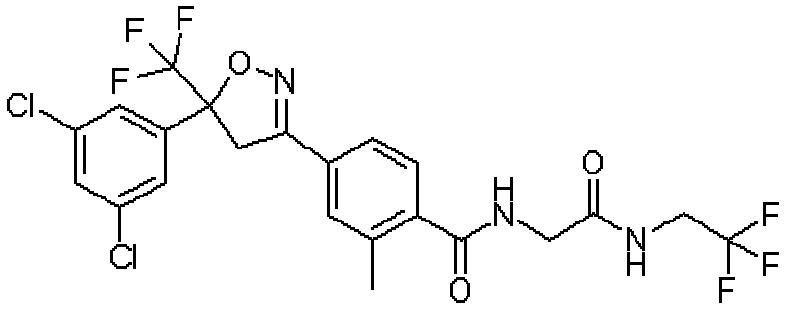
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS INYECTABLES DE ISOXAZOLINA Y USOS DE LAS MISMAS CONTRA INFESTACIÓN PARASITARIA

Fundamento

Los compuestos de isoxazolina son conocidos en la técnica y estos compuestos y su uso como antiparasitarios se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente EE.UU. US 2007/0066617, y solicitudes de patentes internacionales WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 y WO 2010/079077, cuyas descripciones, así como las referencias citadas en el presente documento, se incorporan por referencia. Se sabe que esta clase de compuestos posee una excelente actividad contra los ectoparásitos, es decir, insectos parásitos y ácaros, como las pulgas y las garrapatas.

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



fluralaner

El fluralaner, compuesto CBPI, se describe en la solicitud de patente WO 2005/085216.

El documento WO2015/048371 describe composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden compuestos espirocíclicos de isoxazolina, un biopolímero y al menos un vehículo, disolvente o excipiente.

El documento WO2016/138339 describe formulaciones inyectables de acción prolongada para comprender al menos un agente activo de isoxazolina, un poloxámero y un codisolvente. No se describen formulaciones que sean suspensiones o el tamaño de partícula de la isoxazolina.

El documento WO2016/164487 describe formulaciones veterinarias inyectables de liberación prolongada que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina, un polímero farmacéuticamente aceptable y un disolvente para uso contra parásitos. No se describen formulaciones que sean suspensiones o el tamaño de partícula de la isoxazolina.

La Patente de Estados Unidos No. 9.609.869 describe compuestos insecticidas basados en derivados de isoxazolina para su uso en el control de plagas asociadas con la agricultura, la horticultura, la cría de animales y los animales de compañía. No hay divulgación de formulaciones inyectables o administración a animales.

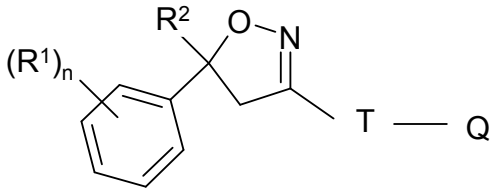
La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2017/0239218 describe composiciones inyectables de acción prolongada para combatir parásitos que comprenden al menos un agente activo de isoxazolina, un PEG líquido y/o un aceite neutro. No se describen formulaciones que sean suspensiones o el tamaño de partícula de la isoxazolina.

Ninguna de estas referencias revela una solución al problema de identificar composiciones inyectables de isoxazolina con eficacia a largo plazo contra parásitos y riesgo reducido de irritación en el sitio de inyección.

Resumen de la Invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones inyectables de isoxazolina con eficacia a largo plazo contra parásitos y riesgo reducido de irritación en el sitio de inyección.

Una modalidad de la invención es una composición farmacéutica inyectable que comprende partículas de un compuesto de isoxazolina de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R^1 = halógeno, CF_3, OCF_3, o CN,

n es un número entero desde 0 hasta 3 inclusive, preferiblemente 1, 2 o 3:

m es 1 o 2.

R^2 es haloalquilo C_1-C_3, CF_3 o CF_2Cl

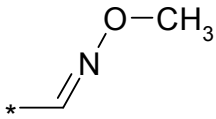
T es un anillo de 5 o 6 miembros, o bicíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y;

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

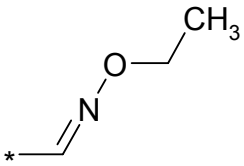
Q = X-NR^3R^4, NR^5-NR^6-X-R^3, X-R^3, o un anillo N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno o más radicales;

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

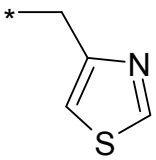
R^3 es hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoxmetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo,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



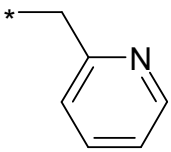
R^3-1



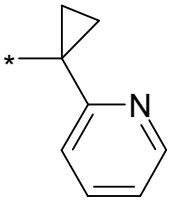
R^3-2



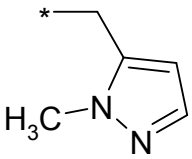
R^3-3



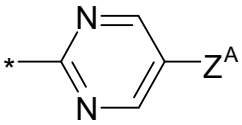
R^3-4



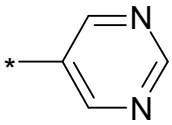
R^3-5



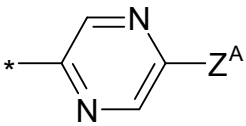
R^3-6



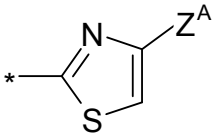
R^3-7



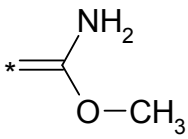
R^3-8



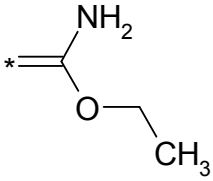
R^3-9



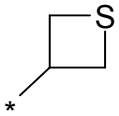
R^3-10



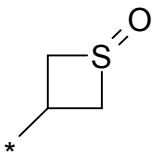
R^3-11



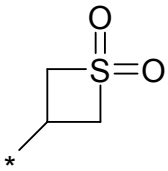
R^3-12



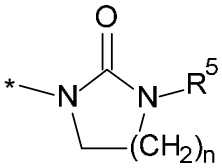
R^3-13



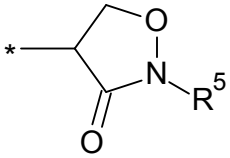
R^3-14



R^3-15

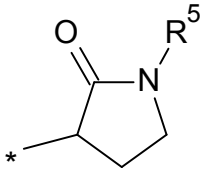


R^3-16



R^3-17

o



R^3-18;

en donde

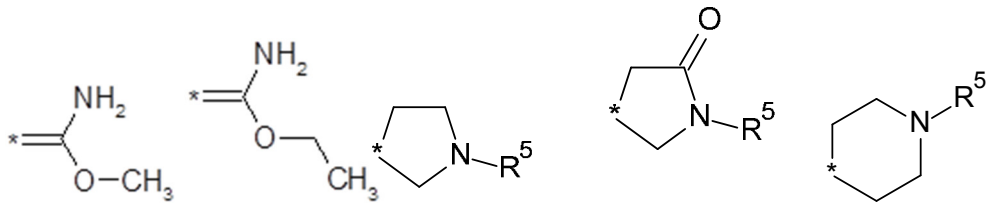
Z^A es hidrógeno, halógeno, ciano o halometilo (CF_3);

R^4 es hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo, o haloetilaminocarboniletilo;

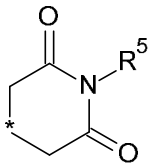
R^5 es H, alquilo o haloalquilo;

R^6 es H, alquilo o haloalquilo;

o en donde R^3 y R^4 juntos forman un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en:



y



o una sal o N-óxido del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable en el que el compuesto de isoxazolina tiene una distribución de tamaño de partícula ponderada en volumen D50 medida por un instrumento de dispersión de luz estática de aproximadamente 25 micras a aproximadamente 250 micras.

Una modalidad adicional es un método para tratar o prevenir una infestación de parásitos en un animal que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad efectiva de la composición farmacéutica inyectable anterior.

Descripción de las Figuras

Figura 1 - Concentraciones medias de plasma de Fluralaner tras la administración subcutánea de suspensiones de partículas grandes de Fluralaner en perros.

Figura 2 - Concentraciones medias de plasma de Fluralaner para demostrar los efectos de la irradiación y la ausencia de poloxámero.

Figura 3 - Concentraciones medias de plasma de Fluralaner de formulaciones inyectables con diferentes distribuciones de tamaño de partícula.

Figura 4- Concentraciones medias de plasma de Fluralaner para determinar el efecto de la concentración variable de NaCMC y poloxámero, así como diferentes tamaños de partículas D50.

Descripción Detallada

Se ha encontrado que las composiciones inyectables de la invención que comprenden partículas de compuestos de isoxazolina con un tamaño de partícula definido muestran una biodisponibilidad deseable y una duración de eficacia, mientras que causan irritación mínima en el sitio de inyección. Las composiciones también proporcionan perfiles de seguridad deseables hacia los receptores de animales de sangre caliente y aves. Además, se ha descubierto que una sola administración de tales composiciones generalmente proporciona una actividad potente contra uno o más parásitos (*ej.,* ectoparásitos, *ej.*, pulgas, garrapatas o ácaros), mientras que también tiende a proporcionar un inicio rápido de la actividad, una larga duración de la actividad, y/o perfiles de seguridad deseables.

La invención también proporciona métodos para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en animales, que comprenden administrar una cantidad efectiva de composiciones inyectables que comprenden una cantidad efectiva antiparasitaria de al menos un compuesto de isoxazolina de un tamaño de partícula definido junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones inventivas que contienen isoxazolina descritas en el presente documento exhiben una eficacia superior de amplio espectro contra parásitos dañinos (por ejemplo, ectoparásitos como pulgas y

garrapatas) más rápidamente y durante una larga duración en comparación con otras composiciones inyectables que contienen agentes activos de isoxazolina conocidos en la técnica mientras exhibe una irritación mínima en el sitio de inyección.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por inyección subcutánea o intramuscular. La inyección intravenosa también es posible.

Definiciones

Los compuestos de isoxazolina son conocidos en la técnica y los compuestos de esta clase poseen una excelente actividad contra las infestaciones de parásitos, como las garrapatas y las pulgas. A continuación, se proporcionan modalidades de diversos compuestos de isoxazolina de la presente invención.

La irritación en el sitio de inyección es la lesión producida en el sitio de inyección y el tejido circundante cuando un animal recibe una inyección de una composición farmacéutica. Dicha lesión puede ser hinchazón, decoloración de la piel y necrosis tisular. Aunque la irritación en el lugar de la inyección es inevitable en algunos animales, los veterinarios y propietarios de animales generalmente consideran inaceptable la inflamación del sitio de inyección de más de 2 x 2 cm que persiste durante más de dos o tres días. La irritación mínima en el sitio de inyección significa irritación en el sitio de inyección que es inferior a 2 x 2 cm y persiste durante menos de dos o tres días. Este estándar es generalmente aceptado por los veterinarios y sus clientes en el contexto de animales que reciben inyecciones como la vacuna contra la rabia.

Como se usa en el presente documento, los datos del tamaño de la partícula reportados se ponderan en volumen según se mide mediante técnicas de partículas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como la dispersión de luz estática (también conocida como difracción láser), análisis o tamizado de imágenes. Más información sobre la medición del tamaño de partícula se proporciona a continuación.

El excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia inerte que forma un vehículo o medio para un fármaco.

Una "infestación" de parásitos se refiere a la presencia de parásitos en números que representan un riesgo para humanos o animales. La presencia puede estar en el medio ambiente, por ejemplo, en camas de animales, en la piel o el pelaje de un animal, etc. Cuando la infestación a la que se refiere está dentro de un animal, por ejemplo, en la sangre u otros tejidos internos, el término infestación también pretende ser sinónimo del término "infección", ya que ese término se entiende generalmente en la técnica, a menos que se indique lo contrario.

Suspensión significa el estado de una sustancia cuando sus partículas se mezclan pero no se disuelven en un fluido (líquido o gaseoso) o sólido.

Diluyente significa la sustancia utilizada para diluir una mezcla, una suspensión o una solución.

El vehículo es un vehículo o medio inerte utilizado como disolvente (o diluyente) en el que se formula y/o administra el agente medicinalmente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención tienen un valor particular en el control de ectoparásitos, es decir, artrópodos que son perjudiciales para, o se propagan o actúan como vectores de enfermedades en el hombre, el ganado y los animales de compañía.

Parásitos artrópodos importantes: los ectoparásitos (plagas de insectos y ácaros) se describen a continuación con más detalle.

Los insectos que pican incluyen, por ejemplo, larvas diperosas migratorias como *Hypoderma sp*. en bovinos, *Gastrophilus* en caballos y *Cuterebra sp*. en roedores, así como en picaduras de moscas y mosquitos spp de todo tipo. Por ejemplo, las moscas adultas chupadoras de sangre incluyen, por ejemplo, la mosca del cuerno o *Haematobia irritans*, la mosca del caballo o *Tabanus* spp., la mosca estable o *Stomoxys calcitrans*, la mosca negra o *Simulium* spp., la mosca del venado o *Chrysops* spp., el piojo mosca o *Melophagus ovinus*, la mosca tsetsé o Glossina spp. los gusanos de la mosca parásita incluyen, por ejemplo, la mosca bot (*Oestrus ovis* y *Cuterebra spp*.), el moscardón o *Phaenicia spp.*, el gusano barrenador o *Cochliomyia hominivorax*, la larva del ganado o

Hypoderma spp., y el gusano de lana. Los mosquitos incluyen, por ejemplo, *Culex* spp., *Anopheles* spp. y *Aedes* spp.

Los ácaros incluyen el ácaro del pollo, *Dermanyssus gallinae*; ácaros de la picazón o costra o ácaros de la sarna (*Astigmata*) como *Sarcoptidae spp*. por ejemplo, *Sarcoptes scabiei*; ácaros de la sarna como *Psoroptidae spp*. incluyendo *Chorioptes bovis*, *Psoroptes ovis* y *Demodex canis*; el ácaro del oído *Otodectes cynotis*; chinches, por ejemplo, *Trombiculidae spp.* por ejemplo, el chigger norteamericano, *Trombicula alfreddugesi*.

Las garrapatas incluyen, por ejemplo, garrapatas de cuerpo blando que incluyen *Argasidae* spp. por ejemplo, *Argas* spp. y *Ornithodoros* spp.; garrapatas de cuerpo duro que incluyen *Ixodidae* spp., por ejemplo, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis, Rhipicephalus sanguineus, Haemaphysalis* spp, *Dermacentor reticulatus, Dermacentor variabilis, Amblyomma americanum* y *Boophilus* spp.

Los piojos incluyen, por ejemplo, piojos succionadores ej., *Menopon* spp. and *Bovicola* spp.; piojos mordedores, ej., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. y *Solenopotes* spp.

Las pulgas incluyen, por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., como la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*) y la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp. como la pulga de rata oriental (*Xenopsylla cheopis*); y *Pulex* spp. como la pulga humana (*Pulex irritans*).

Los insectos parásitos incluyen, *ej., Cimicidae* o, *ej.,* el chinche común (*Cimex lectularius*); *Triatominae spp*. incluyendo insectos triatomidos también conocidos como Triatominos; por ejemplo, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma spp*.

Las composiciones de la invención son valiosas para el tratamiento y el control de las diversas etapas del ciclo de vida de los parásitos, incluidas las etapas de huevo, ninfa y larvas, juveniles y adultas.

Para evitar dudas, las referencias en la presente al "tratamiento" tal como se usan aquí incluyen referencias al tratamiento curativo y paliativo, referencias al "control de ectoparásitos" incluyen matar, repeler, expulsar, incapacitar, disuadir, eliminar, aliviar, minimizar, erradicar las plagas en animales y en el ambiente de animales.

"Control de la infestación de ectoparásitos" significa aliviar o reducir el número de parásitos en y/o en un animal, y/o inhibir el desarrollo de la infestación de parásitos en un animal, en su totalidad o en parte.

La prevención es evitar que se establezca una infestación o infección nueva o entrante.

El control o "eficacia" de un compuesto significa que el recuento de parásitos se reduce, después de una primera administración, en una cantidad que varía del 5% al 100% aproximadamente. El control de los artrópodos (*ej.*, Insectos, ácaros) puede ser insecticida y/o acaricida. El efecto de los compuestos de la invención puede ser, *ej.,* ovicida, larvicida, ninficida y/o adulticida o una combinación de los mismos. El efecto puede manifestarse directamente, es decir, al matar a los parásitos ya sea inmediatamente o después de que haya transcurrido un tiempo, por ejemplo, cuando ocurre la muda, o al destruir sus huevos, o indirectamente, por ejemplo, al reducir el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión.

Para una administración *in vivo* del compuesto de acuerdo con la invención, una cantidad efectiva es sinónimo de una "cantidad farmacéuticamente efectiva" que es la dosis o cantidad que trata o mejora los síntomas y/o signos de infección o infestación de parásitos por el animal tratado o reduce el número de parásitos en y/o en un animal, y/o inhibe el desarrollo de la infestación de parásitos en un animal, en su totalidad o en parte. Esta última cantidad también se determina fácilmente por un experto en la técnica, *ej.,* al observar o detectar cambios en la condición clínica o el comportamiento de los animales tratados, así como al observar o detectar cambios relativos en el número de parásitos después de dicho tratamiento.

La administración sistémica de medicamentos significa que el objetivo (órgano o parásito) se alcanza a través del torrente sanguíneo.

Animal hace referencia a mamíferos, incluidos los animales de compañía. Animal de compañía se refiere a perro, gato o caballo.

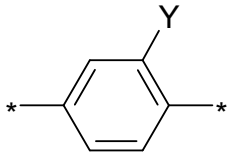
La formulación reconstituible es una formulación en donde el vehículo es un recipiente y el ingrediente activo está en otro recipiente y los dos recipientes se combinan en algún momento antes de la administración.

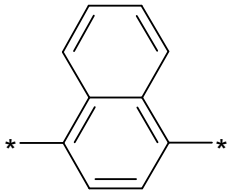
El vehículo contiene algunos o todos los excipientes necesarios para la formulación, por ejemplo, el diluyente, el agente humectante, el agente antiespumante, el agente de control de pH, etc.

En una modalidad, los compuestos de isoxazolina para su uso en la invención también incluyen sales, ésteres y/o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, la referencia a un compuesto de isoxazolina se refiere igualmente a cualquiera de sus formas polimórficas o estereoisómeros.

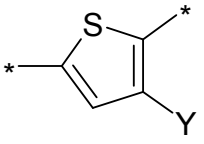
En una modalidad, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede emplear una mezcla racémica de una isoxazolina para su uso en la invención, que contiene cantidades iguales de los enantiómeros de tal compuesto de isoxazolina como se describió anteriormente. Alternativamente, la composición farmacéutica puede usar compuestos de isoxazolina que contienen estereoisómeros enriquecidos en comparación con la mezcla racémica en uno de los enantiómeros de la isoxazolina como se define en el presente documento. Además, la composición farmacéutica puede usar un estereoisómero esencialmente puro de tales compuestos de isoxazolina. Tales preparaciones de estereoisómeros enriquecidos o purificados de una isoxazolina para su uso en la invención, se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Los Ejemplos son procesos químicos que utilizan síntesis catalítica asimétrica, o la separación de sales diastereoméricas (véase, *ej.,* WO 2009/063910 y JP 2011/051977, respectivamente).

En una modalidad de una isoxazolina para su uso en la invención, T se selecciona de



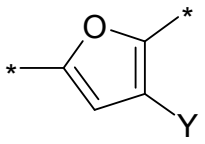


T-2

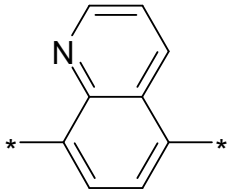


T-3

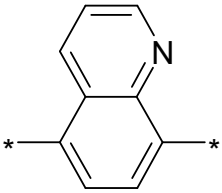
T-1



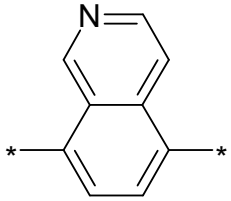
T-4



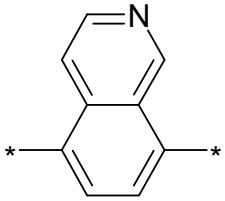
T-5



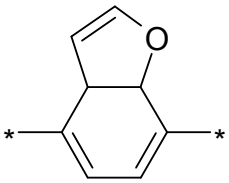
T-6



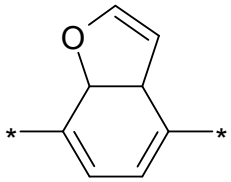
T-7



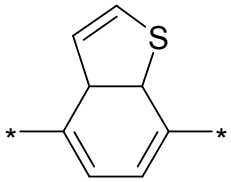
T-8



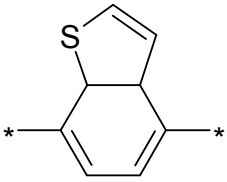
T-9



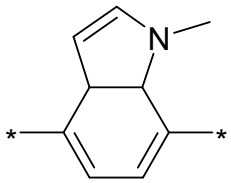
T-10



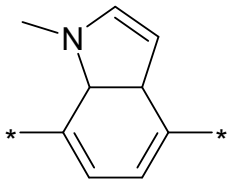
T-11



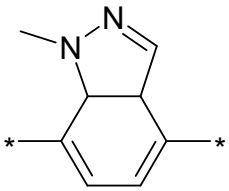
T-12



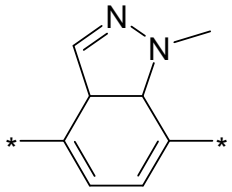
T-13

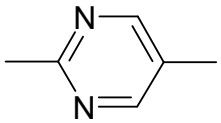


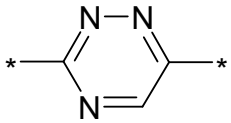
T-14

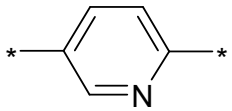


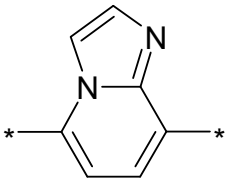
T-15

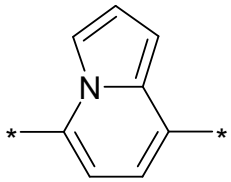

T-16

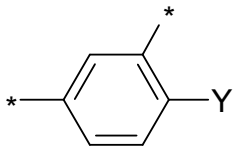

T-17

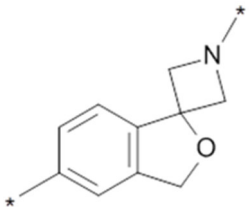

T-18

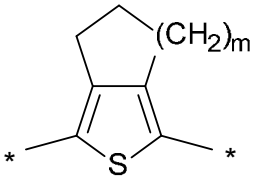

T-19

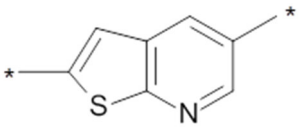

T-20


T-21


T-22

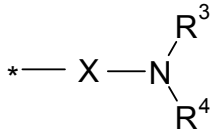

T-23


T-24

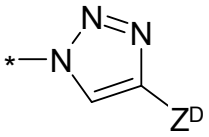

T-25

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

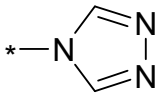
En una modalidad de una isoxazolina para su uso en la invención, Q se selecciona a partir de



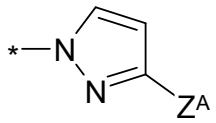
Q-1



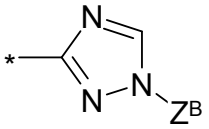
Q-2



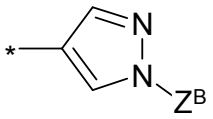
Q-3



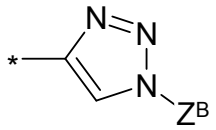
Q-4



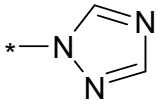
Q-5



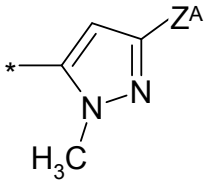
Q-6



Q-7



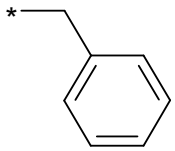
Q-8



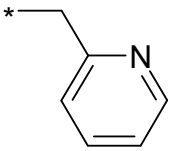
Q-9

en donde R^3, R^4, X y Z^A son como se definieron anteriormente, y

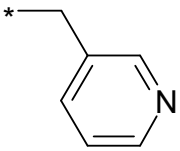
Z^B =



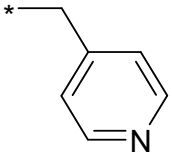
Z^B-1



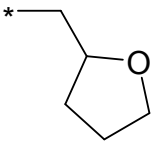
Z^B-2



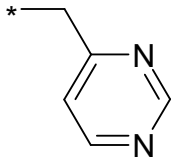
Z^B-3



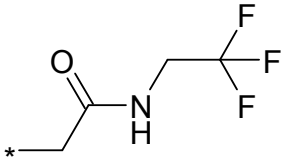
Z^B-4



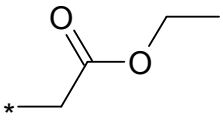
Z^B-5



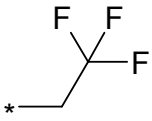
Z^B-6



Z^B-7

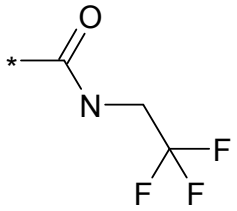


Z^B-8

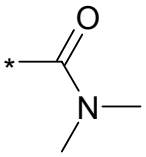


Z^B-9,

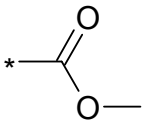
Z^D =



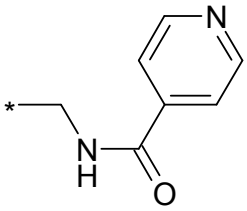
Z^D-1



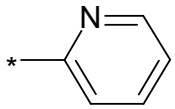
Z^D-2



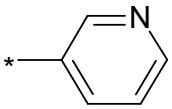
Z^D-3



Z^D-4



Z^D-5



Z^D-6

En una modalidad, una isoxazolina para su uso en la invención es como se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF_3	CH_2CF_3	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	CH_2CH_3	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2CH_2OCH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	-		T-2	-	Q-6	Z^B-7	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-7	Z^B-7	CO

3-Cl, 5-Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-5	Z^B-7	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-2	Z^D-1	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CC$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CN$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	CH_3	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	CH_3	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2CH_2SCH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO

Tabla 1 (continuación):

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH(CH_3)_2$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	C(O)-ciclo-propilo	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_2CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-1	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-1	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	R^3-1 (Z)	H	T-1	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	R^3-1 (E)	H	T-1	CH_3	Q-1	-	CO

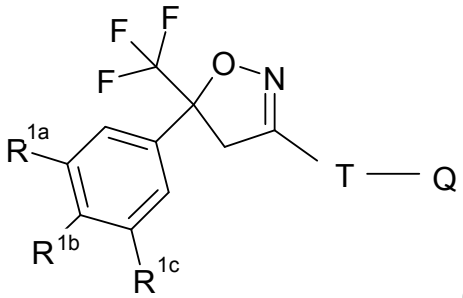
En una modalidad, una isoxazolina para su uso en la invención es como se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF_3	CH_2CF_3	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	CH_2CH_3	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2CH_2OCH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	-		T-2	-	Q-6	Z^B-7	

3-Cl, 5-Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-7	Z^B-7	
3-Cl, 5-Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-5	Z^B-7	
3-Cl, 5-Cl	CF_3	-	-	T-2	-	Q-2	Z^D-1	
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CC$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CN$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	CH_3	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF_3, 5-CF_3	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2CH_2SCH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH(CH_3)_2$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	C(O)-ciclo-propilo	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_2CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF_3	$C(O)CH_3$	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH_2
3-Cl, 5-Cl	CF_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-1	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	R^3-1 (Z)	H	T-1	CH_3	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF_3	R^3-1 (E)	H	T-1	CH_3	Q-1	-	CO

En una modalidad, una isoxazolina para su uso en la invención es el compuesto:

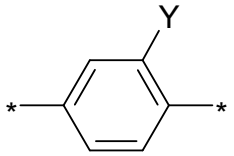


(Fórmula 2)

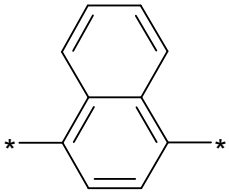
en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} son independientemente uno del otro: hidrógeno, Cl o CF_3.

Preferiblemente R^{1a} y R^{1c} son Cl o CF_3, y R_{1b} es hidrógeno,

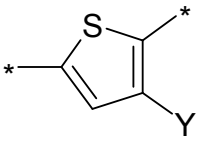
T es



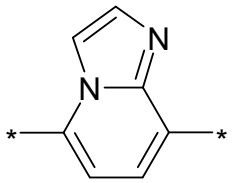
T-1



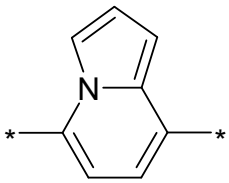
T-2



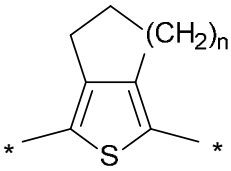
T-3



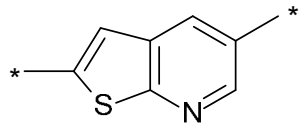
T-20



T-21



T-23



T-24

en donde Y es metilo, bromo, Cl, F, CN o $C(S)NH_2$; n = 1 o 2; y Q es como se describió anteriormente.

En una modalidad de una isoxazolina como se define en la presente, R^3 es H y R^4 es: $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CF_3$, $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CF_3$ o $-CH_2-CF_3$.

En una modalidad de la composición farmacéutica según la invención, la isoxazolina es una o más seleccionada del grupo que consiste en fluralaner, afoxolaner, lotilaner o sarolaner.

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

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

En una modalidad de la composición farmacéutica según la invención, la isoxazolina es lotilaner (CAS RN: 1369852-71-0; 3-metil-N- [2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino) etil]-5-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil) -5-(trifluorometil)- 4H-1,2-oxazol-3-il] tiofeno-2-carboxamida).

En una modalidad de la composición farmacéutica según la invención, la isoxazolina es sarolaner (CAS RN: 1398609-39-6; 1-(5′-((5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5- (trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3′-H-espiro(azetidina-3,1'-(2)benzofurano)-1-il)-2- (metilsulfonil)etanona).

En otra modalidad el compuesto de la Fórmula (I) es (Z)-4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-N-[(metoxiimino)metil]-2-metilbenzamida (CAS RN 928789-76-8).

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

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

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

Las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención incluyen excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes estabilizadores del pH (*ej.,* tampones) y otros excipientes no activos. En otra modalidad, las composiciones de la invención pueden comprender de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% (p/v) de excipientes farmacéuticamente aceptables. En otras modalidades, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% (p/v), de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (p/v) o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (p/v) de excipientes farmacéuticamente aceptables. En otras modalidades, las composiciones pueden comprender aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) o aproximadamente 5 a aproximadamente 10% (p/v) de excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra modalidad más, las composiciones pueden comprender aproximadamente 7 a aproximadamente 10% de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los tensioactivos pueden estar presentes en las composiciones de la invnción a concentraciones de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (p/p), aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p) o aproximadamente 5% a aproximadamente 10% (p/p). Más

típicamente, los tensioactivos pueden estar presentes en concentraciones de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) o aproximadamente 1 a aproximadamente 5% (p/p). Ejemplos de tensioactivos que se pueden usar en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, monooleato de glicerilo, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, ésteres de sorbitano que incluyen monooleato de sorbitán (Span® 20), alcohol polivinílico, polisorbatos que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, d-a-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), laurilsulfato de sodio, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (*ej.,* poloxámeros tales como LUTROL® F87 y similares), derivados de aceite de ricino de polietilenglicol, incluido aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL), aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (Cremophor® RH 40), aceite de ricino hidrogenado polioxil 60 (Cremophor® RH60); monolaurato de propilenglicol (LAUROGLYCOL®); ésteres de glicéridos, incluidos glicerol caprilato/caprato (CAPMUL® MCM), glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE®, PEG 300 glicéridos caprílicos/cápricos (Softigen® 767), PEG 400 glicéridos caprílicos/cápricos (Labrasol®), PEG 300 glicéridos oleicos (Labrafil® M-1944CS), glicéridos linoleicos PEG 300 (Labrafil® M-2125CS); estearatos de polietilenglicol y estearatos de hidroxialcoholes de polietileno que incluyen estearato de polioxilo 8 (monoestearato de PEG 400), estearato de polioxilo 40 (monoestearato de PEG 1750 y similares). Los estearatos de polietilenglicol (sinónimos incluyen estearatos de macrogol, estearatos de polioxilo, estearatos de polioxietileno, estearatos etoxilados; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) son mezclas de ésteres mono y diestearato de polímeros mixtos de polioxietileno. El hidroxiestearato de polietilenglicol es una mezcla de mono y diésteres de ácido hidroxiesteárico con polietilenglicoles. Un hidroxiestearato de polietilenglicol que puede usarse en las composiciones es el 12-hidroxiestearato de polietilenglicol. En otra modalidad, las composiciones de la invención pueden incluir el tensioactivo 12-hidroxiestearato de polietilenglicol 15 (Kolliphor® HS 15 de BASF), una mezcla de mono y diésteres de ácido 12-hidroxiesteárico con 15 moles de óxido de etileno. De nuevo, estos compuestos, así como sus cantidades, son bien conocidos en la técnica. En otra modalidad de la invención, las composiciones de la invención pueden incluir aceite de ricino polioxil 35 (Kolliphor® EL) como tensioactivo. En otras modalidades, las composiciones de la invención pueden incluir aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (Kolliphor® RH 40) o aceite de ricino hidrogenado polioxil 60 como tensioactivos. Las composiciones de la invención también pueden incluir una combinación de tensioactivos.

Las composiciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservantes o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en el arte de la composición. Antioxidantes tales como la vitamina E, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxi anisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), BHA y ácido cítrico, monotioglicerol, terc-butil hidroquinona (TBHQ), alcohol bencílico y similares, pueden agregarse a la presente composición. Los antioxidantes se incluyen generalmente en las composiciones de la invención en cantidades de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2% (p/v), en base al peso total de la composición (p/p). En otra modalidad, las composiciones contienen aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0% (p/p) de uno o una mezcla de antioxidantes.

Los conservantes, tales como el alcohol bencílico, se usan adecuadamente en la composición en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10,0%, prefiriéndose especialmente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0%. Otros conservantes incluyen parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletilico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y similares. Intervalos preferidos para estos compuestos incluyen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%.

Los compuestos que estabilizan el pH de la composición también pueden estar presentes. Nuevamente, tales compuestos son bien conocidos por un profesional en la técnica, así como también cómo usar estos compuestos. Los sistemas de amortiguación incluyen, por ejemplo, sistemas seleccionados a partir del grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicimato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio, especialmente fosfato de sodio o citrato de sodio.

Las suspensiones oleosas (suspensiones no acuosas) se pueden formular al suspender el compuesto de isoxazolina en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral como parafina líquida u otros aceites farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico u otros conservantes conocidos.

En otra modalidad más de la invención, las composiciones inyectables de suspensión oleosa de la invención incluyen co-disolventes no miscibles con agua. Ejemplos no limitantes de estos codisolventes incluyen benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, triglicéridos que incluyen triglicéridos de cadena media, tales como triglicéridos C8-C10, tales como triglicéridos cápricos/caprílicos, derivados de propilenglicol (*ej.,* monolaurato de propilenglicol), capilocaproil polioxilo- 8 glicéridos (Labrasol) (tensioactivo no iónico dispersable en agua, miristato de isopropilo o una mezcla de al menos dos de estos codisolventes.

En otra modalidad, la composición inyectable no acuosa de la invención puede incluir aceites neutros como codisolvente. Los aceites neutros son triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C8 a C10. Dos productos disponibles comercialmente se conocen como MIGLYOL® 810 y MIGLYOL® 812. En otra modalidad, el aceite neutro es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C8 y C10 combinadas con ácido linoleico (aproximadamente 4-5%). Un producto comercialmente disponible se conoce como MIGLYOL® 818. En otra modalidad más, el aceite neutro es un éster de glicerina de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C8 y C10 combinadas con ácido succínico. Un producto comercialmente disponible se conoce como MIGLYOL® 829. En otra modalidad, el aceite neutro puede ser un diéster de propilenglicol de ácidos grasos vegetales saturados con longitudes de cadena de C8 y C10. Un producto comercialmente disponible en el mercado se conoce como MIGLYOL® 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol). En otra modalidad más, el codisolvente puede ser una mezcla de dos o más aceites neutros.

Las suspensiones acuosas pueden contener el compuesto de isoxazolina mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de

suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polvinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes incluyen fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes amargos, tales como los establecidos anteriormente.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua pueden proporcionar el compuesto de isoxazolina mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente.

En una modalidad, el compuesto de isoxazolina se suspende en una suspensión acuosa en donde la fase líquida (diluyente) es agua.

En otra modalidad, la fase líquida (diluyente) de la suspensión acuosa comprende agua y un codisolvente.

Los codisolventes que podrían usarse en las composiciones inyectables de la invención que comprenden un compuesto de isoxazolina pueden ser solos o una mezcla de codisolventes.

En una modalidad, los codisolventes usados en las composiciones inyectables acuosas de la presente invención incluyen disolventes polares que son miscibles en agua. Ejemplos no limitativos de estos codisolventes incluyen etanol, isopropanol, alcohol bencílico, éteres de glicol (*ej.,* incluyendo, pero sin limitarse a, dietilenglicol monoetil éter (DGME, Transcutol®, butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter , etilenglicol monometil éter,

dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter y similares), polietilenglicoles líquidos (PEG) (por ejemplo, PEG 400), propilenglicol, carbonatos (*ej.,* carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, glicerol formal o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

En una modalidad, las composiciones de la invención comprenden un disolvente prótico polar que incluye, pero no se limita a, un alcohol tal como etanol, isopropanol o un glicol o éter de glicol. En otra modalidad, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un disolvente aprótico polar tal como N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o carbonato de propileno.

En una modalidad, los compuestos de isoxazolina pueden existir en diversas formas isoméricas. Una referencia de un compuesto de isoxazolina siempre incluye todas las formas isoméricas posibles de dicho compuesto. A menos que se indique lo contrario, una estructura del compuesto que no indica una conformación particular, se pretende que abarque composiciones de todos los isómeros posibles conformacionales del compuesto, así como composiciones que comprenden menos de todos los isómeros posibles conformacionales. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto quiral. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto no quiral.

En una modalidad, los compuestos de isoxazolina de la Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con uno u otro de los procesos descritos, por ejemplo, en las solicitudes de patente de EE.UU. 2007/0066617, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/080250, WO 2010/070068, WO 2010/079077, 2011/075591 y WO 2011/124998 o cualquier otro proceso que se incluya dentro de la competencia de una persona experta en la técnica que es un experto en la síntesis química. Para la preparación química de los productos de la invención, una persona experta en la técnica se considera que tiene a su disposición, entre otras cosas, los contenidos completos de "*Chemical Abstracts*" y de los documentos que se citan en el mismo.

En una modalidad, el compuesto de isoxazolina está en suspensión en la composición. En una modalidad, la suspensión es acuosa. En una modalidad alternativa, la suspensión es no acuosa.

En una modalidad, la composición farmacéutica está sustancialmente libre de disolventes orgánicos.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un agente tensioactivo/humectante. En otra modalidad, el agente tensioactivo/humectante es el poloxámero. Las alternativas al poloxámero son otros tensioactivos no iónicos solubles en agua/miscibles que incluyen ésteres de ácido graso de sorbitán (Spans), ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano (polisorbatos/preadolescentes), derivados de aceite de ricino de polioxietileno (Cremaforos), estearatos de polioxietileno, lecitina y TPGS (d -α-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato). El agente tensioactivo/humectante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 0,5% p/v o aproximadamente 0,05% p/v a aproximadamente 0,1% p/v.

Los poloxámeros son copolímeros tribloque no iónicos compuestos de una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de polioxietileno (poli(óxido de etileno)) (véase la Patente de los Estados Unidos N ° 3.740.421).

Poloxamer 124 es poli(etilenglicol)-bloque-poli (propilenglicol)-bloque-poli (etilenglicol, número CAS 9003-11-6. También conocida como Lutrol L44 o Kollisolv P124.

Lutrol F68 es otro poli(etilenglicol) -bloque-poli(propilenglicol) -bloque-poli(etilenglicol), también conocido como Poloxamer 188 o Kolliphor P188.

Las lecitinas son mezclas de glicerofosfolípidos que incluyen fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, y ácido fosfatídico .

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un agente de suspensión. En una modalidad, el agente de suspensión es carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC). En una modalidad alternativa, el agente de suspensión es metilcelulosa o polivinilpirrolidona.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un agente antiespumante. En una modalidad, el agente antiespumante es simeticona. La simeticona es una mezcla de α-(trimetilsilil)-ω-metilpoli[oxi (dimetilsilileno)] con dióxido de silicio.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un conservante. En una modalidad, el conservante es alcohol bencílico. En una modalidad alternativa, el conservante es m-cresol, cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno.

Las composiciones farmacéuticas inyectables pueden prepararse al combinar y mezclar los componentes sólidos y luego suspendiendo la mezcla sólida en el diluyente.

El método de preparación de la composición farmacéutica inyectable que comprende combinar partículas de isoxazolina con un agente humectante y un diluyente.

En una modalidad, la composición farmacéutica es un sólido reconstituible, que se reconstituye con un diluyente antes de la inyección.

En una modalidad, el diluyente es agua. En una modalidad alternativa, el diluyente es un aceite o un disolvente con poca o ninguna solubilidad para el compuesto de isoxazolina.

La composición farmacéutica comprende además un agente tensioactivo/humectante. Los agentes tensioactivos/humectantes específicos y las alternativas para el agente tensioactivo/humectante se discuten en esta especificación y en los Ejemplos.

La composición farmacéutica comprende además excipientes adicionales tales como un agente de suspensión, un agente antiespumante o un conservante. Los ejemplos específicos de excipientes adecuados y el agente alternativo se analizan en esta especificación a continuación y en los Ejemplos.

Tamaño y medición de la partícula del compuesto de isoxazolina

Se ha encontrado que las composiciones inyectables de la invención que comprenden partículas de compuestos de isoxazolina con un tamaño de partícula definido tienen propiedades especialmente beneficiosas.

En una modalidad, el compuesto de isoxazolina tiene una distribución de tamaño de partícula de D50 medida por un instrumento de dispersión de luz estática de aproximadamente 25 micras a aproximadamente 250 micras, tamaño de partículas de aproximadamente 11 micras a aproximadamente 250 micras, tamaño de partículas de aproximadamente 50 micras a

aproximadamente 150 micras, tamaño de partícula de aproximadamente 75 micras a aproximadamente 130 micras, tamaño de partículas de aproximadamente 90 micras a aproximadamente 110 micras, tamaño de partícula de aproximadamente 30 micras a aproximadamente 100 micras.

La distribución del tamaño de partícula describe la cantidad relativa de partículas presentes según el tamaño. D10 es una distribución de tamaño de partícula que expresa el tamaño que el 10% de las partículas son más pequeñas. D50 es una distribución de medición del tamaño de partícula que expresa el tamaño que el 50% de las partículas son más pequeñas. D90 es una distribución de medición del tamaño de partícula que expresa el tamaño que el 90 % de las partículas son más pequeñas.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de partícula es de aproximadamente 10 µm, aproximadamente 20 µm, aproximadamente 30 µm, aproximadamente 40 µm, aproximadamente 50 µm, aproximadamente 60 µm, o aproximadamente 80 µm.

En una modalidad particular, el D50 del tamaño de partícula es de aproximadamente 50 µm, aproximadamente 75 µm, aproximadamente 80 µm, aproximadamente 90 µm, aproximadamente 100 µm, aproximadamente 110 µm, aproximadamente 120 µm, aproximadamente 130 µm aproximadamente 140 µm o aproximadamente 150 µm.

En una modalidad particular, el D90 del tamaño de partícula es de aproximadamente 100 µm, aproximadamente 130 µm, aproximadamente 150 µm, aproximadamente 175 µm, aproximadamente 200 µm, o aproximadamente 250 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 20 a 35 µm, el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 90 a 105 µm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 155 a 175 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 25 a 30 µm, el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 95 a 100 µm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 160 a 170 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 10 a 20 µm, el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 85 a 110 µm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 170 a 185 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 10 a 15 µm, el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 95 a 105 µm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 175 a 180 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 10 a 25 µm, el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 40 a 60 µm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 95 a 100 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 15 a 20 µm, el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 45 a 55 µm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 90 a 95 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 30 a 50 µm y el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 70 a 130 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 35 a 45 µm y el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 90 a 110 µm.

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 40 µm y el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 100 µm.

El tamaño de la partícula ponderado en volumen se puede medir por tamizado, microscopía o difracción láser (Malvern o Sympatec). La medición del tamaño de la partícula ponderado en volumen se puede realizar con un Malvern Mastersizer 2000 con la celda de medición Hydro 2000G, o con un analizador de distribución de tamaño de partículas de dispersión láser Horiba LA-910. El tamaño de la partícula ponderado en volumen se puede medir con un instrumento Sympatec Helos.

Para su uso en la invención, el compuesto de isoxazolina está presente en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50% p/v de la composición farmacéutica final de acuerdo con la invención. La

isoxazolina está presente en una cantidad de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 45% p/v; aproximadamente 20 y aproximadamente 45% p/v; aproximadamente 15 y 35% p/v o aproximadamente 25% p/v y aproximadamente 35% p/v de o aproximadamente 1% p/v y aproximadamente 12% p/v de o aproximadamente 3% p/v y aproximadamente 9% p/v de la composición farmacéutica según la invención.

En una modalidad, la cantidad de compuesto de isoxazolina en la composición farmacéutica según la invención es aproximadamente el 30% p/v de la composición farmacéutica según la invención. En una modalidad, la cantidad de compuesto de isoxazolina en la composición farmacéutica según la invención es aproximadamente el 7,5 % p/v de la composición farmacéutica según la invención.

En una modalidad, la composición farmacéutica es una composición lista para usar. Es decir la composición está lista para la inyección. En otra modalidad, la composición farmacéutica debe reconstituirse antes de la inyección. Por ejemplo, la composición farmacéutica se reconstituye en agua antes de la inyección.

En una modalidad, la composición farmacéutica se administra en combinación con un agente terapéutico adicional. La administración del agente terapéutico adicional puede estar en la misma composición o en composiciones separadas. El agente terapéutico adicional puede ser un parasiticida o una vacuna.

En otra modalidad, el agente terapéutico adicional es otro parasiticida. En una modalidad, el parasiticida es lactona macrocíclica. En una modalidad, la lactona macrocíclica es moxidectina o milbemicina.

Los otros ingredientes activos se seleccionan del grupo que consiste en compuestos de isoxazolina, avermectinas (*ej.,* ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, y eprinomectina); milbemicinas (moxidectina y milbemicina oxima); pro-bencimidazoles (*ej.,* febantel, netobimina y tiofanato); derivados de bencimidazol, tales como derivados de tiazol bencimidazol (*ej.,* tiabendazol y cambendazol), derivados de bencimidazol carbamato (*ej.,* fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol, y triclabendazol); imidazotiazoles (*ej.,* levamisol y tetramisol); tetrahidropirimidina

(morantel y pirantel), salicilanilidas (*ej.,* closantel, oxiclozanida, rafoxanida, y niclosamida); compuestos nitrofenólicos (*ej.,* nitroxinil y nitroscanato); bencenodisulfonamidas (*ej.,* clorsulon); pirazinoisoquinolinas (*ej.,* praziquantel y epsiprantel); compuestos heterocíclicos (*ej.,* piperazina, dietilcarbamazina, y fenotiazina); diclorofeno, arsenicales (*ej.,* tiacetarsamida, melorsamina y arsenamida); ciclooctadepsipéptidos (*ej.,* emodepsida); parahercuamidas (*ej.,* derquantel, compuestos de amino-acetonitrilo (*ej.,* monepantel, AAD 1566); y compuestos de amidina (*ej.,* amidantel y tribendimidin), incluyendo todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como sales, solvatos o N-óxidos.

En una modalidad, la moxidectina está presente en una cantidad entre aproximadamente el 0,1% p/v hasta aproximadamente el 1,0% p/v.

Una modalidad de la invención es un método para tratar o prevenir una infestación de parásitos en un animal que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad efectiva de las composiciones farmacéuticas inyectables descritas anteriormente.

En una modalidad, el animal sufre una irritación mínima en el sitio de la inyección. Como se señaló anteriormente, la irritación mínima en el sitio de inyección se refiere a la irritación en el sitio de inyección que es inferior a 2 x 2 cm y persiste durante menos de dos o tres días.

En una modalidad, el animal es un animal de compañía.

En una modalidad, el animal de compañía es un perro o un gato.

La cantidad óptima que se empleará para obtener los mejores resultados dependerá, por supuesto, del compuesto de isoxazolina particular empleado, la especie de animal a tratar, la ruta y la formulación de administración, y el tipo y la gravedad de la infección o infestación parasitaria. En general, se obtienen buenos resultados con compuestos de isoxazolina de la Fórmula (I) cuando se administran desde aproximadamente 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal del animal, en una modalidad de 0,1 a 100 mg por kg de peso corporal del animal, o de 0,5 a 50 mg por kg del peso corporal del animal o de 1 a 30 mg por kg de peso corporal del animal, administrando la dosis total al mismo tiempo o en dosis divididas.

El experto en la técnica entenderá que los métodos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se sabe que están asociados con la presencia de parásitos de artrópodos, incluidos, por ejemplo, los enumerados anteriormente. Tales enfermedades (parasitosis), por ejemplo, resultan de una fuerte infestación de parásitos, como la infestación de perros con un alto número de garrapatas en regiones donde la presión de las garrapatas es de tal naturaleza que puede tener consecuencias patógenas para el animal en una escala significativa.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "administrar" o "administración" se refieren al suministro del compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato o profármaco del mismo, o de una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato o profármaco a un animal con el fin de controlar una infestación de parásitos en animales.

La administración de los compuestos de la invención puede ser intermitente y puede administrarse diariamente, semanalmente, quincenalmente, mensualmente, bimensualmente, trimestralmente, en medio año, anualmente o incluso con una frecuencia menor. El período de tiempo entre los tratamientos depende de factores como los parásitos que se tratan, el grado de infestación, el tipo de animal, mamífero o ave y el entorno donde reside.

Las composiciones farmacéuticas inyectables pueden administrarse diariamente, semanalmente, mensualmente, semestralmente o anualmente. Las composiciones farmacéuticas inyectables pueden administrarse cada mes, cada dos meses, cada tres meses, cada cuatro meses, cada cinco meses, cada seis meses, cada siete meses, cada ocho meses, cada nueve meses, cada diez meses, cada once meses, cada doce meses, cada 13 meses, cada 14 meses, cada 15 meses, cada 16 meses, cada 17 meses o cada 18 meses.

En una modalidad, la composición farmacéutica de isoxazolina inyectable se administra con una composición parasiticida inyectable separada. En una modalidad, la administración es simultánea o secuencial.

Una modalidad de la composición farmacéutica inyectable, el D50 del tamaño de partícula del compuesto de isoxazolina es de aproximadamente 75 micras a aproximadamente 130 micras y el D10 del tamaño de partículas es de aproximadamente 30 micras a aproximadamente 50 micras.

Una modalidad de la invención es un kit para tratar o prevenir una infestación de parásitos en un animal, el kit comprende

dos o más recipientes

a) compuesto de isoxazolina cristalino sólido;

b) un vehículo que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable capaz de formar una suspensión con el compuesto de a); y

c) instrucciones para combinar el compuesto de isoxazolina cristalino sólido con el vehículo antes de la inyección.

en donde para el compuesto de isoxazolina cristalino sólido, el D50 del tamaño de partícula es de aproximadamente 75 micras a aproximadamente 130 micras y el D10 del tamaño de partículas es de aproximadamente 30 micras a aproximadamente 50 micras.

En otra modalidad, el compuesto de isoxazolina es fluralaner.

Otra modalidad es un método para tratar o prevenir una infestación de parásitos en un animal que comprende administrar a un animal que lo necesite el kit anterior.

En una modalidad adicional, la composición farmacéutica inyectable se debe reconstituir con un vehículo.

En una modalidad adicional, el vehículo comprende un diluyente y opcionalmente comprende un agente humectante, un agente antiespumante, un agente de control de pH y/o un agente de suspensión.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Fluralaner listo para su uso como suspensión inyectable

Tabla 3

Ejemplo	Composición % p/v (rol)	Tamaño API (tamaño de partícula ponderado en volumen)
1AA	Fluralaner al 7.5%, NaCMC al 0.25%, Fluralaner al C7.5%, NaCMC al 0.25%, 0.7% de fosfato de sodio, HCl, qs H_2O	Micronizado (alrededor de 5 µm
1A	fluralaner al 7,5% (api), NaCMC al 0,25% (agente de suspensión), Lutrol L-44 al 0,1% (agente humectante), alcohol bencílico al 2% (conservante), simeticona al 0.2% (agente antiespumante), fosfato de Na al 0.7%, HCl, H_2O	10 µm (no micronizado)
1B.	fluralaner al 7,5% (api), NaCMC al 0,25% (agente de suspensión), lutrol al 0,1%, alcohol bencílico al 2%, fosfato de Na al 0.7%, HCl, H_2O	10 µm (no micronizado)
1C	7,5% de fluralaner (api), 0,25% de NaCMC (agente de suspensión), 0,1% de Lutrol, 2% de alcohol bencílico, 0.7% de fosfato de Na, HCl, H_2O	10 µm (no micronizado)
1D	7,5% de fluralaner (api), 0,25% de NaCMC (agente de suspensión), 0,1% de Lutrol, 2%	40 µm (no micronizado)

	de alcohol bencílico, 0.7% de fosfato de Na, HCl, H_2O	
1E	fluralaner al 7.5% (api), NaCMC al 0.5% (agente de suspensión), Lutrol al 0.1%, alcohol bencílico al 2%, simeticona al 0.2% (agente antiespumante), NaCitrato al 1.5%, HCl, H_2O	10 µm (no micronizado)
1F	fluralaner al 7,5% (api), NaCMC al 0,5% (agente de suspensión), lecitina al 1% (agente humectante), alcohol bencílico al 2%, simeticona al 0.2% (agente antiespumante), NaCitrato al 1.5%, HCl, H_2O	10 µm (no micronizado)
1G	fluralaner al 7.5% (api), NaCMC al 0.5% (agente de suspensión), Lutrol al 0.1%, BA al 2%, NaCitrato al 1,5%, HCl, H_2O	10 µm (no micronizado)
1H	fluralaner al 7.5% (api), NaCMC al 0.5% (agente de suspensión), lecitina al 1%, BA al 2%, NaCitrato al 1,5%, HCl, H_2O	10 µm (no micronizado)
1I	fluralaner al 7.5% (api), NaCMC al 0.5% (agente de suspensión), Lutrol al 0.1%, alcohol bencílico al 2%, simeticona al 0.2% (agente	30 µm (no micronizado)

	antiespumante), fosfato sódico al 0.7%, HCl, H_2O	
1J	fluralaner al 7.5% (api), NaCMC al 2.5% (agente de suspensión), Lutrol al 0.1% (agente tensioactivo/humectante), alcohol bencílico al 1.5%, simeticona al 0.05% (agente antiespumante), H_2O	100 µm (no micronizado)
Placebo	Flur al 7.5% (micronizado), NaCMC al 0.25%, Fluralaner al C7.5%, NaCMC al 0.25%, fosfato de sodio al 0.7%, HCl, qs H_2O	Sin fluralaner

El siguiente procedimiento se usó para producir la Fórmula del Ejemplo 1A

1. Carga ~ 80% del volumen total de agua para la inyección.
2. Se agregó el agente de suspensión (carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC)) y se mezcló con un mezclador superior durante ~ 5 minutos.
3. La mezcla se mezcló adicionalmente con un homogeneizador hasta que no hubo aglomerados.
4. Se agregó el agente humectante (poloxámero 124) y se mezcló con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme.
5. Se agregó el conservante (alcohol bencílico (BA)) y se mezcló con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme.
6. Se agregó fosfato de sodio y se mezcló con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme.

7. Se agregó Fluralaner y se mezcló con un homogeneizador hasta que no hubo aglomerados.

8. El agente antiespumante (simeticona) se mezcló suavemente con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme (5 minutos).

9. El pH de la mezcla se ajustó a pH 7,0-7,4 con la adición de HCl. Se mezcló suavemente con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme (5 min).

10. Se agregó agua QS al peso final para inyección y luego se mezcló suavemente con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme (5 min).

11. La formulación resultante se empaquetó en viales inyectables y se selló con tapón.

12. Los viales se esterilizaron en autoclave durante un ciclo de 15 minutos a 121 °C.

Los procedimientos análogos se utilizaron para producir las fórmulas de los Ejemplos 1AA, 1B-1J y el placebo. Los tamaños de los lotes variaron de 50 mL a 1000 mL. El tamaño de la partícula ponderada en volumen de los cristales de fluralaner (API) se midió por dispersión de luz estática (difracción láser) (Sympatec Helos) para determinar la distribución del tamaño de la partícula.

Ejemplo 2 - Evaluación de reacción en el sitio de inyección

Los sitios de administración se inspeccionaron antes del tratamiento en el día del tratamiento, 30 minutos después de la administración, un día después de la administración y luego a intervalos de 2-3 días hasta tres semanas después de la administración. Si un perro muestra una reacción en el sitio de administración en un punto de tiempo de evaluación, el supervisor del estudio podría decidir sobre puntos de tiempo de evaluación adicionales. Si un perro muestra una reacción en el sitio de administración en los últimos puntos de tiempo de evaluación programados, se realizan evaluaciones adicionales en el perro individual a intervalos de 2-3 días hasta que las reacciones se hayan resuelto.

Las áreas de administración se observaron por primera vez por inflamación, eritema u otros hallazgos. Independientemente de si se observan hallazgos, las áreas de administración se palparon suavemente para detectar hinchazón, dolor y aumento de la temperatura. Se utilizó el siguiente sistema de puntuación:

- Eritema, aumento de temperatura y dolor:
  - 0 = sin reacción,
  - 1 = ligera reacción,
  - 2 = reacción moderada,
  - 3 = reacción severa.
- Hinchazón:
  - tamaño (medido con equipo graduado): largo x ancho x alto
  - Consistencia: dura/suave
  - libremente movible: sí/no
  - conexión con el tejido circundante: discreto/difuso

Otras observaciones en los sitios de administración (*ej.,* costras, heridas, rasguños) se registraron en términos descriptivos.

Cada grupo de prueba consistió en 6-10 perros. El grupo placebo no recibió ningún fluralaner. Los datos a continuación presentan el número de perros con irritación en el sitio de inyección, una descripción del tamaño de la irritación en cm y la duración de la irritación.

Tabla 4 Irritación del sitio de inyección

EJEMPLOS	**Día 0 – 2**	**Día 3 - 5**	**Día 7 - 9**	**Día 12 - 14**	**Día 18 – 19**	**Día 20 – 21**
1AA (5 µm)	hinchazón resuelta, 2 perros hinchazón (3.8x.8), 1 perro		hinchazón regresó, 1 perro hinchazón (2.8x3.6), 1 perro	hinchazón resuelta, 1 perro hinchazón (3x4), 2 perros		
1A (10 µm)	3x3.2, 1 perro	3x3.2, 1 perro	resuelto, 1 perro	3x3.2, 1 perro		

	1.8x2, 1 perro	1.8x2, 1 perro	2.5x3, 1 perro	1.8x2, 1 perro		
1B (10 µm)	2x2, 2 perros	Resuelta		Ninguno	Ninguno	
1C (10 µm)	1.5x2, 7 perros					4 perros sin resolver
1D (40 µm)	2x1, 6 perros					4 perros sin resolver
1E (10 µm)	1x1, 2 perros	1x1, 2 perros				1x1, 2 perros
1F (10 µm)	2x4, 1 perros			2x4,1 perros	2x4,1 perros	2x4,1 perros
1G (10 µm)			0.5x0.5, 1 perros	0.5x0.5, 1 perros		0.5x0.5, 1 perros
1H (10 µm)	1x1, 2 perros		1x1,2 perros			1x1, 2 perros
1I (10 µm)	2x1, 1 perro					Ninguno
1J (100 µm)	1x1, 1 perro (30 min)					Ninguno
Placebo	hinchazón resuelta, 1 perro		hinchazón resuelta, 1 perro	hinchazón resuelta, 1 perro		

Estos datos indican que la irritación en el sitio de inyección de la composición con un tamaño de partícula de fluralaner más pequeño fue más grave que aquellos con un tamaño de partícula más grande. Específicamente, la Formulación 1AA cuyo fluralaner es micronizado a un tamaño de partícula de aproximadamente 5 µm produjo irritación en el sitio de inyección de gran hinchazón que persistió durante 12-14 días, mientras que la Formulación 1J de partículas más grandes (tamaño de partícula 100 µm) produjo una hinchazón despreciable que duró solo un corto tiempo. Esto fue similar a la reacción del grupo placebo.

Ejemplo 3 - Prueba farmacocinética

Estudio A: La suspensión de fluralaner al 7,5% 5 micras (Ejemplo 1AA) y suspensión de fluralaner al 7,5% 40 micras (Ejemplo 1D) se administraron por vía subcutánea en una sola ocasión a 15 mg/kg de peso corporal (BW) a cada uno de ocho perros Beagle. La tolerancia local de los artículos de prueba se evaluó a intervalos de hasta 28 días después de la administración. Se recogieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de fluralaner antes del tratamiento, a las 2 horas y 8 horas, y a 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140 y 154 días después del tratamiento.

Estudio B: La suspensión de fluralaner al 7,5% 100 micras (Ejemplo 1J) se administró por vía subcutánea en una sola ocasión a 10 mg/kg de peso corporal a tres perros Beagle. La tolerancia local de los artículos de prueba se evaluó a intervalos de hasta 28 días después de la administración. Se recogieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de fluralaner antes del tratamiento y a los 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 49, 56, 63 y 70 días después del tratamiento.

La absorción inicial de todas las formulaciones es comparable durante los primeros días, lo que sugiere un inicio de eficacia similar. La suspensión 100 micras a 10 mg/kg de peso corporal muestra un perfil plasmático más bajo que es más favorable en términos de seguridad animal objetivo. Al mismo tiempo, las concentraciones plasmáticas son lo suficientemente altas como para sugerir una eficacia de garrapatas suficiente. La suspensión 40 micras, en comparación con la suspensión micronizada administrada a la misma dosis, muestra una concentración plasmática más alta en los puntos de tiempo después del día 84, y se espera que proporcione una mayor duración de la eficacia de la garrapata.

En general, una partícula grande proporciona niveles sanguíneos de fluralaner que son suficientes para indicar una larga duración de la eficacia de la garrapata mientras muestra un menor riesgo de eventos adversos tales como irritación en el lugar de la inyección.

Ejemplo 4 - Prueba de eficacia

Ejemplo 4 A

Se realizaron estudios de caracterización de dosis para definir la dosis efectiva mediante el uso de *Rhipicephalus sanguineus* y *Amblyomma americanum* en perros. Se evaluaron dosis de 10, 15 y 20 mg de fluralaner/kg de peso corporal. Estos estudios consistieron en un grupo de control no tratado y tres grupos tratados con fluralaner, cada grupo con 8 a 10 perros. Los perros individuales se infestaron con 50 garrapatas de cada especie antes del tratamiento y luego en días específicos posteriores al tratamiento. La efectividad se determinó mediante el conteo de las garrapatas vivas en todos los perros aproximadamente 48 a 72 horas después de la infestación y calculando el porcentaje de eficacia o el porcentaje de reducción en garrapatas vivas en relación con el grupo de control no tratado. Los resultados de uno de los estudios en curso se presentan en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Efectividad de la suspensión inyectable de fluralaner administrada a 10, 15 o 20 mg de fluralaner/kg de peso corporal contra garrapatas *R. sanguineus* en perros [a,b]

Día de estudio	Conteos de garrapatas por dosis de fluralaner (mg/kg)				Porcentaje de eficacia por dosis de fluralaner (mg/kg)		
	0	10	15	20	10	15	20
2	32,3	26,4	20,3	12,3	18,2	37,2	62,0
14	21,5	0,3	0,0	0,0	98,8	100	100
32	28,8	0,0	0,0	0,0	100	100	100
62	24,1	0,0	0,0	0,0	100	100	100
92	30,6	0,0	0,0	0,0	100	100	100
123	30,5	0,1	0,1	0,0	99,5	99,6	100
153	29,4	0,9	0,0	0,0	97,1	100	100
183	31,4	0,6	0,0	0,3	98,2	100	99,1
212	31,1	0,3	0,1	0,1	99,1	99,6	99,6

242	32,6	1,9	0,5	0,0	94,3	98,5	100
274	34,9	0,6	0,3	0,1	98,4	99,3	99,6
302	30,7	2,6	0,6	0,0	91,6	98,0	100
333	32,1	4,1	0,1	0,3	87,1	99,6	99,2
363	33,7		5,5	1,3		83,7	96,3
392	27,6		12,4	12,0		55,1	56,5

[a]Los conteos son medias aritméticas de las garrapatas vivas y el porcentaje de eficacia se calculó con medias aritméticas.

[b]Los conteos se realizaron 48 h después del tratamiento o infestación.

Tabla 6. Efectividad de la suspensión inyectable de fluralaner administrada a 10, 15 o 20 mg de fluralaner/kg de peso corporal contra las garrapatas *A. americanum* en perros [a,b]

Día de estudio	Conteos de garrapatas por dosis de fluralaner (mg/kg)				Porcentaje de eficacia por dosis de fluralaner (mg/kg)		
	0	10	15	20	10	15	20
2	25,8	22,8	20,3	15,6	20,2	28,9	45,2
14	20,4	0,4	0,4	1,0	98,2	98,2	95,1
32	20,3	0,0	0,0	0,0	100	100	100
62	19,8	0,1	0,0	0,0	99,3	100	100
92	17,9	0,1	0,0	0,0	99,2	100	100
123	13,6	0,9	0,0	0,4	93,7	100	96,9
161	31,8	4,3	2,0	2,3	86,5	93,7	92,8
183	25,5	6,6	1,6	0,2	74,2	93,6	99,3
212	26,6	8,4	5,9	7,4	68,3	77,9	72,3

[a]Los conteos son medias aritméticas de las garrapatas vivas y el porcentaje de eficacia se calculó con medias aritméticas.

[b]Los conteos hasta e incluyendo el día 161 se realizaron a las 48 h después del tratamiento o infestación. Los conteos en los días 183 y 212 fueron a las 72 h.

En los ejemplos, se probó la eficacia de *Amblyomma americanum* y *Rhipicephalus sanguineus* debido a que se sabe que estas especies de parásitos son las garrapatas que limitan la dosis (es decir, una dosis efectiva contra estas garrapatas también será efectiva contra otras especies de garrapatas) y que a partir de esta fecha se puede esperar que la eficacia contra las pulgas (más del 90% de mortalidad) se puede lograr mediante la administración de una composición que incluya compuestos de isoxazolina de la Fórmula (I) al menos mientras se observe actividad contra *Amblyomma americanum* y *Rhipicephalus sanguineus*.

Por lo tanto, las composiciones de acuerdo con la presente invención son efectivas para controlar las infestaciones de pulgas de animales de compañía, especialmente perros y gatos, al menos tanto como *Amblyomma americanum* y *Rhipicephalus sanguineus*, es decir, al menos 90 días.

Ejemplo 4 B

Se resumen los resultados de los estudios de caracterización de dosis adicionales. Estos estudios evaluaron tres dosis (10, 15 y 20 mg/kg) en perros adultos. Las formulaciones de suspensión inyectable de fluralaner que se prepararon se indican en el Ejemplo 1J anterior. Un estudio probó la efectividad contra las garrapatas de *Rhipicephalus sanguineus* (véase la Tabla 7). El segundo estudio evaluó la eficacia contra las pulgas aproximadamente 6 meses después de que se probó el tratamiento en perros (véase la Tabla 8).

Tabla 7. Efectividad de la suspensión inyectable de fluralaner administrada a 10, 15 o 20 mg de fluralaner/kg de peso corporal contra garrapatas *R. sanguineus* en perros [a,b]

Día de estudio	Conteos de garrapatas por dosis de fluralaner (mg/kg)				Porcentaje de eficacia por dosis de fluralaner (mg/kg)		
	0	10	15	20	10	15	20
2	40,8	27,6	15,3	20,8	32,2	62,6	49,1
9	38,5	6,0	3,0	1,8	84,4	92,2	95,5
16	37,3	1,5	2,3	1,1	96,0	94,0	97,0
30	35,5	2,5	1,9	1,8	93,0	94,7	95,1
58	31,1	1,5	1,1	1,4	95,2	96,4	95,6
86	38,6	1,1	1,9	1,4	97,1	95,1	96,4
114	47,3	0,1	0,5	0,4	99,7	98,9	99,2
142	41,6	0,1	0,1	0,3	99,7	99,7	99,4
170	38,8	0,1	0,4	1,5	99,7	99,0	96,1

184	40,9	0,3	0,8	0,8	99,4	98,2	95,1
212	38,6	2,0	1,9	0,6	94,8	98,2	98,4

[a]Los conteos son medias aritméticas de las garrapatas vivas y el porcentaje de eficacia se calculó con medias aritméticas.

[b]Los conteos se realizaron 48 h después del tratamiento o infestación.

Tabla 8. Efectividad de la suspensión inyectable de fluralaner administrada a 10, 15 o 20 mg de fluralaner/kg de peso corporal contra las pulgas de *Ctenocephalides felis* en perros [a,b]

Día de estudio	Conteos de pulgas por dosis de fluralaner (mg/kg)				Porcentaje de eficacia por dosis de fluralaner (mg/kg)		
	0	10	15	20	10	15	20
187	89,4	0,0	0,0	0,0	100	100	100

[a]Los conteos son medias aritméticas de las pulgas vivas y el porcentaje de eficacia se calculó con medias aritméticas.

[b]Los conteos se realizaron a las 24 h después de la infestación.

Los resultados de estos estudios demostraron la efectividad de fluralaner en una suspensión inyectable contra *R. sanguineus* durante al menos 7 y 12 meses, respectivamente.

La eficacia de las dosis de 15 y 20 mg/kg también se demostró durante 6 meses después de la inyección contra *A. americanum*.

Se demostró que las tres dosis son 100% efectivas para reducir las pulgas vivas en perros a los 6 meses después del tratamiento. Se pronostica que la eficacia contra las pulgas durará 12 meses, puesto que se ha demostrado que las pulgas son más sensibles al fluralaner que las garrapatas. Esto es especialmente cierto para las especies limitantes de dosis, *R. sanguineus* y *A. americanum*.

Ejemplo 5 - formulaciones inyectables reconstituibles de fluralaner

Se prepararon ejemplos adicionales de formulación de suspensión inyectable de fluralaner como formulaciones reconstituibles. El siguiente procedimiento se usó para producir la Fórmula 5A

A. El vehículo

1. Carga ~ 80% del volumen total de agua para la inyección.
2. Se agregó el agente de suspensión (carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC)) y se mezcló con un mezclador superior durante ~ 5 minutos.
3. La mezcla se mezcló adicionalmente con un homogeneizador hasta que no hubo aglomerados.
4. Se agregó el agente humectante (poloxámero 124) y se mezcló con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme.
5. Se agregó el conservante (alcohol bencílico (BA)) y se mezcló con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme.
6. Se agregó fosfato de sodio y se mezcló con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme.
7. El agente antiespumante (simeticona) se mezcló suavemente con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme (5 minutos).
8. El pH de la mezcla se ajustó a pH 7,0-7,4 con la adición de HCl. Se mezcló suavemente con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme (5 min).
9. Se agregó agua QS al peso final para inyección y luego se mezcló suavemente con un mezclador superior hasta que estuvo uniforme (5 min).
10. La formulación resultante se empaquetó en viales inyectables y se selló con tapón.
11. Los viales se esterilizaron en autoclave durante un ciclo de 15 minutos a 121 °C.

B. El ingrediente activo

1. Se agregó fluralaner sólido a un vial y se selló.

2. El vial se esterilizó terminalmente por radiación gamma.

C. Formación de la formulación inyectable reconstituida

1. El vehículo del vial de A se agrega al vial del ingrediente activo de B y se agita

2. La suspensión resultante estaba lista para la inyección.

Se usaron procedimientos análogos para producir las formulaciones de los Ejemplos 5B-H. Los tamaños de los lotes variaron de 50 mL a 1000 mL.

El tamaño de la partícula ponderada en volumen de los cristales de fluralaner (API) se midió por dispersión de luz estática (difracción láser) (Sympatec Helos) para determinar la distribución del tamaño de la partícula.

La composición de las formulaciones 5A-H se da en la Tabla 9

Tabla 9

Ejemplo	Material	% peso/ volumen	Tamaño API en µm (tamaño de partícula ponderado en volumen) D10/D50
5A	LPS Fluralaner	15,00	20/100
	CMC de sodio (Blanose 7M8 SF PH)	2,00	
	Poloxamer 124	0,10	
	Alcohol de bencílico	2.00	
	Emulsión de simeticona	0,20	
	Fosfato de sodio (dihidrato dibásico)	0,70	
	Ácido clorhídrico (1N)	según sea necesario para el	

Ejemplo	Material	% peso/ volumen	Tamaño API en µm (tamaño de partícula ponderado en volumen) D10/D50
		ajuste del pH	
	Agua para inyección	QS	
5B	Igual que 5A excepto por el tamaño del API.		40/100
5C	Igual que 5A excepto por el tamaño del API.		50/130
5D	Irradiada, igual que 5B, excepto que sin poloxámero,		40/100
5E	Igual que 5B excepto por el NaCMC al 2.3%		40/100 µm
5F	Igual que 5B excepto por el poloxámero al 0,05%		40/100 µm
5G	Igual que 5A excepto por el tamaño del API.		D50 es 77 µm
5H	Igual que 5A excepto por el tamaño del API.		D50 es 116 µm

Ejemplo 6 - Prueba farmacocinética de formulaciones inyectables reconstituibles de fluralaner

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas de las formulaciones del Ejemplo 5 se realizó como se describe en el Ejemplo 3, excepto como se indica a continuación.

Ejemplo 6A:

Las muestras de formulaciones 5B (fluralaner, D50 = 100 micras, suspensión al 15%, 5B (irradiado) y 5D (irradiado, sin poloxámero) se administraron por vía subcutánea en una sola ocasión a 20 mg/kg de peso corporal a ocho, dieciséis y dieciséis perros Beagle, respectivamente. La tolerancia local de los artículos de prueba se evaluó a intervalos de hasta 21 días después de la administración. Se recogieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de fluralaner antes del tratamiento, a las 8 horas y a 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 y 182 días después del tratamiento.

Véase la Figura 2.

Ejemplo 6B:

Muestras de formulaciones 5A (Fluralaner 100 micras (D10 = 20, D50 = 100) suspensión al 15%), 5B fluralaner 100 micras (D10 = 40, D50 = 100) suspensión al 15% y 5C (fluralaner 130 micras (D10 = 50, D50 = 130) suspensión al 15%) se administraron por vía subcutánea en una sola ocasión a 20 mg/kg de peso corporal a cada uno de 10 perros Beagle. La tolerancia local de los artículos de prueba se evaluó a intervalos de hasta 21 días después de la administración. Se recogieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de fluralaner antes del tratamiento, a las 8 horas y a 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 y 182 días después del tratamiento.

Véase la Figura 3.

Ejemplo 6C:

Muestras de formulaciones 5B (Fluralaner de 100 micras de suspensión al 15%), 5E (suspensión de fluralaner al 15% 100 micras con NaCMC al 2.3%), 5F (suspensión de fluralaner al 15% 100 micras con poloxámero al 0.05%), 5G (suspensión de fluralaner al 15% 77 micras) y 5H (suspensión de fluralaner 116 micras) se administraron por vía subcutánea en una sola ocasión a 20 mg/kg de peso corporal a cada uno de 10 perros Beagle. La tolerancia local de los artículos de prueba se evaluó a intervalos de hasta 21 días después de la administración. Se recogieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de fluralaner antes del tratamiento, a las 8 horas y a 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84, 98 , 112, 126, 140, 154, 168 y 182 días después del tratamiento.

Véase la Figura 4.

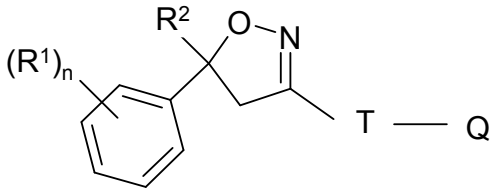
Ejemplo 7 - Evaluación de la reacción en el sitio de inyección de formulaciones reconstituibles

La evaluación de las formulaciones del Ejemplo 5 se realizó como se describe en el Ejemplo 2.

Estas formulaciones se evaluaron durante los experimentos farmacocinéticos descritos en el Ejemplo 6. No hubo reacciones de inyección significativas durante la evaluación de las formulaciones del Ejemplo 5.

Lo que se reivindica es:

1) Una composición farmacéutica inyectable que comprende partículas de un compuesto de isoxazolina de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R^1 = halógeno, CF_3, OCF_3, o CN,

n es un número entero desde 0 hasta 3 inclusive, preferiblemente 1, 2 o 3:

m es 1 o 2.

R^2 es haloalquilo C_1-C_3, CF_3 o CF_2Cl

T es un anillo de 5 o 6 miembros, o bicíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y;

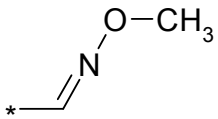
Y = metilo, halometilo, halógeno, CN, NO_2, NH_2-C=S, o dos radicales adyacentes Y juntos forman una cadena;

Q = X-NR^3R^4, NR^5-NR^6-X-R^3, X-R^3, o un anillo N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno o más radicales;

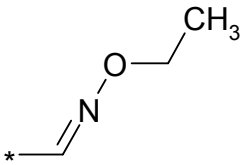
X =CH_2, $CH(CH_3)$, CH(CN), CO, CS;

R^3 es hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoxmetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo,

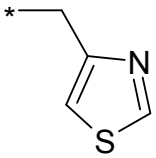
metilaminocarbonilmetilo, (N, N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilciclopropilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, cicloalquilo,



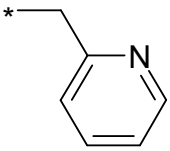
R^3-1



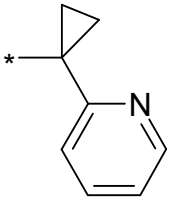
R^3-2



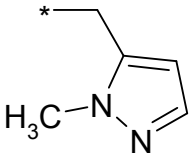
R^3-3



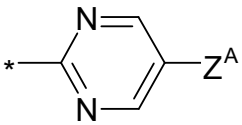
R^3-4



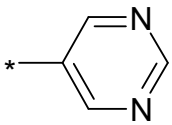
R^3-5



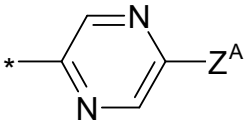
R^3-6



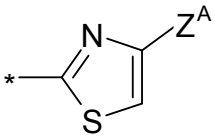
R^3-7



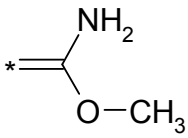
R^3-8



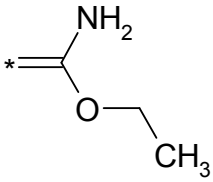
R^3-9



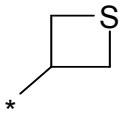
R^3-10



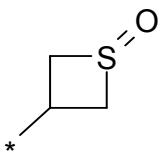
R^3-11



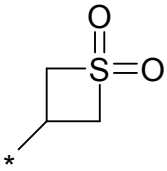
R^3-12



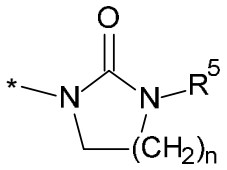
R^3-13



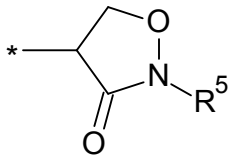
R^3-14



R^3-15

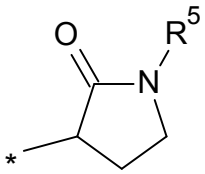


R³-16



R³-17

o



R³-18;

en donde

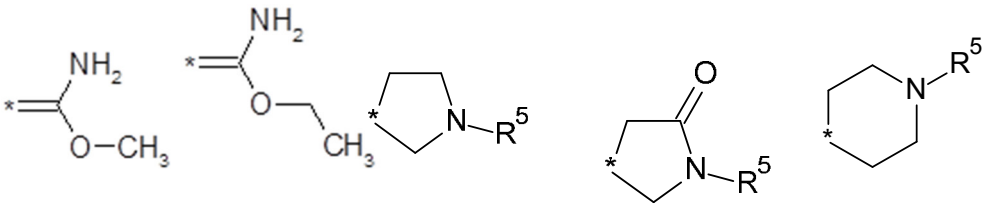
Z^A es hidrógeno, halógeno, ciano o halometilo (CF_3);

R^4 es hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo, o haloetilaminocarboniletilo;

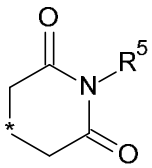
R^5 es H, alquilo o haloalquilo;

R^6 es H, alquilo o haloalquilo;

o en donde R^3 y R^4 juntos forman un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en:



y



o una sal o N-óxido del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable en el que el compuesto de isoxazolina tiene una distribución de tamaño de partícula ponderada en volumen D50 medida por un instrumento de dispersión de luz estática de aproximadamente 25 micras a aproximadamente 250 micras.

2) La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 1, en donde el compuesto de isoxazolina es una suspensión en la composición.
3) La composición farmacéutica inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la distribución de tamaño de partícula D50 es de aproximadamente 75 micras a aproximadamente 150 micras.
4) La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 3, en donde la distribución de tamaño de partícula D50 es de aproximadamente 90 micras a aproximadamente 110 micras.
5) La composición farmacéutica inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner.
6) La composición farmacéutica inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de isoxazolina está presente en una cantidad entre aproximadamente 5% p/v hasta aproximadamente 50% p/v.
7) La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 6, en donde el compuesto de isoxazolina está presente en una cantidad entre aproximadamente 25% p/v hasta aproximadamente 35% p/v.
8) La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 6, en donde el compuesto de isoxazolina está presente en una cantidad entre aproximadamente 5% p/v hasta aproximadamente 10% p/v.
9) La composición farmacéutica inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la composición se debe reconstituir con un vehículo.
10) La composición farmacéutica inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la composición comprende además otro compuesto parasiticida.
11) La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 10, en donde el compuesto parasiticida es una lactona macrocíclica.
12) La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 11, en donde el compuesto de lactona macrocíclica se elige entre moxidectina y milbemicina.

13) La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 12, en donde el compuesto parasiticida es moxidectina.

14) La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 13, en donde la moxidectina está presente en una cantidad entre aproximadamente 0.1% p/v a aproximadamente 1.0% p/v.

15) Un método para tratar o prevenir una infestación de parásitos en un animal que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de la composición farmacéutica inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16) El método de la reivindicación 15, en donde el animal sufre irritación mínima en el sitio de inyección.

17) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde el animal es un animal de compañía.

18) El método de la reivindicación 17, en donde el animal de compañía es un perro.

19) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en donde la composición farmacéutica de isoxazolina inyectable se administra con una composición de parasiticida inyectable separada.

20) El método de la reivindicación 19, en donde la administración es simultánea o secuencial.

21) La composición farmacéutica inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la D50 de distribución de tamaño de partícula ponderada en volumen es de aproximadamente 75 micras a aproximadamente 130 micras y la D10 del tamaño de partícula es de aproximadamente 30 micras a aproximadamente 50 micras.

22) Un kit para tratar o prevenir una infestación de parásitos en un animal, el kit comprende dos o más contenedores

a) compuesto de isoxazolina cristalino sólido;

b) un vehículo que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable capaz de formar una suspensión con el compuesto de a); y

c) instrucciones para combinar el compuesto de isoxazolina cristalino sólido con el vehículo antes de la inyección.

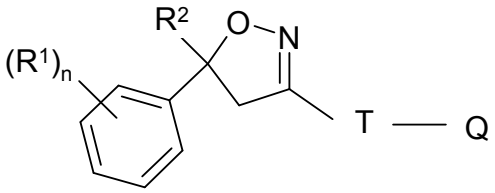
en donde para el compuesto de isoxazolina cristalino sólido, el D50 del tamaño de partícula ponderada en volumen es de aproximadamente 75 micras a aproximadamente 130 micras y el D10 del tamaño de partículas es de aproximadamente 30 micras a aproximadamente 50 micras.

23. El kit de la reivindicación 22, en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner.

24. Un método para tratar o prevenir una infestación de parásitos en un animal que comprende administrar a un animal que lo necesite el kit de las reivindicaciones 22 o 23.

RESUMEN

Una composición farmacéutica inyectable que comprende un compuesto de isoxazolina de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal o N-óxido del mismo en donde el compuesto de isoxazolina tiene un tamaño de partícula de 25 micras aproximadamente a 250 micras aproximadamente y un método para prevenir o tratar una infestación de parásitos mediante el uso del mismo.