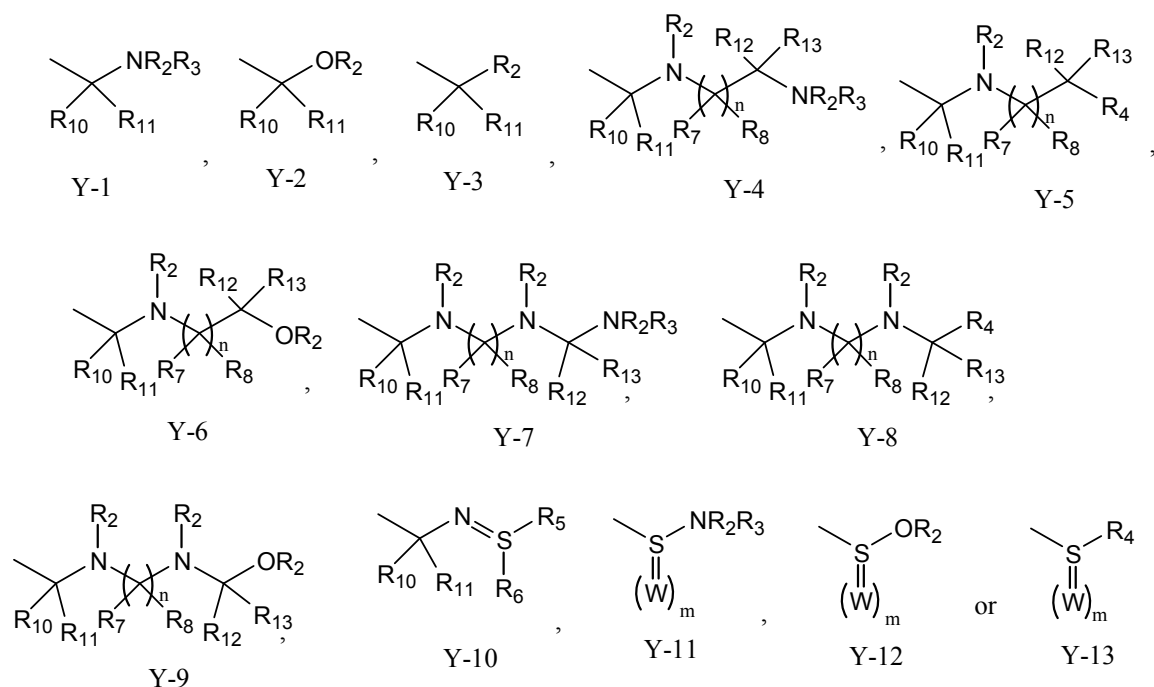
G-1



G-2

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

Y es hidrógeno, halógeno, $-CN$; o Y es alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, o heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13;



R_2 , R_3 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

R_4 , R_5 y R_6 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

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

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

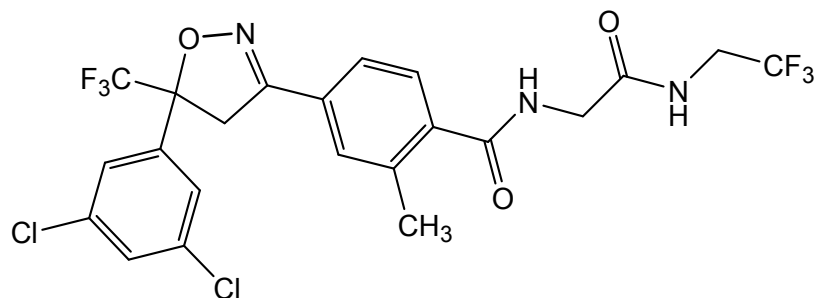
R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo; o

R_{10} junto con R_{11} forman $=O$, $=S$ o $=NR_2$; o

R_{12} junto con R_{13} forman $=O$, $=S$ o $=NR_2$;

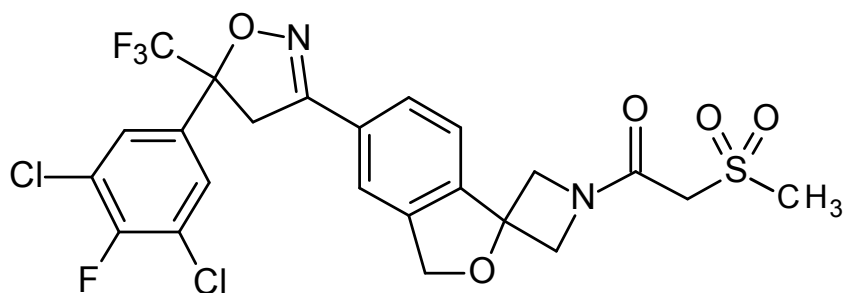
W es O , S o NR_2 ;

iv) un compuesto isoxazolina de fórmula (III)



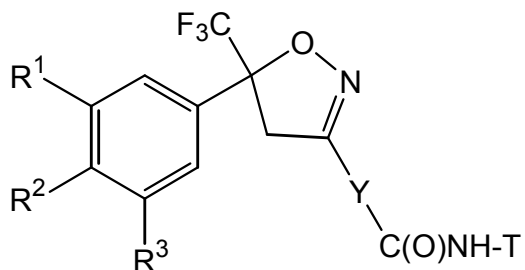
(III)

iv) un compuesto isoxazolina de fórmula (IV)



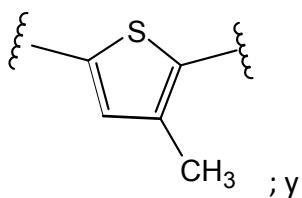
(IV)

v) un compuesto isoxazolina de fórmula (V):



(V)

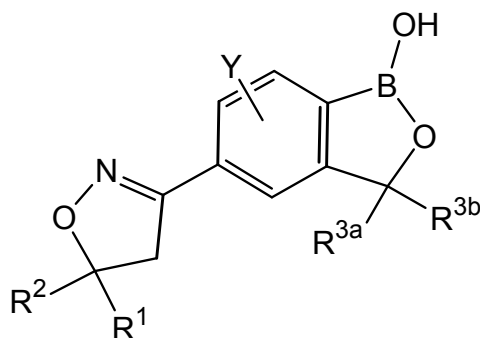
Y es el grupo diradical



T es un grupo C₁-C₆-alquilo que no está sustituido o está sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquiltio,

carboxi, carbamoilo o un grupo C₂-C₆-alcanoilo que puede no estar sustituido o estar sustituido en la porción alquilo con halógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

vi) un compuesto isoxazolina de fórmula (VI):



(VI)

donde Y es hidrógeno, fluoro, cloro o bromo;

R¹ es fenilo sustituido con 2-4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi;

R² es metilo, fluorometilo, trifluorometilo o perfluoroetilo;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, metilo, etilo o fluorometilo; o R^{3a} y R^{3b} juntos se combinan con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

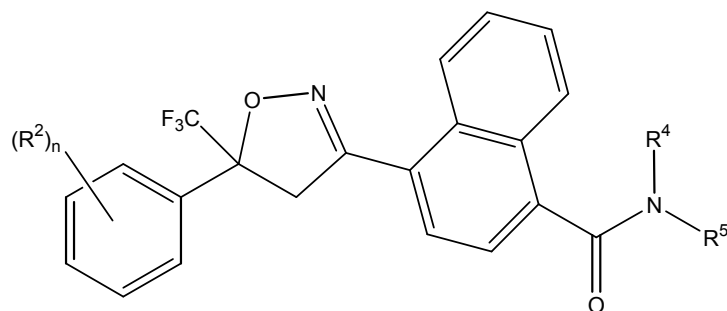
e) opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

9. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto isoxazolina es un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE el agente activo isoxazolina es un compuesto de la fórmula

(Ib):



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

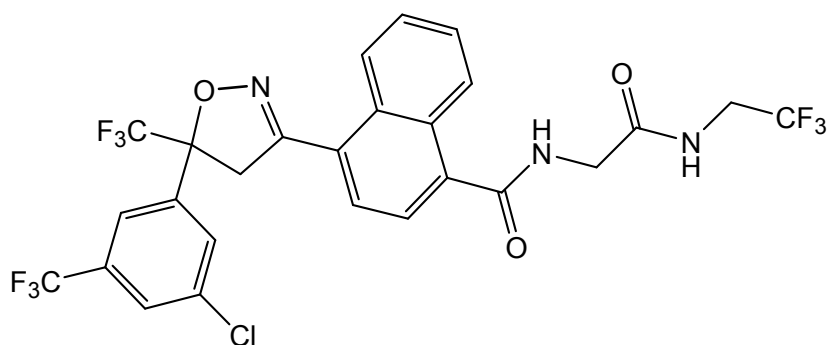
R² en forma independiente es halógeno, C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ haloalquilo

R⁴ es H o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; y R⁷ es C₂-C₇ alquilcarbonilo, C₂-C₇ alcoxycarbonilo, C₂-C₇ alquilaminocarbonilo, C₃-C₉ dialquilaminocarbonilo, C₂-C₇ haloalquilcarbonilo, C₂-C₇ haloalcóxicarbonilo, C₂-C₇ haloalquilaminocarbonilo, C₃-C₉ dihaloalquilaminocarbonilo; y

n es 0, 1 o 2.

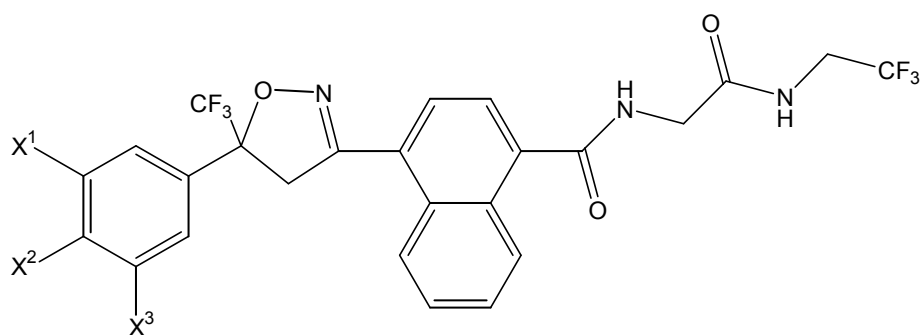
11. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE el agente activo isoxazolina es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE el agente activo isoxazolina es un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

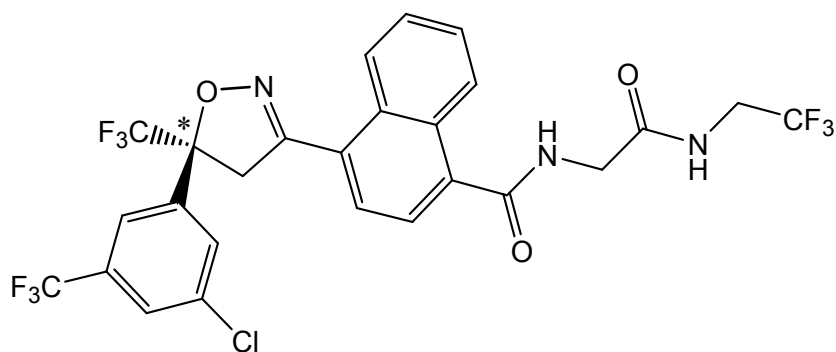
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

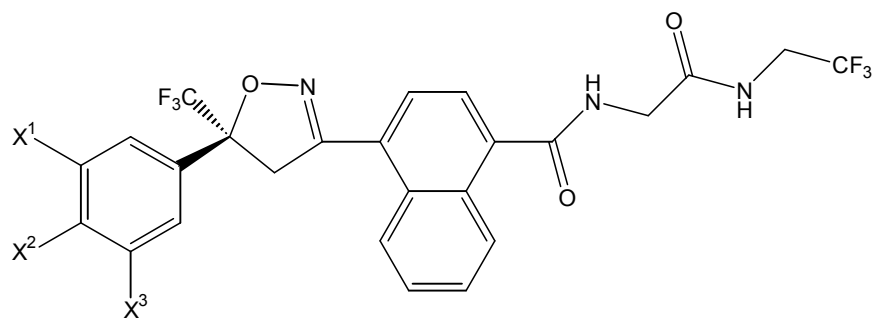
X^1 , X^2 y X^3 son en forma independiente entre sí H, halógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

13. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 7 u 8, CARACTERIZADA PORQUE el agente activo isoxazolina está enriquecido en un enantiómero.

14. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE el agente activo isoxazolina es un compuesto de fórmula (S)-Ia o (S)-Ic:



(S)-Ia



(S)-Ic

donde X^1 , X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 14, CARACTERIZADA PORQUE el PEG líquido es PEG 200, PEG 300 o PEG 400, o una mezcla de los mismos.

16. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 15, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende un co-solvente, y donde dicho co-solvente es un C₁-C₆alcohol, un éter de glicol, glicerol, propilenglicol, un carbonato cíclico, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos.

17. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 15, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende un co-solvente, y donde dicho co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, lípidosa, un lípido, un C₈-C₁₀ triglicérido, un C₈-C₁₀ triglicérido combinado con ácido linoleico, un C₈-C₁₀ triglicérido combinado con ácido succínico, un propilenglicoldiéter de C₈-C₁₀ ácidos grasos, aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de cártamo, o una combinación de los mismos.

18. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 15, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende un co-solvente, y donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una mezcla de los mismos.

19. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 18, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, y donde el excipiente es un tensioactivo.

20. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 19, CARACTERIZADA PORQUE el tensioactivo se selecciona entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo, ésteres de polioxietilensorbitan y ácido graso, monooleato de sorbitan, alcohol polivinílico, polisorbato 20, polisorbato 80, succinato de *d*- α -tocoferol

polietilenglicol 1000 (TPGS), lauril sulfato de sodio, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, derivados de aceite de ricino y polietilenglicol, monolaurato de propilenglicol, caprilato/caprato de glicerol, glicéridos poliglicolizados, glicéridos caprílico/cápricos de PEG 300, glicéridos caprílico/cápricos de PEG 400, glicéridos oleicos de PEG 300, glicéridos linoleicos de PEG 300; estearatos de polietilenglicol e hidroxí estearatos de polietilenglicol, o una combinación de los mismos.

21. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 9 CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30% (p/v) de los compuestos isoxazolina de fórmula (I);

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido, y/o un aceite neutro;

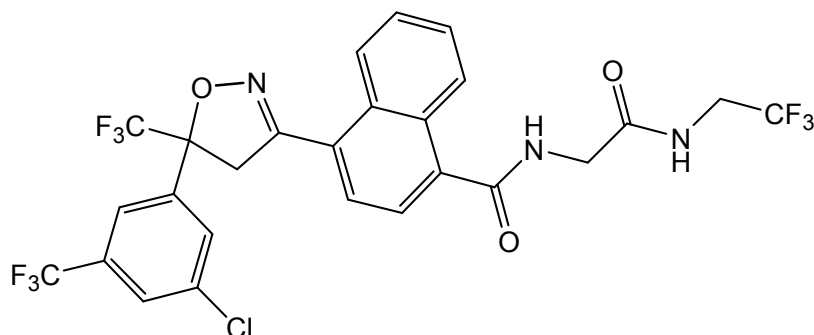
c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 15% (p/v) de un co-solvente, donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o el aceite neutro están presentes en la composición total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

22. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende:

a) aproximadamente 5 a 15% (p/v) de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia):

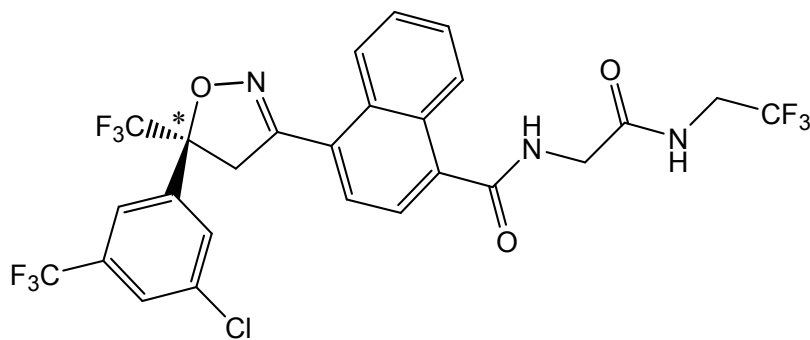


(Ia)

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;
- c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 10% (p/v) de un co-solvente, donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;
- d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% (p/v) de un antioxidante; y
- e) opcionalmente, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

23. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 22, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto isoxazolina es:



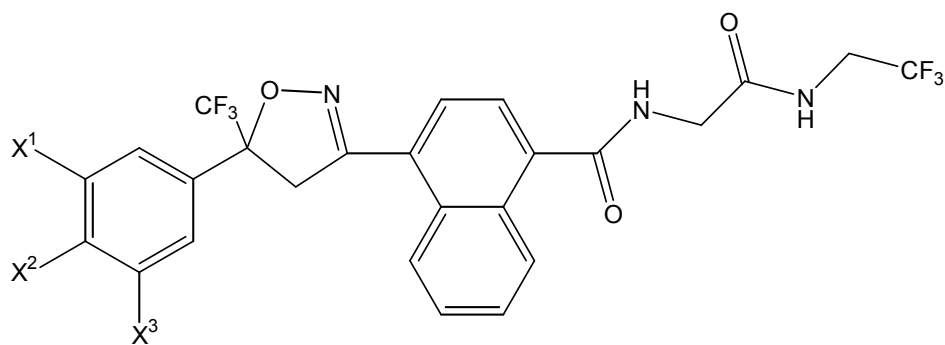
(S)-1a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende:

- a) aproximadamente 5 a 15% (p/v) de un compuesto isoxazolina de fórmula

(Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X¹, X² y X³ son en forma independiente entre sí H, halógeno, C₁-C₃ alquilo o C₁-C₃ haloalquilo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 10% (p/v) de un co-solvente, donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

25. La composición inyectable de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 24, CARACTERIZADA PORQUE;

X¹ es Cl; X² es F; y X³ es -CF₃.

26. La composición de acción prolongada de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 25, CARACTERIZADA PORQUE además comprende una cantidad eficaz de por lo menos un agente activo adicional.

27. La composición de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 26, CARACTERIZADA PORQUE el agente farmacéuticamente activo adicional es una lactona

macrocíclica, un agente activo neonicotinoide, un agente activo de 1-N-arilpirazol, un depsipéptido cíclico, un bencimidazol, un imidazotiazol, un agente activo de tetrahidropirimidina, un agente activo de organofosfato, levamisol, un agente activo de paraherquamida, un agente activo de marcfortina, praziquantel, closantel, pirantel, morantel, clorsulon, un agente activo de espinosina, un agente activo espinoide, un agente activo de amino acetonitrilo, un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilo o un regulador del crecimiento de los insectos.

28. La composición de acción prolongada de acuerdo con la Reivindicación 27, CARACTERIZADA PORQUE la lactona macrocíclica es abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1.694.554, milbemectina, milbemicina D, moxidectina o nemadectina.