



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 993**

51 Int. Cl.:  
**A01N 45/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01971479 .9**

96 Fecha de presentación : **17.09.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1435786**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Formulaciones pesticidas.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.10.2011**

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianapolis, Indiana 46285, US**

72 Inventor/es: **Lowe, Lionel, Barry y**  
**Rothwell, James, Terence**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 993 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

Formulaciones pesticidas

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a combinaciones de compuestos pesticidamente activos adecuados para uso como agentes activos en formulaciones pesticidas, las propias formulaciones y a las diversas aplicaciones de esas formulaciones como pesticidas, específicamente en el control de plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina. Tales aplicaciones incluyen el control de tales plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina externas en animales domésticos incluyendo pero no limitándose a ovejas, ganado, aves de corral, cerdos, cabras, camélidos, caballos, perros y gatos, así como las aplicaciones domésticas y rurales de tales formulaciones en el control de tales plagas.

**Antecedentes de la invención**

10 Históricamente, se ha causado el mayor daño a los animales domésticos y a los cultivos y continúa ocasionándose por plagas tales como insectos, hongos, nemátodos y microbios. Los insectos representan en particular una causa de preocupación ya que son los más numerosos de todos los organismos vivos y constituyen aproximadamente el 72% de todas las especies animales. Aproximadamente el 1% de los insectos se consideran plagas ya que atacan  
15 a los seres humanos y/o los animales domésticos, transmiten enfermedades a seres humanos, animales y plantas, destruyen cultivos, objetos y estructuras y compiten por alimento y otras necesidades. Se estima que resultan enormes pérdidas en agricultura por todo el mundo de la presencia de los insectos.

20 Los animales domésticos que incluyen animales de valor agrícola tales como ovejas, ganado, caballos, cabras, cerdos y otros rumiantes y monogástricos están sometidos casi invariablemente a la actividad de las plagas incluyendo insectos, ácaros, acarina, siphonaptera, phthiraptera, anoplura y mallophaga. Los parásitos externos tales como garrapatas, piojos y pulgas irritan a los animales y pueden causar pérdidas económicas en forma de cuero, lana o piel de oveja de deficiente calidad, carne/tejido de deficiente calidad, ganancia de peso reducida e incluso la muerte como resultado de los parásitos perjudiciales que soporta el animal.

25 Las pérdidas que resultan de las enfermedades de los seres humanos y de los animales causadas por insectos son también enormes. De hecho, se considera que los insectos son los portadores de más de 250 virus que son patógenos de los seres humanos y de animales superiores. Las cifras de muertes humanas causadas por enfermedades transmitidas por los mosquitos tales como malaria y filariasis linfática son enormes. Las moscas también transmiten enfermedades relacionadas con los seres humanos y los animales tales como tracoma, tripanosomiasis y oncocercosis.

30 Sin embargo, fuera del cerca de un millón de especies de artrópodos que incluyen piojos, garrapatas, moscas y voladores, sólo un pequeño porcentaje requiere la aplicación de medidas de control. Hasta la fecha, el principal procedimiento para luchar contra los insectos y otras plagas, en particular con respecto a los animales domésticos (tales como ovejas, ganado, cabras, caballos y perros) ha sido por aplicación de composiciones pesticidas químicas sintéticas. Se estima que hay al menos 35.000 productos pesticidas formulados por todo el mundo con productos  
35 químicos como ingredientes activos. Tales productos pesticidas incluyen antimicrobianos, larvicidas, insecticidas, tratamientos contra los parásitos externos, avicidas y desinfectantes.

40 El uso extendido de los insecticidas químicos desde los años 40, ha dado como resultado un gran número de problemas incluyendo la extendida resistencia de los insectos, la aparición de plagas secundarias, peligros para la salud humana y de los animales así como efectos perjudiciales en peces y pájaros, la contaminación ambiental y los crecientes costes económicos de nuevos insecticidas.

45 Muchas especies de insectos han desarrollado resistencia a la acción de insecticidas específicos de manera que se requieren cambios en las prácticas de control. Hay una creciente gama de plagas de insectos que están desarrollando múltiples resistencias. Los genes de la resistencia con persistencia prolongada en los genomas de los insectos que excluyen la reutilización exitosa de un insecticida para luchar contra una población de insectos con genes de resistencia.

50 Los residuos de pesticidas/insecticidas y sus consiguientes muchos potenciales riesgos para los seres humanos, los animales y el medio ambiente también se ven como uno de los principales problemas que resultan del uso químico, en particular las formulaciones que contienen agentes activos que incluyen organofosfatos o piretroides sintéticos. Con la excepción de los insecticidas microbianos, casi todos los pesticidas dan como resultado residuos de diversos  
55 productos químicos y sus productos de degradación o metabolitos que pueden estar presentes en cantidades detectables (ppb a ppm) en los alimentos a pesar del tratamiento de los alimentos. Los residuos de tejido/carne son también una preocupación principal cuando se considera el uso de insecticidas en animales de granja.

Los riesgos potenciales en los seres humanos del uso de tales insecticidas incluyen reacciones tóxicas agudas al insecticida tales como envenenamiento, irritaciones en la piel y los ojos, así como posibles efectos a largo plazo  
tales como cáncer, defectos de nacimiento y trastornos reproductivos. La toxicidad aguda de la inhalación así como la penetración dérmica son también riesgos potenciales. Los peligros para la salud en los seres humanos también

pueden surgir de la exposición repetida a un producto químico durante un periodo de tiempo limitado.

En particular, los principios activos usados normalmente de piretroides sintéticos y organofosfatos que normalmente se usan en formulaciones insecticidas para controlar piojos y moscas, en particular en ovejas, no sólo son tóxicos para los animales sino también para el operario humano que los aplica. La exposición en granjeros u operarios que manipulan tanto concentrados pesticidas como los grandes volúmenes de pesticidas diluidos para su uso, es una causa de preocupación. Además, es posible que el operario ingiera pesticidas no sólo por la boca sino también por inhalación (por ejemplo flujo de pulverización) y por absorción por la piel (derrame accidental) Ha sido de especial preocupación el uso de organofosfatos donde la exposición accidental causa el envenenamiento agudo y crónico que afecta al sistema nervioso.

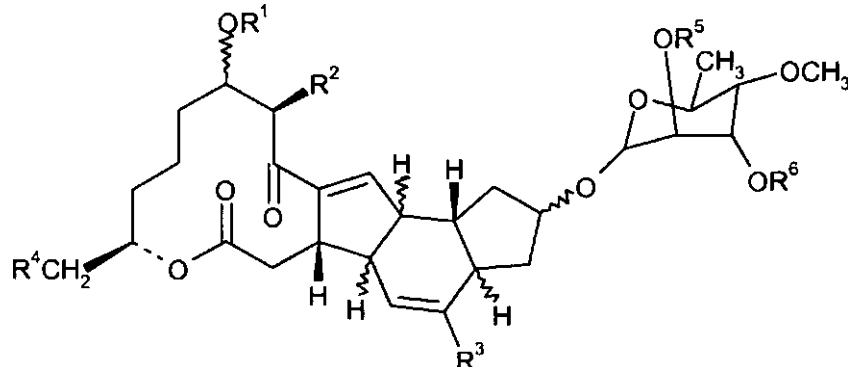
De acuerdo con esto, se ha perseguido dirigir el control de los insectos y otras plagas lejos de la dependencia exclusiva de los insecticidas y hacia la optimización de la lucha medioambiental y económica contra los insectos y las plagas (tratamiento integrado de las plagas). La aplicación de control microbiano en que los insectos son atacados por patógenos tales como virus, bacterias, hongos y protozoos está favorecida ya que tales insecticidas microbianos son altamente selectivos para las plagas de insectos y no dejan residuos tóxicos. Sin embargo, tales insecticidas microbianos no están exentos de problemas tales como la dificultad en la aplicación así como en la confinación del enemigo/parásito/enfermedad natural en una gran área. Además, también presentan la desventaja de la breve acción residual y la extrema especificidad que limita la aplicabilidad general.

Recientemente se ha aplicado control biológico en el área de insecticidas/pesticidas por la liberación de insectos macho esterilizados. También se ha aplicado recientemente la ingeniería genética mediante la introducción de masa de mutaciones perjudiciales tales como traslocaciones cromosómicas. Sin embargo, tales procedimientos son muy caros y se requieren criterios rigurosos antes de considerar la liberación de machos estériles. También se conocen agentes químicos de esterilización que esterilizan grandes segmentos de poblaciones de plagas de insectos pero son fuertes carcinógenos, que excluye su uso.

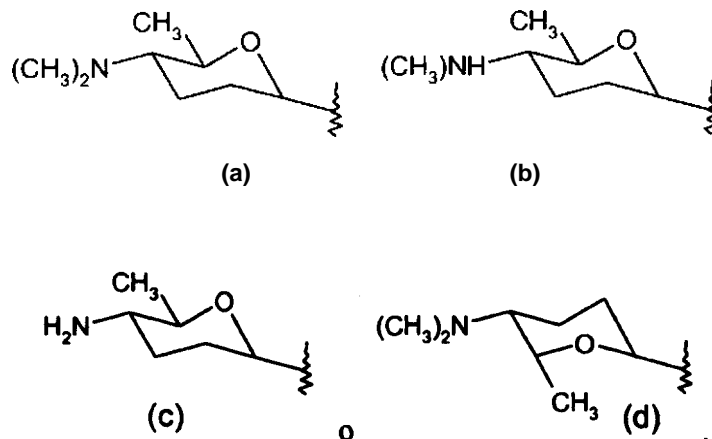
El uso de insecticidas y pesticidas químicos y su viabilidad medioambiental y económica, la peligrosa naturaleza y la magnitud de los residuos persistentes así como la creciente resistencia de los insectos y las plagas, junto con altos niveles de toxicidad de muchos insecticidas químicos, han dado como resultado la investigación de nuevas sustancias o propuestas para el control de los insectos y otras plagas.

Hay por lo tanto una necesidad de compuestos y combinaciones de los mismos que se puedan usar como agentes activos en pesticidas, en particular contra los insectos que aquejan a los animales domésticos o sus entornos y que sean eficaces a bajas proporciones de aplicación, selectivos en acción biológica y tengan baja toxicidad y un alto margen de seguridad para los seres humanos, las cosechas, los animales económicos, organismos acuáticos y pájaros. Tales compuestos y combinaciones deben ser compatibles con el medio ambiente ya que deben presentar de manera demostrable bajos impactos en el medio ambiente, así como deben ser económicamente viables para el uso en gran escala. Además, no debe haber resistencia o debe haber poca resistencia de los insectos u otras plagas para tales compuestos o combinaciones.

El producto A83543 de fermentación, también conocido como espinosina, incluye una familia de compuestos relacionados (espinosinas) producida por *Saccharopolyspora spinosa*. Estos son productos de fermentación obtenidos de manera natural con un perfil de seguridad positivo a diferencia de los compuestos obtenidos de manera orgánica sintéticos usados normalmente (tales como piretroides sintéticos, organofosfatos, organoclorinas y carbamatos) y se ha demostrado previamente que presentan excelente actividad insecticida. De acuerdo con la terminología "compuestos A83543" que presenta el mismo alcance que la expresión "espinosina y derivados y análogos de los mismos" significa componentes que consisten en un sistema de anillo 5,6,5-tricíclico, condensado con una lactona macrocíclica de 12 miembros, un azúcar neutro (2N, 3N, 4N-tri-O-metilramnosa) y un aminoazúcar (forosamina). La familia de componentes naturales de A83543 incluye un género explicado en la solicitud de patente EPO N° 0375316 y con la siguiente fórmula general:



en la que R<sup>1</sup> es H o un grupo seleccionado de:



5

y  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno o metilo o una sal de adición de ácido del mismo cuando  $R^1$  es distinto de hidrógeno.

Se ha demostrado que la familia de compuestos a partir del producto de fermentación A83543 comprende los compuestos individuales A83543A, A83543B, A83543C, A83543D, A83543E, A83543F, A83543G, A83543H, A83543J, A83543L, A83543M, A83543N, A83543Q, A83543R, A83543S, A83543T, A83543U, A83543V, A83543W, A83543X. Boeck *et al.* describen las espinosinas A-H y J y sales de las mismas en las patentes de EE.UU. Nos. 5.362.634, 5.496.932 y 5.571.901. Mynderse *et al.* describen las espinosinas L-N, sus N-desmetil-derivados y sales de los mismos en la patente de EE.UU. Nº 5.202.242. Turner *et al.* describen las espinosinas Q-T, sus N-desmetil-derivados y sales de los mismos en las patentes de EE.UU. Nos. 5.591.606, 5.631.155 y 5.767.253. Las espinosinas K, O, P, U, V, W e Y se describen en el artículo por DeAmicis, C. V. *et al.* en American Chemical Society's Symposium Series: Phytochemicals for Pest Control (1.997), Capítulo 11 "Physical and Biological Properties of Spinosyns: Novel Macrolide Pest-Control Agents from Fermentation" págs.146-154.

La espinosina A (A83543A) fue la primera espinosina aislada e identificada del caldo de fermentación de *Saccharopolyspora spinosa*. El posterior examen del caldo de fermentación reveló que la cepa precursora de *S. spinosa* produjo una serie de espinosinas (A83543A a J). Comparado con la espinosina A, las espinosinas B a J se caracterizan por diferencias en los patrones de sustitución en el grupo amino de la forosamina, en sitios seleccionados en el sistema del anillo y en el azúcar neutro. Las cepas de *S. spinosa* producen una mezcla de espinosinas cuyos componentes primarios son espinosina A (~85%) y espinosina D (~15%). Estas son las dos espinosinas que se conocen en la actualidad como las más activas como insecticidas.

De manera similar a las espinosinas, también se ha demostrado previamente que las lactonas macrocíclicas presentan excelente actividad insecticida. Las lactonas macrocíclicas presentan una estructura de anillo compleja e incluyen compuestos antihelmínticos conocidos tales como avermectinas y milbemicinas. Las avermectinas se aíslan de productos de fermentación de *Streptomyces avermitilis* y la ivermectina es un compuesto que es un producto químico semisintético formado por modificación de la ivermectina. La estructura básica de las avermectinas es un anillo de lactona de 16 miembros al que se adjuntan tres grupos sustituyentes principales: un grupo hexahidrobencofurano, un grupo disacárido (en C-13) y un anillo espirocetal (C-17 a C-28). Doramectina es una nueva avermectina. Milbemicinas son otros compuestos que no son avermectinas pero que se considera que se encuentran en la clase de compuestos que son lactonas macrocíclicas. Las milbemicinas difieren estructuralmente del grupo ivermectina, principalmente en ausencia de un grupo disacárido en el C-13. La Milbemicina D y la milbemicina 5-oxima son dos de dichas lactonas macrocíclicas. La moxidectina procede del producto de fermentación nemadectina y posee un sustituyente de metoxima en el C-23.

La presente invención radica en el descubrimiento de una combinación sinérgica de compuestos pesticidas, la formulación y aplicación de agentes activos específicos desde el punto de vista pesticida basados en la combinación sinérgica y su uso en formulaciones pesticidas contra plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, en particular en animales domésticos.

### **Objetos de la invención**

De acuerdo con esto, es un objeto de esta invención proporcionar una composición pesticida que sea sistémicamente activa contra las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, que contienen una combinación sinérgica de al menos un compuesto A83543 y al menos una lactona macrocíclica.

También es un objeto de esta invención proporcionar una composición pesticida que sea sistémicamente activa contra las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos incluyendo ganado, camélidos,

cerdos, perros, caballos, gatos, ovejas, cabras y aves de corral, que contenga una combinación sinérgica de al menos un compuesto A83543y al menos una lactona macrocíclica.

5 Es otro objeto de esta invención proporcionar una o más formulaciones pesticidas sistémicamente activas contra las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, que contengan una combinación sinérgica de al menos un compuesto A83543 y al menos una lactona macrocíclica como principios activos junto con al menos un portador o diluyente aceptable.

10 Es otro objeto de esta invención proporcionar una o más formulaciones pesticidas sistémicamente activas contra plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos incluyendo ganado, camélidos, cerdos, caballos, perros, gatos, ovejas, cabras y aves de corral, que contengan una combinación sistémica de al menos un compuesto A83543 y al menos una lactona macrocíclica como principios activos junto con al menos un portador o diluyente aceptable.

15 También es un objeto de la presente invención proporcionar una combinación pesticidamente activa de compuestos solos o junto con un portador o diluyente aceptable para uso en la eliminación y/o lucha contra las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos incluyendo ganado, camélidos, cerdos, caballos, perros, gatos, ovejas, cabras y aves de corral, en la que dicha combinación pesticidamente activa se aplica o administra a dichos animales de manera que se suministre sistémicamente a dichas plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina.

20 También es un objeto de la presente invención proporcionar una combinación pesticidamente activa de compuestos solos o junto con un portador o diluyente aceptable para uso en la eliminación y/o lucha contra las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en las que dicha combinación pesticidamente activa se administra a dichas plagas de manera que esté presente sistémicamente en dichas plagas.

25 El termino 'Phthiraptera' o 'plaga de Phthiraptera' como se usa en la presente memoria define miembros del orden de insectos Phthiraptera, que son parásitos durante una o más fases de su ciclo de vida, incluyendo la fase inmadura (que se define para que incluya formas de larvas (ninfas)), la fase adulta o ambas fases y además incluye huevos de insectos de Phthiraptera.

El término 'Siphonaptera' o 'plagas de Siphonaptera' como se usa en la presente memoria define miembros del orden de los insectos Siphonaptera que son parásitos durante una o más fases de su ciclo de vida, incluyendo la fase inmadura (que se define que incluye formas de larvas), la fase adulta o ambas fases y además incluye huevos de insectos de Siphonaptera.

30 El término 'Acarina' o 'plagas de Acarina' como se usa en la presente memoria define miembros del orden Arachnida Acarina que son parásitos durante una o más fases de su ciclo de vida, incluyendo la fase inmadura (que se define que incluya formas de larvas (ninfas)), la fase adulta o ambas fases y además incluye huevos de Acarina.

35 Se observa además que para los fines de la presente solicitud, el término 'espinosina o análogo o derivado del mismo se define para que incluya un factor de espinosina individual (A83543A-H, J-W o Y) un N-desmetilo u otro derivado de un factor de espinosita individual o sal del mismo o una combinación del mismo. Como se indicó anteriormente, el término "compuesto A83543" se usa en la presente memoria para querer decir un factor espinosina individual o un análogo, un derivado o sal del mismo o una combinación del mismo.

40 El término 'para luchar o erradicar' se usa para referirse a una disminución en el número de insectos o arácnidos vivos (formas adulta e inmadura) o a una disminución en el número de huevos de insectos o arácnidos viables. La extensión de la reducción depende de algún modo de la proporción de aplicación, el principio activo usado, las condiciones ambientales dominantes y otras condiciones conocidas para los expertos en la materia.

El término 'cantidad eficaz' usado también en la presente memoria significa la cantidad que es suficiente para causar una reducción medible en la población de insectos o arácnidos tratada.

45 La palabra 'portador' se usa en toda la presente memoria descriptiva para incluir mezclas portadoras, es decir mezclas de más de una sustancia.

El término 'sinérgico' como se usa en la presente memoria se define para querer decir una combinación de componentes en la que la actividad de la combinación es mayor que la adición de las actividades individuales de cada componente de la combinación.

50 El término 'lactona macrocíclica' como se usa en la presente memoria se define que son compuestos de las clases de milbemicinas y avermectinas, incluyendo tanto compuestos que se encuentran en la naturaleza como sus derivados sintéticos, especialmente los mencionados en la presente memoria y en la técnica citada en la presente memoria.

El término 'animal doméstico' como se usa en la presente memoria se define que incluya animales de valor agrícola y animales de compañía, incluyendo pero no limitándose a ganado, camélidos, cerdos, perros, gatos, ovejas, aves

de corral, caballos y cabras así como otros ruminantes y monogástricos.

- 5 El término 'sistémicamente activo' como se usa en la presente memoria significa que tiene un efecto o eficacia sólo cuando están presentes intracorpóreamente en la plaga objetivo, tal como después de la ingestión u otra administración que resulte en la presencia de ambos agentes activos en la plaga objetivo. El término no significa que tenga un efecto perjudicial cuando esté presente en el sistema de un animal doméstico huésped, está limitado a la actividad o eficacia cuando esté presente intracorpóreamente en una plaga.

### **Sumario de la invención**

- 10 Un primer aspecto de la presente invención proporciona una composición sistémicamente activa para la lucha o la erradicación de las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, que comprende una combinación sinérgica de espinosad, o sal del mismo, y una lactona macrocíclica seleccionada de: ivermectina, abamectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina y milbemicina.

- 15 Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una formulación para controlar o erradicar las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos, incluyendo dicha formulación una cantidad eficaz de una composición sistémicamente activa según el primer aspecto y un portador, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable en un animal doméstico.

En una realización del segundo aspecto de la presente invención, la formulación es para administración oral a un animal doméstico.

En otra realización del segundo aspecto de la presente invención, la formulación es para administración parenteral a un animal doméstico.

- 20 En otra realización más del segundo aspecto de la presente invención, la formulación es para administración externa a un animal doméstico.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona una formulación para cebo para controlar o erradicar las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, incluyendo dicha formulación una cantidad eficaz de una composición sistémicamente activa según el primer aspecto y un portador, diluyente o excipiente aceptable.

- 25 Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona una composición sistémicamente activa según el primer aspecto para uso en el control de o la prevención de plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos.

Un quinto aspecto de la presente invención proporciona una formulación según el segundo aspecto para uso en el control de o la prevención de plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos.

- 30 En la presente memoria se describe una composición sistémicamente activa según el primer aspecto de la invención o una formulación según el segundo aspecto de la invención para uso en el control de o la erradicación de plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos en la que dicha composición o formulación se aplica de manera externa a un área localizada de la superficie externa de dicho animal.

- 35 En la presente memoria se describe un procedimiento para controlar o erradicar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, incluyendo dicho procedimiento la administración de una cantidad eficaz de una composición sistémicamente activa según el primer aspecto de la presente invención o de una formulación según el segundo o tercer aspectos de la invención directamente a dichas plagas.

- 40 En la presente memoria se describe una composición sistémicamente activa según el primer aspecto de la invención o una formulación según el segundo aspecto de la invención para uso para controlar o erradicar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos, en la que dicha composición o formulación se administra por vía oral a dichos animales.

- 45 En la presente memoria se describe una composición sistémicamente activa según el primer aspecto de la invención o una formulación según el segundo aspecto de la invención para uso en el control de o la erradicación de plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos, en la que dicha composición o formulación se administra por vía parenteral a dichos animales.

En la presente memoria se describe el uso de una composición sistémicamente activa según el primer aspecto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para controlar o erradicar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos.

- 50 En la presente memoria se describe el uso de una composición sistémicamente activa del primer aspecto de la presente invención en la fabricación de una formulación de cebo para controlar o erradicar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina.

Esta invención se fundamenta en el sorprendente descubrimiento de una interacción sinérgica entre espinositas y

- lactonas macrocíclicas. Aunque no se desea estar limitados por la teoría, se observa que las lactonas macrocíclicas tienen un efecto principal en el sistema nervioso de los insectos por activación de receptores inhibidores de glutamato, mientras las espinosinas activan principalmente los receptores de acetilcolina nicotínicos en las neuronas de los insectos causando la hiperactividad de las neuronas. Sin embargo, tanto las espinosinas como las lactonas macrocíclicas tienen un efecto secundario en los canales de cloruro dependientes de ácido gamma aminobutírico (GABA) en las neuronas de los artrópodos, siendo GABA un neurotransmisor inhibidor. Es por lo tanto posible que cuando se combinan juntas las espinosinas y las lactonas macrocíclicas presentan un efecto sinérgico en el receptor GABA conduciendo a efectos en un sistema nervioso de los insectos, no estando esto relacionado con el efecto principal de espinositas o lactonas macrocíclicas.
- En particular, en la presente invención se demuestra sorprendentemente que el sinergismo tiene lugar cuando se suministra una espinosita y una lactona macrocíclica juntas a plagas de animales de Phthiraptera, Siphonaptera o Acarina de tal manera que esos productos químicos se ingieren o se presentan sistémicamente de otro modo en las plagas. Sorprendentemente, este efecto no se observa en ensayos in vitro que dependen del contacto tal como papel tratado o inmersión transitoria en disoluciones tratadas. Aunque no se desea estar limitados por la teoría, se especula que la diferencia está relacionada con los mecanismos de acción y la naturaleza de ambos productos químicos con baja presión de vapor y no cruzan fácilmente la cutícula de los artrópodos.
- Los dos agentes activos se administran para conseguir una presencia intracorpórea en las plagas. Este efecto no se observa en ensayos que dependen de simple contacto.
- Típicamente, el primer aspecto de la presente invención proporciona una composición activa para controlar o erradicar las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, típicamente en animales domésticos, siendo dicha composición sistémicamente activa en dichas plagas y siendo una combinación sinérgica de espinosad, o sal del mismo, y un compuesto de lactona macrocíclica, en la que el espinosad, o sal del mismo: compuestos de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 1.000:1 a 1:1.000 p/p. En particular, la relación de ivermectina: espinosad podía ser 1:1.000 en una composición sistémicamente activa en el gusano del corazón (*Dirofilaria immitis*) o pulgas.
- Se observa sin embargo que el sinergismo también actúa a relaciones inferiores. De acuerdo con esto, típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 100:1 a 1:100 p/p.
- También típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 10:1 a 1:10 p/p.
- Además típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad, o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 9:1 a 1:9 p/p.
- Más típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 8:1 a 1:8 p/p.
- También típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 7:1 a 1:7 p/p.
- También típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 6:1 a 1:6 p/p.
- También típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 5:1 a 1:5 p/p.
- Incluso más típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 4:1 a 1:4 p/p.
- Lo más típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 3:1 a 1:3 p/p.
- También lo más típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 2:1 a 1:2 p/p.
- También lo más típicamente, en la composición sistémicamente activa de la invención, el espinosad o sal del mismo: compuesto de lactona macrocíclica están presentes en el intervalo de 1:1 p/p.
- Típicamente, la lactona macrocíclica del primer aspecto de la invención se selecciona del grupo que consiste en ivermectina (22,23-dihidroavermectina B<sub>1</sub> descrito en el documento EP 295117) y abamectina. También típicamente, la lactona macrocíclica del primer aspecto de la invención puede incluir moxidectina (y derivados descritos en el documento EP 259779A), doramectina y sus análogos (descrito en el documento EP 0214731B), eprinomectina y milbemicina incluyendo milbemicinóxima, milbemicina D (Antibiótico B41D) y sus análogos (descritos en el documento US 3.950. 360).

Más típicamente, la lactona macrocíclica del primer aspecto de la invención se selecciona del grupo que consiste en ivermectina, moxidectina, doramectina, milbemicinoxima, Milbemicina D, eprinomectina y abamectina. Incluso más típicamente, la lactona macrocíclica del primer aspecto de la invención es ivermectina.

5 Más típicamente, la composición activa es por lo tanto una combinación sinérgica de espinosad e ivermectina que es sistémicamente activa en plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina.

10 Típicamente en las formulaciones de la presente invención, el portador puede ser no acuoso o acuoso y la composición activa se suspende, disuelve o dispersa en el portador. También típicamente, la composición activa se puede mezclar con un diluyente o portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable que se selecciona con respecto a la ruta deseada de administración y según la práctica clásica. En una realización, los portadores o excipientes usados en formulaciones aplicadas de manera externa del segundo aspecto de la presente invención y las formulaciones del tercer aspecto de la presente invención incluyen portadores de polvo, disolventes, emulsionantes, agentes humectantes y dispersantes y agua. En particular, en las formulaciones de cebo del tercer aspecto de la presente invención, los portadores o excipientes incluyen una fuente de alimento tal como sangre u otros extractos de tejidos y típicamente incluyen además uno o más de levadura, azúcar, feromonas, saborizantes, perfumes, disolventes, agentes humectantes y dispersantes.

15 En otra realización, los portadores o excipientes usados en formulaciones suministradas por vía oral del segundo aspecto de la presente invención incluyen excipientes para formación de comprimidos tales como almidón o lactosa, excipientes o portadores en cápsulas y excipientes usados comúnmente en disoluciones o suspensiones incluyendo agua, saborizantes y agentes colorantes. La selección del portador ese hace por supuesto sobre la base de compatibilidad con la composición activa, incluyendo tales consideraciones como pH, contenido en humedad y estabilidad. La selección del portador se realiza también dependiendo del modo de aplicación de la formulación tal como si se aplica por vía tópica a un animal doméstico o, o se administra por vía oral o por vía parenteral a un animal doméstico, o en su lugar se administra directamente, tal como vía un cebo a las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera o Acarina.

20 Una realización del segundo y tercer aspecto de la invención proporciona una formulación para controlar o erradicar las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, incluyendo dicha formulación:

(a) de 0,1 a 40% en peso de una composición activa del primer aspecto de la presente invención y

(b) de 60-99,9% en peso de un portador adecuado.

30 Típicamente cada dosis de una formulación de la invención contendría 30 µg-2 g de cada uno de espinosad o sal del mismo y compuesto de lactona macrocíclica, más típicamente una formulación contendría 1 mg- 1 g de cada uno de espinosad o sal del mismo y compuesto de lactona macrocíclica.

Las formulaciones del segundo aspecto de la presente invención que son para aplicación externa son típicamente líquidos y se pueden fabricar como concentrados y después son diluidos previamente a su uso.

35 Las formulaciones del tercer aspecto de la presente invención que son formulaciones de cebo, son típicamente sólidas incluyendo polvos, formas granulares o desecadas. También es típico que tales formulaciones de cebo pueden estar en la forma de líquidos o pastas.

40 Ha sido una práctica común desde hace mucho tiempo controlar parásitos externos en ovejas, ganado y otros animales domésticos incluyendo pero no limitándose a cabras, cerdos y caballos por la aplicación tópica localizada de una formulación que contiene un insecticida/parasiticida activo y un portador/vehículo. Típicamente por lo tanto, una formulación del segundo aspecto de la invención que es para aplicación externa es una formulación "de vertido" que incluye una cantidad eficaz de una composición activa del primer aspecto de la invención y un portador típicamente aceptable.

También es típico que una formulación aplicada por vía tópica pueda ser un aerosol o inmersión o una disolución tal como un fluido de chorro.

45 Una formulación "de vertido" del segundo aspecto de la presente invención es típicamente líquido y se aplica normalmente al exterior de un animal doméstico como una línea o mancha, que cuando se ingiere por tales plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, por ejemplo después de alimentación en una epidermis de animal doméstico tratado, actúa sistémicamente en esas plagas protegiendo de ese modo al animal frente a las dos formas inmadura y adulta de las plagas Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina tales como garrapatas, pulgas y piojos y también pueden actuar disminuyendo el número de huevos de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina viables.

50 Aunque la formulación se aplica por vía tópica a un área localizada, el agente activo migra sobre la superficie del animal para cubrir su superficie externa total.

El portador (también referido en la presente memoria como 'vehículo') presente en tales formulaciones "de vertido" del segundo aspecto de la presente invención se formula para conseguir buena extensión alrededor de la piel y/o



penetración de la epidermis del animal. Hasta la fecha, las formulaciones “de vertido” comerciales son suspensiones, concentrados emulsionables o disoluciones y con frecuencia comprenden al menos un disolvente orgánico. Los disolventes comúnmente usados como portadores en tales formulaciones “de vertido” incluyen propilenglicol, parafinas, isoparafinas, compuestos aromáticos, miristato de isopropilo (IPM), éteres de glicol, alcoholes y alcohol n-propílico.

Es importante observar que las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden usar para controlar los artrópodos de los órdenes Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina de diversas maneras. Con respecto a formulaciones tópicas de la presente invención que quedan sólo puramente en la superficie externa de un animal doméstico, estas serán eficaces contra plagas tales como piojo masticador y otras plagas que se alimentan fuera de la epidermis del animal e ingerirán de ese modo las formulaciones sistémicamente activas. Con respecto a formulaciones tópicas de la presente invención que después de aplicarse por vía tópica penetran al menos parcialmente por la epidermis de un animal doméstico, que penetran en el fluido extracelular y después se drenan vía el sistema linfático del animal al torrente sanguíneo, estas formulaciones serán eficaces contra plagas que chupan la sangre tales como pulgas, garrapatas y algunos piojos. Estas plagas se matarán específicamente si ingieren sangre que contenga la composición sistémicamente activa de la presente invención. De acuerdo con esto, las formulaciones tópicas de la presente invención también pueden llegar a estar sistémicamente disponibles (vía penetración por la epidermis del animal huésped) en el huésped, así como presentes externamente en el huésped.

Otra realización del Segundo aspecto de la invención proporciona una formulación “de vertido” para controlar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos, incluyendo dicha formulación:

(a) de 0,1 a 40% en peso de al menos un agente activo del primer aspecto de la presente invención y

(b) de 60-99,9% en peso de un portador adecuado seleccionado del grupo que consiste en TPM/alcohol, OP/IPM/OSU y GTCC/PMP/CAP donde

TPM es éter metílico de tripropilenglicol; P es palmitato de octilo o palmitato de 2-etilhexilo que es un excelente lubricante y también se puede usar como emoliente y un disolvente;

P puede ser reemplazado por OS (estearato de octilo o estearato de 2-etilhexilo);

PM es miristato de isopropilo que presenta excelentes propiedades de extensión y emolientes – esto se puede usar de manera intercambiable con IPP o IPL;

PP es palmitato de isopropilo;

PL es laurato de isopropilo;

MP es miristil éter propionato de PPG2 que se extiende rápidamente y fomenta la humectación de otros materiales; SU es succinato de di-2-etilhexilo y fomenta la humectación y extensión de sustancias lipófilas en la piel;

CS es estearato de isocetilo que se puede usar como emoliente, lubricante y agente de extensión;

TCC es tricaprilato/caprato de glicerilo que es un excelente portador o vehículo para principios activos;

AP es una mezcla seleccionada de ésteres de cadena ramificados que actúan de nuevo como emoliente y agente extendedor; El alcohol podía ser alcohol bencílico, alcohol propílico, alcohol diacetona u otro alcohol adecuado.

Otros portadores posibles que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención incluyen alcoholes orgánicos e inorgánicos, incluyendo propilenglicol que es un portador de ivermectina común, etanol, alcohol propílico, alcohol bencílico, glicoles y también detergentes.

Típicamente, las formulaciones del Segundo aspecto de la presente invención que son para aplicación externa, pueden estar en forma de un polvo, crema, suspensión, pulverización, espuma, pasta, aerosol, pomada, bálsamo o gel. Más típicamente, la formulación es una disolución y típicamente soluble en agua.

Típicamente, las formulaciones del Segundo aspecto de la presente invención se pueden aplicar eficazmente a animales domésticos tales como ovejas, ganado, cabras, camélidos, cerdos, perros, gatos, aves de corral y caballos, otros rumiantes y monogástricos.

Típicamente, las formulaciones de cebo del tercer aspecto de la presente invención se administrarán mediante otros distintos de o sobre animales domésticos para proporcionar un contacto deseado que dará como resultado la presencia intracorpórea de los ingredientes activos en los tres órdenes de plaga identificados, como conoce el experto en la materia.

Típicamente, una formulación “de vertido” del Segundo aspecto de la presente invención se aplica vertiendo en una o más líneas o en una mancha en la línea media dorsal (dorso) u hombro de un animal doméstico. Más típicamente, la formulación “de vertido” se aplica vertiéndola por el dorso del animal, siguiente la columna vertebral. Una

formulación “de vertido” también se puede aplicar al animal por otros medios convencionales incluyendo frotando un material impregnado sobre al menos un área pequeña del animal, usando aplicadores comercialmente disponibles, mediante una jeringa, pulverizando o usando una corriente pulverizadora.

5 Típicamente, aproximadamente 0,1-2.000 mg de composición activa/kg de peso del animal es una cantidad eficaz para aplicación tópica a animales domésticos. Típicamente, aproximadamente 2-100 mg de composición activa del primer aspecto de la presente invención se aplicarán a una vaca u oveja (por kg de peso corporal).

10 Típicamente, una formulación de la presente invención tal como una formulación “de vertido”, se formula de manera que la composición activa está presente en una concentración de aproximadamente 0,1-40% peso/volumen, más típicamente 0,1-20% peso/volumen, preferiblemente aproximadamente 0,5 a 5% dependiendo de la potencia del principio activo.

Típicamente, una composición activa o una formulación de a presente invención se formula para uso de manera que cada uno de espinosad, o sal del mismos, y la lactona macrocíclica están presentes en un intervalo de concentración de aproximadamente 1-500 ppm.

15 Más típicamente, cada uno de espinosad o sal del mismo y la lactona macrocíclica están presentes en un intervalo de concentración de aproximadamente 1-300 ppm. Incluso más típicamente, cada uno de espinosad o sal del mismo y la lactona macrocíclica están presentes en un intervalo de concentración de aproximadamente 1-100 ppm. La concentración de 1-500 ppm es la más típica con respecto a ser formulaciones listas para usar tales como inmersiones diluidas y pulverizaciones. Las formulaciones “de vertido” de la presente invención tendrán típicamente una concentración de los principios activos en el intervalo de 1-100 g/l, más típicamente 5 a 50 g/l, incluso más típicamente 10-25 g/l. Con respecto a formulaciones orales, tales comprimidos y formulaciones parenterales de la presente invención, típicamente la dosis administrada será de 0,01 a 50 mg/Kg de peso corporal animal, más típicamente 0,1 a 20 mg/kg. Para formulaciones de cebo de la presente invención, es típico que la concentración sea de 0,05 a 1.000 mg/kg, más típicamente 1 a 100 mg/kg.

25 Típicamente sólo se requiere un pequeño volumen de una formulación “de vertido” para que sea eficaz contra las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, tal que en el orden de 0,5-80 ml por aplicación, siendo preferido con 10-60 ml por aplicación para animales más grandes tales como ganado y 1-20 ml por aplicación para animales más pequeños tales como ovejas, perros y gatos.

30 Típicamente una formulación del segundo aspecto de la presente invención que es para administración oral está en forma de comprimido, cápsula, bolo, disolución, suspensión u otro elixir. Las formulaciones también pueden ser formulaciones de liberación prolongada. Tales formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria clásica. Típicamente, se pueden preparar cápsulas, bolos o comprimidos por mezcla de la combinación activa con un diluyente o portador finamente dividido adecuado, que contiene adicionalmente un agente disgregante y/o un aglutinante tal como talco, almidón o lactosa.

35 También típicamente, una formulación del Segundo aspecto de la presente invención que es para administración parenteral está en forma de una disolución o suspensión acuosa estéril de la combinación activa, siendo un portador parenteralmente aceptable agua y estando opcionalmente presentes otros excipientes tales como sal o glucosa.

40 En las formulaciones de la presente invención con actividad pesticida contra plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, el ingrediente activo es una combinación de espinosad o sal del mismo y al menos un agente activo seleccionado de las lactonas macrocíclicas, incluyendo ivermectina, abamectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina y milbemicina.

45 Las formulaciones de la presente invención pueden incluir de manera muy diversa convenientemente uno o más ingredientes adicionales tales como conservantes, agentes extendedores, activadores de adhesión, solubilizantes activos tales como ácido oleico o ácido láctico, modificadores de la viscosidad, bloqueadores UV o absorbedores, colorantes y estabilizantes tales como antioxidantes. Convenientemente, los agentes tensioactivos que incluyen agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfólicos también pueden estar incluidos en las formulaciones “de vertido” de la presente invención.

Miristato de isopropilo (IPM), palmitato de isopropilo (IPP), ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, ácido oleico, éster oleílico, oleato de etilo, triglicéridos, aceites de silicona y éter monometílico de dipropilenglicol (DPM) son agentes extendedores comunes en formulaciones “de vertido”.

50 Típicamente, las composiciones del primer aspecto de la presente invención y las formulaciones del segundo y tercer aspecto de la presente invención se pueden usar para prevenir garrapatas, piojos, pulgas y otras infestaciones con plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina de animales domésticos, incluyendo pero no limitándose a ganado, ovejas, cabras, cerdos, caballos, camélidos, perros, gatos y aves de corral y otros rumiantes y monogástricos.

55 Típicamente, las composiciones y las formulaciones activas de la presente invención son eficaces contra formas inmaduras (incluyendo ninfas) y adulta de plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina. Las plagas no tienen que

estar aunque típicamente están presentes en un animal doméstico huésped.

Más típicamente, las composiciones y formulaciones activas de la presente invención son eficaces contra formas inmadura y adulta de plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos. También típicamente, las composiciones y formulaciones activas de la presente invención son también eficaces en la disminución del número de huevos de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina viables que pueden estar presentes en animales domésticos.

Más típicamente, una formulación administrada por vía tópica, por vía oral o por vía parenteral de la presente invención actúa luchando contra piojos en el cuerpo de las ovejas (*Bovicola Ovis*) en ovejas, actúa luchando contra piojos similares en ganado, cabras y camélidos, actúa luchando contra garrapatas (por ejemplo *Boophilus bovis*), en ganado y actúa luchando contra Siphonaptera (*Ctenocephalides felis* y otras pulgas) en perros, gatos y otros animales domésticos. También más típicamente, una formulación administrada por vía tópica, por vía oral o por vía parenteral de la presente invención actúa luchando contra piojos y garrapatas en ganado y pulgas tanto en perros como en gatos.

Las formulaciones de la presente invención se preparan según técnicas conocidas. En el caso de que la formulación sea una disolución el parasiticida/insecticida se mezcla con exportador o vehículo, usando calor y agitando en el caso en que se requiera. Se pueden añadir ingredientes auxiliares o adicionales a la mezcla de principio activo y portador o se pueden mezclar con el principio activo previamente a la adición del portador.

Las formulaciones de la presente invención pueden contener tan poco como 1 ppm de cada compuesto de lactona macrocíclica y espinosad, o sal del mismo, por aplicación y aún se observa un efecto sinérgico.

Las composiciones y formulaciones activas de la invención no son tóxicas para los seres humanos y los animales así como cultivos y plantas ni los residuos en la lana, piel y tejido de animales tratados o a los que se administran las formulaciones a niveles medioambientalmente aceptables. Además la ausencia de irritación u otra toxicidad para los usuarios finales resulta de las formulaciones de esta invención. También se minimiza la contaminación medioambiental.

También ventajosamente, como tales factores de espinosina y lactonas macrocíclicas son muy eficaces a bajos niveles debido a su efecto sinérgico cuando se combinan juntas, la presente invención es de utilidad contra poblaciones de plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos que presentan niveles existentes de resistencia tanto a compuestos de espinosita como lactonas macrocíclicas cuando estos compuestos se usan por separado.

Generalmente la administración externa de las formulaciones del Segundo aspecto de la presente invención y las composiciones activas de la presente invención es por medio externo/tópico a los animales domésticos. Dicha aplicación tópica puede tener la forma de inmersión, regado, chorro, pulverización, aplicación manual tal como aplicación en polvo u otro modo de colocar o poner la formulación que contiene la sustancia o sustancias activas. De acuerdo con eso, típicamente las composiciones activas de la invención se formulan en una serie de formulaciones pesticidas aplicadas por vía tópica.

Preferiblemente, tales formulaciones pesticidas tópicas incluyen formulaciones "puntuales", formulaciones "de vertido", pulverizaciones, inmersiones, polvos, lociones, geles, pomadas, bálsamos, apósitos, toallas, cremas, varillas, jabones, champús, collares, medallones, etiquetas de oreja y bandas para la cola. Se prefieren formulaciones "de vertido" que incluyen disolvente tanto acuoso como orgánico así como emulsiones y suspensiones. Como se indicó anteriormente, las formulaciones pueden estar en una forma concentrada que se diluya justo antes de la aplicación.

Son más preferidas formulaciones para inmersión, formulaciones "de vertido", formulaciones fluidas para chorro y formulaciones para aplicar a chorro/corrientes pulverizadoras.

Los polvos humectantes son otra formulación de la invención que se prepara por mezcla del principio activo con un portador de polvo que se humedece y se suspende en agua. Se puede añadir un agente tensioactivo. Se pueden aplicar pulverizaciones de polvos humectantes a los entornos de los animales domésticos incluyendo casas para aves de corral, establos, lecherías y pocilgas debido a su relativa seguridad.

Las emulsiones son otra formulación de la invención que son disoluciones del ingrediente activo en disolventes orgánicos inmiscibles en agua, comúnmente a 1-40%, con un agente tensioactivo opcional para fomentar la emulsificación, humectación y extensión. La elección de disolvente se basa en seguridad para plantas, seres humanos y animales, volatilidad, inflamabilidad y coste. Las pulverizaciones de emulsión en agua de dichos concentrados de emulsiones se pueden usar en el control de las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina domésticas.

Como se indicó anteriormente, la administración de las formulaciones del segundo aspecto de la presente invención puede ser mediante administración oral o por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular, por vía subcutánea o por vía intravenosa.

Las formulaciones del Segundo aspecto de la presente invención que son para administración oral y que son para administración parenteral variarán con respecto al peso de la combinación de principios activos dependiendo de la especie de animal doméstico huésped que se tenga que tratar así como del peso corporal. Las formulaciones se pueden administrar como una dosis de 0,001 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del animal, más típicamente de 0,01 a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal del animal e incluso más típicamente de 0,1 a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal de animal. Esto se puede dar como una sola dosis o como varias dosis. También se consideran intervalos de administración mayores así como menores en la presente invención.

Como la administración de las formulaciones de cebo del tercer aspecto de la presente invención es mediante administración por medios distintos de o en animales domésticos para proporcionar un contacto directo (tal como por ingestión del cebo por la plaga) que dará como resultado la presencia intracorpórea de los agentes activos en los tres órdenes identificados, como conocen los expertos en la materia.

Los compuestos de lactona macrocíclica usados en la presente invención incluyen tales compuestos antihelmínticos conocidos como milbemicinas y derivados y análogos de los mismos. Las avermectinas se aíslan de productos de la fermentación de *Streptomyces avermitilis* y el aislamiento y la estructura química de los ocho componentes individuales que constituyen las avermectinas (de otro modo conocidas como compuestos C-076) se describen con detalle en la solicitud de patente 1573995. La ivermectina es un compuesto que es un producto químico semisintético formado por la modificación de la ivermectina. La ivermectina comercialmente disponible puede incluir por ejemplo, el análogo de 25-isopropilo de ivermectina. Las avermectinas que son lipófilas se pueden preparar disolviendo una ivermectina en un disolvente orgánico tal como cloroformo, cloruro de metileno, acetona y alcoholes. Las milbemicinas como se discutió anteriormente con detalle, son otros compuestos que no son avermectinas pero que se pueden considerar que se encuentran dentro de la clase de compuestos que son lactonas macrocíclicas. Las milbemicinas difieren estructuralmente del grupo de las avermectinas, principalmente en ausencia de un grupo disacárido en el C-13. Ejemplos de tales compuestos se describen en la patente británica 1390336 y las solicitudes de patente europeas EP 170006, 254583, 334484 y 410615.

El compuesto de espinosina también puede estar presente como sal en el agente activo y formulaciones de esta invención. Las sales se prepararían usando procedimientos clásicos para preparación de sales. Por ejemplo, la espinosita A se puede neutralizar con un ácido apropiado para formar una sal de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de espinositas que se pueden usar en la presente invención son útiles e incluyen sales formadas por reacción con un ácido orgánico o inorgánico tal como, por ejemplo, sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, cólico, pamoico, múxico, glutámico, canfórico, glutámico, glicólico, ftálico, tartárico, fórmico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, pítrico, benzoico, cinámico y ácidos similares.

Generalmente, los concentrados emulsionables del espinosad o sal del mismo, comprenden una concentración conveniente del espinosad, o sal del mismo, disuelto en un portador inerte que sea un disolvente miscible en agua o una mezcla de un disolvente inmiscible en agua y emulsionantes. Un intervalo de concentración preferido es 1-500 g/l de dicho espinosad o sal del mismo, más preferiblemente el intervalo de concentración se selecciona del grupo que consiste en 1- 400 g/l, 1-350 g/l, 1-300 g/l, 1-250 g/l, 1-200 g/l, 1-150 g/l, 1-100 g/l, 1-90 g/l, 1-80 g/l, 1-70 g/l, 1-60 g/l, 1-50 g/l, 1-40 g/l, 1-30 g/l, 1-20 g/l, incluso más preferiblemente 25 g/l. Disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos que incluyen xilenos y fracciones del petróleo. También se pueden usar otros disolventes orgánicos, tales como disolventes terpénicos, incluyendo derivados de colofonia, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol.

Emulsionantes adecuados para concentrados emulsificables se pueden elegir de tensioactivos no iónicos convencionales, incluyendo aductos de óxido de etileno de alquilfenoles y tensioactivos aniónicos, incluyendo sales de alquil/arilsulfonato.

Las suspensiones acuosas (SA) comprenden suspensiones de un compuesto de espinosina insoluble en agua, activo, dispersado en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de aproximadamente 1-500 g/l, preferiblemente el intervalo de concentración se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 1-400 g/l, aproximadamente 1-300 g/l, aproximadamente 1-250 g/l, aproximadamente 1-200 g/l, aproximadamente 1-150 g/l, aproximadamente 1-100 g/l, aproximadamente 1-50 g/l, aproximadamente 1-45 g/l, aproximadamente 1-40 g/l, aproximadamente 1-30 g/l, más preferiblemente aproximadamente 25 g/l. Generalmente, las suspensiones se preparan por molienda fina del compuesto de espinosina y su mezcla en un vehículo comprendido por agua y tensioactivos elegidos de tales tipos como no iónicos, ligninas de sulfonato y alquil sulfatos. También se pueden añadir ingredientes inertes.

Las suspensiones y emulsiones acuosas se diluyen preferiblemente con agua para obtener la concentración deseada de espinosina en las formulaciones finales de la invención. En otra formulación preferida, la sustancia o más sustancias activas toman la forma de una disolución del principio activo o los principios activos en agua. Las pulverizaciones son el medio más común de aplicación de pesticida en superficies de estructuras tales como establos, lecherías y pocilgas. Las pulverizaciones o inmersiones son el medio más común de aplicación de pesticida en especies animales rumiantes pequeñas con agua generalmente como portador principal.

En las formulaciones de la presente invención, particularmente formulaciones de lavado por inmersión se prefiere que el espinosad o sal del mismo y el compuesto de lactona macrocíclica estén presentes cada uno en una concentración de aproximadamente 500 ppm o menor. Más típicamente, cada uno está presente en una concentración de aproximadamente 400 ppm o menor. También típicamente, cada uno está presente en una concentración de aproximadamente 300 ppm o menor, más típicamente 3200 ppm o menor, incluso más típicamente 100 ppm o menor, lo más típicamente 50 ppm o menor.

### **Mejor modo y otros modos de realizar la invención**

La preparación de las formulaciones preferidas de la presente invención se pueden realizar por procedimientos convencionales, diversos ejemplos de los cuales se encuentran a continuación. El procedimiento preferido para preparar una combinación de espinosad e ivermectina de la presente invención es o formular conjuntamente la combinación o formular cada uno de los compuestos por separado, después combinarlos. Los compuestos incluso podían existir en la combinación como fases separadas. Por ejemplo, un compuesto activo de la composición sinérgica podía estar en disolución estando el otro compuesto activo en suspensión, usándose entonces una combinación para preparar una formulación adecuada de la presente invención.

## **Ejemplos**

### **Introducción**

La sinergia (o copotenciación) tiene lugar cuando el efecto combinado de dos pesticidas es significativamente mayor que el efecto aditivo de cada uno individualmente a las concentraciones ensayadas. Por ejemplo, el procedimiento de Sun and Johnson (1.960) "Analysis of joint action of insecticides against house flies", J. Econ. Entomol., 53: 887-892, requiere el cálculo de coeficientes de cotoxicidad. Los coeficientes de co-toxicidad de 100 indican acción aditiva sólo mientras que de 130 o mayores indican sinergia o potenciación. Alternativamente, se puede emplear una propuesta de modelo lineal generalizado para generar líneas de dosis-respuesta para cada producto químico. Las líneas para cada producto químico separado se usan para predecir la eficacia de las combinaciones asumiendo la acción independiente, es decir ni sinergismo ni potenciación. Se comparan las líneas previstas con el efecto observado de las combinaciones y se puede detectar una potenciación significativa.

Las lactonas macrocíclicas tienen un efecto primario sobre el sistema nervioso de los insectos por activación de los receptores de glutamato inhibidores, mientras las espinositas activan principalmente los receptores de acetilcolina nicotínicos en neuronas de insectos causando la hiperactividad de las neuronas. Sin embargo, tanto las espinosinas como las lactonas macrocíclicas tienen un efecto secundario en los canales de cloruro dependientes de ácido gamma aminobutírico (GABA) en las neuronas de los artrópodos, siendo GABA un neurotransmisor inhibidor. Es posible por lo tanto que cuando se combinan las espinosinas y las lactonas macrocíclicas tengan un efecto sinérgico en el receptor GABA conduciendo a los efectos en el sistema nervioso de los insectos que no estaría relacionado con el efecto primario de las espinositas o las lactonas macrocíclicas. El objetivo de estos estudios era ensayar la hipótesis en plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina de importancia veterinaria.

Los siguientes ejemplos ilustran el sorprendente resultado de que tiene lugar sinergia cuando se proporcionan juntas una espinosina y una lactona macrocíclica en una plaga de animales de manera que los productos químicos se ingieren o se presentan sistémicamente en la plaga. Sorprendentemente, este efecto no se observa en ensayos in vitro que cuentan con contacto tal como papel tratado o inmersión transitoria en disoluciones tratadas. Se considera que esta diferencia está relacionada con los mecanismos de acción y la naturaleza de los dos productos químicos que tienen baja presión de vapor y no cruzan fácilmente la cutícula de los artrópodos.

### **Ejemplo 1**

#### **Ensayos in Vitro para investigar posible sinergismo entre espinosad e ivermectina en piojos.**

##### Materiales y procedimientos

Usando los procedimientos de Rugg and Thompson (J. Aust. Ent. Soc., 1.993; 32: 1-3) se permite alimentar a grupos de 4 x 15 piojos sobre la epidermis de oveja molida que contiene una serie de concentraciones de espinosad o ivermectina durante 48 horas. Se valoró la mortalidad después de 48 horas y se determinaron valores de LC90 por análisis probit. Se expusieron los piojos a la concentración de LC90 de espinosad o ivermectina y 1/2, 1/4 y 1/8 del LC90. Además se expusieron los piojos a combinaciones 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 y 1:9 de cada producto químico siendo cada concentración de producto químico una fracción del LC90.

El procedimiento de modelos lineales generalizados para datos binómicos sobredispersados usando función de unión logística se usa para un análisis de los grupos de tratamiento. El análisis estima líneas dosis-respuesta (en la escala de dosis logarítmica) para cada producto químico o combinación. Las líneas dosis-respuesta se usan para predecir la eficacia de las combinaciones asumiendo acción independiente y se compara con la eficacia observada.

**Resultados**

Hay una potenciación significativa en la mayoría de las combinaciones ensayadas. La potenciación es la más pronunciada usando relaciones 4: 1 y 9:1 de espinosad: ivermectina.

**Ejemplo comparativo****5 Ensayo de contacto de papel con respecto a los piojos****Materiales y procedimientos**

Se expusieron grupos de  $4 \times 10^{-13}$  piojos a una serie de concentraciones de espinosad o ivermectina en cuadrados de algodón en cajas de petri. Se valoró la mortalidad después de 28 horas y se determinaron valores de LC90 por análisis probit. Se expusieron los piojos a la concentración de LC90 de espinosad o ivermectina y 1/2, 1/4 y 1/8 del LC90. Además se expusieron los piojos a combinaciones de 1: 1, 1:4, 4:1, 9:1 y 1:9 de cada producto químico siendo cada concentración de producto químico una fracción del LC90.

**Resultados**

Todas las estimaciones de la eficacia para las combinaciones en grupos son menores que las previstas bajo acción independiente, es decir, no hay pruebas de sinergismo.

**15 Discusión**

El resultado negativo en el ensayo de contacto con papel comparado con el ensayo de ingestión soporta la hipótesis de que los dos productos químicos deben estar presentes sistémicamente en la plaga para que tenga lugar la potenciación.

**Ejemplo 2****20 Ensayos in Vitro para investigar el sinergismo entre espinosad e ivermectina en pulgas****I) SISTEMA DE MEMBRANA ARTIFICIAL PARA PULGAS ADULTAS.****Materiales y procedimientos**

El sistema de membrana artificial (o perro artificial) ideado por Wade and Georgi (J. Med. Entomol., 1.988; 25: 186-190) permite alimentar pulgas adultas con sangre y es adecuado para detectar el efecto de insecticidas sistémicos. Se deja alimentar grupos de 25 pulgas en sangre citrada que contiene una serie de concentraciones de espinosad o ivermectina durante 24 horas. Se evalúa la mortalidad después de 24 horas y se determinan valores de LC90 por análisis probit. Se exponen las pulgas a la concentración de LC90 de espinosad o ivermectina y 1/2, 1/4 y 1/8 del LC90. Además se exponen las pulgas a combinaciones 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 y 1:9 de cada producto químico siendo cada concentración de producto químico una fracción del LC90.

**30 Resultados**

Hay una potenciación significativa en la mayoría de las combinaciones ensayadas. La potenciación es la más pronunciada usando relaciones 4: 1 y 9:1 de espinosad: ivermectina.

**II) ESTUDIO DE ALIMENTACIÓN A LARVAS DE PULGA****Materiales y Procedimientos**

Se usan los procedimientos de E1-Gazzar et al (J. Med. Entomol., 1.986; 23: 651-654). Se permite alimentar grupos de 50 larvas de pulga en medio de cría de larvas que contiene un intervalo de concentraciones de espinosad o ivermectina durante 4 semanas. Después de 4 semanas se contó el número de adultos emergidos vivos, capullos y crisálidas muertas. Se evaluó la mortalidad de las larvas y se determinaron valor de LC90 por análisis probit. Se expusieron las larvas a la concentración de LC90 de espinosad o ivermectina y 1/2, 1/4 y 1/8 del LC90. Además se expusieron las larvas a combinaciones de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 y 1:9 de cada producto químico siendo cada concentración de producto químico una fracción del LC90.

**Resultados**

Hay una potenciación significativa en la mayoría de las combinaciones ensayadas.

**Ejemplo 3****Ensayos in Vitro para investigar el sinergismo entre espinosad e ivermectina en garrapatas de ganado****I) ESTUDIOS DE INMERSIÓN DE LARVAS.**Materiales y procedimientos

5 Se usa el ensayo de inmersión de larvas descrito por Sabatini, Kemp y otros (Vet. Parasitol., 2.001; 95: 53-62) excepto que las larvas se desecaron durante 12 horas primero para inducir las a ingerir el líquido de inmersión cuando se sumergieron. Se sumergieron grupos de 500 larvas en líquidos que contenían una serie de concentraciones de espinosad e ivermectina durante 20 minutos, después se transfirieron a paquetes de papel. Se evalúa la mortalidad después de 24 horas y se determinan valores de LC90 por análisis probit. Se expusieron larvas de garrapata a la concentración de LC90 de espinosad e ivermectina y 1/2, 1/4 y 1/8 del LC90. Además se expusieron las larvas a combinaciones de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 y 1:9 de cada producto químico siendo cada concentración de producto químico una fracción del LC90.

Resultados

Hay una potenciación significativa en la mayoría de las combinaciones ensayadas. La potenciación es la más pronunciada usando relaciones de 4:1 y 9:1 de espinosad:ivermectina.

**15 II) ESTUDIO DE INYECCIÓN DE ADULTOS.**Materiales y procedimientos

20 Se les inyectaron a garrapatas repletas de sangre adultas 2 microlitros de una serie de concentraciones de espinosad o ivermectina. Se recogieron datos de puesta de huevos e incubación de larvas según procedimientos clásicos - por ejemplo Sabatini and Kemp (Vet. Parasitol., 2.001; 95: 53-62) y se usaron para calcular valores de LC90. Se les inyectó a adultos la concentración de LC90 de espinosad o ivermectina y 1/2, 1/4 y 1/8 del LC90. Además se les inyectaron a adultos las combinaciones 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 y 1:9 de cada producto químico siendo cada concentración de producto químico una fracción del LC90.

Resultados

25 Hay una potenciación significativa en la mayoría de las combinaciones ensayadas, especialmente las relaciones 4:1 y 9:1 de espinosad:ivermectina.

**Ejemplo comparativo****Inmersión de larvas de pulga sin ingestión de fluido de inmersión**

30 Se usó el ensayo de inmersión de larvas descrito por Sabatini, Kemp y col. (Vet. Parasitol., 2.001; 95: 53-62). Se sumergieron grupos de 500 larvas en líquidos que contenían una serie de concentraciones de espinosad o ivermectina durante 20 minutos, después se transfirieron a paquetes de papel. Se evaluó la mortalidad después de inmersión después de 24 horas y se determinaron valores de LC90 por análisis probit. Se expusieron larvas de garrapata a la concentración de LC90 de espinosad o ivermectina y 1/2, 1/4 y 1/8 del LC90. Además se expusieron larvas a las combinaciones 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 y 1:9 de cada producto químico, siendo cada concentración de producto químico una fracción del LC90.

**35 Resultados**

Se observó una relación dosis-respuesta para ambos compuestos. **Las previsiones de eficacia para las combinaciones son menores que las previstas bajo acción independiente, es decir, no hay pruebas de potenciación.**

Discusión

40 Los resultados negativos para la potenciación en el ensayo en el caso de que no tenga lugar ingestión del medio de ensayo comparados con la prueba positiva de potenciación en el caso de que las larvas ingieran medio de ensayo soporta la hipótesis de que ambos productos químicos deben estar presentes sistémicamente para las garrapatas para que tenga lugar la potenciación.

**Ejemplos de formulaciones sinérgicas de espinosad : ivermectina para controlar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina.**

**Ejemplo 4**

Formulación "de vertido"

<b>Ingredientes</b>	<b>g/l</b>
Espinosad	20
Ivermectina	5
Antioxidante tal como BHT	0,5
Crodamol IPM	15
Crodamol OSU	15
Crodamol OP	a 100%

- 5 Se aplica la formulación en la línea media dorsal de animales del estudio hasta la base de la cola usando un aplicador, normalmente una pistola dosificadora de autocarga con una boquilla para dispensar una banda estrecha o ancha o líneas de formulación a lo largo del dorso. La formulación se aplica a 0,2 ml por kilogramo de peso corporal. Alternativamente se aplica un volumen en serie para cada clase de peso corporal – por ejemplo ovejas 10 ml para los animales menores de 30 kg, 15 para animales de 31-50 kg y 20 ml para animales de 51+ kg. Las ovejas y otros animales productores de fibra se deberían tratar a las 24 horas del esquilado o recolección de la fibra.

**Ejemplo 5**

- 10 Concentrado de suspensión, 20 g/l de espinosad, 5 g/l de ivermectina. Se muelen los productos químicos activos en partículas finas usando un molino de bolas.

	<b>%p/p</b>
Espinosad	2
Ivermectina	0,5
Propilenglicol	10
Tensioactivo por ej Pluronic P 123	2
Espesante mineral por ej Veegum	2
Goma xantana por ej Rhodopol 23	0,2
Antimicrobiano por ej Agente Dovicil 75	0,2
Agente Antiespumante por ej Antiespumante C	0,1
Agua Desionizada	a 100%

- 15 El concentrado de suspensión (CS) se diluye 1:1.000 en agua y se usó para llenar una bañera o baño desinfectante. Se aplicó el producto químico a animales sumergiéndolos. Alternativamente se puede usar una balneación por aspersión o corriente de agua a chorros para humedecer la piel de los animales. Se pueden tratar las ovejas usando una manguera de chorro de agua manual para bombear los productos químicos diluidos en la lana. Para apósitos de heridas se pueden verter los productos químicos diluidos en una herida. Se puede tratar una serie de especies animales mediante pulverización con producto diluido para controlar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos con plagas.



**Ejemplo 6**

Concentrado emulsionable 20 g/l espinosad, 5 g/l ivermectina

Los productos químicos activos se muelen en partículas finas usando un molino de bolas.

	%p/p
Espinosad	2
Ivermectina	0,5
Antioxidante por ej BHT	0,5
10% de una mezcla de tensioactivos iónicos y no iónicos	2
Por ejemplo Toximul 3453F	6,8
Toximul 3454FA	3,2
Disolvente hidrocarbonado aromático	
Por ejemplo Solvesso 150 para dar	100%

5 El concentrado emulsionable (CE) se diluye 1:1.000 en agua y se usa para llenar una bañera o baño desinfectante. Se aplicó el producto químico a animales sumergiéndolos. Alternativamente se puede usar una balneación por aspersión o corriente de agua a chorros para humedecer la piel de los animales. Se pueden tratar las ovejas usando una manguera de chorro de agua manual para bombear los productos químicos diluidos en la lana. Para apósitos de heridas se pueden verter los productos químicos diluidos en una herida. Se puede tratar una serie de especies animales mediante pulverización con producto diluido para controlar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos con plagas.

**Ejemplo 7**

**Formulación de comprimido oral para perros para un perro de 20 kg, comprimido de 500 mg.**

Ingredientes	g/kg
<u>Comprimido de núcleo</u>	
Espinosad	400
Ivermectina	40
Agente aglutinante por ej Povidona	24
Aglutinante/agente disgregante, por ej Almidón de maíz glicolato	20
Lubricante por ej Estearato de magnesio 7	7
<u>Recubrimiento</u>	
Agente formador de película Hidroxipropilmetilcelulosa	25
Plastificante por ej glicerina	4
Agente de color	20

**Ejemplo 8**

**Formulación para inyección**

Ingredientes	g/l
Espinosad	100
Ivermectina	20
Disolvente por ej propilenglicol	350
Disolvente por ej glicerol-formol	500
Conservante	0,1
Antioxidante	0,1

**Ejemplo 9**

**5 Formulación de cebo**

Ingredientes	g/kg
Espinosad	0,1

(continúa)

Ingredientes	g/kg
Ivermectina	0,05
Sangre bovina seca molida	100
Alimento para perros seco molido	400
Levadura	Espinosad
Ivermectina	1
Conservante	0,01
Vermiculita	500

## REIVINDICACIONES

1. Una composición sistémicamente activa para controlar o erradicar plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, que comprende una combinación sinérgica de espinosad o sal del mismo, y una lactona macrocíclica seleccionada de: ivermectina, abamectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina y milbemicina.
- 5 2. La composición sistémicamente activa según la reivindicación 1, en la que la lactona macrocíclica se selecciona de: ivermectina, abamectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina, milbemicina-oxima y Milbemicina D.
3. La composición sistémicamente activa según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dichas plagas están presentes en animales domésticos.
- 10 4. Una formulación para controlar o erradicar las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos, incluyendo dicha formulación una cantidad eficaz de una composición sistémicamente activa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable para animales domésticos.
5. La formulación según la reivindicación 4, en la que la composición sistémicamente activa está presente en la formulación en una concentración de 0,1-40% peso/volumen.
- 15 6. La formulación según la reivindicación 4, en la que la formulación es para administración oral a un animal doméstico.
7. La formulación según la reivindicación 6, en la que la formulación es en la forma de un comprimido, cápsula, bolo, disolución, suspensión u otro elixir.
- 20 8. La formulación según la reivindicación 4, en la que la formulación es para administración parenteral a un animal doméstico.
9. La formulación según la reivindicación 4, en la que dicha formulación es para aplicación externa a un animal doméstico.
- 25 10. La formulación según la reivindicación 4, en la que dicha formulación es una formulación tópica para aplicar a animales domésticos, seleccionándose dicha formulación tópica de formulaciones "puntuales", formulaciones "de vertido", pulverizaciones, inmersiones, polvos, lociones, geles, pomadas, bálsamos, apósitos, toallas, cremas, varillas, jabones, champús, collares, medallones, etiquetas de oreja, formulaciones para inmersión, formulaciones de fluido para chorros, formulaciones para corrientes de chorro/pulverización y bandas para la cola.
11. La formulación según la reivindicación 4, en la que dicha formulación es una formulación "de vertido" aplicada a un área localizada de la superficie externa de un animal doméstico.
- 30 12. La formulación según la reivindicación 4, en la que 0,1-2.000 mg de agente activo/kg de peso corporal animal es eficaz para aplicación tópica a animales domésticos.
13. La formulación según la reivindicación 6, 8 u 10, en la que la formulación es para controlar pulgas en perros y gatos.
- 35 14. Una formulación de cebo para controlar o erradicar las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina, incluyendo dicha formulación una cantidad eficaz de una composición sistémicamente activa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador, diluyente o excipiente aceptable.
15. Una composición sistémicamente activa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en controlar o prevenir las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos.
- 40 16. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13 para uso en controlar o prevenir las plagas de Phthiraptera, Siphonaptera y Acarina en animales domésticos.