(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 436 040**

(51) Int. CI.:

A61K 31/17 (2006.01)
A01N 47/34 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.1999 E 03075182 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1306084**

(54) Título: **Composición para el control de infestaciones parasitarias en peces**

(30) Prioridad:

09.06.1998 NO 982650

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2013

(73) Titular/es:

PHARMAQ AS (100.0%)
Skogmo Industriområde
7863 Overhalla, NO

(72) Inventor/es:

ALEXANDER, SVEIN;
EVENSEN, OYSTEIN;
SYVERTSEN, CHRISTIAN y
MARTINSEN, BERNT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Composición para el control de infestaciones parasitarias en peces

Campo de la invención

La presente invención se refiere en su aspecto más amplio al campo del control de las enfermedades en peces y en particular se proporcionan medios para controlar infestaciones parasitarias en peces como los peces cultivados, y más específicamente se proporcionan nuevas composiciones para tratar y prevenir la infestación con piojos de mar y otros crustáceos parásitos de peces que incluyen composiciones inyectables para dicho tratamiento y/o dicha prevención.

Antecedentes técnicos y estado anterior de la técnica

Las infestaciones parasitarias constituyen problemas importantes en la industria de la piscicultura así como en los peces silvestres. Esto se aplica especialmente a los peces cultivados en agua dulce y agua de mar. Los daños debidos a las infestaciones parasitarias ocasionan pérdidas considerables e implican mayores cargas de trabajo para los piscicultores. La infestación con piojos de mar (*Lepeophtheirus salmonis* y *Caligus elongatus*) es considerada uno de los problemas más importantes relacionados con enfermedades en el cultivo de salmónidos, especialmente en el salmón del Atlántico (*Salmo salar*) y la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*). Además de los costos asociados al tratamiento, los bajos puntajes de calificación de los peces sacrificados y el menor índice de crecimiento debido a la reducción en la ingesta de alimento contribuyen a las pérdidas económicas del piscicultor.

Además de los daños causados a los peces cultivados, investigaciones recientes han demostrado que los piojos de mar podrían ser la causa individual más importante del debilitamiento de varias poblaciones de salmones silvestres. La emigración del murgón desde sistemas fluviales es a menudo coincidente con el aumento de las temperaturas del agua de mar en el fiordo y las zonas costeras, que favorece un ataque masivo de copepoditos (larvas de piojos de mar) en el murgón. Un ataque de 40 o más piojos de mar en el murgón es fatal para el pez que pesa menos de 25 gramos, y en varias regiones de Noruega se ha observado el retorno prematuro de la trucha de mar post murgón. La disminución de las existencias de salmónidos que ha sido documentada en varios ríos de salmones noruegos en los últimos años, podría estar relacionada con el hecho de que ha aumentado la cantidad de piojos de mar en relación con el cultivo de peces.

Hasta ahora, el tratamiento más común para los parásitos de peces consiste en bañar o sumergir al pez en una solución de tratamiento que contenga un principio activo antiparasitario. Esto incluye parásitos tanto de piel como de branquias. El baño en formalina es un tratamiento generalizado contra muchos parásitos, especialmente de agua dulce, mientras que el baño en organofosforados (metrifonato, diclorvos, azametifos), piretroides (pelitre, cipermetrina, deltametrina) o peróxido de hidrógeno es el tratamiento de baño más común por ejemplo contra el piojo de mar (*Lepeophtheirus salmonis, Caligus elongatus*). Estas sustancias actúan directamente sobre los parásitos a través del agua, y una posible absorción del principio activo por los propios peces no es importante para el efecto de los principios activos sobre el parásito.

También se probaron en peces sustancias para administración oral que son eficaces contra infestaciones parasitarias. Sustancias como los inhibidores de la síntesis de quitina, diflubenzurón y teflubenzurón, e ivermectina son ejemplos de sustancias que, si se administran por vía oral, pueden ser eficaces contra enfermedades parasitarias en los peces. Además de las sustancias mencionadas antes, se ha utilizado mucho el durdo o maragota (*Labridae*) para mantener las infestaciones con piojos de mar bajo control.

Las sustancias para el tratamiento de baño de peces infestados con parásitos, como las infestaciones con piojos de mar, se deben mezclar en el agua donde los peces nadan normalmente. Algunas de las sustancias que se utilizan son solubles en agua (azametifos), mientras que otras no lo son (cipermetrina, deltametrina) y por lo tanto, el último grupo de sustancias permanece como una suspensión o emulsión en agua. Para los peces que se mantienen en tanques, el tratamiento de baño se puede realizar agregando las formulaciones de la sustancia directamente en el tanque donde se mantienen los peces. Para el tratamiento de peces que se mantienen en jaulas marinas, la parte inferior de la jaula se levanta manualmente para reducir el volumen de tratamiento. Se coloca una lona alrededor de la jaula para que los peces queden totalmente encerrados, luego de lo cual se agrega la sustancia de tratamiento a la jaula. Los peces nadan en la solución durante 20 a 60 minutos, dependiendo de la sustancia de tratamiento. Se debe suministrar oxígeno a la jaula en la que son tratados los peces. El tratamiento con una lona sin fondo, denominado tratamiento con falda, también es muy utilizado. Dado que el volumen de tratamiento en estos casos no puede ser definido exactamente, deberá utilizarse una mayor cantidad de principio activo por esta vía de administración que en el caso en que se utiliza una lona cerrada. También se está volviendo más común llevar a cabo tratamientos de baño en botes perforados.

Los organofosforados y el peróxido de hidrógeno son eficaces solamente contra las etapas pre adulta y adulta de los piojos de mar (las últimas 3 etapas del total de 8 etapas que existen en la piel de los salmónidos), mientras que los piretroides y la ivermectina también tienen un efecto más o menos bien definido contra las otras 5 etapas. Ninguna de estas sustancias protege contra nuevas infestaciones después de finalizado el tratamiento.

El peróxido de hidrógeno es corrosivo y por lo tanto se debe manipular con mucho cuidado. El transporte de peróxido de hidrógeno requiere ciertas medidas de precaución porque en grandes cantidades está definido como mercancía peligrosa. Los organofosforados son tóxicos para los seres humanos y por lo tanto deben ser tratados con precaución. Los organofosforados podrían ser absorbidos a través de la piel y causar envenenamiento. El margen terapéutico de los organofosforados y el peróxido de hidrógeno es pequeño. Se ha informado de mortalidad de peces en varias ocasiones, debido a una sobredosis de dichos fármacos.

Los piretroides tienen, además del efecto contra los piojos pre adultos y adultos, un efecto contra las etapas anextas. No son extremadamente tóxicos para el usuario, pero es un grupo de fármacos que es tóxico para los peces, especialmente los peces pequeños. Por lo tanto es posible que se produzca sobredosificación y aumento de la mortalidad.

Todos los grupos de fármacos mencionados se administran mediante tratamientos de baño. Esto implica un alto coeficiente de mano de obra y también puede ser un factor de estrés para los peces.

Además de los tratamientos de baño, se han desarrollado tratamientos orales para el control de los parásitos en los peces. Se han documentado dos inhibidores de la síntesis de quitina, diflubenzurón y teflubenzurón, para usar contra el piojo de mar en el salmón. También se está utilizando la lactona macrocíclica, ivermectina, contra los parásitos de los salmónidos en Chile, Irlanda y Escocia.

Diflubenzurón y teflubenzurón, que pertenecen al mismo grupo de sustancias como hexaflumurón, actúan inhibiendo la producción de quitina que es una parte importante de la cutícula de los insectos y crustáceos. En cada muda o ecdisis, es necesaria una nueva síntesis de quitina para el desarrollo. Si se inhibe esta síntesis, el desarrollo del insecto o crustáceo se detendrá, y el animal en desarrollo morirá. En principio, los inhibidores de la síntesis de quitina serán eficaces contra todos los organismos que contienen quitina. Los peces y mamíferos no contienen quitina y por lo tanto, no serán afectados por las sustancias de este grupo de fármacos. Esto se refleja en muy baja toxicidad para los peces y mamíferos, inclusive los humanos. Diflubenzurón y teflubenzurón se administran a los peces a través de la alimentación, se absorben y distribuyen en la piel y el mucus, donde la concentración será lo suficientemente alta como para inhibir el desarrollo del parásito. La desventaja de diflubenzurón y teflubenzurón es que estas sustancias no tienen ningún efecto contra la etapa adulta de parásitos que no sintetiza activamente quitina. Tampoco tienen ningún efecto más allá del período de tratamiento y el ataque por nuevos parásitos puede ocurrir a los pocos días de finalizado el tratamiento. Esto se debe al hecho de que las sustancias se eliminan relativamente rápido para que la concentración de la sustancia termine por debajo del nivel terapéutico en la piel y las mucosas. Por consiguiente, el tratamiento se debe repetir si existe un riesgo continuo de infección por parásitos de los alrededores lo cual, bajo circunstancias normales, es a menudo el caso.

La ivermectina daña la transferencia de los impulsos nerviosos en los insectos y crustáceos. Esto produce parálisis y muerte. Los mamíferos y peces también son afectados por la ivermectina. Sin embargo, los mismos mecanismos de transferencia que son afectados en los insectos, sólo se encuentran en el cerebro de peces y mamíferos. Los mamíferos tienen una barrera hematoencefálica avanzada que evita el efecto tóxico de concentraciones más bajas. La barrera hematoencefálica de los peces es menos desarrollada y esto causa una transición importante de ivermectina al cerebro de los peces tratados y se encuentran síntomas tóxicos a concentraciones relativamente bajas. No obstante, la ivermectina es eficaz para el tratamiento de parásitos en los peces siempre que se tomen precauciones con la dosificación. La mortalidad y los efectos tóxicos pueden aumentar si los peces reciben una sobredosis. La ivermectina se suele administrar 1 o 2 veces por semana para controlar la infestación con piojos de mar en salmónidos. Esto significa que se debe agregar la sustancia en forma continua para mantener el efecto terapéutico y mantener a los peces razonablemente exentos de piojos. La ivermectina se elimina lentamente lo que significa que el efecto del tratamiento se mantiene durante 2 a 3 semanas después de finalizado el tratamiento. Sin embargo, esto también significa que el tratamiento implica un período de retiro del fármaco prolongado antes de que los peces se puedan sacrificar y consumir. La ivermectina no ha sido documentada ni aprobada para su uso en peces en ningún país. Por lo tanto, no se dispone de documentación suficiente sobre períodos de retiro ni toxicidad para los peces y el medio marino.

Como se desprende del resumen previo del estado anterior de la técnica, existe la necesidad industrial de mejores medios de control de las infestaciones parasitarias en los peces, que sean antiparasitariamente eficaces y no tóxicos para los peces y que se puedan administrar de manera conveniente para la industria y protejan a los peces por un período de tiempo prolongado después de la administración. Dichas mejoras que son proporcionadas por la invención consisten en el tratamiento de los peces para curar o prevenir infestaciones parasitarias mediante la administración de hexaflumurón y la administración de principios activos antiparasitarios por inyección. Dicha vía de

administración no ha sido usada previamente, porque hasta ahora se consideró que demandaba mucha mano de obra y que era estresante para los peces, y por lo tanto, inadecuada.

WO 97/40826 y WO 99/44425 ambas dan a conocer composiciones que contienen lufenurón en forma inyectable.

FR2720898 A1 describe el uso de lufenurón en el manejo de plagas, en particular Thripidae y Aculus. Se proporcionan varias formulaciones de lufenurón, pero en la práctica el efecto del lufenurón es investigado sólo en plantas de pimentón infestadas por *Franklinella occidentalisi*. Todas las realizaciones específicas se refieren al manejo de infestaciones por insectos en el cultivo de plantas. También se sugiere que lufenurón se puede utilizar en la protección de los animales domésticos contra las plagas mencionadas antes, es decir, especies de Thripidae y Aculus.

WO 96/41536 da a conocer teflubenzurón para el tratamiento de infestaciones parasitarias en peces. Se da a conocer la administración por inyección.

WO 97/45017 confirma que lufenurón y teflubenzurón pertenecen a la misma clase de benzoilureas sustituidas y que son inhibidores de la síntesis de quitina.

WO 97/46204 proporciona composiciones del macrólido avermectina y los endectocidas de milbemicina con un agente inmunizante y composiciones inyectables estables para usar en animales de sangre caliente.

Finalmente, WO 96/11707 proporciona el uso de antígenos para el tratamiento de infestaciones parasitarias en peces.

Resumen de la invención

En consecuencia, la invención se refiere en un primer aspecto al uso de lufenurón en el control de infestaciones parasitarias en peces, donde dicho lufenurón se administra por inyección.

En otro aspecto la invención se refiere al uso de lufenurón en la fabricación de una composición para controlar infestaciones parasitarias en peces, donde dicha composición se administra por inyección.

En una realización útil, la composición inyectable contiene, como otro principio activo, un antígeno que luego de su administración al pez, le confiere protección inmunológica activa contra infecciones virales o bacterianas.

En el contexto de la invención, los peces en los que se deben controlar las infestaciones parasitarias incluyen especies de salmónidos como el salmón del Atlántico (*Salmo salar*), la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), la trucha de mar (*Salmo trutta*) y la lubina (*Dicentrarchus labrax*).

Divulgación detallada de la invención

Un objetivo importante de la presente invención ha sido encontrar sustancias y composiciones para el tratamiento y/o la prevención de infestaciones de peces con parásitos, especialmente con el piojo de mar, que no tengan las desventajas de otras sustancias conocidas y que también protejan a los peces tratados contra las infecciones durante algún tiempo después de finalizado el tratamiento.

La invención también se refiere al uso de lufenurón en la fabricación de composiciones para inyectar a los peces que sean útiles para tratarlos y protegerlos contra los parásitos, especialmente el piojo de mar. Particularmente interesante es el uso de lufenurón en mezclas con componentes de vacuna, para la fabricación de una composición que confiera protección inmunológica activa contra enfermedades virales y bacterianas, así como protección profiláctica contra parásitos, especialmente el piojo de mar. La combinación de una vacuna y un tratamiento profiláctico en un producto, resulta en protección contra enfermedades bacterianas, virales y/o parasitarias. Un producto combinado como éste, tampoco causará estrés adicional a los peces ni aumentará la carga de trabajo para el piscicultor, dado que el uso de la vacunas inyectables contra enfermedades bacterianas y virales ya está bien establecido en la industria de la piscicultura.

Las composiciones inyectables según la invención se pueden formular como una solución, suspensión o emulsión de lufenurón, con o sin componentes de la vacuna.

El uso de composiciones inyectables para tratar y proteger a los peces contra infestaciones parasitarias, eliminará en gran medida los problemas ambientales actuales asociados al uso de sustancias químicas para controlar los problemas de parásitos en peces. El uso de composiciones inyectables puede causar derrames al medio ambiente en forma de secreciones del principio activo desde el pez inyectado. Sin embargo, este tipo de derrame es muy

limitado en comparación con los derrames provenientes de alimentos, heces, el tratamiento oral y los derrames directamente de las soluciones de baño después del tratamiento de baño.

Como se mencionó antes, es un objetivo importante de la invención proporcionar lufenurón para usar en el control de infestaciones parasitarias en peces y usar lufenurón en la fabricación de una composición para controlar infestaciones de peces con parásitos como especies parásitas de crustáceos, donde lufenurón se administra a los peces por inyección.

Esto es útil por ejemplo en el control de las infestaciones con especies de piojos de mar como *Lepeophtheirus salmonis* y *Caligus elongatus* y especies de isópodos como por ejemplo *Anilocra physodes*.

La invención se explicará ahora más detalladamente en los ejemplos siguientes que demuestran el efecto de distintas formulaciones inyectables con el fin de obtener protección profiláctica contra los parásitos en peces, y en la figura siguiente, donde:
La figura 1 resume el ensayo del ejemplo 1 en el cual se inyectaron a murgones 9 principio activos diferentes el 08.07.98. Se muestran los resultados solamente para moxidectina (Mox.), lufenurón (Luf.) y hexaflumurón en Apoject 1-Fural (Hex.Apo) y en aceite animal (Hex.oil)

Ejemplos

Ejemplo 1:

En este ensayos se probó el efecto protector contra el piojo de mar de 9 principios activos diferentes. Se vacunaron 1200 murgones, antes del comienzo del ensayo, con una vacuna comercial, ALPHA JECT 5100. Esta vacuna no contiene sustancias activas que confieran protección contra el piojo de mar.

Una semana después de la transferencia al agua de mar los salmones se dividieron en 12 grupos y se les inyectaron diferentes formulaciones de los 9 principios activos distintos. En paralelo con los 12 grupos, a un decimotercer grupo compuesto por 50 peces del mismo origen y tamaño, se le inyectó una solución salina (PBS) sin principio activo. Este grupo sirvió como grupo de control o referencia negativo con respecto a las infestaciones con piojos de mar. Los grupos se marcaron por corte de las aletas y se distribuyeron aleatoriamente en 3 jaulas.

Los principio activos que se utilizaron como inyección fueron hexaflumurón, buprofezin, diflubenzuron, fluazuron, lufenuron, ivermectina, doramectina, moxidectina y milbemicina oxima, respectivamente. A todos los peces se les inyectó 0.2 ml de las diversas formulaciones inyectables. Hexaflumurón, buprofezina, fluazurón, lufenurón y diflubenzurón se administraron a una dosis de 50 mg/kg mientras que ivermectina, doramectina y moxidectina se administraron a una dosis de 0.2 mg/kg (dosis recomendada para mamíferos). La milbemicina oxima se administró a una dosis de 0.5 mg/kg (dosis recomendada para mamíferos). Todas las sustancias se administraron como una formulación preparada en base a una vacuna contra la forunculosis (Apoject 1-Fural) que contiene *monicida* subsp. *salmonicida* inactivada. Además, hexaflumurón e ivermectina se administraron en una formulación preparada a base de un aceite animal (sin componente bacteriano) y después se administró hexaflumurón en una suspensión acuosa (PBS). En total, el ensayo incluyó 13 grupos diferentes que consistían en 1 grupo de control, 3 grupos con diferentes formulaciones inyectables de hexaflumurón (Apoject 1-Fural, aceite animal, PBS), 2 grupos con diferentes formulaciones inyectables de ivermectina (Apoject 1-Fural, aceite animal) y las restantes sustancias se administraron en una formulación a base de Apoject 1-Fural. No se observó ningún efecto adverso tóxico en ninguno de los grupos.

Se registró la presencia de piojos de mar en los peces cada tercera a cuarta semana. La figura 8 muestra el número promedio de piojos en algunos grupos a lo largo de todo el ensayo. En T2, es decir, 40 días después de la inyección, sólo los grupos que recibieron hexaflumurón, lufenurón o moxidectina mostraron protección contra el piojo de mar. En T3, es decir, 70 días después de la inyección, sólo los peces que recibieron hexaflumurón formulado en Apoject 1-Fural o aceite animal y los peces que recibieron lufenurón (Apoject 1-Fural) estuvieron protegidos contra el piojo de mar. En promedio, el grupo de control tuvo 5.6 piojos en T3, mientras que los grupos de hexaflumurón (Apoject), hexaflumurón (aceite animal) y lufenurón (Apoject) tuvieron 0, 0.8 y 0.6 piojos en promedio, respectivamente, en el mismo tiempo de muestreo.

Los peces que recibieron lufenurón mostraron buena protección contra los piojos hasta T5, es decir 128 días después de la inyección. Hexaflumurón formulado en Apoject 1-Fural o aceite animal confirió una protección significativa contra el piojo de mar hasta e inclusive T10, es decir, nueve meses después de la inyección.

En cada tiempo de muestreo durante todo el ensayo, se tomaron muestras de tejido (músculo, piel) para el análisis químico de cinco peces que recibieron inyecciones de las distintas formulaciones de hexaflumurón. Los peces que recibieron inyección de hexaflumurón en una suspensión acuosa (PBS) mostraron una disminución muy rápida del principio activo y en T3, las concentraciones de hexaflumurón estuvieron por debajo de 0.02 µg/g. Estas

concentraciones bajas se correlacionan bien con los registros paralelos de piojos de mar que mostraron que no había ninguna protección contra el piojo de mar en T3. En la transferencia al agua de mar, las concentraciones en piel y músculo en los otros dos grupos de hexaflumurón (Apoject 1-Fural, aceite animal) variaron entre 1 y 2.5 µg de hexaflumurón/g de tejido. Otros análisis demostraron un agotamiento lento de hexaflumurón, es decir, 0.26 y 0.27 µg/g de tejido, respectivamente en los dos grupos en T8 (218 días después de la inyección). En T8, el número de piojos de mar fue aun significativamente menor en los dos grupos que recibieron inyección de hexaflumurón (Apoject 1-Fural, aceite animal) en comparación con el grupo de control.

En este ensayo, se demostró un efecto profiláctico contra el piojo de mar de hasta 10 meses en dos grupos de peces que recibieron inyección de hexaflumurón. También se demostró que la inyección con otros principios activos es capaz de conferir buena protección durante un período prolongado de tiempo después de la inyección. En este ensayo esto se demostró para lufenurón y moxidectina.

REIVINDICACIONES

1. Lufenurón para usar en un método de control de infestaciones parasitarias en peces, donde dicho lufenurón se administra por inyección.

2. El uso de lufenurón en la fabricación de una composición para controlar infestaciones parasitarias en peces, donde dicha composición se administra por inyección.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde los peces a los que se administra la composición son peces cultivados.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el pez se elige del grupo integrado por especies de salmónidos que incluyen el salmón del Atlántico (*Salmo salar*), la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), la trucha de mar (*Salmo trutta*) y la lubina (*Dicentrarchus labrax*).

5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde la composición protege al pez contra la infestación con especies de crustáceos parásitos.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la especie de crustáceo pertenece a especies de piojos de mar como *Lepeophtheirus salmonis* y *Caligus elongatus*.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la especie de crustáceo es una especie de isópodo como *Anilocra physodes*.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde la composición protege contra la infestación parasitaria por un período de al menos 12 semanas después de la administración de la composición.

9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha composición es para el control simultáneo de infestaciones parasitarias y otras enfermedades infecciosas en los peces, y la composición contiene además un antígeno que confiere, luego de la administración a los peces, protección inmunológica contra al menos una especie viral o bacteriana.

10. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde dicha composición se formula como una solución, suspensión o emulsión de lufenurón.

11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, donde dicha composición se formula como una emulsión de lufenurón.

12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, donde dicha composición se formula como una emulsión de lufenurón con componentes de vacuna.

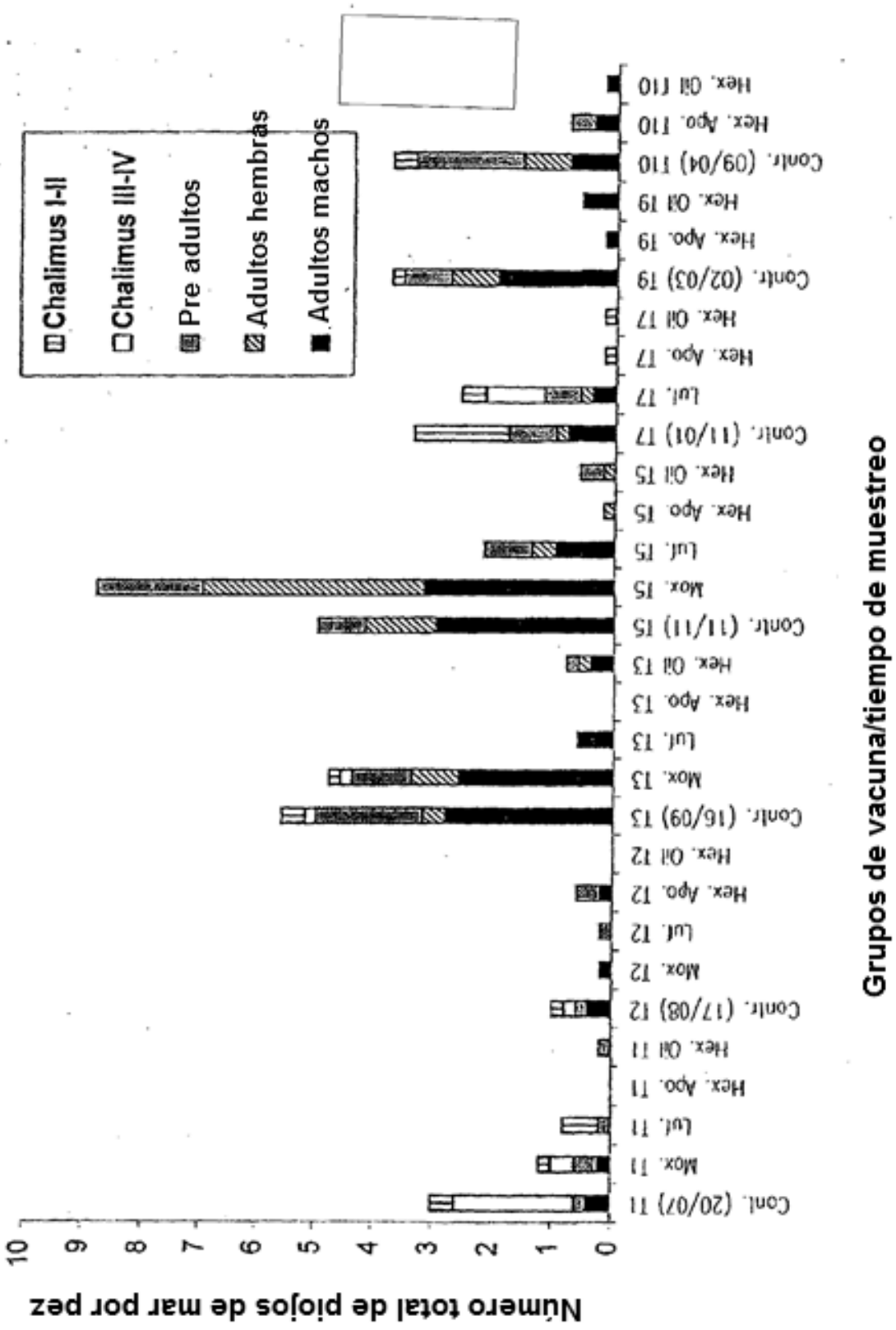
Chalimus I-II
Chalimus III-IV
Pre adultos
Adultos hembras
Adultos machos
Número total de piojos de mar por pez
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Grupos de vacuna/tiempo de muestreo
Hex. Oil T10
Hex. Apo. T10
Contr. (09/04) T10
Hex. Oil 19
Hex. Apo. 19
Contr. (02/03) 19
Hex. Oil 17
Hex. Apo. 17
Lul. 17
Contr. (11/01) 17
Hex. Oil 15
Hex. Apo. 15
Lul. 15
Mox. 15
Contr. (11/11) 15
Hex. Oil 13
Hex. Apo. 13
Lul. 13
Mox. 13
Contr. (16/09) 13
Hex. Oil 12
Hex. Apo. 12
Lul. 12
Mox. 12
Contr. (17/08) 12
Hex. Oil 11
Hex. Apo. 11
Lul. 11
Mox. 11
Contr. (20/07) 11

Figura 1