

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 108**

51 Int. Cl.:

A01N 25/32 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2004** **PCT/US2004/005477**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2005** **WO05009129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2004** **E 04775798 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** **EP 1601249**

54 Título: **Derivados de 1-N-arilpirazol para interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos**

30 Prioridad:

26.02.2003 US 374627

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

24.06.2021

73 Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC. (100.0%)

**3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**SOLL, MARK y
BOECKH, ALBERT**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 836 108 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-N-arilpirazol para interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a formulaciones de unción dorsal puntual para interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos desde un primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible, que puede estar o no infectado con la enfermedad, a un segundo hospedador incipiente o amplificador real o posible. En particular, esta invención proporciona el uso de una formulación que comprende un derivado de 1-N-arilpirazol. La presente invención también proporciona el uso de un cebo que comprende al menos un derivado de 1-N-arilpirazol y un IGR, ya sea solo o en combinación con cualquier agente antiparasitario, antihelmíntico o insecticida colocado en una estación de aves disponible comercialmente para interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos de un hospedador incipiente o amplificador real o posible, tal como una ave (salvaje o domesticada), a un segundo hospedador incipiente o amplificador real o posible.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los mosquitos actúan como vectores de varias infecciones virales y protozoarias en el mundo. Se ha descrito que los mosquitos transmiten enfermedades que potencialmente comprometen la salud de una octava parte de la población mundial y afectan a la salud y la economía de aproximadamente 300 millones de personas al año.

[0003] Además de las enfermedades clínicamente importantes como la malaria y la fiebre amarilla, los mosquitos están también implicados en la transmisión de muchos arbovirus, infecciones que causan síntomas que van desde enfermedades no específicas similares a la gripe a encefalitis que puede causar la muerte. Además de los seres humanos, los animales domésticos, tales como perros, gatos, caballos, ganado, ovejas, cerdos, así como animales y aves salvajes pueden infectarse y experimentar una enfermedad clínica como resultado de esa infección.

[0004] Los arbovirus que infectan a los seres humanos y otros mamíferos son miembros de una de las tres familias de los virus, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, y *Bunyaviridae*, e incluyen el agente responsable de la encefalitis equina del este (EEE), la encefalitis equina occidental (WEE), la encefalitis de San Luis (SLE), la encefalitis de La Crosse (LCE) y la infección causada por el virus del dengue y el virus del Nilo occidental (WNV). En todo el mundo, otros arbovirus de importancia médica incluyen los virus responsables de la encefalitis japonesa (JE) y la encefalitis equina venezolana.

[0005] El WNV ha recibido una atención significativa en los Estados Unidos desde su brote en la costa este en 1999 y 2000. Desde ese brote, el CDC estima que el WNV se ha documentado en cuarenta y tres de los cuarenta y ocho estados, incluidas áreas tan geográficamente diversas como Alabama, Arkansas, California, Colorado y Dakota del Norte. Desde 1999 hasta 2001, se informaron al CDC 149 casos de enfermedad humana por WNV, incluidas 18 muertes (consulte www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/background.htm).

[0006] La transmisión del WNV es similar a los virus EEE, WEE, SLE y puede implicar un ciclo que incluye mosquitos y aves. Los mosquitos se infectan con WNV cuando se alimentan de un ave que lleva el virus en su sangre. Las aves actúan como hospedadores amplificadores del virus y, de diez a catorce días después de la infección inicial, el virus puede transmitirse a otra ave, un ser humano u otro hospedador animal cuando el mosquito inyecta saliva que contiene el virus en ese hospedador durante la alimentación. En la actualidad, el CDC informa que hay 110 especies de aves que pueden actuar como hospedadores amplificadores del WNV. Además, las aves infectadas pueden facilitar la propagación de la enfermedad, ya que las aves pueden volar largas distancias después de infectarse.

[0007] Aunque los seres humanos y otros animales pueden estar clínicamente enfermos después de la infección con el WNV, se considera que son hospedadores incidentales, ya que no desarrollan lo suficiente el virus en la sangre para infectar otros hospedadores. Los arbovirus distintos del WNV tienen diferentes hospedadores amplificadores. Por ejemplo, los hospedadores amplificadores del virus de la JE son los cerdos domésticos y las aves salvajes (www.cdc.gov/ncidod/dvbid/jecephalitis/ga.htm), mientras que los hospedadores amplificadores del virus que causan la encefalitis de La Crosse son las ardillas listadas y las ardillas arborícolas (www.cdc.gov/ncidod/dsbid/arbor/ardet.htm).

[0008] Otra de las enfermedades emergentes transmitidas por mosquitos de importancia veterinaria es la enfermedad del gusano del corazón, causada por la infección con *Dirofilaria immitis*, y se caracteriza por varias etapas de desarrollo. Específicamente, las microfilarias son depositadas por los gusanos del corazón hembra en el torrente sanguíneo de un hospedador definitivo, principalmente caninos, pero también felinos y hurones. Una vez ingeridas por un mosquito durante la alimentación, las microfilarias se convierten en larvas infecciosas que, cuando se transmiten al hospedador definitivo, migran al corazón, donde se produce el desarrollo hasta gusanos adultos. Se han desarrollado varios tratamientos farmacológicos para tratar el gusano del corazón. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos número de serie 5.550.153 de Kerz describe el uso de Ivermectina para tratar la infección por *Dirofilaria immitis* en caninos.

[0009] Otra investigación se ha dirigido al control de gusano del corazón y de otras enfermedades transmitidas por artrópodos al interferir con los ciclos de transmisión. Por ejemplo, el procedimiento más común para controlar los mosquitos que transmiten virus u otros microorganismos dañinos implica pulverizar insecticidas en las áreas donde se reproducen los mosquitos. Sin embargo, este enfoque no está exento de riesgos. Por ejemplo, el uso de insecticidas puede tener un impacto ambiental dañino, especialmente en las áreas de pantanos donde a menudo residen los mosquitos (ver, por ejemplo, US 2002/021045 A1). Por lo tanto, existe la necesidad de procedimientos simples y de bajo costo para reducir las poblaciones de artrópodos, incluidos los mosquitos y las garrapatas, y para prevenir o afectar la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos sin un daño ambiental generalizado.

[0010] Los 1-N-arilpirazoles como una clase de compuestos químicos son bien conocidos en la técnica, al igual que los procedimientos para su uso en el control de parásitos, incluidos los insectos, tales como pulgas o garrapatas, en mamíferos, tales como ganado domesticado o animales de compañía, ya sean solos o en combinación con otros plaguicidas, tales como reguladores de crecimiento de insectos. Ver, por ejemplo, EP-A-295,217, EP 295 177, EP-A-840-686, EP-A-352,944, WO 00/35844, WO 98/39972, Patentes de EE. UU. Nos 5.122.530 5.236.938, 5.232.940, 5.576.429 5.814.652, 5.567.429, 6.090.751 y 6.096.329 así como la Publicación Número US 2002-90381-A1. Véanse también las solicitudes en trámite USSN 07/719.942; 08/933.016; 09/174.598; 08/863.182; y 08/863.692. Los compuestos de las familias definidas en estas patentes son extremadamente activos y uno de estos compuestos, 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol, o fipronil, es particularmente eficaz, pero no exclusivamente eficaz, contra pulgas y garrapatas. Sin embargo, generalmente no se ha informado de resultados específicos que involucren la efectividad de estos compuestos contra mosquitos.

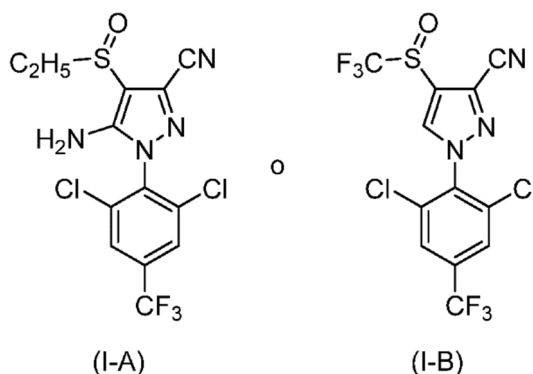
[0011] Varios procedimientos de formulación de formulaciones antiparasitarias son conocidos en la técnica. Estos incluyen formulaciones orales, cebos, suplementos dietéticos, polvos, champús, etc. También se conocen en la técnica formulaciones para aplicaciones tópicas localizadas de formulaciones antiparasitarias. Por ejemplo, las soluciones de unción dorsal continua que comprenden derivados de 1-N-fenilpirazol, tales como fipronil, son conocidas en la técnica y se describen en la solicitud en trámite 08/933.016, ahora la Patente de Estados Unidos 6.010.710 y la Patente de Estados Unidos 6.413.542, concedida el 2 de julio de 2002 y la solicitud de patente en trámite 10/120.691, presentada el 11 de abril de 2002 e incorporada en la presente por referencia. Otros procedimientos de formulación de agentes antiparasitarios incluyen formulaciones de unción dorsal puntual.

[0012] Las formulaciones de unción dorsal puntual son técnicas bien conocidas para administrar por la vía tópica un agente antiparasitario a un área limitada del hospedador. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 5.045.536 describe tales formulaciones para ectoparásitos. Otras formulaciones de unción dorsal puntual incluyen la patente de Estados Unidos 6.426.333 y la solicitud en trámite USSN 09/221.470, ahora concedida, y 10/155.397, presentada el 24 de mayo de 2002. El documento WO 01/95715 describe un procedimiento para controlar los ectoparásitos en pequeños roedores, así como para interrumpir o prevenir las enfermedades causadas por artrópodos de pequeños roedores, que comprenden la aplicación de formulaciones tópicas, tales como composiciones de unción dorsal puntual, sobre la piel o el pelo de los roedores. El documento WO 01/95715 proporciona además un recinto que tiene una o más aberturas periféricas, que permiten la entrada y salida de roedores, y un aplicador, que comprende la formulación tópica y está dispuesto para entrar en contacto con un roedor. Sin embargo, el documento WO 01/95715 no describe un procedimiento para prevenir o interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos, en general, o la transmisión del WNV, en particular, mediante la administración de una formulación que comprende un 1-N-fenilpirazol a un hospedador, en general, o aves, en particular, realizando de este modo un procedimiento simple y de bajo coste para reducir las poblaciones de mosquitos y prevenir o afectar la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos sin un daño ambiental generalizado.

[0013] Los cebos son otro procedimiento de formulación que se conoce en la técnica. Por ejemplo, la solicitud de patente de Estados Unidos Número 4.564.631 de Elbert et al. se refiere a un proceso de preparación de un cebo que contiene Piretroides para combatir la plaga. Sin embargo, no se conocen procedimientos para usar una estación de aves disponible comercialmente (por ejemplo, véanse las estaciones de aves vendidas por Wild Bird Station, 2295 NW Broad street Murfreesboro, TN 37129 o visite info@wildbirdstation.com) que tienen cebos que comprenden derivados de 1-N-arilpirazol y/o un IGR, ya sea solo o en combinación con un agente antiparasitario, antihelmíntico o insecticida conocido para prevenir o interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por artrópodos o mosquitos por aves u otros hospedadores mamíferos pequeños.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0014] La presente invención proporciona el uso de una formulación que comprende una cantidad eficaz de al menos un derivado de 1-N-arilpirazol para interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos desde un primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible a un segundo hospedador amplificador o incipiente, real o posible; en el que el primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible se selecciona entre un animal domestico, un ave domestica o salvaje y un ser humano; en el que el derivado de 1-N-arilpirazol es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometil-sulfinilpirazol, o un compuesto de la formula:



y en el que dicha formulación se utiliza para matar mosquitos que se alimentan de dicho primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible, interrumpiendo de este modo la transmisión de la enfermedad transmitida por mosquitos desde dicho primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible a dicho segundo hospedador amplificador o incipiente, real o posible.

[0015] La presente invención proporciona además un procedimiento para interrumpir la transmisión de una enfermedad transmitida por mosquitos desde un primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible, a un segundo hospedador amplificador o incipiente, real o posible, que comprende aplicar a un cebo colocado en una estación de aves comercialmente disponibles una cantidad eficaz de al menos un derivado de 1-N-arilpirazol que es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinil-pirazol o un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B), como se definieron anteriormente y un IGR, opcionalmente en combinación con un agente antiparasitario; antihelmíntico; o insecticida o una mezcla de los mismos; en el que el primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible, es una ave salvaje o domesticada.

[0016] Otras realizaciones de la invención se presentan en las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0017] Una divulgación completa y suficiente de la presente invención, incluyendo la mejor forma de la misma, para un experto en la materia, se expone más particularmente en el resto de la memoria descriptiva, incluyendo la referencia a las figuras adjuntas, en las que:

FIGURA 1 representa una realización de un aparato descrito en el presente documento para administrar una dosis de una formulación veterinaria a un ave o mamífero;

FIGURA 2 representa otra realización del aparato descrito en el presente documento;

FIGURAS 3a y 3b representan una vista detallada de la abertura en un aparato descrito en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0018] Otros objetivos, características y aspectos de la presente invención se describen en, o son obvios a partir de, la siguiente Descripción Detallada. Un experto en la materia debe entender que la presente divulgación es una descripción de realizaciones de ejemplo solamente y no pretende limitar los aspectos más amplios de la presente invención, cuyos aspectos más amplios están incorporados en la construcción de los ejemplos. De hecho, resultará evidente para aquellos expertos en la materia que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización pueden usarse en otra realización para producir una realización adicional. La intención es que la presente invención cubra tales modificaciones y variaciones como las que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

[0019] Por conveniencia, ciertos términos empleados en la memoria, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se recogen en el presente documento.

[0020] **Definiciones:** tal como se usa en el presente documento, el término "que comprende" en esta divulgación puede significar "que incluye" o puede tener el significado indicado comúnmente al término "que comprende" en la Ley de Patentes de Estados Unidos.

[0021] Las enfermedades parasitarias pueden ser causadas por endoparásitos o ectoparásitos. Tal como se usa en el presente documento, los endoparásitos se refieren a aquellos parásitos que viven dentro del cuerpo del hospedador, ya sea dentro de un órgano (tal como el estómago, pulmones, corazón, intestinos, etc.) o simplemente bajo la piel. Los ectoparásitos son aquellos parásitos que viven en la superficie externa del hospedador, pero aún así sacan nutrientes del hospedador. Las enfermedades por endoparásitos pueden además subdividirse en base a la clase de

parásito involucrado en la infección. Por ejemplo, las enfermedades por endoparásitos, referidas generalmente como helmintiasis, se deben a la infección del hospedador con gusanos parásitos conocidos como helmintos. La helmintiasis es un problema económico mundial prevalente y serio que afecta a la infección de animales domesticados, tales como cerdos, ovejas, caballos, vacas, cabras, perros, gatos y aves de corral. Muchas de estas infecciones, causadas por el grupo de gusanos descritos como nematodos, causan enfermedades en diversas especies de animales en todo el mundo. Estas enfermedades son frecuentemente graves y pueden dar lugar a la muerte del animal infectado. Los géneros más comunes de nematodos que infectan a los animales mencionados anteriormente incluyen, pero no se limitan a, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris*, y *Parascaris*. Muchos parásitos son específicos de especie (infectan sólo un huésped) y la mayoría también tienen un sitio preferido de infección en el animal. Por lo tanto, *Haemonchus* y *Ostertagia* infectan principalmente el estómago, mientras que *Nematodirus* y *Cooperia* atacan sobre todo los intestinos. Otros endoparásitos residen en el corazón, los ojos, los pulmones, los vasos sanguíneos, y similares, mientras que otros son parásitos subcutáneos. La helmintiasis puede conducir a debilidad, pérdida de peso, anemia, daño intestinal, malnutrición, y daño a otros órganos. Si no se tratan, estas enfermedades pueden causar la muerte del animal.

[0022] Ejemplos de endoparásitos que infectan a animales y el hombre incluyen, pero no se limitan a, parásitos gastrointestinales de los géneros *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris*, *Enterobius*, y similares. Otros endoparásitos que infectan animales y al hombre se encuentran en la sangre o en otros órganos. Ejemplos de tales parásitos incluyen, pero no se limitan a, gusanos filariales *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca*, y similares, así como las etapas extra-intestinales de los gusanos intestinales *Strongylides* y *Trichinella*. Los ectoparásitos que infestan el hombre incluyen artrópodos, tales como garrapatas, pulgas, ácaros, mosquitos, piojos, y similares, como con animales domésticos, y las infecciones por estos parásitos pueden dar lugar a la transmisión de enfermedades graves e incluso mortales.

[0023] Las infestaciones por artrópodos ectoparásitos, incluyendo, pero no limitado a, garrapatas, ácaros, piojos, moscas de los establos, moscas de los cuernos, moscardas, pulgas, y similares son también un problema grave. La infección por estos parásitos da lugar no sólo a la pérdida de sangre y lesiones de la piel, sino también puede interferir con los hábitos alimenticios normales causando así la pérdida de peso. Las infestaciones por ectoparásitos de un hospedador también pueden dar lugar a la transmisión de enfermedades graves, incluyendo, pero no limitado, a la encefalitis, anaplasmosis, babesiosis, fiebre maculosa de las montañas rocosas, la enfermedad de Lyme, erliquiosis, viruela porcina, y similares, muchas de las cuales pueden ser mortales para el hospedador. Los animales pueden estar infectados por varias especies de parásitos al mismo tiempo, ya que la infección por un parásito puede debilitar al animal y hacerlo más susceptible a la infección por una segunda especie de parásito.

[0024] Los compuestos de la presente invención son también activos contra plagas domésticas incluyendo, pero no limitado a, la cucaracha, *Blatella sp.*, polilla de la ropa, *Tinaeola sp.*, escarabajo de las alfombras, *Attagenus sp.* y la mosca común *Musca domestica* y contra *Solenopsis invicta* (hormigas de fuego importadas), termitas, y similares.

[0025] Estos compuestos son además útiles contra las plagas agrícolas, tales como áfidos (*Acyrtosiphon sp.*), langostas y gorgojos del algodón, así como contra plagas de insectos que atacan granos almacenados, tales como *Tribolium sp.* y contra los estadios inmaduros de insectos que viven en tejidos vegetales. Los compuestos son también útiles como nematodocida para el control de nematodos del suelo, que pueden ser de importancia agrícola.

[0026] Los agentes antiparasitarios también son útiles para el tratamiento y/o prevención de helmintiasis en animales domésticos, tales como ganado vacuno, ovejas, caballos, perros, gatos, cabras, cerdos y aves de corral. También son útiles en la prevención y tratamiento de infecciones parasitarias de estos animales por ectoparásitos, tales como garrapatas, ácaros, piojos, pulgas, mosquitos y similares. También son eficaces en el tratamiento de infecciones parasitarias de humanos.

[0027] Los agentes antiparasitarios como se usan en este documento, incluidos los agentes ectoparasitocidas y endoparasitocidas incluyen, pero no se limitan a: albendazol, amitraz, amprolio, antimonio, atovacuaona, bencimidazol, bunamidina, diclorvos, dietilcarbamazina, aceturato de diminazeno, disofenol, yoduro de ditiazanina, epsiprantal, fenbendazol, fentión, furazolidina, dipropionato de imidocarb, ipronidazol, ivermectina, levamisol, suspensión de azufre y cal, lufenuron, mebendazol, antimonio de meglumina, clorhidrato de melarsomina, metronidazol, milbemicina oxima, moxidectina, naproxen, niclosamida, nifurtimox, paromomicina, parvacuona, isetionato de pentamidina, isetionato de fenamidina, piperazina, prazicuantel, fosfato de primaquina, primaquina PO₄, pamoato de pirantel, pirimetamina, quinacrina, selamectina, piel tan suave por avon, estibogluconato de sodio, espiamicina, DEc de estirilpiridinio, sulfadiazina, trimetoprim, sulfadimetoxina, sulfametazina, tetramisol, tiabendazol, toltrazurilo, tolueno, glucuronato de trimetraxato, azul de tripano y similares.

[0028] Los agentes antihelmínticos, tal como se usan en este documento, incluyen, pero no se limitan a, benzoimidazoles, tales como tiabendazol, mebendazol, albendazol y similares.

[0029] Los agentes insecticidas, tal como se usan en este documento, incluyen, pero no se limitan a, organofosfatos,

tales como coumafós, carbamatos, tales como propoxur, piretroides, tales como permetrina, arilpirazoles, tales como fipronil, neonicotinoides, tales como imidacloprid y avermectinas, tales como ivermectina y similares.

[0030] Como se discutió anteriormente, los derivados de 1-N-arilpirazol contemplados en la presente invención como procedimientos para formular estos compuestos son conocidos en la técnica. Se sabe que esta clase de insecticidas posee una excelente actividad contra insectos, tales como garrapatas y pulgas.

[0031] Las formulaciones contempladas para su uso en la interrupción de la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos desde un hospedador amplificador real o posible, tal como un animal (doméstico), ave (doméstica o salvaje) o ser humano, a un segundo hospedador amplificador o incipiente real o posible comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos 1-N-fenilpirazol, tal como se describe en el presente documento, y opcionalmente al menos un diluyente o portador: el diluyente o portador sería bien conocido por un profesional de esta técnica. Los portadores incluyen materiales orgánicos o inorgánicos, naturales o sintéticos, que facilitan la administración de los derivados de 1-N-arilpirazol al animal, ave o ser humano. Los ejemplos no limitantes de diluyentes incluyen agua, alcoholes, cetonas, disolvente oleoso, polietilenglicol y disolventes apróticos polares, tales como aceite de maíz o dimetilsulfóxido. Las vías de administración incluyen oral, parenteral, por ejemplo, subcutánea o intravenosa, o tópica, tales como aerosoles.

[0032] Las formulaciones preferidas para el uso de la invención comprenden 1-N-arilpirazol, tal como se describe en el presente documento: opcionalmente con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0033] Las composiciones de unción dorsal puntual ("spot-on") preferidas para uso según la invención incluyen, por ejemplo, formulaciones de unción dorsal puntual que comprenden:

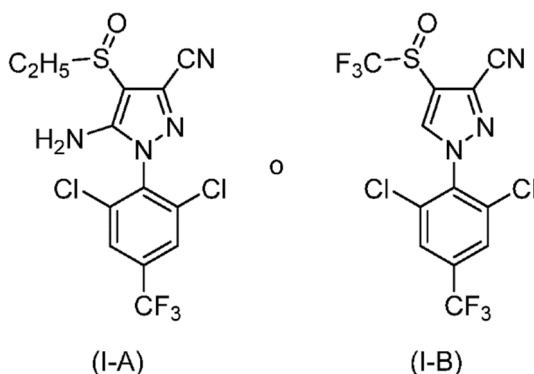
- (a) un 1-N-arilpirazol, tal como se describe en este documento y/o
- (b) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable; y
- (c) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización.

[0034] Más preferiblemente, la presente invención proporciona un uso de la interrupción de la transmisión de mosquitos y enfermedades transmitidas por mosquitos en el que, por ejemplo, la formulación de unción dorsal puntual o unción dorsal continua comprende:

- (a) un 1-N-arilpirazol, tal como se describe en el presente documento;
- (b) un vehículo portador líquido que comprende un disolvente y un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butilglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butiléter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, en particular N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, ésteres de ácidos grasos, tales como éster de dietilo o adipato de isobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol;
- (c) un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, derivados acrílicos y una mezcla de estos inhibidores de la cristalización;

[0035] Las composiciones más especialmente preferidas son composiciones de unción dorsal puntual y de unción dorsal continua, que comprenden:

- (A) 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol; o
- (B) derivado de 1-N-fenilpirazol de fórmula:



[0036] Además de la patente que describe derivados de 1-N-aril-pirazoles descritos anteriormente, un experto en la técnica podría fabricar estos compuestos mediante la adopción de procedimientos descritos en los documentos DE 19928155, DE 19853560, WO 2000031043, DE 19650197, WO 9824769, US 6265430, US 2001007876.

[0037] Los compuestos de regulación de crecimiento de insectos (IGR) son otra clase de insecticidas o acaricidas, que se proporcionan en las formulaciones de cebo en la presente invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el experto y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los compuestos con un efecto ovicida y/o larvicida en los estadios inmaduros de diversos ectoparásitos son ya conocidos, por ejemplo de la patente de Estados Unidos No. 5.439.924. Entre estos compuestos descritos están aquellos compuestos IGR que actúan ya sea bloqueando el desarrollo de los estadios inmaduros (huevos y larvas) en estadios adultos, o mediante la inhibición de la síntesis de quitina. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 3.748.356; patente de Estados Unidos 3.818.047; patente de Estados Unidos 4.225.598; patente de Estados Unidos 4.798.837; y la patente de Estados Unidos 4.751.225, así como en los documentos EP 179 022 o UK 2.140.010. La patente francesa No. A-2.713.889 describe en general una combinación de IGR que comprende al menos un compuesto con actividad de la hormona juvenil e inhibidores de la síntesis de quitina, con al menos uno de los tres compuestos N-arilpirazol, en particular, fipronil, para controlar muchos insectos dañinos que pertenecen a órdenes muy variadas.

[0038] Ejemplos de compuestos IGR que se pueden utilizar en esta invención incluyen compuestos que mimetizan hormonas juveniles, en particular:

azadiractin (Agridyne)

diofenolan (Ciba Geigy ahora Novartis)

fenoxicarb (Ciba Geigy ahora Novartis)

hidropreno (Ciba Geigy ahora Novartis)

kinopreno (Sandoz ahora Novartis)

metopreno (Sandoz ahora Novartis)

piriproxifeno (Sumitomo/Mgk)

tetrahidroazadiractin (Agridyne)

4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridizin-3(2H)-ona e inhibidores de la síntesis de quitina, en particular:

clorfluazuron (Ishihara Sangyo)

ciromazina (Ciba Geigy ahora Novartis)

diflubenzuron (Solvay Duphar)

fluazuron (Ciba Geigy ahora Novartis)

flucicloxuron (Solvay Duphar)

flufenoxuron (Cyanamid)

hexaflumuron (Dow Elanco)

lufenuron (Ciba Geigy ahora Novartis)

tebufenozida (Rohm & Haas)

teflubenzuron (Cyanamid)

triflumuron (Bayer).

[0039] Estos compuestos se definen por su nombre común internacional (The Pesticide Manual, 10ª edición, 1994, Ed. Clive Tomlin, Gran Bretaña).

[0040] Los inhibidores de síntesis de quitina también incluyen compuestos, tales como 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-((trifluorometil))fenilurea, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi))fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea. Novalurón (Isagro, empresa italiana) es también un ejemplo de un compuesto de IGR.

[0041] Los compuestos IGR preferidos incluyen metoprenos, piriproxifenos, hidropreno, ciromazina, lufenurón, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil))fenilurea y novalurón.

[0042] Un compuesto que se prefiere muy particularmente en la invención es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfonilpirazol o fipronil.

[0043] Los compuestos para uso en la presente invención se puede preparar según uno u otro de los procesos descritos en las solicitudes de patente WO 87/3781, 93/6089 y 94/21606, y 00/59862 o la solicitud de patente Europea 295.117 o cualquier otro proceso que entra dentro de la competencia de un experto en la materia que sea un experto en síntesis química. Para la preparación química de los productos de la invención, se considera que un experto en la materia tiene a su disposición, entre otras cosas, el contenido íntegro de "Chemical Abstracts" y de los documentos que en ellos se citan.

[0044] La administración de la formulación de la invención puede ser intermitente en el tiempo y se puede administrar

diariamente, semanal, de forma quincenal, mensual, bimensual, trimestral, o incluso para duraciones de tiempo más largos. El período de tiempo entre los tratamientos depende de factores, tales como el parásito o parásitos que está siendo tratado, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave, y el entorno en el que reside. Está dentro del nivel de habilidad del profesional determinar un periodo de administración específico para una situación particular.

5 La presente invención contempla usos para luchar contra los mosquitos en un entorno en el que el animal está sometido a una fuerte presión por mosquitos donde la administración es a una frecuencia muy por debajo de una administración diaria en este caso. Por ejemplo, es preferible para el tratamiento según la invención llevarlo a cabo mensualmente en perros y en gatos y/o aves.

10 [0045] Las formulaciones de unción dorsal puntual y unción dorsal continua se pueden preparar por disolución de los principios activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación de unción dorsal puntual se puede preparar mediante la encapsulación del principio activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal hospedador a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso
15 corporal del huésped. Los compuestos pueden administrarse continuamente, particularmente para profilaxis, mediante procedimientos conocidos. Generalmente, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un periodo de 1 a 5 días será satisfactoria pero, por supuesto puede haber ejemplos en los que se indican intervalos de dosificación más altos o bajos y éstos están dentro del alcance de la invención. Está dentro de la experiencia rutinaria del experto determinar
20 un régimen de dosificación particular para un hospedador y parásito específicos.

[0046] Preferiblemente, una única formulación que contiene el derivado de 1-N-arilpirazol en un portador sustancialmente líquido y está en una forma que hace posible una única aplicación o una aplicación repetida un pequeño número de veces, se administrará al animal sobre una región muy localizada del animal, preferiblemente
25 entre los dos hombros. Lo más preferiblemente, esta región localizada tiene un área superficial de menos de 10 cm², especialmente entre 5 y 10 cm² de área. Sorprendentemente, se ha descubierto que dicha formulación es muy eficaz contra el mosquito, previniendo o interrumpiendo así la transmisión de la enfermedad transmitida por mosquitos.

[0047] El tratamiento se lleva a cabo preferiblemente de manera que se administre al hospedador, en una única
30 ocasión, una dosis contiene entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de derivado de 1-N-arilpirazol y, en particular, una dosis que es administrada tópicamente.

[0048] La cantidad de 1-N-arilpirazol para aves y animales que son de tamaño pequeño es preferiblemente mayor que aproximadamente 0,01 mg y de manera particularmente preferida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50
35 mg/kg de peso del animal.

[0049] También puede ser preferible usar formulaciones de liberación controlada.

[0050] Con respecto a las formulaciones que comprenden tanto 1-N-arilpirazol como compuestos IGR, es preferible
40 administrar las dos clases de compuestos en forma concomitante y, más preferiblemente, simultáneamente.

[0051] Preferiblemente, el tratamiento se lleva a cabo con el fin de administrar al animal una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 y en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg de 1-N-fenilpirazol y una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 y en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente
45 30 mg/kg de compuesto IGR.

[0052] Las dosis preferidas son de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg/kg de 1-N-aril-pirazoles y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg/kg para los compuestos IGR preferidos, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/kg para los otros compuestos IGR.
50

[0053] En otra realización de la invención, los 1-N-aril-pirazoles y los compuestos IGR se puede aplicar de una manera distinta y separada en el tiempo. En este caso, se prefiere alternar las aplicaciones con un intervalo, por ejemplo de un mes entre dos aplicaciones, siendo la primera aplicación preferentemente realizada con el 1-N-arilpirazol.

[0054] Se entiende que los valores de dosificación que son así indicados son valores promedio que pueden variar dentro de un amplio intervalo, ya que, en la práctica, una formulación que tiene dosis definidas de derivado de tipo 1-N-arilpirazol y de un compuesto de IGR se administrarán a animales que tienen pesos relativamente diferentes. En consecuencia, las dosis realmente aplicadas suelen ser a menudo menores o mayores en un factor que puede llegar hasta 2, 3 o 4 con respecto a la dosis preferida, sin que suponga ningún riesgo tóxico para el animal en caso de
55 sobredosis, y al mismo tiempo se conserva la eficacia real, posiblemente de menor duración, en el caso de una infradosificación.

[0055] Si bien no se desea ceñirse a ninguna teoría, se cree que la formulación de unción dorsal puntual actúa disolviéndose la dosis en los aceites naturales de la piel, el pelaje o las plumas del hospedador. A partir de ahí, el agente o agentes terapéuticos se distribuyen por el cuerpo del hospedador a través de las glándulas sebáceas de la piel. El agente terapéutico también permanece en las glándulas sebáceas. Por tanto, las glándulas proporcionan un
65

reservorio natural para el agente terapéutico que permite que el agente se drene hacia los folículos para volver a aplicarse a la piel y las plumas del pelo. Esto, a su vez, proporciona períodos de tiempo más prolongados entre aplicaciones, así como no tener que volver a administrar la dosis después de que el hospedador se moje debido a la lluvia, los baños, etc. Además, las formulaciones tienen la ventaja adicional en animales de autocuidado de no depositarse directamente sobre la piel o el pelaje cuando los animales pueden ingerir por vía oral el agente terapéutico, incrementando así el margen de seguridad.

[0056] Las formulaciones de unción dorsal puntual para uso según la presente invención proporcionan la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente en un punto del animal, generalmente entre los dos hombros (solución de tipo unción dorsal puntual). Se ha descubierto que las formulaciones son especialmente activas contra parásitos cuando las formulaciones se aplican a mamíferos y aves, especialmente aves de corral, perros, gatos, ovejas, cerdos, ganado, cebras, caballos, burros, ratones, ardillas listadas y ardillas arborícolas. Estas formulaciones comprenden una composición de una cantidad eficaz de un 1-N-arilpirazol como se describe en el presente documento y un compuesto IGR disueltos en un vehículo portador farmacéutica o veterinariamente aceptable, donde está presente opcionalmente un inhibidor de la cristalización. Los N-arilpirazoles pueden estar presentes ventajosamente en las formulaciones en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (porcentajes en peso por volumen = P/V). El vehículo portador líquido comprende un disolvente orgánico farmacéutica o veterinariamente aceptable y opcionalmente un codisolvente orgánico.

[0057] También se contemplan las sales de ácidos o bases farmacéutica o veterinariamente aceptables, cuando sea aplicable, de los compuestos activos proporcionados en el presente documento. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéutica y veterinariamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α -hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos, alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, farmacéutica o veterinariamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico, y ácido lactobiónico.

[0058] El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Dichas bases incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales de aminas de hidrocarburos y heterocíclicas habituales, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfina y piperidina.

[0059] El disolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá preferiblemente una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30, representando el contenido de este disolvente en la composición global preferiblemente el resto hasta 100% de la composición. Está dentro del nivel de habilidad del experto seleccionar un disolvente adecuado sobre la base de estos parámetros.

[0060] El codisolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá preferiblemente un punto de ebullición de menos de aproximadamente 100°C, preferiblemente de menos de aproximadamente 80°C, y tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30; este codisolvente puede estar presente en la composición, ventajosamente, según una proporción de peso/peso (p/p) con respecto al disolvente de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2; el codisolvente es volátil con el fin de actuar en particular como promotor de secado y es miscible con agua y/o con el disolvente. De nuevo, está dentro del nivel de habilidad del experto seleccionar un disolvente adecuado sobre la base de estos parámetros.

[0061] El disolvente orgánico para el portador líquido incluye los disolventes orgánicos comúnmente aceptables conocidos en la técnica de la formulación. Estos disolventes se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16a edición (1986). Estos disolventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o dietilenglicol monoetiléter (Transcutol). Estos disolventes pueden complementarse con diversos excipientes según la naturaleza de las fases deseadas, tales como triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀, un aceite de coco hidrogenado o fraccionado (Estasan o Miglyol 812), ácido oleico o propilenglicol.

[0062] El portador líquido también puede comprender una microemulsión. Las microemulsiones también son adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos.

[0063] Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase aceitosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (1.000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas activas de superficie (SA) y coactivas de superficie (Co-SA) que, mediante la reducción de la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

[0064] La fase oleosa puede estar formada en particular de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o, alternativamente, de mezclas de tales compuestos. La fase oleosa comprende preferiblemente triglicéridos, y más preferiblemente, triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. La fase oleosa representará, en particular, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; más particularmente, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%, preferiblemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión. Los aceites adecuados para la fase oleosa se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 6,036,394; la patente de Estados Unidos 5,580,574; la patente de Estados Unidos 6,174,540 y WO 97/37653, incorporadas en la presente por referencia.

[0065] La fase acuosa incluye, por ejemplo, derivados de agua o glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. El propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter y dipropilenglicol monoetil éter son especialmente preferidos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.

[0066] Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetiléter, dipropilenglicol monometiléter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o poliglicerilo-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

[0067] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, fase acuosa, agente tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro de la capacidad del experto usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación.

[0068] La proporción de cotensioactivo con respecto a tensioactivo será preferiblemente de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. Habrá preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cotensioactivo en la microemulsión.

[0069] Del mismo modo, los codisolventes son también bien conocidos por un profesional en la técnica de formulación. Los codisolventes preferidos son aquellos que son promotores de secado e incluyen, por ejemplo, etanol absoluto, isopropanol (2-propanol) o metanol.

[0070] El inhibidor de la cristalización puede estar presente en particular en una proporción de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%. El inhibidor corresponde preferiblemente a la prueba en la que 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) del compuesto de fórmula (I) en un portador líquido y 10% del inhibidor se depositan en un portaobjetos de vidrio a 20°C y se deja reposar durante 24 horas. A continuación, se observa el portaobjetos a simple vista. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona pocos o ningún cristal, y, en particular menos de 10 cristales, preferiblemente 0 cristales.

[0071] A pesar de que esto no es preferido, la formulación puede comprender opcionalmente agua, en particular en una proporción de 0 a aproximadamente 30% (volumen por volumen V/V), en particular de 0 a aproximadamente 5%.

[0072] La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, estando este agente, en particular, presente en una proporción de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/V), preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05%.

[0073] Los inhibidores de cristalización que se pueden utilizar en la invención incluyen:

- polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;

- tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencenosulfonato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco;

- tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula N⁺R'R''R'''R'''' Y⁻, en la que los radicales R son radicales hidrocarburos opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y⁻ es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los

tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

- sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

- tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo, polisorbato 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

- tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo;

- o, preferiblemente, una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados anteriormente.

[0074] En una realización preferida particular, se utiliza una pareja de inhibidores de la cristalización. Dichos pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Estos agentes se seleccionarán en particular entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

[0075] Los agentes formadores de película particularmente preferidos de tipo polimérico incluyen:

- los diversos grados de polivinilpirrolidona,

- alcoholes polivinílicos y

- copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

[0076] Los agentes activos de superficie especialmente preferidos incluyen aquellos fabricados de tensioactivos no iónicos, preferiblemente ésteres de sorbitán polioxietilenados y en particular los diversos grados de polisorbato, por ejemplo Polisorbato 80.

[0077] El agente formador de película y el agente activo de superficie activa, en particular, pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionado en otro lugar.

[0078] La pareja así constituida asegura, de una manera notable, los objetivos de la ausencia de cristalización en la capa y de mantenimiento de la apariencia estética de la piel, es decir, sin una tendencia a pegarse o a un aspecto pegajoso, a pesar la alta concentración de material activo.

[0079] Los agentes antioxidantes particularmente preferidos son los convencionales en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

[0080] Los adyuvantes de la formulación descritos anteriormente son bien conocidos por el profesional en la técnica y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente por simple mezcla de los constituyentes como se han definido anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y, a continuación, se añaden los demás ingredientes o adyuvantes.

[0081] El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml, preferiblemente del orden de aproximadamente 0,5 ml, para los gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

[0082] Las formulaciones para uso según la invención son extremadamente eficaces para largas duraciones de tiempo en el tratamiento de parásitos, tales como mosquitos en mamíferos y, en particular, de pequeños mamíferos, tales como perros y gatos. Las formulaciones también exhiben cierto grado de eficacia contra otros insectos parásitos, en particular, pulgas, garrapatas, ácaros y moscas.

[0083] Otro procedimiento para formular formulaciones antiparasitarias en esta invención es una formulación de cebo que comprende al menos un derivado de 1-N-arilpirazol como se define en el presente documento y un IGR ya sea solo o en combinación con un agente antiparasitario, antihelmíntico, o insecticida colocado en una estación de aves disponible comercialmente para interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos desde un hospedador incipiente o amplificador real o posible, tal como un animal o un ave (salvaje o domesticado), a un segundo hospedador incipiente o amplificador real o posible, tal como un animal, ave o ser humano.

[0084] También se describe en el presente documento un aparato, que es una cámara que comprende una abertura, el interior de la cual incluye un aplicador que está unido a un depósito por un conducto, comprendiendo dicho conducto un dispositivo de accionamiento para suministrar una dosis medida de una formulación veterinaria que comprende un 1-N-arilpirazol, tal como se describe en el presente documento, así como un procedimiento para usar el aparato para interrumpir la transmisión de una enfermedad transmitida por mosquitos desde un primer hospedador amplificador real o posible, en el que dicho primer hospedador es un ave o animal, a un segundo hospedador amplificador o incipiente, real o posible en un entorno en el que reside dicho primer hospedador mediante la aplicación de una dosis medida de la formulación veterinaria a las plumas, el pelaje o la piel del ave o animal.

[0085] Las figuras 1 y 2 representan dos ejemplos no limitativos del aparato. Construir aparatos de diferentes tamaños para acomodar a un ave o animal específico estaría dentro de la capacidad rutinaria del profesional profesional.

[0086] El aparato (1) comprende una parte superior (2), una parte inferior (3), al menos una pared (4), que conecta la parte superior (2) a la parte inferior (3), creando así un espacio interior (5), y al menos una abertura (6), que conecta el entorno (12) con el espacio interior (5) del aparato. Los materiales utilizados para la parte superior (2), la parte inferior (3) y las paredes (4) serían bien conocidos por el profesional e incluyen, por ejemplo, madera, plásticos, etc. La figura 1 representa una realización preferida del aparato que tiene cuatro paredes (4), una de las cuales es extraíble (41), por lo que se tiene la opción de insertar cebo o comida (8). La figura 2 representa una disposición alternativa preferida, que tiene una pared (4), dos aberturas (6), donde la pared tiene una puerta (42) para insertar el cebo o comida (no mostrado).

[0087] El espacio interior (61) de la abertura (6) tiene un aplicador (62) unido al mismo. Las figuras 3 (a) y 3 (b) representan una vista detallada de dos disposiciones preferidas de la abertura. El aplicador (62) está unido al depósito (7), que contiene la formulación (71) mediante un conducto (9), que conduce el flujo de la formulación (71) al aplicador (62). El aplicador (62) comprende cualquier material que retenga la formulación y la transfiera al ave o animal. Ejemplos de materiales adecuados para un aplicador serían una esponja o una membrana sensible a la humedad. Asimismo, el depósito y el conducto pueden estar fabricados de cualquier material adecuado para este propósito, tal como metal o plástico, y el tamaño y la forma dependen de las dimensiones particulares del aparato. Tales determinaciones para materiales particulares, tamaño y forma están dentro de la revisión del profesional.

[0088] En las figuras 3 (a) y 3 (b), el conducto (9) comprende un dispositivo de accionamiento (10) que administra la dosis medida de la formulación cuando el ave o animal entra en el aparato. El activador puede ser, por ejemplo, un dispositivo sensible a la presión (no mostrado) o un haz de luz (11), que controla la liberación de la formulación al aplicador cuando el ave o animal entra o sale del aparato, administrando así la dosis medida de la formulación al animal.

[0089] La abertura (6) puede ser de cualquier tamaño o forma y está configurada para permitir la entrada o salida del ave o animal dentro del aparato. La determinación del tamaño correcto estaría dentro del nivel de capacidad del profesional y depende del tamaño del ave o animal.

[0090] Otras ventajas y características de la invención se pondrán de manifiesto con la lectura de la siguiente descripción, proporcionada a modo de ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1: Mortalidad de mosquitos (aerosol)

[0091] Se analizó la capacidad de las formulaciones para matar mosquitos después del suministro y de este modo prevenir o inhibir la propagación de una enfermedad transmitida por mosquitos comparando la mortalidad de mosquitos que se alimentan de perros tratados con una formulación que comprende un derivado de 1-N-arilpirazol con perros que no fueron tratados.

[0092] Cuatro beagles, dos machos y dos hembras, fueron asignados al azar a uno de dos grupos de tratamiento. El grupo I no se trató y el grupo II se trató con un aerosol de fipronil a una tasa de 6 ml/kg el día 0 y el día 30. La evaluación de la mortalidad de los mosquitos se llevó a cabo exponiendo los perros de los dos grupos con mosquitos no infectados los días 3, 10, 17, 24, 31, 38, 45, 52 y 59. La mortalidad de los mosquitos se determinó contando el número de mosquitos muertos 7 después de la exposición. Los datos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 1: Mortalidad de mosquitos [hembras ingurgitadas]

	Días de exposición*								
	3	10	17	24	31	38	45	52	59
Mosquitos muertos 7 días después de la exposición	100 %	99 %	97 %	89 %	100 %	100 %	99 %	99 %	100 %
*Perros tratados en el día 0 y el día 30									

[0093] Los datos demuestran que hubo un aumento en la mortalidad de los mosquitos que se alimentaban de los perros tratados con una formulación que comprende fipronil.

Ejemplo 2: Mortalidad de mosquitos (formulación de unción dorsal puntual)

[0094] Se comparó la capacidad de una formulación de unción dorsal puntual que comprende un derivado de 1-N-arilpirazol para matar mosquitos en perros tratados con perros no tratados.

[0095] Se colocaron dieciséis beagles en dos grupos de ocho perros cada uno. Los perros del grupo I no se trataron y los perros del grupo II se trataron con fipronil tópico, una formulación de unción dorsal puntual que comprende 10% p/v de fipronil y 9% p/v de (s)-metopreno. Los perros fueron sedados y colocados individualmente en recipientes a prueba de mosquitos. Aproximadamente 100 mosquitos *A. aegypti* de cuatro a cinco días de vida fueron liberados en el recipiente. Después de aproximadamente 30 minutos, todos los mosquitos ingurgitados y no ingurgitados se aspiraron a un recipiente separado usando una bomba de vacío y se registró el número. Las exposiciones tuvieron lugar en los días 1, 2, 7, 14, 21 y 28. Los mosquitos recuperados de animales individuales en cada exposición se colocaron en recipientes separados (ingurgitados y no ingurgitados) y se mantuvieron en un insectario mantenido a aproximadamente 20 °C y 80 % de humedad relativa durante 2 días. El día 1 después de la exposición, se retiraron y contaron todos los mosquitos muertos. El día 2, se contaron todos los mosquitos muertos. Los datos se resumen a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Mortalidad de mosquitos después de 48 horas después de la exposición

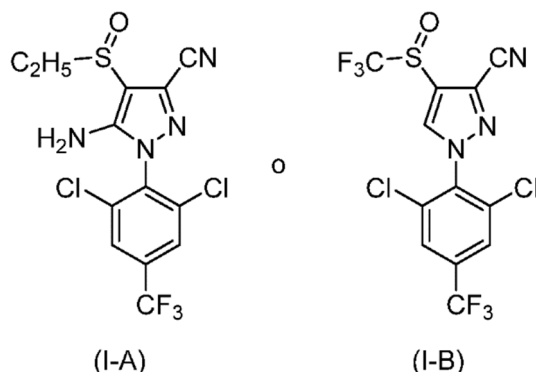
Perros tratados con fipronil en los días indicados después del tratamiento		Día 1	Día 2	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
% de eficacia	Recuento 48 horas	100,0	100,0	100,0	91,5	95,5	57,5

Los resultados muestran que el fipronil tópico estaba matando eficazmente el 95% de los mosquitos a las 3 semanas.

[0096] La descripción anterior pretende ser ilustrativa y no limitante. A los expertos en la técnica se les pueden ocurrir varios cambios o modificaciones en las realizaciones descritas en el presente documento. Se pueden realizar sin apartarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una formulación que comprende una cantidad eficaz de al menos un derivado de 1-N-arilpirazol para interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos desde un primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible, a un segundo hospedador amplificador o incipiente, real o posible; en el que el primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible, se selecciona entre un animal doméstico, un ave salvaje o doméstica y un ser humano; en el que el derivado de 1-N-arilpirazol es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol, o un compuesto de fórmula:



y en el que dicha formulación se usa para matar mosquitos que se alimentan de dicho primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible, interrumpiendo así la transmisión de la enfermedad transmitida por mosquitos desde dicho primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible a dicho segundo hospedador amplificador o incipiente, real o posible.

2. Uso, según la reivindicación 1, en el que la formulación es para la administración al primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible mediante pulverización.

3. Uso, según la reivindicación 1, en el que la formulación es para la administración por vía oral al primer hospedador amplificador real o posible.

4. Uso, según la reivindicación 1, en el que el primer hospedador amplificador real o posible es un ave y el segundo hospedador incidental real o posible es un ser humano o un animal doméstico y la enfermedad transmitida por mosquitos está causada por un virus.

5. Uso, según la reivindicación 4, en el que el animal doméstico es un gato o un perro.

6. Uso, según la reivindicación 4, en el que el virus es el virus del Nilo Occidental.

7. Uso, según la reivindicación 1, en el que la enfermedad transmitida por mosquitos es la malaria o la fiebre amarilla.

8. Uso, según la reivindicación 1, en el que el primer hospedador amplificador real o posible es un cerdo doméstico y el segundo hospedador incidental real o posible es un animal doméstico o un ser humano y la enfermedad transmitida por mosquitos es causada por el virus JE.

9. Uso, según la reivindicación 1, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual que comprende:

- (a) una cantidad eficaz de al menos un derivado de 1-N-arilpirazol según la reivindicación 1;
- (b) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable;
- (c) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización.

10. Uso, según la reivindicación 9, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que

- el vehículo portador líquido comprende un disolvente y un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butiléter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, ésteres de ácidos grasos y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol;
- el inhibidor de la cristalización se selecciona del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo

catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados, lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos y una mezcla de estos inhibidores de la cristalización;

11. Uso, según la reivindicación 10, en el que la formulación se encuentra en forma de una formulación de unción dorsal puntual y en el que la formulación comprende además un antioxidante.

12. Uso, según la reivindicación 11, en el que la formulación está en forma de formulación de unción dorsal puntual, en el que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo y tiosofato de sodio.

13. Uso, según la reivindicación 10, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que el agua está presente en una proporción de 0 a aproximadamente 30% V/V.

14. Uso, según la reivindicación 10, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que el inhibidor de cristalización está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% p/v.

15. Uso, según la reivindicación 9, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual que comprende un inhibidor de la cristalización.

16. Uso, según la reivindicación 10, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que

- el tensioactivo aniónico se selecciona entre estearatos alcalinos, abietato de sodio; sulfatos de alquilo; dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; y ácidos grasos;

- el tensioactivo catiónico es una sal de amonio cuaternario soluble en agua de fórmula $N^+R''R''R''R''Y^-$ en la que los radicales R son independientemente radicales hidrocarburo, opcionalmente hidroxilados, e Y^- es un anión de un ácido fuerte;

- la sal de amina es una sal de amina de fórmula $N^+R''R''R''$ en la que los radicales R son independientemente radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados;

- el tensioactivo no iónico se selecciona de ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, alquil éteres polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y

- el tensioactivo anfótero es un compuesto de betaína sustituido con laurilo.

17. Uso, según la reivindicación 10, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que el inhibidor de cristalización es un sistema de inhibidores de cristalización que comprende un agente formador de película polimérico y un tensioactivo.

18. Uso, según la reivindicación 10, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que el agente formador de película polimérico es polivinilpirrolidona, un alcohol polivinílico o un copolímero de acetato de vinilo y polivinilpirrolidona y el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

19. Uso, según la reivindicación 18, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que el sistema de inhibidores de la cristalización es una mezcla de polivinilpirrolidona y monooleato de polioxietilen (20) sorbitán.

20. Uso, según la reivindicación 11, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que el 1-N-arilpirazol es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfonilpirazol, el vehículo portador líquido comprende dietilenglicol monometiléter y etanol, el inhibidor de la cristalización es una mezcla de polividona y Tween 80, y el antioxidante es butilhidroxitolueno.

21. Uso, según la reivindicación 15, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, en el que el codisolvente es etanol, el inhibidor de la cristalización es una mezcla de polivinilpirrolidona y Tween 80, el disolvente orgánico es dietilenglicol monometiléter y dicha formulación comprende además un antioxidante que es butilhidroxitolueno.

22. Uso, según la reivindicación 9, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, y en el que el primer hospedador amplificador real o posible es un ave salvaje o doméstico y el segundo hospedador incidental real o posible es un ser humano o animal doméstico y la enfermedad transmitida por mosquitos es causada por un virus.

23. Uso, según la reivindicación 22, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, y en el que el virus es el virus del Nilo Occidental, el virus que causa EE, WEE o el virus que causa SLE.

24. Uso, según la reivindicación 9, en el que la formulación está en forma de formulación de unción dorsal puntual, en el que el primer hospedador amplificador real o posible es un cerdo doméstico y el segundo hospedador amplificador o incidental real o posible es un animal doméstico o ser humano y la enfermedad transmitida por mosquitos es causada por el virus JE.
25. Uso, según la reivindicación 9, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual y en el que la formulación comprende además un regulador del crecimiento de insectos.
26. Uso, según la reivindicación 25, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual y en el que el regulador del crecimiento de insectos mimetiza hormonas juveniles.
27. Uso, según la reivindicación 26, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual y en el que el regulador del crecimiento de insectos se selecciona del grupo que consiste en azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridizin-3(2H)-ona.
28. Uso, según la reivindicación 26, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual y en el que el regulador del crecimiento de insectos se selecciona del grupo que consiste en clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón y fluazurón.
29. Uso, según la reivindicación 25, en el que la formulación está en forma de una formulación de unción dorsal puntual, según la reivindicación 10, en el que el 1-N-arilpirazol es fipronil y el regulador del crecimiento de insectos es (S)-metopreno.
30. Uso, según la reivindicación 1, en el que la formulación es una formulación de unción dorsal continua.
31. Uso, según la reivindicación 30, en el que la formulación de unción dorsal continua comprende:
- (a) una cantidad eficaz de al menos un derivado de 1-N-arilpirazol, según la reivindicación 1;
 - (b) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable que comprende un disolvente y un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butilglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butílico, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, ésteres de ácidos grasos y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol y metanol;
 - (c) un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero, polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, derivados acrílicos y una mezcla de estos inhibidores de la cristalización;
 - (d) opcionalmente, un antioxidante.
32. Uso, según la reivindicación 31, en el que la formulación comprende además un regulador del crecimiento de insectos.
33. Uso, según la reivindicación 32, en el que el regulador del crecimiento de insectos es un compuesto que mimetiza la hormona juvenil.
34. Uso, según la reivindicación 33, en el que el regulador del crecimiento de insectos se selecciona del grupo que consiste en azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridizin-3(2H)-ona.
35. Uso, según la reivindicación 33, en el que el derivado de 1-N-arilpirazol es fipronil, el regulador del crecimiento de insectos es (S)-metopreno, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable comprende dietilenglicol monoetil éter como disolvente y etanol como codisolvente, el inhibidor de la cristalización es una mezcla de polividona y Tween 80 y el antioxidante es butilhidroxitolueno.
36. Uso, según la reivindicación 32, en el que el regulador del crecimiento de insectos es un inhibidor de la síntesis de quitina.
37. Uso, según la reivindicación 36, en el que el inhibidor de la síntesis de quitina se selecciona del grupo que consiste en clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón y fluazurón.
38. Uso, según la reivindicación 32, en el que la formulación comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de 1-N-arilpirazol y de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal

de regulador del crecimiento de insectos.

- 5 39. Procedimiento para interrumpir la transmisión de una enfermedad transmitida por mosquitos desde un primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible a un segundo hospedador amplificador o incipiente, real o posible, que comprende aplicar a un cebo colocado en una estación de aves disponible comercialmente una cantidad eficaz de al menos un derivado de 1-N-arilpirazol, según la reivindicación 1, y un IGR, opcionalmente en combinación con un agente antiparasitario; antihelmíntico; o insecticida o una mezcla de los mismos; en el que el primer hospedador amplificador o incipiente, real o posible es un ave salvaje o domesticada.

10

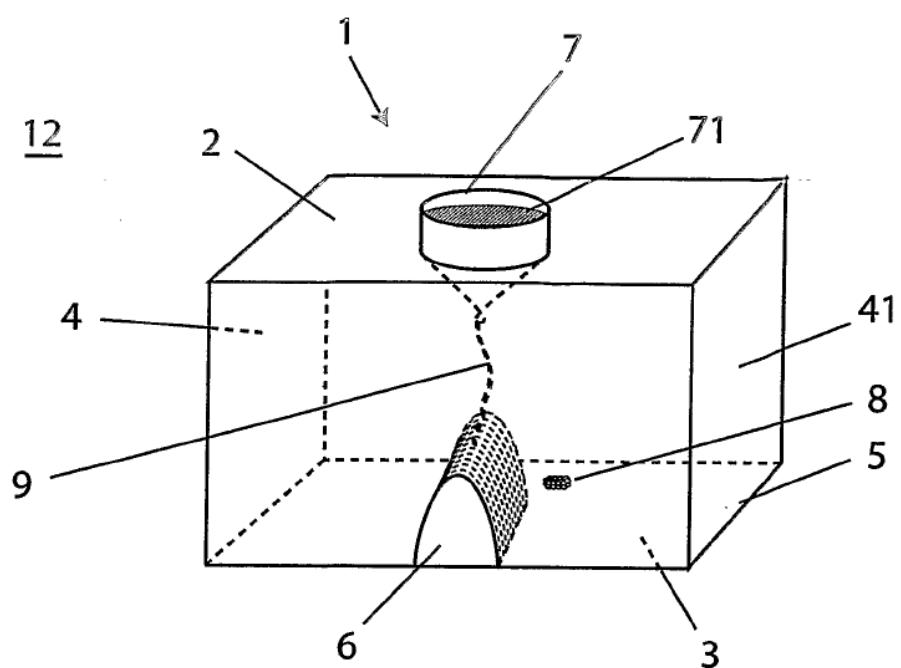


FIG. 1

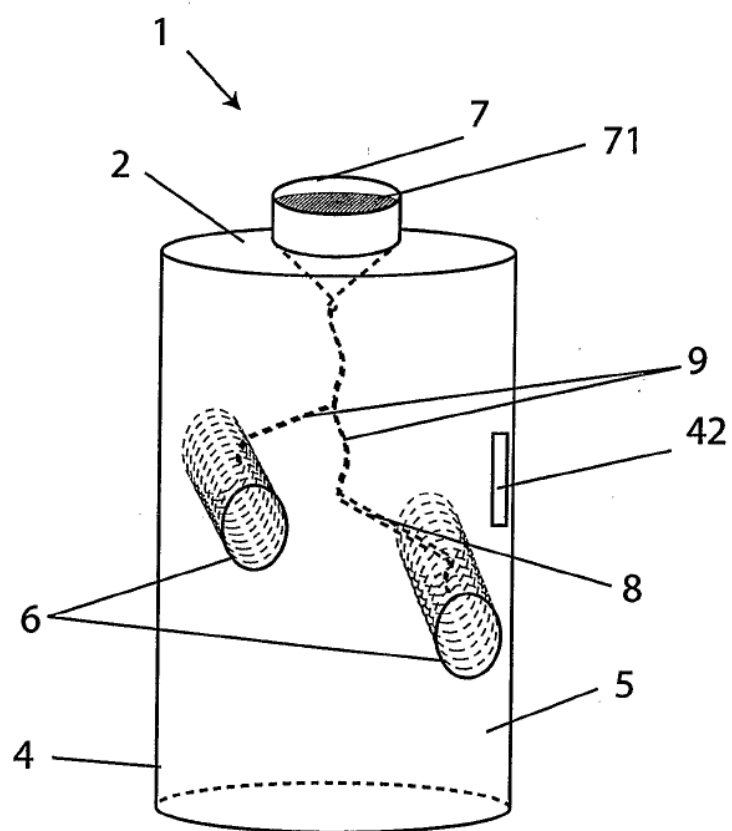


FIG. 2

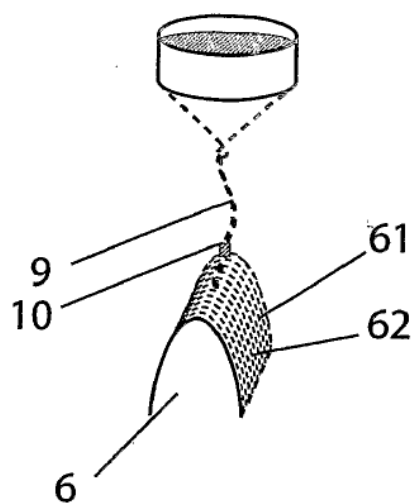


FIG. 3a

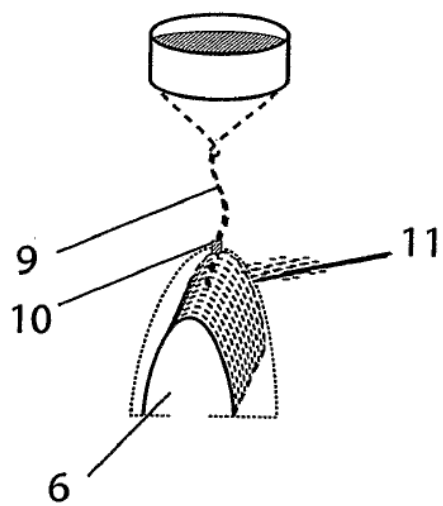


FIG. 3b