

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 339**

51 Int. Cl.:

A61P 33/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/63 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2008 E 18157575 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.10.2021 EP 3369427**

54 Título: **Composiciones antiparasitarias sinérgicas y procedimientos de selección**

30 Prioridad:

27.12.2007 US 17145 P
27.12.2007 US 17157 P
03.01.2008 US 18879 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2022

73 Titular/es:

TYRATECH, INC. (100.0%)
1901 South Harbor City Boulevard, Suite 400
Melbourne, FL 32901, US

72 Inventor/es:

ENAN, ESSAM

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 900 339 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

Composiciones antiparasitarias sinérgicas y procedimientos de selección

5 CAMPO DE LA INVENCÓN

La materia objeto de la presente descripción se refiere a composiciones antiparasitarias para su uso en el tratamiento de infecciones parasitarias específicas.

10 ANTECEDENTES

15 Las infecciones parasitarias de plantas, seres humanos y otros animales plantean un problema mundial. Por ejemplo, más de 650 millones de personas corren el riesgo de contraer una infección parasitaria gastrointestinal y unos 200 millones están de hecho infectados. Varias condiciones contribuyen al desarrollo y propagación de infecciones parasitarias, incluidas las malas condiciones sanitarias; baja resistencia del hospedador; expansión de la población; y control inadecuado de vectores y reservorios de infección.

20 Tales infecciones parasitarias presentan una gran cantidad de problemas médicos y sociales. Por ejemplo, la infección parasitaria puede socavar el desarrollo infantil, los logros educativos, la salud reproductiva y el desarrollo social y económico. De hecho, algunas infecciones parasitarias pueden causar morbilidad y mortalidad. A pesar del impacto serio que pueden tener las infecciones parasitarias, hay relativamente pocas opciones de tratamiento a disposición.

25 Los tratamientos disponibles son limitados y los tratamientos para algunas infecciones parasitarias son no existentes. En la década de 1960, se identificó la niclosamida (también conocida como Yomesan) para su uso en el tratamiento de ciertas infecciones parasitarias helmínticas; sin embargo, la niclosamida tiene ciertos inconvenientes. Por ejemplo, en muchos casos, una sola dosis de niclosamida no proporciona un efecto curativo, sino que se produce una recaída porque el compuesto tiene dificultad para acceder a los cisticercoides enterrados profundamente dentro de las vellosidades de la mucosa. Como tal, los resultados satisfactorios requieren un tratamiento prolongado con niclosamida durante aproximadamente 7 días. Véase Davis, Drug treatment of intestinal helminthiasis, Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, 1973.

35 Otro fármaco que se ha utilizado para tratar infecciones parasitarias helmínticas es Praziquantel (2-(ciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino(2,1-a)isoquinolin-4-ona; también conocido como Biltracide). Véase Pearson y Gurrant, Praziquantel: a major advance in athelminthic therapy. Annals of Internal Medicine, 99:195-198, 1983. El Praziquantel se puede administrar en una sola dosis; sin embargo, las estrategias de tratamiento que utilizan Praziquantel están en riesgo debido a la posibilidad de que se desarrolle resistencia al Praziquantel. Por consiguiente, persiste una necesidad en la técnica de composiciones no dañinas que sean eficaces para tratar infecciones parasitarias. El documento WO 2004/100971 describe composiciones que comprenden uno o más aceites vegetales esenciales y un agente de control de insectos para controlar insectos.

40 RESUMEN

45 La materia objeto de la presente descripción satisface algunas o todas las necesidades identificadas anteriormente, como resultará evidente para los expertos en la técnica después de un estudio de la información proporcionada en esta solicitud. Las referencias a los procedimientos de tratamiento en los siguientes párrafos de esta descripción deben interpretarse como referencias a composiciones antiparasitarias de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

50 Este resumen describe varias realizaciones de la materia objeto de la presente descripción, y en muchos casos enumera variaciones y permutaciones de estas realizaciones. Este resumen es simplemente un ejemplo de las numerosas y variadas realizaciones. La descripción de una o más características representativas de una realización dada es igualmente ejemplar. Una realización de este tipo puede existir típicamente con o sin la o las características mencionadas; asimismo, esas características se pueden aplicar a otras realizaciones de la materia objeto de la presente descripción, ya sea que se enumeren en este Resumen o no. Para evitar una repetición excesiva, este Resumen no enumera ni sugiere todas las combinaciones posibles de tales características.

La materia objeto de la presente descripción incluye composiciones y procedimientos para tratar infecciones parasitarias, y procedimientos de selección y selección de composiciones útiles para tratar una infección parasitaria.

60 En algunas realizaciones de la presente descripción, las infecciones parasitarias son causadas por parásitos clasificados como endoparásitos, ectoparásitos, parásitos humanos, parásitos animales o parásitos agrícolas.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición para tratar una infección parasitaria en un sujeto incluye dos o más compuestos seleccionados de: trans-anetol, para-cimeno, linalool, α -pineno y timol.

65 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye dos o más compuestos seleccionados de:

para-cimeno, linalool, α -pineno y timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye tres o más compuestos seleccionados de: para-cimeno, linalool, α -pineno y timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye para-cimeno, linalool, α -pineno y timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye además aceite de soja.

5

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 25-35 % en peso de para-cimeno, 1-10 % en peso de linalool, 1-10 % en peso de α -pineno, 35-45 % en peso de timol y 20 -30 % en peso de aceite de soja. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 28,39 % en peso de para-cimeno, 6,6 % en peso de linalool, 3,8 % en peso de α -pineno, 37,2 % en peso de timol y 24 % en peso de aceite de soja.

10

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 25-35 % en volumen de para-cimeno, 1-10 % en volumen de linalool, 1-10 % en volumen de α -pineno, 35-45 % en volumen de timol y 20 -30 % por volumen de aceite de soja. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 30 % en volumen de para-cimeno, 7 % en volumen de linalool, 4 % en volumen de α -pineno, 35 % en volumen de timol, y 24 % en volumen de aceite de soja.

15

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye tres o más compuestos seleccionados de: trans-anetol, para-cimeno, linalool, α -pineno y timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye cuatro o más compuestos seleccionados de: trans-anetol, para-cimeno, linalool, α -pineno y timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye trans-anetol, para-cimeno, linalool, α -pineno y timol.

20

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 15-25 % en peso de trans-anetol, 30-40 % en peso de para-cimeno, 1-10 % en peso de linalool, 1-10 % en peso de α -pineno, y 35-45 % en peso de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 18,2 % en peso de trans-anetol, 34,4 % en peso de para-cimeno, 4,7 % en peso de linalool, 1,9 % en peso de α -pineno y 40,8 % en peso de timol.

25

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 10-20 % en volumen de trans-anetol, 30-40 % en volumen de para-cimeno, 1-10 % en volumen de linalool, 1-10 % en volumen de α -pineno, y 35-45 % en volumen de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 17 % en volumen de trans-anetol, 37 % en volumen de para-cimeno, 5 % en volumen de linalool, 2 % en volumen de α -pineno, y 39 % en volumen de timol.

30

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 15-25 % en peso de trans-anetol, 1-10 % en peso de para-cimeno, 35-45 % en peso de linalool, 1-10 % en peso de α -pineno, y 30-40 % en peso de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 18,2 % en peso de trans-anetol, 1,9 % en peso de para-cimeno, 40,8 % en peso de linalool, 4,7 % en peso de α -pineno y 34,4 % en peso de timol.

35

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 15-25 % en volumen de trans-anetol, 1-10 % en volumen de para-cimeno, 35-45 % en volumen de linalool, 1-10 % en volumen de α -pineno, y 30-40 % en volumen de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 17 % en volumen de trans-anetol, 2 % en volumen de para-cimeno, 39 % en volumen de linalool, 5 % en volumen de α -pineno, y 37 % en volumen de timol.

40

En algunas realizaciones de la presente descripción, los compuestos de la composición juntos demuestran un efecto antiparasitario sinérgico. En algunas realizaciones de la presente descripción, el efecto porcentual real de la composición es mayor que el efecto porcentual esperado de la composición. En algunas realizaciones de la presente descripción, el coeficiente de sinergia con respecto a un componente de la composición es mayor que 5, 10, 25, 50, 75 o 100.

45

50

En algunas realizaciones de la presente descripción, la infección parasitaria es por un parásito protozoico. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de protozoos intestinales, protozoos tisulares y protozoos sanguíneos. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris*, *Cryptosporidium parvum*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosomatida cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Trichomonas vaginalis*, e *Histomonas meleagridis*.

55

En algunas realizaciones de la presente descripción, la infección parasitaria es mediante un parásito helmíntico. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de nematodos. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de *Adenophorea*. En otras realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de *Secementea*. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de: *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Wuchereria bancrofti*, *Dracunculus medinensis*. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de trematodos. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de: trematodos sanguíneos, trematodos hepáticos, trematodos intestinales y trematodos

60

65

pulmonares. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, *Heterophyes heterophyes*, *Paragonimus westermani* y *Opishorchis sinensis*.

5 En algunas realizaciones de la presente descripción, el compuesto se selecciona de cestodos. En algunas realizaciones de la presente descripción, el parásito se selecciona de *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana*, *Echinococcus granulosus* y *Diplyidium caninum*.

10 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición se proporciona en una formulación. La formulación puede incluir la composición y un vehículo, como un producto alimenticio. En algunas realizaciones de la presente descripción, la formulación incluye la composición encapsulada o microencapsulada con un material de cubierta exterior.

15 La materia descrita actualmente incluye un procedimiento para tratar una infección parasitaria en un sujeto. En algunas realizaciones de la presente descripción, el procedimiento incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición como se describe en esta solicitud.

20 La materia objeto de la presente descripción incluye un procedimiento para seleccionar una composición para su uso en el tratamiento de una infección parasitaria. En algunas realizaciones de la presente descripción, el procedimiento incluye: proporcionar una célula que expresa un receptor de tiramina; poner en contacto los compuestos de ensayo con la célula; medir la afinidad de unión al receptor de los compuestos; medir al menos un parámetro seleccionado de, (i) nivel de AMPc intracelular, y (ii) nivel de Ca²⁺ intracelular; identificar un primer compuesto para la composición que es capaz de alterar al menos uno de dichos parámetros, y que tiene una afinidad alta de unión al receptor para el receptor de tiramina; identificar un segundo compuesto para la composición que es capaz de alterar al menos uno de dichos parámetros, y que tiene una afinidad baja de unión al receptor para el receptor de tiramina; y seleccionar una composición que incluye el primer y el segundo compuestos. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición seleccionada demuestra un efecto antiparasitario que supera el efecto antiparasitario de cualquiera de los compuestos cuando se usa solo.

30 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, que comprende una combinación sinérgica de dos o más compuestos de una combinación enumerada en la Tabla E.

35 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, que comprende una combinación sinérgica de tres o más compuestos de una combinación enumerada en la Tabla E.

Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, que comprende una combinación sinérgica de cuatro o más compuestos de una combinación enumerada en la Tabla E.

40 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, que comprende una combinación sinérgica de todos los compuestos de una combinación enumerada en la Tabla E.

Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria donde la cantidad de cada compuesto está dentro de un intervalo obtenido multiplicando la cantidad en la Tabla E por el Factor 1.

45 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, donde la cantidad de cada compuesto está dentro de un intervalo obtenido multiplicando la cantidad en la Tabla E por el Factor 2.

Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, donde la cantidad de cada compuesto está dentro de un intervalo obtenido multiplicando la cantidad en la Tabla E por el Factor 3.

50 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, donde la cantidad de cada compuesto está dentro de un intervalo obtenido multiplicando la cantidad en la Tabla E por el Factor 4.

55 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, donde cada compuesto está presente en la cantidad indicada en la Tabla E.

Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, donde un coeficiente de sinergia con respecto a un componente de la composición es mayor que 5, 10, 25, 50, 75 o 100.

60 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, donde la composición exhibe efectos sinérgicos sobre un parásito seleccionado del grupo que consiste en: un parásito protozoico, un parásito helmíntico, una plaga de la subclase Acari, un piojo, una pulga o una mosca.

65 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, donde la composición exhibe efectos sinérgicos sobre un parásito que tiene un hospedador seleccionado del grupo que consiste en: canola, gato, perro, cabra, caballo, hombre, maíz, ratón, buey, cerdo, aves de corral, conejo, arroz, oveja, soja, tabaco y trigo.

Una realización de la presente descripción proporciona cualquiera de las composiciones antiparasitarias anteriores, que además comprenden un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo y un aceite fijo.

5 Una realización de la presente descripción proporciona una composición antiparasitaria, que comprende una combinación sinérgica de dos o más compuestos enumerados en cualquiera de las Tablas B, B1, C, D o E.

Una realización de la presente descripción proporciona una formulación que comprende la composición de cualquiera de las composiciones antiparasitarias anteriores y un vehículo.

10 Una realización de la presente descripción proporciona la formulación anterior, donde el vehículo es un producto alimenticio.

15 Una realización de la presente descripción proporciona cualquiera de las composiciones antiparasitarias anteriores como medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad parasitaria o infestación.

Una realización de la presente descripción se refiere a cualquiera de las composiciones antiparasitarias anteriores como un agente antiparasitario para el tratamiento o la prevención de una enfermedad parasitaria o infestación.

20 Una realización de la presente descripción se refiere a un procedimiento para tratar una infección parasitaria en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de cualquiera de las composiciones antiparasitarias anteriores al sujeto.

25 Una realización de la presente descripción se refiere al procedimiento anterior, donde la infección parasitaria es causada por un parásito en una clasificación seleccionada del grupo que consiste en endoparásitos, ectoparásitos, parásitos humanos, parásitos animales o parásitos agrícolas.

30 Una realización de la presente descripción se refiere a un procedimiento para seleccionar una composición para su uso en el tratamiento de una infección parasitaria, que comprende: proporcionar una célula que expresa un receptor seleccionado del grupo que consiste en un receptor de tiramina y un receptor de la cascada olfativa; poner en contacto los compuestos de ensayo con la célula; medir la afinidad de unión al receptor de los compuestos; medir al menos un parámetro seleccionado de (i) nivel de AMPc intracelular; y (ii) nivel de Ca^{2+} intracelular; identificar un primer compuesto para la composición que sea capaz de alterar al menos uno de dichos parámetros, y que tenga una alta afinidad de unión al receptor por el receptor; e identificar un segundo compuesto para la composición que sea capaz de alterar al menos uno de dichos parámetros, y que tenga una baja afinidad de unión al receptor por el receptor; y seleccionar una composición que incluya el primer y segundo compuestos.

40 Una realización de la presente descripción se refiere a un procedimiento de selección de una composición para su uso en el tratamiento de una infección parasitaria, que comprende: proporcionar una célula que expresa un receptor seleccionado del grupo que consiste en los receptores enumerados en la Tabla F; poner en contacto los compuestos de ensayo con la célula; medir la afinidad de unión al receptor de los compuestos; medir al menos un parámetro seleccionado de (i) nivel de AMPc intracelular, y (ii) nivel de Ca^{2+} intracelular; identificar un primer compuesto para la composición que es capaz de alterar al menos uno de dichos parámetros, y que tiene una afinidad alta de unión al receptor para el receptor; e identificar un segundo compuesto para la composición que es capaz de alterar al menos uno de dichos parámetros, y que tiene una afinidad baja de unión al receptor para el receptor; y seleccionar una composición que incluye el primer y el segundo compuestos.

50 Una realización de la presente descripción se refiere a un procedimiento de selección de una composición para su uso en el tratamiento de una infección parasitaria, que comprende: proporcionar una célula que comprende una diana molecular seleccionada del grupo que consiste en las dianas moleculares enumeradas en la Tabla G; poner en contacto los compuestos de ensayo con la célula; medir la afinidad de unión a los compuestos de la diana molecular; medir al menos un parámetro seleccionado de (i) nivel de AMPc intracelular, y (ii) nivel de Ca^{2+} intracelular; identificar un primer compuesto para la composición que es capaz de alterar al menos uno de dichos parámetros, y que tiene una afinidad alta de unión a la diana molecular; e identificar un segundo compuesto para la composición que es capaz de alterar al menos uno de dichos parámetros, y que tiene una afinidad baja de unión a la diana molecular; y seleccionar una composición que incluye el primer y el segundo compuestos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

60 La figura 1 es un gráfico de barras que demuestra las tasas de curación de animales infectados con *H. nana* y tratados con los compuestos descritos en esta solicitud.

La Figura 2 es una serie de gráficos de líneas que demuestran la eliminación efectiva de *S. mansoni in vitro* mediante diferentes concentraciones de los compuestos descritos en esta solicitud. LT100 = tiempo letal necesario para inducir el 100 % de mortalidad entre los gusanos tratados, ppm = mg (peso) en 1 L (volumen). Por ejemplo, 100 ppm equivalen a 100 mg (peso) en 1L (volumen) de solución salina.

65 La Figura 3 es un gráfico de barras que demuestra la eliminación efectiva de *S. mansoni in vitro* mediante una

concentración de 100 ppm de los compuestos descritos en esta solicitud, ya sea solos o en combinación entre sí. LT100 = tiempo letal necesario para inducir una mortalidad del 100 % entre los gusanos tratados.

La Figura 4 es una serie de gráficos de líneas que demuestran la eliminación efectiva de *H. meleagridis in vitro* mediante varias concentraciones de compuestos descritos en esta solicitud.

5 La Figura 5 es una serie de gráficos de líneas que demuestran la eliminación efectiva de *H. meleagridis in vitro* mediante varias concentraciones de compuestos descritos en esta solicitud.

Las figuras 6 a 14 muestran fotografías y gráficos que muestran ejemplos relacionados con las pruebas realizadas en *T. spiralis* y *A. lumbricoides*.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

15 La materia objeto de la presente descripción incluye composiciones y procedimientos para tratar infecciones parasitarias, y procedimientos de selección y selección de composiciones útiles para tratar una infección parasitaria.

20 Como se usa en esta solicitud, la expresión «infección parasitaria» se refiere a la infección de un hospedador vegetal o animal por un parásito, tal como una invasión exitosa de un hospedador por un endoparásito, que incluye, por ejemplo, un parásito protozoico o un parásito helmíntico.

25 Como se usa en esta solicitud, el término «parásito» incluye parásitos, tales como, pero sin limitación, protozoos, incluidos protozoos intestinales, protozoos tisulares y protozoos sanguíneos. Los ejemplos de protozoos intestinales incluyen, pero sin limitación: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris* y *Cryptosporidium parvum*. Los ejemplos de protozoos tisulares incluyen, pero sin limitación: *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosomatida cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* y *Trichomonas vaginalis*. Los ejemplos de protozoos sanguíneos incluyen, pero sin limitación *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium falciparum*. *Histomonas meleagridis* es otro ejemplo aún de parásito protozoico.

30 Como se usa en esta solicitud, el término «parásito» incluye además, pero no se limita a: helmintos o gusanos parásitos, incluidos nematodos (gusanos redondos) y platelmintos (gusanos planos). Los ejemplos de nematodos incluyen, pero no se limitan a: nematodos animales y vegetales de la clase adenophorea, tales como el nematodo intestinal *Trichuris trichiura* (tricocéfalo) y el nematodo vegetal *Trichodorus obtusus* (nematodo de raíz rechoncha); nematodos intestinales de la clase secementea, tales como *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (oxiuros), *Ancylostoma duodenale* (anquilostomas), *Necator americanus* (anquilostomas) y *Strongyloides stercoralis*; y nematodos tisulares de la clase secementea, como *Wuchereria bancrofti* (*Filaria bancrofti*) y *Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea). Los ejemplos de plathyemintines incluyen, sin limitación: trematodos (gusanos trematodo), incluidos trematodos sanguíneos, tales como *Schistosoma mansoni* (esquistosomiasis intestinal), *Schistosoma haematobium* y *Schistosoma japonicum*; trematodos hepáticos, como *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantica*; trematodos intestinales, tales como *Heterophyes heterophyes*; y trematodos pulmonares como *Paragonimus westermani*. Los ejemplos de plathemintines incluyen además, pero no se limitan a: cestodos (tenias), que incluyen *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana* y *Echinococcus granulosus*.

45 Además, el término «parásito» incluye, pero sin limitación, los organismos y clases de organismos enumerados en la siguiente tabla A:

Protozoos (subgrupos: rizopodos, flagelados, ciliados, esporozoos)

Parásito (género)	(Especie)	Contexto
<i>Entamoeba</i>	<i>coli</i> <i>dispar</i> <i>histolytica</i> <i>gingivalis</i>	Ejemplo de rizopodo intestinal que puede pasar de comensal a parásito según las circunstancias. Varias especies se encuentran en humanos. <i>E. histolytica</i> es el patógeno responsable de la amebiasis (que incluye la disentería amebiana y los abscesos hepáticos amebianos).
<i>Balantidium</i>	<i>coli</i>	Ejemplo de ciliados parasitarios y zoonosis
<i>Giardia</i>	<i>intestinalis</i> <i>lamblia</i>	Ejemplo de zoonosis y flagelados transmitidos por el agua
<i>Trichomonas</i>	<i>vaginalis</i>	Ejemplo de flagelado intestinal en aves. Flagelado de transmisión venérea que causa aborto y esterilidad
<i>Histomonas</i>	<i>meleagridis</i>	Ejemplo de un parásito transmitido por otro parásito - Heterakis
<i>Trypanosoma</i>	<i>avium brucei cruzi</i> <i>equiperdum evansi</i>	Ejemplo de un flagelado transmitido por vía venérea

ES 2 900 339 T3

Parásito (género)	(Especie)	Contexto
	<i>vivax</i>	
<i>Eimeria</i>	<i>acervulina</i> <i>brunetti</i> <i>jemezi</i> <i>maxima</i> <i>nextrix</i> <i>tenella</i> <i>stiedae</i> <i>meleagridis</i>	Parásito Apicomplexan responsable de la coccidiosis, enfermedad de las aves de corral. Se utiliza para ilustrar las características básicas del ciclo de vida directo de la coccidia. Coccidiosis de ovinos, bovinos y conejos mencionada pero no por especie.
<i>Isospora</i>	<i>belli</i> <i>felis</i> <i>canis</i>	Mencionado como el equivalente de perro/gato/cerdo de <i>Eimeria</i>
<i>Cyclospora</i>	<i>cayetanensis</i>	Diarrea del viajero.
<i>Cryptosporidium</i>	<i>parvum</i> <i>hominis</i>	Del Phylum Apicomplexa y causa una enfermedad diarreica llamada
	<i>canis</i> <i>felis</i> <i>hominis</i> <i>meleagridis</i> <i>muris</i>	criptosporidiosis. Ejemplo de una zoonosis importante transmitida por el agua.
<i>Sarcocystis</i>	<i>cruzi</i> <i>hominis</i> <i>muris</i>	Se utiliza para ilustrar las características básicas del ciclo de vida indirecto de la coccidia. Puede proliferar cuando se ingiere carne poco cocida. Los síntomas incluyen diarrea, que puede ser leve y transitoria o grave y potencialmente mortal.
<i>Toxoplasma</i>	<i>gondii</i>	El hospedador definitivo es el gato, pero el parásito puede ser portado por la gran mayoría de animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos. El agente causante de la toxoplasmosis.
<i>Neospora</i>	<i>caninum</i>	Patógeno importante en bovinos y perros. Altamente transmisible con algunos rebaños que tienen hasta un 90 % de prevalencia. Provoca abortos.
<i>Babesia</i>	<i>mayor</i> <i>microti</i> <i>divergens</i> <i>duncani</i> <i>gibsoni</i>	Ejemplo de protozoos transmitidos por garrapatas, responsables de causar la fiebre de Texas.
<i>Plasmodium</i>	<i>falci-parum</i> <i>vivax</i> <i>ovale</i> <i>malariae</i> <i>knowlesi</i> <i>gigliolii</i>	Ejemplo de un protozoo endémico transmitido por insectos. Agente causante de la malaria.
<i>Leishmania</i>	<i>aethiopica</i> <i>donovani</i> <i>major</i> <i>mexicana</i> <i>tropica</i> <i>braziliensis</i>	Ejemplo de protozoo transmitido por insectos que vive dentro de los macrófagos del hospedador

Trematodos

Parásito (género)	(Especie)	Contexto
<i>Fasciola</i>	<i>hepatica</i> <i>magna</i> <i>gigantica</i> <i>jacksoni</i>	También conocido como el trematodo común del hígado , es un platelminto parásito del phylum Platyhelminthes que infecta el hígado de varios mamíferos, incluido el hombre. La enfermedad causada por el trematodo se llama fascioliasis (también conocida como fasciolosis). <i>F. hepatica</i> tiene una distribución mundial y causa grandes pérdidas económicas en ovinos y bovinos.
<i>Dicrocoelium</i>	<i>dendriticum</i>	El parásito del hígado de Lancet es un parásito que tiende a vivir en el ganado u otros

Parásito (género)	(Especie)	Contexto
		mamíferos que pastan.
<i>Esquistosoma</i>	<i>mansoni</i> <i>japonicum</i> <i>mekongi</i> <i>intercalatum</i> <i>haematobium</i>	Comúnmente conocidos como trematodos sanguíneos y bilharzia , causan la infección más importante de los seres humanos por <u>platelmintos</u> . Considerado por la <u>Organización Mundial de la Salud</u> como el segundo en importancia solo después del <u>paludismo</u> .

Cestodos

Parásito (género)	(Especie)	Contexto
<i>Taenia</i>	<i>crassiceps</i> <i>pisiformis</i> <i>saginata</i> <i>solium</i>	Ejemplo de tenias con seres humanos como hospedadores naturales definidos pero con implicaciones para las zoonosis y la inspección de la carne
<i>Dipylidium</i>	<i>caninum</i>	También llamada la tenia del pepino o la tenia de dos poros , infecta organismos afectados por pulgas, incluidos cánidos, félicos y dueños de mascotas, especialmente niños.
<i>Echinococcus</i>	<i>granulosus</i> <i>multilocularis</i> <i>shiquicus</i>	Incluye seis especies de <u>tenias ciclofilidas</u> . La infección por <i>Echinococcus</i> produce <u>hidatidosis</u> , también conocida como <i>equinococosis</i> .

Nematodos

Parásito (género)	(Especie)	Contexto
<i>Aphelenchoides</i>	<i>fragariae</i> <i>ritzemabosi</i> <i>besseyi</i> .	Los nematodos foliares son nematodos parásitos de las plantas que constituyen un problema generalizado para las industrias ornamental y de viveros.
<i>Heterodera</i>		Nematodo del quiste de la soja.
<i>Globodera</i>	<i>solanacearum</i> <i>virginiae</i> <i>tabacum</i>	Nematodo del quiste de la patata.
<i>Nacobbus</i>	<i>dorsalis</i>	Falso nudo de raíz.
<i>Pratylenchus</i>	<i>brachurus</i> <i>penetrans</i>	Putrefacción de la raíz marrón.
<i>Ditylenchus</i>	<i>dipsaci</i>	Nematodo fitopatógeno que infecta la yema y el tallo.
<i>Xiphinema</i>	<i>americanum</i>	Nematodo de la daga americana; patógeno vegetal.
<i>Longidorus</i>	<i>svlphus</i>	Ataca la menta.
<i>Paratrichodorus</i>	<i>minor</i>	Nematodo de raíz rechoncha de Christie.
<i>Diectophyma</i>	<i>renale</i>	Gusano gigante de riñón; gusano parasitario común que se encuentra en animales carnívoros.
<i>Meloidogyne</i>	<i>hapla</i> <i>incognita</i> <i>javanica</i>	Los nematodos del nudo de la raíz infectan las raíces de las plantas y son uno de los tres géneros de nematodos más dañinos económicamente en los cultivos hortícolas y de campo.
<i>Trichostrongylus</i>	<i>tenius</i>	Utilizado como ciclo de vida básico de los nematodos
<i>Ostertagia</i> <i>Teladorsagia</i>	o	Destaca el impacto del desarrollo larvario en la pared del abomaso, diferencias entre el tipo I y II, ejemplo de hipobiosis inducida estacionalmente
<i>Nematodirus</i>		Ejemplo de nematodo que se desarrolla en la luz intestinal, ejemplo de nematodo con condiciones críticas de eclosión
<i>Haemonchus</i>		Ejemplo de nematodo que se alimenta de sangre
<i>Cooperia</i>		Nematodo espiral distintivo de rumiantes
<i>Trichuris</i>		Nematodo látigo distintivo de los rumiantes

ES 2 900 339 T3

Parásito (género)	(Especie)	Contexto
<i>Ascaris</i>		Ejemplo de nematodo migratorio hepato-traqueal
<i>Parascaris</i>		Nematodo equino importante
<i>Oxiuris</i>		Oxiuro distintivo de los equinos
<i>Toxascaris</i>		Ejemplo de ascáride no migratorio de perros y gatos remitidos a la especie <i>Toxocara migratoria</i> .
<i>Toxocara</i>		Ejemplo de nematodo migratorio complejo con estadios larvarios hipobióticos, interacciones bioquímicas complejas entre hospedadores y parásitos, infecciones congénitas, transmisión vertical, zoonosis, hipobiosis relacionada con la reproducción. Comparación con <i>T. catti</i> , referencias de <i>Toxascaris</i> no migratorias
<i>Trichinella</i>		Ejemplo de larvas hipobióticas, sin estadios externos, zoonosis
<i>Oesophagostomum</i>		Ejemplo de estromgilo de rumiantes con amplia ornamentación cuticular y formación de nódulos en la pared intestinal
<i>Chabertia</i>		Ejemplo de estromgilo de rumiantes con gran cápsula bucal como adaptación a la alimentación tisular
<i>Ciatostomas triconemas</i>		Cólico equino
<i>Strongylus</i>	<i>vulgaris</i>	Esquistosoma ; parásito común del caballo.
<i>Bunostomum</i>		Ejemplo de anquilostomas de rumiantes
<i>Uncinaria</i>		Ejemplo de anquilostoma «del norte» canino/felino
<i>Ancilostoma</i>		Ejemplo de anquilostoma emergente potencial relacionado con el cambio/comportamiento climático
<i>Dictyocaulus</i>		Ciclo de vida directo básico del estromgílido, vacunación con larvas irradiadas
<i>Metastrongylus</i>		Estromgílido con ciclo de vida indirecto, utilizado para reforzar conceptos de transporte, paraténico y anfitrión intermedio usando lombriz de tierra como ejemplo
<i>Parafilaria</i>		Ejemplo de lombriz filarial, ejemplo de parásito transmitido por insectos que no involucra un vector que se alimenta de sangre
<i>Dirofialria</i>		Ejemplo de lombriz filarial transmitida por un vector que se alimenta de sangre, distribución limitada por la del vector, posible impacto del cambio climático en la distribución

Hongos

Parásito (género)	(Especie)	Contexto
<i>Cercospora</i>	<i>zeae-maydis</i>	Agente etiológico de la mancha gris de la hoja en plantas de cereales.
<i>Ustilago</i>	<i>maydis</i>	Agente etiológico de la enfermedad del carbón de la espiga del maíz.
<i>Magnaporthe</i>	<i>grisea</i>	Enfermedad más importante que afecta el cultivo del arroz; añublo en arroz .
<i>Bipolaris</i>	<i>oryzae</i>	La mancha marrón puede infectar tanto las plántulas como las plantas maduras.

Acarina - ácaros y garrapatas

Parásito (género)	Contexto
Ácaros psorópticos - <i>Psoroptes ovis</i> , <i>Chorioptes</i>	Etiología y control de la roña del ovino. Topología de la infestación en relación con la histología cutánea.
Ácaros sarcópticos - <i>Sarcoptes</i> , <i>Knemidocoptes</i>	Causa de sarna, hipersensibilidad y prurito. Topología de la infestación en relación con la histología cutánea.
Ácaros demodécicos - <i>Demodex</i> , <i>Trombicula</i> , <i>Cheyletiella</i>	Causa de demodexosis. Topología de la infestación en relación con la histología cutánea. Problemas estéticos y zoonóticos con <i>Cheyletiella</i> .
Ácaros Dermanyssid - <i>Dermanyssus</i> , <i>Ornithonyssus</i>	- Naturaleza de la infestación como microdepredador. Importancia para la industria avícola. Control por higiene y pesticidas.
<i>Ixodes ricinus</i>	Vector de agentes de babesiosis, fiebre transmitida por garrapatas,

ES 2 900 339 T3

Parásito (género)	Contexto
	enfermedad de louping y enfermedad de Lyme.

Piojos y pulgas

Parásito (género)	Contexto
<i>Linognathus</i> y <i>Haematopinus sp.</i>	Ejemplo de ectoparásitos sésiles con metamorfosis incompleta que provocan estrés y daño en la piel. Ejemplo de piojos anoplurianos que se alimentan de sangre.
<i>Trichodectes</i> y <i>Felicola</i>	Problemas de piojos en pequeños animales de compañía causados por piojos masticadores. Papel como hospedador intermediario de la tenia <i>Dipylidium</i> .
<i>Lipeurus</i> , <i>Cuclotogaster</i> , <i>Menopon</i>	Dos familias de piojos masticadores de aves. Todos los piojos de las aves son piojos masticadores que causan irritación y pérdidas de producción.
<i>Ctenocephalides felis</i> y <i>C. canis</i>	Pulga de gato/perro; una de las pulgas más abundantes y extendidas del mundo.
<i>Ceratophyllus</i> y <i>Echidnophaga</i>	Parasita principalmente roedores y aves.

Moscas

Parásito (género)	Contexto
Moscas muscidas	Importancia de las moscas con piezas bucales esponjosas, una molestia que provoca pérdidas de producción en el ganado lechero y como vectores mecánicos de patógenos como la bacteria <i>Moraxella</i> .
<i>Hematobia</i> y <i>Stomoxys</i>	Mosca de los cuernos; <i>H. irritans</i> es una mosca chupasangre peligrosa para el ganado.
Moscas Tabanid	Ejemplos de estrés por mordedura causado por moscas con piezas bucales complejas de corte y esponjosas que se alimentan de sangre. Ejemplo de ciclo de vida de moscas con metamorfosis completa.
<i>Melophagus ovinus</i>	Moscas piojo o keds; parásito obligado de mamíferos y aves - puede servir como vector de paludismo.
Mosquitos culicoides	Ejemplo de cómo actúan las moscas como vectores.
Mosquitos	Vectores de patógenos virales, protozoicos y nematodos.
Moscas de arena <i>Phlebotomus</i>	Vector de protozoos de <i>Leishmania</i> .
Moscardón <i>lucilia cuprina</i>	Ejemplo de miasis facultativa: ataque de mosca azul.
<i>Hypoderma bovis</i>	Ejemplo de miasis obligada: mosca del gorjeo. Ejemplo de baja reproducción / sistema de alta supervivencia.
Bots <i>Gasterophilus</i> de y <i>Oestrus</i>	Ilustración de estas formas de miasis.

Lista de parásitos por hospedador

Canola	
(<i>Brassica rapa</i>)	
	Enfermedades fúngicas
Mancha negra de <i>Alternaria</i>	<i>Alternaria brassicae</i>
= Mancha oscura de la vaina (Reino Unido)	<i>Alternaria brassicicola</i>
	<i>Alternaria japonica</i>
	= <i>Alternaria raphani</i>
Antracnosis	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>
	<i>Glomerella cingulata</i> [teleomorph]

ES 2 900 339 T3

Canola	
	<i>Colletotrichum higginsianum</i>
Pierna negra = cancro del tallo (Unido)	<i>Leptosphaeria maculans</i>
	<i>Phoma lingam</i> [anamorph]
Putrefacción del moho negro	<i>Rhizopus stolonifer</i>
Raíz negra	<i>Aphanomyces raphani</i>
Putrefacción de las raíces anilladas marrones	<i>Rhizoctonia solani</i> <i>Thanatephorus cucumeris</i> [teleomorph]
Mancha foliar por Cercospora	<i>Cercospora brassicicola</i>
Hernia de la col	<i>Plasmodiophora brassicae</i>
Mildiú lanoso	<i>Peronospora parasitica</i>
Marchitez por Fusarium	<i>Fusarium oxysporum</i> f.sp. <i>conglutinans</i>
Moho gris	<i>Botrytis cinerea</i>
	<i>Botryotinia fuckeliana</i> [teleomorph]
Putrefacción de la cabeza	<i>Rhizoctonia solani</i>
	<i>Thanatephorus cucumeris</i> [teleomorph]
Mancha foliar	<i>Alternaria alternata</i>
	<i>Ascochyta</i> spp.
	<i>Pyrenopeziza brassicae</i>
Mancha foliar suave	<i>Cylindrosporium concentricum</i> [anamorph]
Podredumbre de la vaina	<i>Alternaria alternata</i>
	<i>Cladosporium</i> spp.
Tizón polvoriento	<i>Erysiphe polygoni</i>
	<i>Erysiphe cruciferarum</i>
	<i>Mycosphaerella brassicicola</i>
Mancha anular	<i>Asteromella brassicae</i> [anamorph]
	<i>Alternaria alternata</i>
Putrefacción de la raíz	<i>Fusarium</i> spp.
	<i>Macrophomina phaseolina</i>
	<i>Phymatotrichopsis omnivora</i>
	<i>Phytophthora megasperma</i>
	<i>Pythium debaryanum</i>
	<i>Pythium irregulare</i>
	<i>Rhizoctonia solani</i>
	<i>Thanatephorus cucumeris</i> [teleomorph]
	<i>Sclerotium rolfsii</i>
	<i>Athelia rolfsii</i> [teleomorph]
Putrefacción del tallo por esclerotinia	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>
Putrefacción de semillas, mal del semillero	<i>Alternaria</i> spp.
	<i>Fusarium</i> spp.
	<i>Gliocladium roseum</i>
	<i>Nectria ochroleuca</i> [teleomorph]
	<i>Pythium</i> spp.

Canola	
	<i>Rhizoctonia solani</i>
	<i>Thanatephorus cucumeris</i> [teleomorph]
	<i>Rhizopus stolonifer</i>
	<i>Sclerotium rolfsii</i>
Tizón de agallas de la raíz	<i>Urocystis brassicae</i>
Tizón del sur (putrefacción de hojas, raíces y semillas)	<i>Sclerotium rolfsii</i>
Marchitez por Verticillium	<i>Verticillium longisporum</i>
Tizón blanco	<i>Rhizoctonia solani</i>
	<i>Thanatephorus cucumeris</i> [teleomorph]
Mancha foliar blanca = tallo gris (Canadá)	<i>Pseudocercospora capsellae</i> = <i>Cercospora brassicae</i>
	<i>Mycosphaerella capsellae</i> [teleomorph]
Óxido blanco = cabeza de ciervo	<i>Albugo candida</i> = <i>Albugo cruciferarum</i> (<i>Peronospora</i> sp comúnmente presente en la fase cabeza de ciervo)
Amarilleo	<i>Fusarium oxysporum</i>

Gato (*Felis catus*)

Apicomplexa:

Besnoitia sp. (ooquistes)

Isospora, felis

Isospora rivolta

Sarcocystis gigantea (esporoquistes)

Sarcocystis hirsuta (esporoquistes)

Sarcocystis medusijormis (esporoquistes)

Sarcocystis muris (esporoquistes)

Sarcocystis sp. (esporoquistes)

Toxoplasma gondii (quistes)

Toxoplasma gondii (ooquistes)

Sarcomastigophora:

Giardia intestinalis

Perro

(*Canis familiaris*)

Apicomplexa:

Hammondia heydorni (ooquistes)

Isospora canis

Isospora ohioensis

Neospora caninum

Sarcocystis arieticanis (esporoquistes)

Sarcocystis capracanis (esporoquistes)

Sarcocystis cruzi (esporoquistes)

Sarcocystis tenella (esporoquistes)

Sarcocystis sp. (esporoquistes)

Toxoplasma gondii (quistes)

Sarcomastigophora:

Perro
<i>Giardia intestinalis</i>
Cabra
(<i>Capra hircus</i>)
<u>Apicomplexa:</u>
<i>Cryptosporidium</i> sp.
<i>Eimeria alijevi</i>
<i>Eimeria apsheronica</i>
<i>Eimeria arloingi</i>
<i>Eimeria capralis</i>
<i>Eimeria caprina</i>
<i>Eimeria caprovina</i>
<i>Eimeria charlestoni</i>
<i>Eimeria christenseni</i>
<i>Eimeria hirci</i>
<i>Eimeria jolchejevi</i>
<i>Eimeria masseyensis</i>
<i>Eimeria ninakohlyakimovae</i>
<i>Eimeria punctata</i>
<i>Eimeria tunisiensis</i>
<i>Sarcocystis capracanis</i> (quistes)
<i>Toxoplasma gondii</i> (quistes)
<u>Sarcomastigophora:</u>
<i>Giardia</i> sp.
Caballo
(<i>Equus caballus</i>)
<u>Apicomplexa:</u>
<i>Eimeria leuckarti</i>
<i>Klossiella equi</i>
<i>Sarcocystis</i> sp. (quistes)
Hombre
(<i>Homo sapiens</i>)
<u>Apicomplexa:</u>
<i>Cryptosporidium</i> sp.
<i>Isospora hominis</i> *
<i>Plasmodium</i> sp. *
<i>Toxoplasma gondii</i> (quistes)
<u>Sarcomastisophora:</u>
<i>Chilomastix mesnili</i>
<i>Dientamoeba fragilis</i>
<i>Endolimax nana</i>
<i>Entamoeba coli</i>
<i>Entamoeba hartmanni</i>

<u>Apicomplexa:</u>
<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Giardia intestinalis</i>
<i>Iodamoeba buetschlii</i>
<i>Leishmania donovani</i> *
<i>Trichomonas hominis</i>
<i>Tricomonas vaginalis</i>

Maíz	
(Maíz)	
	Enfermedades fúngicas
Tizón de la hoja de antracnosis	<i>Colletotrichum graminicola</i>
Putrefacción del tallo por antracnosis	<i>Glomerella graminicola</i>
	<i>Glomerella tucumanensis</i>
	<i>Glomerella falcatum</i>
Putrefacción del grano y la mazorca por Aspergillus	<i>Aspergillus flavus</i>
Mancha de hoja y vaina con bandas	<i>Rhizoctonia solani</i> = <i>Rhizoctonia microsclerotia</i> <i>Thanatephorus cucumeris</i>
Enfermedad del haz negro	<i>Acremonium strictum</i> = <i>Cephalosporium acremonium</i>
Putrefacción del grano negro	<i>Lasiodiplodia theobromae</i> = <i>Botryodiplodia theobromae</i>
Borde blanco	<i>Marasmiellus</i> sp.
Mancha marrón	<i>Physoderma maydis</i>
Mancha negra	
Putrefacción del tallo	
Putrefacción del grano por Cephalosporium	<i>Acremonium strictum</i> = <i>Cephalosporium acremonium</i>
Putrefacción del carbón	<i>Macrophomina phaseolina</i>
Putrefacción de la mazorca por corticium	<i>Thanatephorus cucumeris</i> = <i>Corticium sasakii</i>
Mancha foliar por curvularia	<i>Curvularia clavata</i>
	<i>C. eragrostidis</i> = <i>C. maculans</i>
	<i>Cochliobolus eragrostidis</i>
	<i>Curvularia inaequalis</i>
	<i>C. intermedia</i>
	<i>Cochliobolus intermedius</i>
	<i>Curvularia lunata</i>
	<i>Cochliobolus lunatus</i>
	<i>Curvularia pallescens</i> <i>Cochliobolus pallescens</i>
	<i>Curvularia senegalensis</i>
	<i>C. tuberculata</i>
	<i>Cochliobolus tuberculatus</i>
Mancha foliar por didymella	<i>Didymella exitalis</i>
Putrefacción de la mazorca y del tallo por Diplodia	<i>Diplodia frumenti</i>
	<i>Botryosphaeria festucae</i>
Putrefacción de la mazorca por Diplodia Putrefacción del tallo	<i>Diplodia maydis</i>

ES 2 900 339 T3

Maíz	
Putrefacción de la semilla Tizón de la plántula	
Mancha foliar por diplodia o raya foliar	<i>Stenocarpella macrospora</i> = <i>Diplodia macrospora</i>
	Mildiú lanoso
Mildiú lanoso de rayas marrones	<i>Sclerophthora rayssiae</i>
Mildiú lanoso punta loca	<i>Sclerophthora macrospora</i> = <i>Sclerospora macrospora</i>
Mildiú lanoso de la mazorca verde	
Mildiú lanoso de gramínicola	<i>Sclerospora graminicola</i>
Mildiú lanoso de java	<i>Peronosclerospora maydis</i> = <i>Sclerospora maydis</i>
Mildiú lanoso filipino	<i>Peronosclerospora philippinensis</i> = <i>Sclerospora philippinensis</i>
Mildiú lanoso del sorgo	<i>Peronosclerospora sorghi</i> = <i>Sclerospora sorghi</i>
Mildiú lanoso spontaneum	<i>Peronosclerospora spontanea</i> = <i>Sclerospora spontanea</i>
Mildiú lanoso de la caña de azúcar	<i>Peronosclerospora sacchari</i> = <i>Sclerospora sacchari</i>
Putrefacción de la mazorca seca	<i>Nigrospora oryzae</i>
Putrefacción de la mazorca, del grano y del tallo	<i>Khuskia oryzae</i>
Putrefacción de la mazorca, menor	<i>Alternaria alternate</i> = <i>A. tenuis</i>
	<i>Aspergillus glaucus</i>
	<i>A. niger</i>
	<i>Aspergillus spp.</i>
	<i>Botrytis cinerea</i>
	<i>Botryotinia fuckeliana</i>
	<i>Cunninghamella sp.</i>
	<i>Curvularia pallescens</i>
	<i>Doratomyces stemonitis</i> = <i>Cephalotrichum stemonitis</i>
	<i>Fusarium culmorum</i>
	<i>Gonatobotrys simplex</i>
	<i>Pithomyces maydicus</i>
	<i>Rhizopus microsporus</i>
	<i>R. stolonifer</i> = <i>R. nigricans</i>
	<i>Scopulariopsis brumptii</i>
Cornezuelo	<i>Claviceps gigantea</i>
Diente de caballo	<i>Sphacelia sp.</i>
Mancha ocular	<i>Aureobasidium zeae</i> = <i>Kabatiella zeae</i>
Putrefacción del tallo y la mazorca por Fusarium	<i>Fusarium subglutinans</i> = <i>F. moniliforme</i>
Putrefacción del grano, raíces y tallos por Fusarium, putrefacción de semillas y tizón de plántulas	<i>Fusarium moniliforme</i>
	<i>Gibberella fujikuroi</i>
Putrefacción del tallo por fusarium	<i>Fusarium avenaceum</i>
Putrefacción de la raíz de la plántula	<i>Gibberella avenacea</i>
Putrefacción del tallo y la mazorca por gibberella	<i>Gibberella zeae</i> <i>Fusarium graminearum</i>
Putrefacción gris de la mazorca	<i>Botryosphaeria zeae</i> = <i>Physalospora zeae</i> <i>Macrophoma zeae</i>

ES 2 900 339 T3

Maíz	
Mancha foliar gris	<i>Cercospora sorghi</i> = <i>C. sorghi</i>
Mancha foliar por <i>Cercospora</i>	<i>C. zeae-maydis</i>
Putrefacción de la raíz por <i>Helminthosporium</i>	<i>Exserohilum pedicellatum</i> = <i>Helminthosporium pedicellatum</i>
	<i>Setosphaeria pedicellata</i>
Putrefacción de la mazorca por <i>Hormodendrum</i>	<i>Cladosporium cladosporioides</i> =
Putrefacción por <i>cladosporium</i>	<i>Hormodendrum cladosporioides</i>
	<i>C. herbarum</i>
	<i>Mycosphaerella tassiana</i>
Mancha foliar or <i>Hyalothyridium</i>	<i>Hyalothyridium maydis</i>
Marchitez tardía	<i>Cephalosporium maydis</i>
Manchas foliares, menores	<i>Alternaria alternate</i>
	[[<i>Ascochyta maydis</i>]]
	<i>A. tritici</i>
	<i>A. zeicola</i>
	<i>Bipolaris victoriae</i> = <i>Helminthosporium victo riae</i>
	<i>Cochliobolus victoriae</i> <i>C. sativus</i>
	<i>Bipolaris sorokiniana</i> = <i>H. sorokinianum</i> = <i>H. sativum</i>
	<i>Epicoccum nigrum</i>
	<i>Exserohilum prolatum</i> = <i>Drechslera prolata</i> <i>Setosphaeria prolata</i>
	<i>Penicillioides</i> de <i>Graphium</i>
	<i>Leptosphaeria maydis</i>
	<i>Leptothyrium zeae</i>
	<i>Ophiosphaerella herpotricha</i>
	<i>Scolecosporella</i> sp.
	<i>Paraphaeosphaeria michotii</i>
	<i>Phoma</i> sp.
	<i>Septoria zeae</i>
	<i>S. zeicola</i>
	<i>S. zeina</i>
Tizón de la hoja del maíz del norte	<i>Setosphaeria turcica</i>
Putrefacción del tallo de la corona por añublo blanco	<i>Exserohilum turcicum</i> = <i>Helminthosporium turcicum</i>
Raya	
Mancha de la hoja del maíz del norte	<i>Cochliobolus carbonum</i>
Putrefacción de la mazorca por <i>Helminthosporium</i> (carrera 1)	<i>Bipolaris zeicola</i> = <i>Helminthosporium carbonum</i>
Putrefacción de la mazorca por <i>Penicillium</i>	<i>Penicillium</i> spp.
Ojo azul	<i>P. chrysogenum</i>
Moho azul	<i>P. expansum</i>
	<i>P. oxalicum</i>
Putrefacción del tallo por feocitostroma y putrefacción de la raíz	<i>Phaeocytostroma</i> <i>ambiguum</i> = <i>Phaeocytosporella zeae</i>

ES 2 900 339 T3

Maíz	
Mancha foliar por Phaeosphaeria	<i>Phaeosphaeria maydis</i> = <i>Sphaerulina maydis</i>
Putrefacción de la mazorca por Physalospora	<i>Botryosphaeria festucae</i> = <i>Physalospora zeicola</i>
Putrefacción de la mazorca por botryosphaeria	<i>Diplodia frumenti</i>
Vaina de hoja morada	Bacterias y hongos hemiparasitarios
Putrefacción del tallo por Pyrenochaeta y putrefacción de la raíz	<i>Phoma terrestris</i> = <i>Pyrenochaeta terrestris</i>
Putrefacción de la raíz por Pythium	<i>Pythium</i> spp. <i>P. arrhenomanes</i> <i>P. graminicola</i>
Putrefacción del tallo por Pythium	<i>Pythium aphanidermatum</i> = <i>P. butleri</i>
Enfermedad del grano rojo	<i>Epicoccum nigrum</i>
Moho de la mazorca, putrefacción de hojas y semillas	
Putrefacción de la mazorca por Rhizoctonia	<i>Rhizoctonia zeae</i>
Putrefacción esclerótica	<i>Waitea circinata</i>
Putrefacción de la raíz por Rhizoctonia y putrefacción del tallo	<i>Rhizoctonia solani</i>
	<i>R. zeae</i>
Putrefacción de las raíces, menor	<i>Alternaria alternata</i>
	<i>Cercospora sorghi</i>
	<i>Dictyochoeta fertilis</i>
	<i>Fusarium acuminatum</i> <i>Gibberella acuminata</i>
	<i>F. equiseti</i>
	<i>G. intricans</i>
	<i>F. oxysporum</i>
	<i>F. pallidroseum</i>
	<i>F. poae</i>
	<i>F. roseum</i>
	<i>G. cyanogena</i>
	<i>F. sulphureum</i>
	<i>Microdochium bolleyi</i>
	<i>Mucor</i> sp.
	<i>Periconia circinata</i>
	<i>Phytophthora cactorum</i>
	<i>P. drechsleri</i>
	<i>P. nicotianae</i>
	<i>Rhizopus arrhizus</i>
Mancha foliar por rostratum	<i>Setosphaeria rostrata</i> = <i>Helminthosporium</i>
Enfermedad de la hoja por Helminthosporium, putrefacción de la mazorca y del tallo	<i>rostratum</i>
Roya, maíz común	<i>Puccinia sorghi</i>
Roya, maíz del sur	<i>Puccinia polysora</i>
Roya, maíz tropical	<i>Physopella pallescens</i>
	<i>P. zeae</i> = <i>Angiopsora zeae</i>
Putrefacción de la mazorca por esclerotio	<i>Sclerotium rolfsii</i>
Tizón del sur	<i>Athelia rolfsii</i>
Putrefacción de semillas-tizón de plántulas	<i>Bipolaris sorokiniana</i>
	<i>B. zeicola</i> = <i>Helminthosporium carbonum</i>

ES 2 900 339 T3

Maíz	
	<i>Diplodia maydis</i>
	<i>Exserohilum pedicellatum</i>
	<i>Exserohilum turcicum</i> = <i>Helminthosporium</i>
	<i>turcicum</i>
	<i>Fusarium avenaceum</i>
	<i>F. culmorum</i>
	<i>F. moniliforme</i>
	<i>Gibberella zeae</i>
	<i>F. graminearum</i>
	<i>Macrophomina phaseolina</i>
	<i>Penicillium spp.</i>
	<i>Phomopsis spp.</i>
	<i>Pythium spp.</i>
	<i>Rhizoctonia solani</i>
	[<i>Rhizoctonia zeae</i> \R. <i>zeae</i>
	<i>Sclerotium rolfsii</i>
	<i>Spicaria spp.</i>
Mancha foliar por selenophoma	<i>Selenophoma sp.</i>
Putrefacción de la vaina	<i>Gaeumannomyces graminis</i>
Podredumbre de la cáscara	<i>Myrothecium gramineum</i>
Moho de ensilaje	<i>Monascus purpureus</i>
	<i>M. ruber</i>
<u>Smut, común</u>	<i>Ustilaso zeae</i> = <i>U. maydis</i>
Carbón, falso	<i>Ustilasinoidea zorras</i>
Carbón, cabeza	<i>Sphacelotheca reiliana</i> = <i>Sporisorium holci-sorghii</i>
Tizón de la hoja del maíz del sur y putrefacción del tallo	<i>Cochliobolus heterostrophus Bipolaris maydis</i> = <i>Helminthosporium maydis</i>
Mancha foliar del sur	<i>Stenocarpella macrospora</i> = <i>Diplodia macrospora</i>
Putrefacciones del tallo, menor	<i>Cercospora sorghi</i>
	<i>Fusarium episphaeria</i>
	<i>F. merismoides</i>
	<i>F. oxysporum</i>
	<i>F. poae</i>
	<i>F. roseum</i>
	<i>F. solani</i>
	<i>Nectria haematococca</i>
	<i>F. tricinatum</i>
	<i>Mariannaea elegans</i>
	<i>Mucor spp.</i>
	<i>Rhopoglyphus zeae</i>
	<i>Spicaria spp.</i>
Putrefacciones de almacenamiento	<i>Aspergillus spp. Penicillium spp.</i> y otros hongos
Mancha de alquitrán	<i>Phyllachora maydis</i>

ES 2 900 339 T3

Maíz	
Putrefacción de la mazorca por Trichoderma y putrefacción de la raíz	<i>Trichoderma viride</i> = <i>T. lignorum</i> <i>Hypocrea</i> sp.
Putrefacción de la mazorca blanca, putrefacción de la raíz y del tallo	<i>Stenocarpella maydis</i> = <i>Diplodia zeae</i>
Tizón de la hoja amarilla	<i>Ascochyta ischaemi</i>
Putrefacciones del tallo, menor	<i>F. solani</i>
	<i>Nectria haematococca</i>
	<i>F. tricinctum</i>
	<i>Mariannaea elegans</i>
	<i>Mucor</i> spp.
	<i>Rhopoglyphus zeae</i>
	<i>Spicaria</i> spp.
Putrefacciones de almacenamiento	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Penicillium</i> spp. y otros hongos
Mancha de alquitrán	<i>Phyllachora maydis</i>
Putrefacción de la mazorca por Trichoderma y putrefacción de la raíz	<i>Trichoderma viride</i> = <i>T. lignorum</i> <i>Hypocrea</i> sp.
Putrefacción de la mazorca blanca, putrefacción de la raíz y del tallo	<i>Stenocarpella maydis</i> = <i>Diplodia zeae</i>
Tizón de la hoja amarilla	<i>Ascochyta ischaemi</i> <i>Phyllosticta maydis</i> <i>Mycosphaerella zeae-maydis</i>
Mancha foliar zonate	<i>Gloeocercospora sorghi</i>
	Nematodos
Punzón	<i>Dolichodorus</i> spp.
	<i>D. heterocephalus</i>
Bulbo y tallo	<i>Ditylenchus dipsaci</i>
Escarbado	<i>Radopholus similis</i>
Quiste	<i>Heterodera avenae</i>
	<i>H. zeae</i>
	<i>Punctodera chalconensis</i>
Daga	<i>Xiphinema</i> spp.
	<i>X. Americanum</i> <i>X. mediterraneum</i>
Falso nudo de raíz	<i>Nacobbus dorsalis</i>
Lance, Colombia	<i>Hoplolaimus colombus</i>
Lanza	<i>Hoplolaimus</i> spp. <i>H. galeatus</i>
Lesión	<i>Pratylenchus</i> spp.
	<i>P. brachyurus</i>
	<i>P. crenatus</i>
	<i>P. hexincisus</i>
	<i>P. neglectus</i>
	<i>P. penetrans</i>
	<i>P. scribneri</i>
	<i>P. thornei</i>
	<i>P. zeae</i>
Aguja	<i>Longidorus</i> spp.

Maíz	
	<i>L. breviannulatus</i>
Anillo	<i>Criconemella spp.</i>
	<i>C. ornata</i>
Nudo de raíz	<i>Meloidogyne spp.</i>
	<i>M. chitwoodi</i>
	<i>M. incognita</i>
	<i>M. javanica</i>
Espiral	<i>Helicotylenchus spp.</i>
Aguijón	<i>Belonolaimus spp.</i>
	<i>B. longicaudatus</i>
Raíz rechoncha	<i>Paratrichodorus spp.</i>
	<i>P. christiei</i>
	<i>P. minor</i>
	<i>Quinisulcius acutus</i>
	<i>Trichodorus spp.</i>
Achaparrado	<i>Tylenchorhynchus dubius</i>

Ratón

(Mus musculus)

Apicomplexa:

Hepatozoon musculi

Sarcocystis muris (quistes)

Sarcomastigophora:

Giardia intestinalis

Giardia muris

Buey

(Bos tarus)

Apicomplexa:

Cryptosporidium sp.

Eimeria alabamensis

Eimeria auburnensis

Eimeria bovis

Eimeria brasiliensis

Eimeria bukidnonensis

Eimeria canadensis

Eimeria cylindrica

Eimeria ellipsoidalis

Eimeria subspherica

Eimeria wyomingensis

Eimeria zurnii

Isospora sp.

Neospora caninum

Sarcocystis cruzi (quistes)

Sarcocystis hirsuta (quistes)

<u>Apicomplexa:</u>
<i>Theileria orientalis</i>
<u>Sarcomastigophora:</u>
Feto de tritrichomonas
<u>Ciliophora:</u>
<i>Balantidium coli</i>
Cerdo
(<i>Sus scrofa</i>)
<u>Apicomplexa:</u>
<i>Cryptosporidium</i> sp.
<i>Eimeria cerdonis</i>
<i>Eimeria deblickei</i>
<i>Eimeria neodeblickei</i>
<i>Eimeria porci</i>
<i>Eimeria scabra</i>
<i>Eimeria suis</i>
<i>Isospora suis</i>
<i>Sarcocystis</i> sp. (quistes)
<i>Toxoplasma gondii</i> (quistes)
<u>Ciliophora:</u>
<i>Balantidium coli</i>
Aves de corral
(<i>Gallus gallus</i>)
<u>Endoparásitos:</u>
<u>Protozoos:</u>
<i>Histomonas meleagridis</i>
<i>Hexamita meleagridis</i>
<i>Eimeria</i> spp.
<u>Helminths:</u>
<i>Ascaridia galli</i>
<i>Ascaridia dissimilis</i>
<i>Ascardidia columbae</i>
<i>Capillaria contorta</i>
<i>Capillaria obsingata</i>
<i>Capillaria caudinflata</i>
<i>Heterakis gallinarum</i>
<i>Heterakis isolonche</i>
<i>Syngamus trachea</i>
<u>Ectoparásitos:</u>
<u>Ácaros:</u>
<i>Cnemidocoptes mutans</i>
<i>Cnemidocoptes gallinae</i>
<i>Dermanyssus gallinae</i>

<u>Ectoparásitos:</u>
<u>Ácaros:</u>
<i>Lamiosioptes cysticola</i>
<i>Ornithonyssus slyvarium</i>
<u>Pulgas:</u>
<i>Ceratophyllus gallinae Echindnophaga gallinacea</i>
<u>Piojos:</u>
<i>Menacanthus stramineus</i>
Conejo
(<i>Otyctolagus cuniculus</i>)
<u>Apicomplexa:</u>
<i>Eimeria flavescens</i>
<i>Eimeria irresidua</i>
<i>Eimeria media</i>
<i>Eimeria petforans</i>
<i>Eimeria pyriformis</i>
<i>Eimeria stiedae</i>
<i>Hepatozoon cuniculi</i>
<i>Sarcocystis</i> sp. (quistes)
<i>Toxoplasma gondii</i> (quistes)

Arroz	
(<i>Oryza sativa</i>)	
	Enfermedades fúngicas
Mancha agregada de vaina	<i>Ceratobasidium oryzae-sativae Rhizoctonia oryzae-sativae</i>
Grano negro	<i>Curvularia lunata Cochliobolus lunatus</i>
Añublo (hoja, cuello [cuello podrido], nodal y collar)	<i>Pyricularia grisea = Pyricularia oryzae Magnaporthe grisea</i>
Mancha marrón	<i>Cochliobolus miyabeanus Bipolaris oryzae</i>
Putrefacción de la vaina de la corona	<i>Gaeumannomyces graminis</i>
Mildiú lanoso	<i>Sclerophthora macrospora</i>
Mancha ocular	<i>Drechslera gigantea</i>
Falso carbón	<i>Ustilaginoidea virens</i>
Carbón del grano	<i>Tilletia barclayana = Neovossia horrida</i>
Carbón foliar	<i>Entyloma oryzae</i>
Escaldadura foliar	<i>Microdochium oryzae = Rhynchosporium oryzae</i>
Mancha marrón angosta de la hoja	<i>Cercospora janseana = Cercospora oryzae Sphaerulina oryzina</i>
Arroz Pecky (manchado de granos)	Daño por muchos hongos incluso
	<i>Cochliobolus miyabeanus</i>
	<i>Curvularia</i> spp.
	<i>Fusarium</i> spp.
	<i>Microdochium oryzae</i>
	<i>Sarocladium oryzae</i> y otros hongos.
Putrefacciones de las raíces	<i>Fusarium</i> spp.

ES 2 900 339 T3

Arroz	
	<i>Pythium spp.</i>
	<i>Pythium dissotocum</i>
	<i>Pythium spinosum</i>
Tizón de las plántulas	<i>Cochliobolus miyabeanus</i>
	<i>Curvularia spp.</i>
	<i>Fusarium spp.</i>
	<i>Rhizoctonia solani</i>
	<i>Sclerotium rolfsii</i>
	<i>Athelia rolfsii</i>
Tizón de la vaina	<i>Thanatephorus cucumeris</i>
	<i>Rhizoctonia solani</i>
Putrefacción de la vaina	<i>Sarocladium oryzae</i> = <i>Acrocyndrium oryzae</i>
Mancha de vaina	<i>Rhizoctonia oryzae</i>
Stackburn (mancha foliar por alternaria)	<i>Alternaria padwickii</i>
Putrefacción del tallo	<i>Magnaporthe salvinii</i>
	<i>Sclerotium oryzae</i>
Moho de agua (putrefacción de semillas y enfermedad de las plántulas)	<i>Achlya conspicua</i>
	<i>Achlya klebsiana</i>
	<i>Fusarium spp.</i>
	<i>Pythium spp.</i>
	<i>Pythium dissotocum</i>
	<i>Pythium spinosum</i>
	Nematodos, parasitarios
Nematodo rizado, verano	<i>Aphelenchoides besseyi</i>
Nudo de raíz	<i>Meloidogyne spp.</i>
Nematodo de la raíz, arroz	<i>Hirschmanniella oryzae</i>
Nematodo del tallo, arroz	<i>Ditylenchus angustus</i>
Oveja	
(<i>Ovis aries</i>)	

<u>Apicomplexa:</u>
<i>Cyptosporidium sp.</i>
<i>Eimeria ahsata</i>
<i>Eimeria crandallis</i>
<i>Eimeria faurei</i>
<i>Eimeria granulosa</i>
<i>Eimeria intricata</i>
<i>Eimeria ovinoidalis</i>
<i>Eimeria ovis</i>
<i>Eimeria pallida</i>
<i>Eimeria pama</i>
<i>Eimeria punctata</i>
<i>Eimeria weybridgensis</i>
<i>Sarcocystis arieticanis</i> (quistes)

<u>Apicomplexa:</u>	
<i>Sarcocystis gigantea</i> (quistes)	
<i>Sarcocystis medusiformis</i> (quistes)	
<i>Sarcocystis tenella</i> (quistes)	
<i>Toxoplasma gondii</i> (quistes)	
Soja	
<i>(Glicina max)</i>	
	Enfermedades fúngicas
Mancha foliar por alternaria	<i>Alternaria spp.</i>
Antracnosis	<i>Colletotrichum runcatum</i>
	<i>Colletotrichum dematium f. truncatum</i>
	<i>Glicinas Glomerella</i>
	<i>Colletotrichum destructivum</i>
Tizón de la hoja negra	<i>Arkoala nigra</i>
Putrefacción de la raíz negra	<i>Thielaviopsis basicola Chalara elegans [synanamorph]</i>
Mancha marrón	<i>Glicinas Septoria Mycosphaerella usoenskajae</i>
Putrefacción del tallo marrón	<i>Phialophora gregata = Cephalosporium gregatum</i>
Putrefacción del carbón	<i>Macrophomina phaseolina</i>
Tizón de la hoja por Choanephora	<i>Choanephora infundibulifera Choanephora trispora</i>
Mal del semillero	<i>Rhizoctonia solani</i>
	<i>Thanatephorus cucumeris</i>
	<i>Pythium aphanidermatum</i>
	<i>Pythium debaryanum</i>
	<i>Pythium irregulare</i>
	<i>Pythium myriotylum</i>
	<i>Pythium ultimum</i>
Mildiú lanoso	<i>Peronospora manshurica</i>
Tizón de Drechslera	<i>Glicinas Drechslera</i>
Mancha foliar por frogeye	<i>Cercospora sojae</i>
Putrefacción de la raíz por fusarium	<i>Fusarium spp.</i>
Mancha foliar por leptosphaerulina	<i>Leptosphaerulina trifolii</i>
Putrefacción de la raíz por mycoleptodiscus	<i>Mycoleptodiscus terrestris</i>
Putrefacción del tallo por neocosmospora	<i>Neocosmospora vasinfecta Acremonium spp.</i>
Decaimiento de la semilla de phomopsis	<i>Phomopsis spp.</i>
Putrefacción de raíz y tallo por phytophthora	<i>Phytophthora sojae</i>
Mancha foliar por phyllosticta	<i>Phyllosticta sojaecola</i>
Putrefacción de la raíz por Phymatotrichum = putrefacción de la raíz del algodón	<i>Phymatotrichopsis omnivora = Phymatotrichum omnivorum</i>
Tizón de la vaina y el tallo	<i>Diaporthe phaseolorum Phomopsis sojae</i>
Tizón polvoriento	<i>Microsphaera diffusa</i>
Mancha de semilla morada	<i>Cercospora kikuchii</i>
Mancha foliar por pyrenochaeta	<i>Glicinas de Pyrenochaeta</i>
Raíz de Pythium	<i>Pythium aphanidermatum Pythium debaryanum</i>
	<i>Pythium irregulare</i>

ES 2 900 339 T3

	Enfermedades fúngicas
	<i>Pythium myriotylum</i>
	<i>Pythium ultimum</i>
Putrefacción de la corona roja	<i>Cylindrocladium crotalariae Calonectria crotalariae</i>
Mancha reticulada roja de la hoja = Mancha foliar de Dactuliophora	<i>Glicinas Dactuliochaeta = Glicinas Pyrenochaeta Glicinas Dactuliophora [sinanamorfo]</i>
Tizón aéreo por Rhizoctonia	<i>Rhizoctonia solani Thanatephorus cucumeris</i>
Putrefacción de raíz y tallo por Rhizoctonia	<i>Rhizoctonia solani</i>
Roya	<i>Phakopsora pachyrhizi</i>
Sarna	<i>Glicinas Spaceloma</i>
Putrefacción del tallo por esclerotinia	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>
Tizón del sur (mal del semillero y putrefacción del tallo) = Tizón por esclerotium	<i>Sclerotium rolfsii</i> <i>Athelia rolfsii</i>
Cancro del tallo	<i>Diaporthe phaseolorum</i> <i>Diaporthe phaseolorum var. caulivora</i> <i>Phomopsis phaseoli</i>
Tizón de la hoja por Stemphylium	<i>Stemphylium botryosum Pleospora tarda</i>
Síndrome de muerte súbita	<i>Fusarium solani f. sp. glycinas</i>
Mancha concéntrica	<i>Corynespora cassiicola</i>
Mancha de levadura	<i>Nematospora coryli</i>
	Nematodos, parasitarios
Nematodo lanza	<i>Hoplolaimus columbus</i> <i>Hoplolaimus galeatus</i> <i>Hoplolaimus magnistylus</i>
Nematodo de lesión	<i>Pratylenchus spp.</i>
Nematodo pin	<i>Paratylenchus projectus</i> <i>Paratylenchus tenuicaudatus</i>
Nematodo reniforme	<i>Rotylenchulus reniformis</i>
Nematodo anular	<i>Criconemella ornata</i>
Nematodo del nudo de la raíz	<i>Meloidogyne arenaria</i> <i>Meloidogyne hapla</i> <i>Meloidogyne incognita</i> <i>Meloidogyne javanica</i>
Nematodo de la vaina	<i>Hemicycliophora spp.</i>
Nematodo del quiste de la soja	<i>Glicinas heterodera</i>
Nematodo espiral	<i>Helicotylenchus spp.</i>
Nematodo del agujón	<i>Belonolaimus gracilis Belonolaimus longicaudatus</i>
Nematodo de raíz rechoncha	<i>Paratrichodorus minor</i>
Nematodo achaparrado	<i>Quinisulcius acutus Iylenchorhynchus spp.</i>
Tabaco	
(<i>Nicotiana tabacum</i>)	
	Enfermedades fúngicas
Antracnosis	<i>Colletotrichum destructivum Glomerella glycines</i>
Mancha fisiológica de la hoja	<i>Cercospora nicotianae</i>

ES 2 900 339 T3

Tabaco	
Podredumbre del granero	<i>Varios hongos y bacterias.</i>
Putrefacción de la raíz negra	<i>Thielaviopsis basicola</i>
Vástago negro	<i>Phytophthora nicotianae</i>
Moho azul (mildiú lanoso)	<i>Peronospora tabacina</i> = <i>Peronospora hyoscyami f.sp. tabacina</i>
Mancha marrón	<i>Alternaria alternata</i>
Raíz del carbón	<i>Macrophomina phaseolina</i>
Putrefacción del cuello	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>
Mal del semillero, Pythium	<i>Pythium spp.</i>
	<i>Pythium aphanidermatum</i>
	<i>Pythium ultimum</i>
Mancha foliar por frogeye	<i>Cercospora nicotianae</i>
Marchitez por fusarium	<i>Fusarium oxysporum</i>
Moho gris	<i>Botrytis cinerea Botryotinia fuckeliana</i>
Mancha foliar por mycosphaerella	<i>Mycosphaerella nicotianae</i>
Tizón de las plántulas por olpidium	<i>Olpidium brassicae</i>
Mancha foliar por phyllosticta	<i>Phyllosticta nicotiana</i>
Tizón polvoriento	<i>Erysiphe cichoracearum</i>
Mancha foliar desigual	<i>Phoma exigua var. exigua</i> = <i>Ascochyta phaseolorum</i>
Sarna	<i>Hymenula affinis</i> = <i>Fusarium affine</i>
Dolor de espinilla y mal del semillero	<i>Rhizoctonia solani Thanatephorus cucumeris</i>
Putrefacción del tallo del sur	<i>Sclerotium rolfsii</i>
Tizón del sur	<i>Athelia rolfsii</i>
Putrefacción del tallo de trasplantes	<i>Pythium spp.</i>
Mancha concéntrica	<i>Rhizoctonia solani</i>
Marchitez por Verticillium	<i>Verticillium albo-atrum</i>
	<i>Verticillium dahliae</i>
	Nematodos, parasitarios
Bulbo y tallo (tallo roto)	<i>Ditylenchus dipsaci</i>
Quiste	<i>Globodera solanacearum</i> = <i>Globodera virginiae Globodera tabacum</i>
Daga, americana	<i>Xiphinema americanum</i>
Foliar	<i>Aphelenchoides ritzemabosi</i>
Lesión	<i>Pratylenchus brachyurus Pratylenchus penetrans Pratylenchus spp.</i>
Reniforme	<i>Rotylenchulus reniformis</i>
Nudo de raíz	<i>Meloidogvne arenaria</i>
	<i>Meloidogvne hapla</i>
	<i>Meloidogvne incognita</i>
	<i>Meloidogvne javanica</i>
Espiral	<i>Helicotylenchus spp.</i>
Raíz rechoncha	<i>Paratrichodorus spp. Trichodorus spp.</i>
Achaparrado	<i>Merlinius spp.</i>
	<i>Tylenchorhynchus spp.</i>
Trigo	
(<i>Triticum spp.</i>)	

ES 2 900 339 T3

	Enfermedades fúngicas
Tizón de la hoja por alternaria	<i>Alternaria triticina</i>
Antracnosis	<i>Colletotrichum graminicola</i> <i>Glomerella graminicola</i>
Mancha foliar por ascochyta	<i>Ascochyta tritici</i>
Decaimiento de aureobasidio	<i>Microdochium bolleyi</i> = <i>Aureobasidium bolleyi</i>
Moho de cabeza negra = fumagina	<i>Alternaria</i> spp.
	<i>Cladosporium</i> spp.
	<i>Epicoccum</i> spp.
	<i>Sporobolomyces</i> spp.
	<i>Stemphylium</i> spp. y otros géneros
Franja de Cephalosporium	<i>Hymenula cerealis</i> = <i>Cephalosporium gramineum</i>
<u>Bunt común = carbón apestoso</u>	<i>Tilletia tritici</i> = <i>Tilletia caries</i>
	<i>Tilletia laevis</i> = <i>Tilletia foetida</i>
<u>Putrefacción común de la raíz</u>	<i>Cochliobolus sativus</i> <i>Bipolaris sorokiniana</i> = <i>Helminthosporium sativum</i>
Moho algodonoso de la nieve	<i>Coprinus psychromorbidus</i>
Putrefacción de la corona = putrefacción del pie, tizón de plántulas,	<i>Fusarium</i> spp.
putrefacción de la raíz seca	<i>Fusarium pseudograminearum</i>
	<i>Gibberella zeae</i>
	<i>Fusarium graminearum</i> Grupo II
	<i>Gibberella avenacea</i>
	<i>Fusarium avenaceum</i>
	<i>Fusarium culmorum</i>
Mancha foliar de Dilophospora = enrollada	<i>Dilophospora alopecuri</i>
Mildiú lanoso = punta loca	<i>Sclerophthora macrospora</i>
Carbón enano	<i>Tilletia controversa</i>
Cornezuelo	<i>Claviceps purpurea</i>
	<i>Sphacelia segetum</i>
<u>Mancha ocular = putrefacción del pie. strawbreaker</u>	<i>Tapesia vallundae</i>
	<i>Ramulispora herpotrichoides</i> = <i>Pseudocercospora herpotrichoides</i> W-pathotype
	<i>T acuformis</i>
	<i>Ramulispora acuformis</i> = <i>Pseudocercospora herpotrichoides</i> var. <i>acuformis</i> R-pathotype
Mancha ocular falsa	<i>Gibellina cerealis</i>
Carbón de bandera	<i>Urocystis agropyri</i>
Putrefacción del pie = putrefacción de la raíz seca	<i>Fusarium</i> spp.
Mancha de halo	<i>Pseudoseptoria donacis</i> = <i>Selenophoma donacis</i>
Carbón parcial del trigo = carbón parcial	<i>Tilletia indica</i> = <i>Neovossia indica</i>
Óxido de la hoja = óxido marrón	<i>Puccinia triticina</i> <i>Puccinia recondite</i> f.sp. <i>tritici</i> <i>Puccinia tritici-duri</i>
Mancha foliar por leptosphaeria	<i>Phaeosphaeria herpotrichoides</i> = <i>Leptosphaeria herpotrichoides</i> <i>Stagonospora</i> sp.
Carbón suelto	<i>Ustilaso tritici</i> = <i>Ustilaeo segetum</i> var. <i>tritici</i> <i>Ustilaso segetum</i> var.

ES 2 900 339 T3

	Enfermedades fúngicas
	<i>nuda Ustilaso segetum var. avenae</i>
Mancha foliar por microscopica	<i>Phaeosphaeria microscopica = Leptosphaeria microscopica</i>
Mancha de Phoma	<i>Phoma spp. Phoma glomerata Phoma sorghina = Phoma insidiosa</i>
Moho de nieve rosa = Parche de fusarium	<i>Microdochium nivale = Fusarium nivale Monographella nivalis</i>
Mancha foliar por platyspora	<i>Clathrospora pentamera = Platyspora pentamera</i>
<u>Tizón polvoriento</u>	<i>Erysiphe graminis f.sp. tritici Blumeria graminis = Erysiphe graminis</i> <i>Oidium monilioides</i>
Putrefacción de la raíz por pythium	<i>Pythium aphanidermalum</i>
	<i>Pythium arrhenomanes</i>
	<i>Pythium graminicola</i>
	<i>Pythium myriotylum</i>
	<i>Pythium volutum</i>
Putrefacción de la raíz por rhizoctonia	<i>Rhizoctonia solani Thanatephorus cucumeris</i>
Mancha anular = mancha de Wirrega	<i>Pyrenophora seminiperda = Drechslera campanulata Drechslera wirreganensis</i>
Roña = tizón de la cabeza	<i>Fusarium spp. Gibberella zeae</i>
	<i>Fusarium graminearum Grupo II</i>
	<i>Gibberella avenacea</i>
	<i>Fusarium avenaceum</i>
	<i>Fusarium culmorum</i>
	<i>Microdochium nivale = Fusarium nivale</i>
	<i>Monographella nivalis</i>
Moho de nieve Sclerotinia = escaldado por nieve	<i>Myriosclerotinia borealis = Sclerotinia borealis</i>
Marchitez por esclerotium (ver el tizón del sur)	<i>Sclerotium rolfsii</i>
	<i>Athelia rolfsii</i>
Mancha de septoria	<i>Septoria tritici</i>
	<i>Mycosphaerella graminicola</i>
Mancha ocular aguda	<i>Rhizoctonia cerealis</i>
	<i>Ceratobasidium cereale</i>
Putrefacción de la nieve	<i>Pythium spp.</i>
	<i>Pythium aristosporum</i>
	<i>Pythium iwayamae</i>
	<i>Pythium okanoganense</i>
Tizón del sur = Putrefacción de base por esclerotio	<i>Sclerotium rolfsii</i>
	<i>Athelia rolfsii</i>
Moho de la nieve moteado = nieve gris	<i>Typhula idahoensis</i>
moho o tizón de typhula	<i>Typhula incarnata</i>
	<i>Typhula ishikariensis</i>
	<i>Typhula ishikariensis var. canadensis</i>
Mancha	<i>Cochliobolus sativus Bipolaris sorokiniana = Helminthosporium sativum</i>
Mancha por stagonospora	<i>Phaeosphaeria avenaria f.sp. triticae</i>

	Enfermedades fúngicas
	<i>Stagonospora avenge f.sp. triticae</i> = <i>Septoria avenge f.sp. triticea</i>
	<i>Phaeosphaeria nodorum</i>
	<i>Slagonospora nodorum</i> = <i>Septoria nodorum</i>
Óxido del tallo = óxido negro	<i>Puccinia graminis</i> = <i>Puccinia graminis f. sp. tritici</i>
Mohos de almacenamiento	<i>Aspersillus spp.</i>
	<i>Penicillium spp.</i>
	y otros
Óxido de rayas = óxido amarillo	<i>Puccinia Striiformis</i>
	<i>Uredo glumarum</i>
Pietín del trigo	<i>Gaeumannomyces graminis var. tritici</i>
	<i>Gaeumannomyces graminis var. avenae</i>
Mancha tostada = mancha amarilla de la hoja, roja	<i>Pyrenophora tritici-repentis</i>
tiznón	<i>Drechslera tritici-repentis</i>
Mancha de alquitrán	<i>Phyllachora graminis</i>
	<i>Linochora graminis</i>
Añublo de trigo	<i>Masnaportha grisea</i>
Putrefacción zoospórica de la raíz	<i>Lagenia radiculicola</i>
	<i>Ligniera pilorum</i>
	<i>Olpidium brassicae</i>
	<i>Rhizophyidium graminis</i>

Las composiciones de la descripción se pueden usar para tratar infecciones parasitarias. En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones pueden incluir compuestos que generalmente se consideran seguros (compuestos GRAS). En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones pueden incluir compuestos de origen vegetal, tales como aceites esenciales de plantas o monoterpénoides de aceites esenciales de plantas. En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen dos o más compuestos. En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones pueden incluir cualquiera de los siguientes aceites o mezclas de los mismos:

5

TABLA B			
t-anetol	sulfuro de alilo	trisulfuro de alilo	disulfuro de alilo
acetato de alcohol de artemisia	benzaldehído	ácido benzoico,	acetato de bencilo
alcohol bencílico	bergamoteno	β-bisaboleno	óxido de bisaboleno
α-bisabolol	óxido de bisabolol	Óxido de bisabolol B	acetato de bornilo
β-bourboneno	aceite de semilla negra (BSO)	α-cadinol	canfeno
α-canfoleno	aldehído α-canfoleno	alcanfor	carvacrol
d-carvona	1-carvona	óxido de cariofileno	trans-cariofileno
aceite de ricino	aceite de cedro	camazuleno	1,8-cineol
cinamaldehído	alcohol cinámico	aceite de canela	citral A
citral B	cittrato de isopropilo	citronelal	aceite de citronela
citronelol	acetato de citronelilo	formiato de citronelilo	aceite de clavo de olor
α-copaeno	aceite de menta japonesa	aceite de maíz	β-costol
criptona	aceite de comino	curzerenona	p-cimeno
davanona	tetrasulfuro de dialilo	ftalato de dietilo	dihidropirocurzerenona

TABLA B			
dihidrotagentona	β -elemeno	gamma-elemeno	Elmol
Estragol	2-etil-2-hexen-1-ol	eugenol	acetato de eugenol
α -farneseno	(Z, E) - α -farneseno	E- β -farneseno	fenchona
Furanodieno furanoeudesma-1,3-dieno	furanoeudesma-1,4-dieno	furano germacra 1,10 (15) - dieno-6-ona	furanosesquiterpeno
aceite de ajo	geraniol	acetato de geraniol	germacreno D
germacreno B	aceite de toronja	α -gurjuneno	α -humuleno
α -ionona	β -ionona	isoborneol	isofuranogermacreno
iso-mentona	iso-pulegona	jasmona	lecitina
aceite de limón	aceite de hierba limón	aceite de flor de lila (LFO)	aceite de lima
d-limoneno	linalool	acetato de linalilo	antranilato de linalilo
lindestreno	lindenol	aceite de linaza	metil-alil-trisulfuro
mentona	2-metoxi furanodieno	acetato de mentilo	mentol
mentona	2-metoxi furanodieno	acetato de mentilo	cinamato de metilo
citrato de metilo	di-hidrojasmonato de metilo	salicilato de mentilo	aceite mineral
almizcle ambrette	mirceno	mirtenal	acetato de neraldimetilo
nerolidol	nonanona	gamma-nonalactona	aceite de poleo
aceite de oliva	aceite dulce de naranja	1-octanol	E ocimenona
Z ocimenona	3-octanona	ocimeno	acetato de octilo
aceite de cacahuete	alcohol perilífico	aceite de hierbabuena	α -felandreno
β -felandreno	propionato de fenetilo	fenil acetaldehído	α -pineno
β -pineno	aceite de pino	trans-pinocarveol	piperonal
piperonilo	acetato de piperonilo	alcohol piperonílico	piperonilamina
prenal	pulegona	quinina	aceite de romero
sabineno	acetato de sabinilo	aceite de cártamo	α -santaleno
santalol	sativen	δ -selineno	aceite de sésamo
β -sesquifelandreno	fluido de silicona	laurilsulfato de sodio	aceite de soja
espatulenol	tagetona	aceite de mandarina	α -terpineno
terpineno 900	α -terpineol	a-terpinoleno	gamma-terpineol
acetato de α -terpinilo	2-terc-butil- <i>p</i> -quinona	α -tuyona	aceite de tomillo
timol	timil metil éter	gamma-undecalactona	anhídrido valérico
vanilina	trans-verbenol	cis-verbenol	verbenona
aceite mineral blanco	alcohol yomogi	zingibereno	

En otras realizaciones de la presente descripción, se pueden usar procedimientos para evaluar o seleccionar el efecto antiparasitario de una molécula pequeña particular distinta de los aceites esenciales descritos anteriormente. Estas moléculas pequeñas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de las siguientes moléculas pequeñas, o similares, o cualquier otra molécula pequeña que incluya estos grupos, o diferentes grupos similares. En la siguiente tabla, las designaciones en **negrita** indican términos genéricos para moléculas pequeñas que comparten características particulares, mientras que los términos no en **negrita** que siguen a los términos genéricos en **negrita** indican moléculas pequeñas individuales dentro del género descrito por el término en **negrita**.

TABLA B1

Cumulenos:	piridina	Heteroarenos policíclicos:
butatrieno		

ES 2 900 339 T3

Alenos:	pirimidina	isoquinolina
buta-1-2-dieno		
pseudohalógenos:	tiofeno	1H-indol
oxalonitrilo		
tiocianógeno	selenofeno	quinolina
selenocianógeno	selenofeno	pteridina
Heterarros monocíclicos:	telurofeno	oxantreno
pirazol	pirazina	2H-isoindol
piridazin-4-amina	Clases funcionales:	isocromenilio
1H-pirrol	imidas	acridina
3H-pirrol	iminas	ftalazina
2H-pirrol	éteres	cinolina
furano	oximas	quinazolina
isoxazol	tioles	quinoliziniio
isotiazol	aminas	fenazina
1H-arsol	Ácidos carboxílicos	Benzo[g]pirazina
2H-arsol	Ácidos hidroxámicos	1-benzazpina
3H-arsole	ésteres	benzotriazina
triazina	quinonas	1H-benzimidazol
tiazol	tiocetonas	Grupos heteroarilo:
imidazol		grupo 2-tienilo
grupo 3-tienilo	octafenileno	etilbenceno
Arinas:	aceno	<i>p</i> -cimeno
1-metoxiciclohexa-1,3-dien-5-ina	dibenz[a,h]antraceno	1-etil-2-metilbenceno
2-metoxiciclohexa-1,3-dien-5-ina	heliceno	3-etiltolueno
Arenos policíclicos:	dibenzannuleno	cumeno
fluoreno	piceno	heptafeno
fenantreno	pentafeno	hexofenileno
bifenileno	tetrafenileno	nonofeno
trifenileno	tetraaftileno	octafeno
criseno	hexafeno	nonofeno
tetrafeneno	trinaftileno	tetraaftileno
octafeno	dibenzo[a,1]pireno	grupo fenilo
Compuestos heterocíclicos orgánicos	pireno	grupo bifenil-4-ilo
	benzo [b] fluranteno	Aril β-D-glucósidos:
aziridinas		
	Arenos monocíclicos:	salcina
diazoles		
	benceno	florizina
pirrolinas		
	diflurobenzo	siringina
furano		
	tiazol	Compuestos alicíclicos

ES 2 900 339 T3

perileno		
	azetideno	olefinas cíclicas
coroneno		
	triazinano	acetilenos cíclicos
acenaftileno		
	pentatiepáno	bencinas
fenaleno		
	pentatiepáno	cetonas alicíclicas
fluoranteno		
	sec-butilbenceno	penarns
acehenantrileno		
	metilbenceno	cefamas
pleiadeno		
	isobutilbenceno	indolizinas
ovaleno		
	butilbenceno	quinazolinas
rubiceno		
	hexaflurobenceno	pirazolopirimidinas
pirantreno		
	Grupos de arilo:	
3-meticolantreno		
piperazina,	arsolano	pirrolopirimidinas
piperidina	tetrazocano	oxazolopiridinas
piran	axocano	ftalazina
piridina	diazepano	indazoles
pirrol	diazepano	Grupos heteroarilo:
oxolano	Compuestos orgánicos:	heterobicíclicos grupo 2-tienilo
selenofeno		
tiazolidina	benzimidazol	grupo 3-tienilo
tetrazol	benzodiazepina	Heteroarenos monocíclicos:
triazol	benzopirano	pirazol
oxazol	benzopirrol	imidazol
triazina	isoquinolinas	piridina
pirolidina	pteridinas	tiofeno
diazolidina	quinolinas	selenofeno
diazina	quinclidinas	telurofeno
tiazina	quinuclidinas	pirazina
oxazolidina	benzofuranos	piridazin-4-amina
arsol	benzazepinas	pirrol
telurofeno	imidazopirimidinas	furano
isoxazol	Alcanos:	butano
oxazol	heptadecano	pentano
tetrazol	metano	tetradecano

ES 2 900 339 T3

pirilio	octano	decano
arsol	propanos	etano
triazina	9-corona-3	1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano
tiazoles	15-corona-5	
triazol	dibenzo-18-corona-6	1,4,7-triazonano
Compuestos de corona	benzo-15-corona-5	Compuestos alicíclicos:
18-corona-6	1,4,7,10-tetraazaciclododecano	Cicloacanos
12-corona-4		olefinas cíclicas
cíclico	heptacosano	Hidrocarbílido
acetilenos	tridecano	Grupos:
bencinas	dotriacontano	alquenilidenos
Organoheterilo		grupos alenilideno
	Grupos carboacilo	
Grupos:		grupos alquilideno
	Grupos arileno	
Grupos alquilamino		Grupos nucleosidilo
Grupos alquiloxi	Grupo fenileno	Grupos carboxilo
Grupo Ureido	Grupos organilo	Grupo carbonilo
Grupo oxaloamino		Grupo glicolilo
	Grupos de hidrocarbilo	
dodecano		Grupos alquenilideno
	heptano	
petadecano		Grupo oaxalooxi
	icosano	
hexano		Grupos alílicos
	hexadecano	
neopentano		Grupo etenilideno
	docosano	
isopentano		Grupo oxaloamino
	undecano	
isobutanotriacontano		Grupos bencílicos
	hentriacontano	
propano	nonacosano	Grupo alilideno
nonano		Grupo oxalosulfanilo
	tritriacontano	
octadecano		Heterociclilo orgánico
	Carbono elemental:	
nonadacano		Gruposacilo
	fullerenos	
henicosano		Grupos sililo
	carbono monoatómico	
tricosano		Grupos vinílicos
	carbono diatómico	

teteracosano	
	Grupo hidrocarbílido:
pentacosano	
	metilidina
Hexacosano farnesano	

En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen dos o más compuestos seleccionados de los siguientes compuestos:

TABLA C	
Compuestos	N.º de registro de CAS
trans-anetol	41080-23-8
terc-butil- <i>p</i> -benzoquinona	3602-55-9
aceite de semilla negra	977017-84-7
borneol	507-70-0
canfeno	79-92-5
β -cariofileno	87-44-5
cineol	470-82-6
citrato de trietilo	77-93-0
para-cimeno	99-87-6
geraniol	106-24-1
hedion	24851-98-7
heliotropina	120-57-0
hercolin D	8050-15-5
aceite de flor de lila	
aceite de lima	
d-limoneno	5989-27-5
linalool	78-70-6
linalool de etilo	10339-55-6
tetrahidrolinalool	78-69-3
salicilato de metilo	119-36-8
α -pineno	80-56-8
β -pineno	127-91-3
α -terpineno	99-86-5
α -tujeno	2867-05-2
aceite de tomillo	8007-46-3
timol	89-83-8
aceite de menta fresca	68-917-75-9

- 5 En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción que incluyen aceite de flor de lila, uno o más de los siguientes compuestos pueden sustituir al aceite de flor de lila: tetrahidrolinalool; linalool de etilo; heliotropina; hedion; hercolin D y citrato de trietilo.
- 10 En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción que incluyen aceite de semilla negra, uno o más de los siguientes compuestos pueden ser sustituidos por el aceite de semilla negra: α -tujeno, α -pineno, β -pineno, *p*-cimeno, limoneno y terc-butil-*p*-benzoquinona.
- 15 En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción que incluyen aceite de tomillo, uno o más de los siguientes compuestos pueden sustituirse por aceite de tomillo: timol, α -tujona; α -pineno, canfeno, β -pineno, *p*-

5 cimeno, α -terpineno, linalool, borneol, y β -cariofileno. En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción que incluyen timol, se puede sustituir el aceite de tomillo. En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción que incluyen aceite de tomillo, puede ser deseable incluir un tipo específico de aceite de tomillo. A este respecto, se prefiere el aceite de tomillo (blanco) al aceite de tomillo (rojo) porque se ha descubierto que este último causa efectos secundarios negativos para el sujeto o el hospedador.

10 Los compuestos usados para preparar realizaciones de las composiciones de la presente descripción se pueden obtener, por ejemplo, de las siguientes fuentes: Millennium Chemicals, Inc. (Jacksonville, FL), Ungerer Company (Lincoln Park, NJ), SAFC (Milwaukee, WI), IFF Inc. (Hazlet, Nueva Jersey); Sigma Chemical Co. (San Luis, MO); y The Lebermuth Company, Inc. (Southbend, IN).

15 En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción, puede ser deseable incluir una versión natural o una versión sintética de un compuesto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones puede ser deseable incluir Lime Oil 410, un aceite de cal sintético que se puede obtener, por ejemplo, de Millennium Chemicals, Inc. En ciertas composiciones ejemplares, puede ser deseable incluir un compuesto que se designa según el Food Chemical Codex (FCC), por ejemplo, geraniol Fine FCC o Tetrahydrolinalool FCC, cuyos compuestos pueden obtenerse, por ejemplo, de Millennium Chemicals, Inc.

20 En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción, puede ser deseable incluir un compuesto que tenga una pureza específica. En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción, puede ser deseable incluir compuestos que tengan cada uno una pureza de al menos aproximadamente 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %. Por ejemplo, en algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción que incluyen α -pineno, se puede seleccionar un α -pineno que sea al menos aproximadamente un 98 % puro. Para otro ejemplo, en realizaciones de las

25 composiciones de la presente descripción que incluyen linalool, se puede seleccionar un linalool que sea al menos aproximadamente un 97-99 % puro (por ejemplo, linalool Coeur).

30 En algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción, puede ser deseable incluir compuestos cada uno de los cuales tiene una pureza de aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 %. Por ejemplo, en algunas realizaciones de las composiciones de la presente descripción que incluyen geraniol, puede ser deseable incluir un geraniol que sea al menos aproximadamente 60 %, 85 % o 95 % puro. En algunas realizaciones de la presente descripción, puede ser deseable incluir un tipo específico de geraniol. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones pueden incluir: geraniol 60, geraniol 85 o geraniol 95. Cuando el geraniol se obtiene como geraniol 60, geraniol 85 o geraniol 95, entonces el cuarenta por ciento, quince por

35 ciento o cinco por ciento del aceite puede ser Nerol. El nerol es un monoterpeno ($C_{10}H_{18}O$), que se puede extraer del aceite de rosas, aceite de azahar y aceite de lavanda.

40 En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen dos o más compuestos seleccionados de los siguientes compuestos: linalool, timol, α -pineno, para-cimeno y trans-anetol. En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen tres o más compuestos seleccionados de los siguientes compuestos: linalool, timol, α -pineno, para-cimeno y trans-anetol. En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen cuatro o más compuestos seleccionados de los siguientes compuestos: linalool, timol, α -pineno, para-cimeno y trans-anetol. En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen: linalool, timol, α -pineno, para-cimeno y trans-anetol. En algunas realizaciones de la presente descripción, se prefiere que se use un α -pineno que sea al menos aproximadamente un 98 % puro. En algunas realizaciones de la presente descripción, se prefiere que se use un linalool que es un linalool coeur. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición puede incluir además aceite de soja.

50 En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen dos o más compuestos seleccionados de los siguientes compuestos: linalool, timol, α -pineno y para-cimeno. En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen tres o más compuestos seleccionados de los siguientes compuestos: linalool, timol, α -pineno y para-cimeno. En algunas realizaciones de la presente descripción, las composiciones incluyen: linalool, timol, α -pineno y para-cimeno. En algunas realizaciones de la presente descripción, se prefiere que se use un α -pineno que sea al menos aproximadamente un 98 % puro. En algunas realizaciones de la presente descripción, se prefiere que se use un linalool que es un linalool coeur. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición puede incluir además aceite de soja.

60 En algunas realizaciones de la presente descripción, cada compuesto puede constituir entre aproximadamente 1 % a aproximadamente 99 %, por peso (p/p %) o por volumen (vol/vol %), de la composición. Por ejemplo, la composición puede comprender aproximadamente 1 % de α -pineno y aproximadamente 99 % de timol. Como se usa en esta solicitud, % cantidades, en peso o en volumen, de compuestos deben entenderse como referencias a cantidades relativas de los compuestos. Como tal, por ejemplo, una composición que incluye 7 % de linalool, 35 % de timol, 4 % de α -pineno, 30 % de paracimeno y 24 % de aceite de soja (vol/vol %) se puede decir que incluye un cociente de 7 a 35 a 4 a 30 a 24 de linalool, timol, α -pineno, para-cimeno y aceite de soja, respectivamente (en volumen). Como tal, si se elimina un compuesto de la composición, o se añaden compuestos adicionales u otros ingredientes a la

65 composición, se contempla que los compuestos restantes se puedan proporcionar en las mismas cantidades relativas.

Por ejemplo, si el aceite de soja se eliminó de la composición ejemplar, la composición resultante incluiría de 7 a 35 a 4 a 40 de linalool, timol, α -pineno y paracimeno, respectivamente (en volumen). Esta composición resultante incluiría 9,21 % de linalool, 46,05 % de timol, 5,26 % de α -pineno y 39,48 % de paracimeno. (vol/vol %). Para otro ejemplo, si se agrega aceite de cártamo a la composición original para producir una composición final que contiene 40 % (vol/vol) de aceite de cártamo, entonces la composición resultante incluiría 4,2 % de linalool, 21 % de timol, 2,4 % de α -pineno, 18 % de para-cimeno, 14,4 % de aceite de soja y 40 % de aceite de cártamo (vol/vol %).

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40- 45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de linalool, medido por volumen (vol/vol %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 4,5-5,5 % de linalool, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 5 % de linalool, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 6,5-7,5 % de linalool, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 7 % de linalool, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 38-40 % de linalool, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 39 % de linalool, medido en volumen.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40- 45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de linalool, medido por volumen (vol/vol %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 4,2-5,2 % de linalool, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 4,7 % de linalool, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 6,1-7,1 % de linalool, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 6,6 % de linalool, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 40,3-41,3 % de linalool, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye 40,8 % de linalool, medido en peso.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40- 45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de timol, medido por volumen (vol/vol %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 38-40 % de timol, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 39 % de timol, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 36-38 % timol, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 37 % de timol, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 34-36 % timol, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 35 % de timol, medido en volumen.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40- 45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de timol, medido por peso (vol/vol %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 40,3-41,3 % de timol, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 40,8 % de timol, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 33,9-34,9 % de timol, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 34,4 % de timol, medido en peso. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 36,7-37,7 % de timol, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 37,2 % de timol, medido en peso.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40- 45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de α -pineno, medido por volumen (vol/vol %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1,5-2,5 % de α -pineno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 2 % de α -pineno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 4,5-5,5 % de α -pineno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 5 % de α -pineno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 3,5-4,5 %

de α -pineno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 4 % de α -pineno, medido en volumen.

5 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40- 45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de α -pineno, medido en peso (p/p %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1,4-2,4 % de α -pineno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1,9 % de α -pineno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 4,2-5,2 % de α -pineno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 4,7 % de α -pineno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 3,3-4,3 % de α -pineno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 3,8 % de α -pineno, medido en peso.

20 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40-45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de para-cimeno, medido por volumen (vol/vol %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 36,5-37,5 % de para-cimeno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 37 % de para-cimeno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 29,5-30,5 % de para-cimeno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 30 % de para-cimeno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1,5-2,5 % de para-cimeno, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 2 % de para-cimeno, medido en volumen.

30 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40- 45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de para-cimeno, medido en peso (p/p %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 33,9-34,9 % de para-cimeno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 34,4 % de para-cimeno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1,4-2,4 % de para-cimeno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1,9 % de para-cimeno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 27,9-28,9 % de para-cimeno, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 28,4 % de para-cimeno, medido en peso.

45 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40-45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de trans-anetol, medido por volumen (vol/vol %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 16,5-17,5 % de trans-anetol, medido en volumen. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 17 % de trans-anetole, medido en volumen.

50 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 1-5 %, aproximadamente 5-10 %, aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 %, aproximadamente 20-25 %, aproximadamente 25-30 %, aproximadamente 30-35 %, aproximadamente 35-40 %, aproximadamente de 40- 45 %, aproximadamente 45-50 %, aproximadamente 50-60 %, aproximadamente 60-75 %, o aproximadamente 75-99 % de trans-anetol, medido en peso (p/p %). En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 17,7-18,7 % de trans-anetol, medido en peso. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye aproximadamente 18,2 % de trans-anetol, medido en peso.

60 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % p/p: 15-25 % de trans-anetol, 30-40 % de paracimeno, 1-10 % de linalool, 1-10 % de α -pineno y 35-45 % de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % p/p: 18,2 % de trans-anetol, 34,4 % de para-cimeno, 4,7 % de linalool, 1,9 % de α -pineno y 40,8 % de timol.

65 En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las

siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % vol/vol: 10-20 % de trans-anetol, 30-40 % de para-cimeno, 1-10 % de linalool, 1-10 % de α -pineno, y 35-45 % de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % vol/vol: 17 % de trans-anetol, 37 % de para-cimeno, 5 % de linalool, 2 % de α -pineno, y 39 % de timol.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % p/p: 15-25 % de trans-anetol, 1-10 % de para-cimeno, 35-45 % de linalool, 1-10 % de α -pineno, y 30-40 % de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % p/p: 18,2 % de trans-anetol, 1,9 % de para-cimeno, 40,8 % de linalool, 4,7 % de α -pineno y 34,4 % de timol.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % vol/vol: 15-25 % de trans-anetol, 1-10 % de para-cimeno, 35-45 % de linalool, 1-10 % de α -pineno, y 30-40 % de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % vol/vol: 17 % de trans-anetol, 2 % de para-cimeno, 39 % de linalool, 5 % de α -pineno, y 37 % de timol.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % p/p: 25-35 % de para-cimeno, 1-10 % de linalool, 1-10 % de α -pineno, 20-30 % de aceite de soja, y 35-45 % de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % p/p: 28,39 % de para-cimeno, 6,6 % de linalool, 3,8 % de α -pineno, 24 % de aceite de soja y 37,2 % de timol.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % vol/vol: 25-35 % de para-cimeno, 1-10 % de linalool, 1-10 % de α -pineno, 20-30 % de aceite de soja, y 35-45 % de timol. En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición incluye los siguientes compuestos en las siguientes cantidades relativas, donde las cantidades relativas de los compuestos se expresan como % vol/vol: 30 % de para-cimeno, 7 % de linalool, 4 % de α -pineno, 24 % de aceite de soja, y 35 % de timol.

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes compuestos de la Tabla D, o componentes activos de cualquiera de las composiciones enumeradas como «mezclas» en la Tabla E, o similares:

TABLA D: COMPUESTOS

t-anetol	sulfuro de alilo	trisulfuro de alilo	disulfuro de alilo	acetato de alcohol de artemisia
benzaldehído	ácido benzoico,	acetato de bencilo	alcohol bencílico	bergamoteno
3-bisaboleno	óxido de bisaboleno	a-bisabolol	óxido de bisabolol	óxido de bisabolol 3
acetato de bornilo	3-bourboneno	aceite de semilla negra (BSO)	a-cadinol	canfeno
a-canfoleno	aldehído a-canfoleno	alcanfor	carvacrol	d-carvona
1-carvona	óxido de cariofileno	trans-cariofileno	aceite de maíz	3-costol
criptona	aceite de comino	curzerenona	<i>p</i> -cimeno	davanona
tetrasulfuro de dialilo	ftalato de dietilo	dihidropirocurzero nona	dihidrotagentona	β -elemeno
gamma-elemeno	Elmol	Estragol	2-etil-2-hexen-1-ol	eugenol
acetato de eugenol	a-farneseno	(Z,E)-a-farneseno	E- <i>p</i> -farneseno	fenchona
furanodieno	furanoeudesma-	1,3-dieno	furanoeudesma-1,4-dieno	furano germacra
aceite de flor de lila (LFO)	aceite de lima	d-limoneno	linalool	acetato de 1,10 (15) - dieno-6-linalilo
antranilato de linalilo	lindestreno	lindenol	aceite de linaza	metil-alil-trisulfuro
mentol	mentona	2-metoxi furanodieno	acetato de mentilo	cinamato de metilo

ES 2 900 339 T3

citrato de metilo	di-hidrojasmonato de metilo	salicilato de mentilo	aceite mineral	almizcle ambrette
mirceno	mirtenal	acetato neraldimetilo de	nerolidol	nonanona
gamma-nonalactona	piperonal	piperonilo	acetato de piperonilo	alcohol piperonílico
piperonilamina	prenal pulegona	quinina romero	aceite de sabineno	acetato de sabinilo
aceite de cártamo	a-santaleno	santalol sativen	5-selineno	aceite de sésamo
<i>P</i> -sesquifelandreno	fluido de silicona	laurilsulfato de sodio	aceite de soja	espatulenol
tagetona	aceite de mandarina	a-terpineno	terpineno 900	a-terpineol
a-terpinoleno	aceite de anís	<i>p</i> -cimeno	Butirato de amilo	aceite de eucalipto.
aceite de geraniol	cedro de aceite de ricino	aceite de camazuleno	1,8-cineol	cinamaldehído
alcohol cinamílico	aceite de canela	citral A citral B	cittrato de isopropilo	citronelal
aceite de citronela	citronelol	acetato de citronelilo	formiato de citronelilo	aceite de clavo de olor
a-copaene	aceite de menta japonesa	germacreno D	furanosesquiterpeno	aceite de ajo
geraniol	acetato de geraniol	a-ionona	germacreno B	aceite de toronja
a-gurjuneno	a-humuleno	iso-pulegona	β -ionona	isoborneol
isofuranogermacreno	iso-mentona	aceite de poleo	jasmona	lecitina
aceite de limón	aceite de hierba limón	Z ocimenona	aceite de oliva	aceite dulce de naranja
1-octanol	E ocimenona	alcohol perilífico	3-octanona	ocimeno
acetato de octilo	aceite de cacahuete	fenil acetaldehído	aceite de hierbabuena	a-felandreno
<i>P</i> -felandreno	propionato de fenetilo	gamma-terpineol	a-pineno	<i>P</i> -pineno
aceite de pino	trans-pinocarveol	timol	acetato de a-terpinilo	2-terc-butil- <i>p</i> -quinona
a-tujona	aceite de tomillo	trans-verbenol	timil metil éter	gamma-undecalactona
anhídrido valérico	vanilina	cis-verbenol	verbenona	aceite mineral blanco
alcohol yomogi	zingibereno			

TABLA E: MEZCLAS

	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 1	Aceite de flor de lila (LFO)		4,40 %
	D-limoneno	5989-27-5	82,30 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,30 %
	Mezcla 105		10,00 %
Mezcla 2	D-limoneno	5989-27-5	82,52 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,28 %
	Linalool coeur	78-70-6	0,57 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	0,78 %
	Vanilina	121-33-5	0,05 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	0,80 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	0,80 %
	Mezcla 106		9,99 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	0,41 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	0,80 %
Mezcla 3	D-limoneno	5989-27-5	82,44 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,28 %
	Mezcla 106		10,07 %
	Mezcla 103		4,21 %
Mezcla 4	LFO		79,50 %
	BSO	977017-84-7	21,50 %
Mezcla 5	BSO	977017-84-7	21,50 %
	Linalool coeur	78-70-6	15,90 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	19,00 %
	Vanilina	121-33-5	1,80 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	23,50 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	7,80 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	10,50 %
Mezcla 6	D-limoneno	5989-27-5	8,80 %
	BSO	977017-84-7	26,20 %
	Linalool coeur	78-70-6	6,40 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	7,80 %
	Vanilina	121-33-5	0,80 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	9,50 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	3,20 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	4,30 %
	Salicilato de metilo 98 % Nat	119-36-8	33,00 %
Mezcla 7	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	20,50 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	45,00 %
	Vanilina	121-33-5	1,10 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	33,40 %
Mezcla 8	D-limoneno	5989-27-5	56,30 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	12,38 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	31,32 %
Mezcla 9	D-limoneno	5989-27-5	56,30 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	12,38 %
	Aceite de menta fresca		31,32 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 10	LFO		12,94 %
	D-limoneno	5989-27-5	8,72 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	9,58 %
	Mezcla 105		68,76 %
Mezcla 11	LFO		12,94 %
	D-limoneno	5989-27-5	42,12 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	9,58 %
	Linalool coeur	78-70-6	0,84 %
	Citral	5392-40-5	7,02 %
	gamma-terpineno	99-85-4	7,23 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	1,33 %
	α -terpineol	98-55-5	4,68 %
	Terpinoleno	586-62-9	4,33 %
	Para-cimeno	99-87-6	1,11 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	1,79 %
	B Pineno	127-91-3	1,93 %
	Alcanfor Dextro	464-49-3	0,09 %
	Terpineno 4 OL	562-74-3	0,08 %
	A terpineno	99-86-5	1,93 %
	Borneol L	507-70-0	0,89 %
	Canfeno	79-92-5	0,37 %
	Decanal	112-31-2	0,12 %
	Dodecanal	112-54-9	0,10 %
	Fenchol A	512-13-0	0,01 %
	Acetato de geranilo	105-87-3	0,12 %
	Isoborneol	124-76-5	0,28 %
	2-metil 1,3-ciclohexadieno	30640-46-1, 1888-90-0	0,26 %
	Mirceno	123-35-3	0,78 %
	Nonanal	124-19-6	0,02 %
	Octanal	124-13-0	0,04 %
	Tocoferol Gamma (TENOX®)	54-28-4	0,02 %
Mezcla 12	D-limoneno	5989-27-5	9,70 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	8,54 %
	Mezcla 105		69,41 %
	Linalool coeur	78-70-6	1,66 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	2,29 %
	Vanilina	121-33-5	0,15 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	2,35 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	2,35 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	1,21 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	2,35 %
Mezcla 13	LFO		80,09 %
	BSO	977017-84-7	19,91 %
Mezcla 14	LFO		50,13 %
	BSO	977017-84-7	49,87 %
Mezcla 15	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	4,60 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	57,80 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	37,60 %
Mezcla 16	D-limoneno	5989-27-5	28,24 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	4,44 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	67,32 %
Mezcla 17	D-limoneno	5989-27-5	9,90 %
	Linalool coeur	78-70-6	14,14 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	24,29 %
	Vanilina	121-33-5	2,48 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	28,92 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	9,97 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	10,30 %
Mezcla 18	D-limoneno	5989-27-5	9,90 %
	Linalool coeur	78-70-6	14,14 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	24,29 %
	Vanilina	121-33-5	2,48 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	28,92 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	9,97 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	10,30 %
Mezcla 19	D-limoneno	5989-27-5	9,90 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	10,30 %
	Mezcla 101		79,80 %
Mezcla 20	D-limoneno	5989-27-5	9,89 %
	Mezcla 112		90,11 %
Mezcla 21	D-limoneno	5989-27-5	9,89 %

ES 2 900 339 T3

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Linalool coeur	78-70-6	17,35 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	20,89 %
	Vanilina	121-33-5	1,12 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	20,64 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	21,45 %
	Alcohol piperonílico	495-76-1	8,66 %
Mezcla 22	D-limoneno	5989-27-5	9,30 %
	BSO	977017-84-7	31,92 %
	Linalool coeur	78-70-6	9,48 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	11,40 %
	Vanilina	121-33-5	1,16 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	14,04 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	4,68 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	6,29 %
	Salicilato de metilo 98 % Nat	119-36-8	11,72 %
Mezcla 23	D-limoneno	5989-27-5	9,63 %
	BSO	977017-84-7	26,66 %
	Linalool coeur	78-70-6	9,82 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	11,81 %
	Vanilina	121-33-5	1,20 %
	Aceite mineral blanco (USP)	8042-47-5	14,97 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	14,54 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	4,85 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	6,51 %
Mezcla 24	BSO	977017-84-7	52,28 %
	Linalool coeur	78-70-6	9,63 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	11,57 %
	Vanilina	121-33-5	1,12 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	14,26 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	4,75 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	6,38 %
Mezcla 25	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	38,21 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	24,79 %
	Vanilina	121-33-5	1,11 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	35,89 %
Mezcla 26	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	39,24 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	24,82 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Miristato de isopropilo	110-27-0	35,94 %
Mezcla 27	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	39,24 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	35,94 %
	Aceite de menta fresca		24,82 %
Mezcla 28	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	39,24 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	35,94 %
	Aceite de menta fresca		24,82 %
Mezcla 29	D-limoneno	5989-27-5	14,8 %
	Linalool coeur	78-70-6	2,9 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	3,5 %
	Vanilina	121-33-5	0,2 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,4 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	3,6 %
	Alcohol piperonílico	495-76-1	1,4 %
	Mezcla 106		70,2 %
Mezcla 30	D-limoneno	5989-27-5	69,8 %
	Linalool coeur	78-70-6	2,9 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	3,5 %
	Vanilina	121-33-5	0,2 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,4 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	3,6 %
	Alcohol piperonílico	495-76-1	1,4 %
	Mezcla 106		15,2 %
Mezcla 31	Linalool coeur	78-70-6	5,7 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	6,9 %
	Vanilina	121-33-5	0,4 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	6,8 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	7,1 %
	Alcohol piperonílico	495-76-1	2,9 %
	Mezcla 106		70,2 %
Mezcla 32	LFO		41,4 %
	D-limoneno	5989-27-5	27,9 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	30,7 %
Mezcla 33	D-limoneno	5989-27-5	28,461 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	31,294 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Mezcla 103		40,245 %
Mezcla 34	D-limoneno	5989-27-5	27,4 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	30,1 %
	Linalool coeur	78-70-6	5,7 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	7,9 %
	Vanilina	121-33-5	0,5 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	8,1 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	8,1 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	4,2 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	8,1 %
Mezcla 35	LFO		42,57 %
	D-limoneno	5989-27-5	27,35 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	30,08 %
Mezcla 36	Propionato de fenil etilo		36,30 %
	Salicilato de metilo		36,15 %
	Mezcla 78		27,55 %
Mezcla 37	D-limoneno	5989-27-5	4,05 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	4,45 %
	Alcohol bencílico	100-51-6	16,71 %
	Isopar M	64742-47-8	21,09 %
	Agua	7732-18-5	44,78 %
	Mezcla 103		5,73 %
	Disolución madre de SLS al 10 %		3,20 %
Mezcla 38	D-limoneno	5989-27-5	4,03 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	4,43 %
	Linalool coeur	78-70-6	0,84 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	1,16 %
	Vanilina	121-33-5	0,07 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	1,19 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	1,19 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	0,62 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	1,19 %
	Alcohol bencílico	100-51-6	16,61 %
	Isopar M	64742-47-8	20,95 %
	Agua	7732-18-5	44,53 %
	Disolución madre de SLS al 10 %		3,18 %

ES 2 900 339 T3

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 39	D-limoneno	5989-27-5	13,090 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	14,393 %
	Alcohol bencílico	100-51-6	54,006 %
	Mezcla 103		18,511 %
Mezcla 40	D-limoneno	5989-27-5	27,35 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	30,08 %
	Linalool coeur	78-70-6	5,73 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	7,88 %
	Vanilina	121-33-5	0,50 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	8,08 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	8,09 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	4,18 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	8,11 %
Mezcla 41	LFO		4,4 %
	D-limoneno	5989-27-5	82,3 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,3 %
	Mezcla 106		10,0 %
Mezcla 42	LFO		12,94 %
	D-limoneno	5989-27-5	8,72 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	9,58 %
	Mezcla 106		68,76 %
Mezcla 43	D-limoneno	5989-27-5	9,8 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	8,6 %
	Linalool coeur	78-70-6	1,7 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	2,3 %
	Vanilina	121-33-5	0,1 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	2,4 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	2,4 %
	Mezcla 106		69,3 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	1,2 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	2,4 %
Mezcla 44	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	20,59 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	45,11 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,29 %
Mezcla 45	BSO	977017-84-7	21,5 %
	Linalool coeur	78-70-6	15,8 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	19,0 %
	Vanilina	121-33-5	1,9 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	23,4 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	7,8 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	10,5 %
Mezcla 46	Linalool coeur	78-70-6	6,63 %
	Aceite de soja	8016-70-4	24,03 %
	Timol (cristal)	89-83-8	37,17 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	3,78 %
	Para-cimeno	99-87-6	28,39 %
Mezcla 47	Linalool coeur	78-70-6	8,73 %
	Timol (cristal)	89-83-8	48,93 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	4,97 %
	Para-cimeno	99-87-6	37,37 %
Mezcla 48	D-limoneno	5989-27-5	8,72 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	9,58 %
	Mezcla 105		68,76 %
	Linalool coeur	78-70-6	2,61 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	3,13 %
	Vanilina	121-33-5	0,32 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,86 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	1,29 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	1,73 %
Mezcla 49	D-limoneno	5989-27-5	28,24 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	4,44 %
	Salicilato de metilo		67,32 %
Mezcla 50	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	20,6 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,3 %
	Aceite de menta fresca		45,1 %
Mezcla 51	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	0,51 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	1,13 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	0,86 %
	Span 80	1338-43-8	0,50 %
	Isopar M	64742-47-8	15 %
	Agua	7732-18-5	81,95 %
	Bifentrina	83657-04-3	0,05 %

ES 2 900 339 T3

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 52	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	2,06 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	4,51 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,43 %
	Span 80	1338-43-8	0,50 %
	Isopar M	64742-47-8	15 %
	Agua	7732-18-5	74,45 %
	Bifentrina	83657-04-3	0,05 %
Mezcla 53	Aceite de ricino hidrogenado - PEO40		54,63 %
	Aceite de hierba limón - India		22,93 %
	Mezcla 10		22,44 %
Mezcla 54	LFO		16,18 %
	D-limoneno	5989-27-5	67,81 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	11,18 %
	BSO	977017-84-7	4,83 %
Mezcla 55	LFO		16,01 %
	D-limoneno	5989-27-5	67,09 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	11,59 %
	BSO	977017-84-7	5,31 %
Mezcla 56	D-limoneno	5989-27-5	8,83 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	9,71 %
	Mezcla 105		55,17 %
	Linalool coeur	78-70-6	1,68 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	2,31 %
	Vanilina	121-33-5	0,15 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	2,37 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	2,37 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	1,23 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	2,38 %
	Isopar M	64742-47-8	13,80 %
Mezcla 57	D-limoneno	5989-27-5	8,72 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	9,59 %
	Mezcla 105		69,35 %
	Linalool coeur	78-70-6	1,66 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	2,28 %
	Vanilina	121-33-5	0,15 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	2,34 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	2,34 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	1,21 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	2,35 %
Mezcla 58	LFO		16,31 %
	D-limoneno	5989-27-5	68,34 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	5,37 %
	Mezcla 105		9,98 %
Mezcla 59	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,29 %
	Aceite de menta fresca		45,11 %
	Mezcla 108		20,59 %
Mezcla 60	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,29 %
	Aceite de menta fresca		45,11 %
	Mezcla 108		20,59 %
Mezcla 61	Aceite de menta fresca	68917-75-9	45,10 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,3 %
	Aceite de tomillo rojo	8007-46-3	20,6 %
Mezcla 62	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,3 %
	Aceite de tomillo rojo	8007-46-3	20,6 %
	Aceite de menta fresca		45,1 %
Mezcla 63	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,3 %
	Aceite de tomillo rojo	8007-46-3	20,6 %
	Aceite de menta fresca		45,1 %
Mezcla 64	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,3 %
	Aceite de menta fresca		45,10 %
	Mezcla 108		20,6 %
Mezcla 65	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	20,59 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	45,10 %
	Vanilina	121-33-5	0,11 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,20 %
Mezcla 66	Aceite de menta fresca	68917-75-9	45,17 %
	Vanilina	121-33-5	0,11 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	34,26 %
	Aceite de tomillo rojo	8007-46-3	20,46 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 67	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	41,86 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	38,34 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	19,80 %
Mezcla 68	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	21,30 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	58,54 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	20,16 %
Mezcla 69	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	31,57 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	38,56 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	29,87 %
Mezcla 70	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	36,85 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	48,21 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	14,94 %
Mezcla 71	Miristato de isopropilo	110-27-0	48,35 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	14,98 %
	Mezcla 108		36,67 %
Mezcla 72	Miristato de isopropilo	110-27-0	38,650 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	29,940 %
	Mezcla 108		31,410 %
Mezcla 73	Terpenos de naranja	68647-72-3	8,68 %
	Mezcla 108		9,47 %
	Mezcla 109		68,96 %
	Mezcla 111		12,89 %
Mezcla 74	Miristato de isopropilo	110-27-0	38,46 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	19,87 %
	Mezcla 108		41,67 %
Mezcla 75	Miristato de isopropilo	110-27-0	38,46 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	19,87 %
	Mezcla 108		41,67 %
Mezcla 76	Linalool coeur	78-70-6	23,378 %
	Butirato de amilo	540-18-1	23,459 %
	Aceite de anís estrellado		53,163 %
Mezcla 77	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	24,747 %
	Butirato de amilo	540-18-1	23,040 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Aceite de anís estrellado		52,213 %
Mezcla 78	Tetrahidrolinalool	78-69-3	22,98 %
	Vanilina	121-33-5	1,17 %
	Hercolin D	8050-15-5	4,44 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	15,10 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	7,55 %
	Linalool de etilo	10339-55-6	22,91 %
	Hedion	24851-98-7	6,67 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	10,10 %
	Dipropilenglicol (DPG)	246-770-3	9,09 %
Mezcla 81	Propionato de fenil etilo		17,576 %
	Alcohol bencílico	100-51-6	51,575 %
	Salicilato de metilo		17,507 %
	Mezcla 78		13,342 %
Mezcla 84	LFO		23,71 %
	BSO	977017-84-7	23,59 %
	Alcohol bencílico	100-51-6	52,70 %
Mezcla 94	Linalool coeur	78-70-6	4,67 %
	Timol (cristal)	89-83-8	40,80 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	1,86 %
	Para-cimeno	99-87-6	34,49 %
	Trans-anetol	4180-23-8	18,18 %
Mezcla 95	Linalool coeur	78-70-6	6,63 %
	Aceite de soja	8016-70-4	24,03 %
	Timol (cristal)	89-83-8	37,17 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	3,78 %
	Para-cimeno	99-87-6	28,39 %
Mezcla 96	Linalool coeur	78-70-6	37,442 %
	Timol (cristal)	89-83-8	36,719 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	4,664 %
	Para-cimeno	99-87-6	1,870 %
	Trans-anetol	4180-23-8	19,305 %
Mezcla 97	Linalool coeur	78-70-6	9,49 %
	Timol (cristal)	89-83-8	47,87 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	9,46 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Para-cimeno	99-87-6	33,18 %
Mezcla 98	Aceite de soja	8016-70-4	24,46 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	3,84 %
	Para-cimeno	99-87-6	28,90 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	7,12 %
	Acetato de timol	528-79-0	35,68 %
Mezcla 99	A-pineno, 98 %	80-56-8	8,80 %
	Para-cimeno	99-87-6	16,62 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	22,61 %
	Acetato de timol	528-79-0	51,97 %
Mezcla 100	A-pineno, 98 %	80-56-8	10,13 %
	Para-cimeno	99-87-6	18,13 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	23,92 %
	Acetato de timol	528-79-0	51,68 %
Mezcla 101	Linalool coeur	78-70-6	20,15 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	24,23 %
	Vanilina	121-33-5	2,47 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	29,84 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	9,95 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	13,36 %
Mezcla 102	Tetrahidrolinalool	78-69-3	22,98 %
	Vanilina	121-33-5	1,17 %
	Hercolin D	8050-15-5	4,44 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	15,10 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	7,55 %
	Linalool de etilo	10339-55-6	22,91 %
	Hedion	24851-98-7	6,67 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	10,10 %
	Dipropilenglicol (DPG)	246-770-3	9,09 %
Mezcla 103	Linalool coeur	78-70-6	13,47 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	18,50 %
	Vanilina	121-33-5	1,18 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	18,99 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	18,99 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	9,82 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	19,05 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 104	Linalool coeur	78-70-6	19,25 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	23,19 %
	Vanilina	121-33-5	1,24 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	22,90 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	23,80 %
	Alcohol piperonílico	495-76-1	9,61 %
Mezcla 105	D-limoneno	5989-27-5	48,58 %
	Linalool coeur	78-70-6	1,22 %
	Citral	5392-40-5	10,21 %
	gamma-terpineno	99-85-4	10,51 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	1,94 %
	α-terpineol	98-55-5	6,80 %
	Terpinoleno	586-62-9	6,30 %
	Para-cimeno	99-87-6	1,61 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	2,60 %
	B Pineno	127-91-3	2,80 %
	Alcanfor Dextro	464-49-3	0,13 %
	Terpineno 4 OL	562-74-3	0,11 %
	A terpineno	99-86-5	2,80 %
	Borneol L	507-70-0	1,30 %
	Canfeno	79-92-5	0,54 %
	Decanal	112-31-2	0,17 %
	Dodecanal	112-54-9	0,14 %
	Fenchol A	512-13-0	0,01 %
	Acetato de geranilo	105-87-3	0,18 %
	Isoborneol	124-76-5	0,41 %
	2-metil 1,3-ciclohexadieno	30640-46-1, 1888-90-0	0,38 %
	Mirceno	123-35-3	1,14 %
	Nonanal	124-19-6	0,03 %
	Octanal	124-13-0	0,06 %
	Tocoferol Gamma (TENOX®)	54-28-4	0,03 %
Mezcla 106	D-limoneno	5989-27-5	58,54 %
	Linalool coeur	78-70-6	1,47 %
	gamma-terpineno	99-85-4	12,66 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	2,34 %
	Terpinoleno	586-62-9	7,59 %
	Para-cimeno	99-87-6	1,94 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	3,13 %
	B Pineno	127-91-3	3,37 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Alcanfor Dextro	464-49-3	3,37 %
	Terpineno 4 OL	562-74-3	0,13 %
	A terpineno	99-86-5	0,16 %
	Borneol L	507-70-0	1,57 %
	Canfeno	79-92-5	0,65 %
	Decanal	112-31-2	0,20 %
	Dodecanal	112-54-9	0,17 %
	Fenchol A	512-13-0	0,01 %
	Acetato de geranilo	105-87-3	0,22 %
	Isoborneol	124-76-5	0,49 %
	2-metil 1,3-ciclohexadieno	30640-46-1, 1888-90-0	0,46 %
	Mirceno	123-35-3	1,37 %
	Nonanal	124-19-6	0,04 %
	Octanal	124-13-0	0,07 %
	Tocoferol Gamma (TENOX®)	54-28-4	0,04 %
Mezcla 107	D-limoneno	5989-27-5	34,50 %
	Linalool coeur	78-70-6	10,05 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	5,01 %
	Terpinoleno	586-62-9	10,10 %
	Para-cimeno	99-87-6	10,04 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	5,30 %
	B Pineno	127-91-3	5,02 %
	A terpineno	99-86-5	4,88 %
	Canfeno	79-92-5	5,84 %
	Mirceno	123-35-3	9,26 %
Mezcla 108	D-limoneno	5989-27-5	0,25 %
	Aceite de tomillo rojo	8007-46-3	1,00 %
	Timol (cristal)	89-83-8	51,00 %
	α-terpineol	98-55-5	1,94 %
	Para-cimeno	99-87-6	19,92 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	1,46 %
	Cariofileno-B	87-44-5	3,94 %
	Borneol L	507-70-0	1,94 %
	Mirceno	123-35-3	0,97 %
	Aceite de árbol de té		1,94 %
	Aceite de ciprés		2,86 %
	Terpenos de hierbabuena	8006-90-4	9,72 %
	Linalool 90		3,06 %
Mezcla 109	D-limoneno	5989-27-5	55,95 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Citral	5392-40-5	9,15 %
	gamma-terpineno	99-85-4	10,50 %
	A-pineno, 98 %	80-56-8	1,45 %
	α -terpineol	98-55-5	5,70 %
	Terpinoleno	586-62-9	7,10 %
	Aceite destilado de lima		0,10 %
	Aceite exprimido de lima		0,10 %
	Acetato de linalilo	115-95-7	2,15 %
	Cariofileno-B	87-44-5	0,10 %
	B Pineno	127-91-3	2,50 %
	Terpineno 4 OL	562-74-3	0,05 %
	A terpineno	99-86-5	2,00 %
	Borneol L	507-70-0	1,40 %
	Canfeno	79-92-5	0,50 %
	Acetato de geranilo	105-87-3	0,15 %
	Isoborneol	124-76-5	0,10 %
	Linalool 90		0,80 %
	Goma alcanfor		0,05 %
	Aldehído C-10		0,05 %
	Aldehído C-12		0,10 %
Mezcla 110	Eugenol	97-53-0	0,03 %
	Eucaliptol (1,8 cineol)		0,07 %
	Salicilato de metilo		99,75 %
	Linalool 90		0,07 %
	Salicilato de etilo		0,08 %
Mezcla 111	Tetrahidrolinalool	78-69-3	11,50 %
	Hercolin D	8050-15-5	7,50 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	5,80 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	10,00 %
	Linalool de etilo	10339-55-6	10,50 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	9,50 %
	Dipropilenglicol (DPG)	246-770-3	10,10 %
	Alcohol cinámico	104-54-1	1,70 %
	Eugenol	97-53-0	1,60 %
	Alcohol fenil etílico	60-12-8	21,50 %
	Iso Eugenol		0,30 %
	Dihidrojasmonato de metilo		10,00 %
Mezcla 112	Linalool coeur	78-70-6	14,12 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	24,24 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Vanilina	121-33-5	2,47 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	28,87 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	9,95 %
	Alcohol piperonílico	495-76-1	10,07 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	10,28 %
Mezcla 113	Mezcla 44		90 %
	Disolución madre de SLS al 10 %		10 %
Mezcla 114	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,90 %
	Lecitina	8002-43-5	0,20 %
	Agua	7732-18-5	9,8 %
	Mezcla 44		89,1 %
Mezcla 115	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	1,00 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Agua	7732-18-5	81,82 %
	Mezcla 114		16,90 %
Mezcla 116	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Lecitina	8002-43-5	0,034 %
	Agua	7732-18-5	84,4 %
	Mezcla 44		15 %
Mezcla 117	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,09 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	6,77 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	5,15 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Lecitina	8002-43-5	0,03 %
	Agua	7732-18-5	84,41 %
Mezcla 118	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,90 %
	Lecitina	8002-43-5	0,20 %
	Agua	7732-18-5	9,8 %
	Mezcla 26		89,10 %
Mezcla 119	Agua	7732-18-5	3,1 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Mezcla 114		84,2 %
	Disolución madre de xantano al 2,5 % - sorbato de K al 1 %		12,7 %
Mezcla 120	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	15,5 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	33,8 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	25,7 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,13 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,76 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,32 %
	Lecitina	8002-43-5	0,17 %
	Agua	7732-18-5	23,6 %
Mezcla 121	Agua	7732-18-5	9,2 %
	Mezcla 114		78,87 %
	Disolución madre de xantano al 2,5 % - sorbato de K al 1 %		11,90 %
Mezcla 122	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,13 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,76 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,32 %
	Lecitina	8002-43-5	0,17 %
	Agua	7732-18-5	28,6 %
	Mezcla 44		70 %
Mezcla 123	Agua	7732-18-5	3,1 %
	Mezcla 118		84,2 %
	Disolución madre de xantano al 2,5 % - sorbato de K al 1 %		12,7 %
Mezcla 124	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	1 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Agua	7732-18-5	81,8 %
	Mezcla 118		16,90 %
Mezcla 125	Mezcla 10		2,50 %
	Agua		97,50 %
Mezcla 126	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,90 %
	Lecitina	8002-43-5	0,20 %
	Agua	7732-18-5	9,8 %
	Mezcla 50		89,10 %

ES 2 900 339 T3

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 127	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	1,00 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Agua	7732-18-5	81,82 %
	Mezcla 126		16,90 %
Mezcla 128	Aceite de citronela	106-22-9	0,20 %
	Carbopol 940	[9003-01-4]	0,20 %
	Butilhidroxitolueno	128-37-0	0,10 %
	Agua	7732-18-5	59,83 %
	Cera emulsionante	67762-27-0, 9005-67-8	14,00 %
	Parafina líquida ligera	8012-95-1	4,00 %
	Parafina blanda blanca	[8009-03-8]	9,00 %
	Metabisulfato de sodio	[7681-57-4]	0,25 %
	Propilenglicol	[57-55-6]	2,00 %
	Metilparabeno	[99-76-3]	0,15 %
	Propilparabeno,	[94-13-3]	0,05 %
	Aceite de ricino hidrogenado Cresmer RH40	[61791-12-6]	5,00 %
	Trietanolamina	[102-71-6]	0,15 %
	Acetato de vitamina E	[58-95-7]	0,02 %
	EDTA disódico	[139-33-3]	0,05 %
	Mezcla 10		5,00 %
Mezcla 129	Span 80	1338-43-8	0,05 %
	Benzoato de sodio	532-32-1	0,20 %
	Isopar M	64742-47-8	29 %
	Propulsor A46		14,50 %
	Agua	7732-18-5	42,25 %
	Alcohol isopropílico	67-63-0	1,50 %
	Mezcla 8		12,50 %
Mezcla 130	Isopar M	64742-47-8	51,0 %
	Propulsor A46		40,0 %
	Alcohol isopropílico	67-63-0	3,0 %
	Mezcla 39		6,0 %
Mezcla 131	Isopar M	64742-47-8	51,0 %
	Propulsor A46		40,0 %
	Bifentrina	83657-04-3	0,05 %
	Alcohol isopropílico	67-63-0	3,0 %
	Mezcla 39		6,0 %

ES 2 900 339 T3

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 132	Isopar M	64742-47-8	54,0 %
	Propulsor A46		40,0 %
	Mezcla 33		6,0 %
Mezcla 133	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	2,06 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	4,51 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,43 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Lecitina	8002-43-5	0,03 %
	Agua	7732-18-5	89,42 %
Mezcla 134	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	1,03 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	2,26 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	1,72 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Lecitina	8002-43-5	0,03 %
	Agua	7732-18-5	94,43 %
Mezcla 135	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Lecitina	8002-43-5	0,034 %
	Agua	7732-18-5	84,4 %
	Mezcla 44		15,01 %
Mezcla 136	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,09 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	6,77 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	5,15 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Lecitina	8002-43-5	0,03 %
	Agua	7732-18-5	84,41 %
Mezcla 137	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,110 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,152 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,225 %
	Lecitina	8002-43-5	0,030 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Agua	7732-18-5	81,985 %
	Alcohol isopropílico	67-63-0	2,500 %
	Mezcla 59		15,000 %
Mezcla 138	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,225 %
	Lecitina	8002-43-5	0,030 %
	Agua	7732-18-5	81,985 %
	Alcohol isopropílico	67-63-0	2,50 %
	Mezcla 59		15,00 %
Mezcla 139	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,116 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,161 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,238 %
	Lecitina	8002-43-5	0,032 %
	Agua	7732-18-5	86,81 %
	Mezcla 59		12,643 %
Mezcla 140	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Lecitina	8002-43-5	0,034 %
	Agua	7732-18-5	84,4 %
	Mezcla 59		15,01 %
Mezcla 141	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,40 %
	Geraniol Fine FCC	106-24-1	2,63 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,60 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,30 %
	Lecitina	8002-43-5	0,060 %
	Agua	7732-18-5	87,63 %
	Mezcla 108		2,76 %
	Alcohol isopropílico	67-63-0	2,50 %
Mezcla 142	Aceite de menta fresca	68917-75-9	4,51 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,43 %
	Aceite de tomillo rojo	8007-46-3	2,06 %
	Disolución madre de SLS al 0,3 % - xantano al 0,1 %		90 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 143	Disolución madre de SLS al 0,3 % y xantano al 0,1 %		95 %
	Mezcla 67		5 %
Mezcla 144	Disolución madre de SLS al 0,3 % y xantano al 0,1 %		95 %
	Mezcla 69		5 %
Mezcla 145	Disolución madre de SLS al 0,3 % y xantano al 0,1 %		95 %
	Mezcla 70		5 %
Mezcla 146	Lecitina, Soja	8030-76-0	0,20 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,90 %
	Agua	7732-18-5	9,80 %
	Mezcla 26		89,10 %
Mezcla 147	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	35,0 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	32,0 %
	Lecitina, Soja	8030-76-0	0,20 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,90 %
	Agua	7732-18-5	9,80 %
	Aceite de menta fresca		22,1 %
Mezcla 148	Lecitina, Soja	8030-76-0	0,10 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,90 %
	Agua	7732-18-5	9,90 %
	Mezcla 7		89,1 %
Mezcla 149	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	18,27 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	40,10 %
	Vanilina	121-33-5	0,98 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	29,76 %
	Lecitina, Soja	8030-76-0	0,10 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,90 %
	Agua	7732-18-5	9,90 %
Mezcla 150	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	1,90 %
	Agua	7732-18-5	9,00 %
	Mezcla 26		89,10 %

ES 2 900 339 T3

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
Mezcla 151	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	35,0 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	32,0 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	1,90 %
	Agua	7732-18-5	9,00 %
	Aceite de menta fresca		22,1 %
Mezcla 152	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	1,90 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,275 %
	Agua	7732-18-5	86,410 %
	Mezcla 148		11,30 %
Mezcla 153	D-limoneno	5989-27-5	5,67 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	1,25 %
	Lecitina, Soja	8030-76-0	0,011 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	2,002 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,275 %
	Agua	7732-18-5	87,529 %
	Aceite de menta fresca		3,15 %
Mezcla 154	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,275 %
	Agua	7732-18-5	88,315 %
	Mezcla 146		11,30 %
Mezcla 155	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,95 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,62 %
	Lecitina, Soja	8030-76-0	0,023 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,102 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,275 %
	Agua	7732-18-5	89,422 %
	Aceite de menta fresca		2,50 %
Mezcla 156	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,275 %
	Agua	7732-18-5	88,315 %
	Mezcla 150		11,30 %
Mezcla 157	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,95 %

ES 2 900 339 T3

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	2,50 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,62 %
	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	0,11 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,21 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,275 %
	Agua	7732-18-5	89,332 %
Mezcla 158	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	1,00 %
	Goma xantana	11138-66-2	2,500 %
	Agua	7732-18-5	96,500 %
Mezcla 159	Benzoato de sodio	532-32-1	2 %
	Agua	7732-18-5	98 %
Mezcla 160	Span 80	1338-43-8	1,20 %
	Tween 80		1,65 %
	Isopar M	64742-47-8	14,20 %
	Agua	7732-18-5	68,75 %
	Mezcla 8		2,84 %
	Benzoato de sodio al 2 %		11,36 %
Mezcla 161	D-limoneno	5989-27-5	1,60 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	0,35 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	0,89 %
	Span 80	1338-43-8	1,20 %
	Tween 80		1,65 %
	Benzoato de sodio	532-32-1	0,23 %
	Isopar M	64742-47-8	14,20 %
	Agua	7732-18-5	79,88 %
Mezcla 162	Propulsor A70		22 %
	Mezcla 160		78 %
Mezcla 163	D-limoneno	5989-27-5	1,25 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	0,27 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	0,69 %
	Span 80	1338-43-8	0,94 %
	Tween 80		1,29 %
	Benzoato de sodio	532-32-1	0,18 %
	Isopar M	64742-47-8	11,08 %
	Agua	7732-18-5	62,30 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Propulsor A70		22,0 %
Mezcla 164	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	1 %
	Goma xantana	11138-66-2	2,50 %
	Agua	7732-18-5	96,50 %
Mezcla 165	Laurilsulfato de sodio	151-21-3	10 %
	Agua	7732-18-5	90,00 %
Mezcla 166	Laurilsulfato de sodio	151-21-3	0,30 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,10 %
	Agua	7732-18-5	99,60 %
Mezcla 167	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	1,0 %
	Poliglicerol-4-oleato	9007-48-1	0,15 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Lecitina	8002-43-5	0,034 %
	Agua	7732-18-5	83,5 %
	Mezcla 44		15,1 %
Mezcla 168	Aceite de citronela	106-22-9	0,20 %
	Carbopol 940	[9003-01-4]	0,20 %
	Butilhidroxitolueno	128-37-0	0,10 %
	Agua	7732-18-5	59,83 %
	Cera emulsionante	67762-27-0, 9005-67-8	14 %
	Parafina líquida ligera	8012-95-1	4,00 %
	Parafina blanda blanca	[8009-03-8]	9 %
	Metabisulfato de sodio	[7681-57-4]	0,25 %
	Propilenglicol	[57-55-6]	2 %
	Aceite de ricino hidrogenado Cresmer RH40	[61791-12-6]	5 %
	Trietanolamina	[102-71-6]	0,15 %
	Acetato de vitamina E	[58-95-7]	0,02 %
	EDTA disódico	[139-33-3]	0,05 %
	Mezcla 10		5 %
Mezcla 169	Agua	7732-18-5	33,40 %
	Mezcla 115		66,60 %
Mezcla 170	D-limoneno	5989-27-5	4,03 %

ES 2 900 339 T3

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	4,43 %
	Alcohol bencílico	100-51-6	16,61 %
	Isopar M	64742-47-8	20,95 %
	Agua	7732-18-5	44,53 %
	Mezcla 103		6,27 %
	Disolución madre de SLS al 10 %		3,18 %
Mezcla 171	D-limoneno	5989-27-5	4,048 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	4,451 %
	Alcohol bencílico	100-51-6	16,70 %
	Isopar M	64742-47-8	21,07 %
	Agua	7732-18-5	44,76 %
	Bifentrina	83657-04-3	0,05 %
	Mezcla 103		5,723 %
	Disolución madre de SLS al 10 %		3,197 %
Mezcla 172	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	2,06 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	4,51 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	3,43 %
	Span 80	1338-43-8	0,50 %
	Isopar M	64742-47-8	15 %
	Agua	7732-18-5	74,45 %
	Bifentrina	83657-04-3	0,05 %
Mezcla 173	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	0,41 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	0,90 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	0,69 %
	Laurilsulfato de sodio	151-21-3	0,02 %
	Agua	7732-18-5	97,98 %
Mezcla 174	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	1,03 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	2,26 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	1,71 %
	Vehículo de arcilla AgSorb		95,00 %
Mezcla 175	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	1,03 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	2,26 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	1,71 %
	DG Lite		95,0 %
Mezcla 176	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	0,41 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	0,90 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Miristato de isopropilo	110-27-0	0,69 %
	Laurilsulfato de sodio	151-21-3	0,02 %
	Agua	7732-18-5	97,98 %
Mezcla 177	D-limoneno	5989-27-5	24,76 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	0,98 %
	Linalool coeur	78-70-6	0,17 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	0,23 %
	Vanilina	121-33-5	0,02 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	0,24 %
	Piperonal (aldehído) [Heliotropina]	120-57-0	0,24 %
	Mezcla 106		3,00 %
	Geraniol 60	106-24-1	0,12 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	0,24 %
	Agua	7732-18-5	67 %
	Disolución madre de SLS al 10 %		3 %
Mezcla 178	Sorbato de potasio	590-00-1 o 24634-61-5	1 %
	Goma xantana	11138-66-2	0,28 %
	Agua	7732-18-5	81,82 %
	Mezcla 114		16,90 %
Mezcla 179	Miracle Gro (estéril)		95 %
	Mezcla 44		5 %
Mezcla 180	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	0,51 %
	Aceite de menta fresca	68917-75-9	1,13 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	0,86 %
	Span 80	1338-43-8	0,50 %
	Isopar M	64742-47-8	15 %
	Agua	7732-18-5	81,95 %
	Bifentrina	83657-04-3	0,05 %
Mezcla 182	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	25,0 %
	Butirato de amilo	540-18-1	25,0 %
	Aceite de anís estrellado		49,99 %
	Genisteína		0,01 %
Mezcla 184	D-limoneno	5989-27-5	9,90 %
	Linalool coeur	78-70-6	14,14 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	24,29 %

TABLA E: MEZCLAS			
	Compuestos	N.º de registro de CAS	p/p
	Vanilina	121-33-5	2,48 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	28,92 %
	Piperonal (aldehído)	120-57-0	9,97 %
	Geraniol 60		10,30 %
Mezcla 185	D-limoneno	5989-27-5	82,52 %
	Aceite de tomillo blanco	8007-46-3	3,28 %
	Linalool coeur	78-70-6	0,57 %
	Tetrahidrolinalool	78-69-3	0,78 %
	Vanilina	121-33-5	0,05 %
	Miristato de isopropilo	110-27-0	0,80 %
	Piperonal (aldehído)	120-57-0	0,80 %
	Mezcla 106		9,99 %
	Geraniol 60		0,41 %
	Citrato de trietilo	77-93-0	0,80 %

Por otro lado, además de las cantidades específicas de ingredientes enumerados para cada mezcla en la Tabla E anterior, también se contemplan intervalos de cantidades que pueden derivarse multiplicando cada cantidad específica por los siguientes cuatro factores: Factor 1 (± 200 %); Factor 2 (± 100 %); Factor 3 (± 40 %); y Factor 4 (± 10 %). Los intervalos resultantes no contendrán, por supuesto, ningún valor menor que 0 % o mayor que 100 %.

En algunas realizaciones de la presente descripción, se contemplan específicamente composiciones que comprenden una combinación sinérgica de al menos dos compuestos enumerados en cualquiera de las Tablas B, B1, C, D o E anteriores.

Sorprendentemente, al mezclar ciertos compuestos en ciertas cantidades relativas, la composición resultante demuestra un efecto antiparasitario que supera el efecto antiparasitario de cualquier componente de la composición. Como se usa en esta solicitud, «componente de una composición» se refiere a un compuesto, o un subconjunto de compuestos incluidos en una composición, por ejemplo, la composición completa menos al menos un compuesto. Como se usa en esta solicitud, un «efecto antiparasitario» se refiere a cualquier parámetro medible relacionado con la eficacia de una composición para tratar una infección parasitaria. El efecto puede ser un parámetro relacionado con la viabilidad, la muerte, la profilaxis u otro parámetro útil y cuantificable para un punto de tiempo establecido, o puede ser el momento de lograr un resultado definido, por ejemplo, el tiempo para lograr la eliminación al 100 % con una dosis establecida. En este sentido, cuando se comparan un primer efecto y un segundo efecto, el primer efecto puede indicar una mayor eficacia para tratar una infección parasitaria si supera el segundo efecto. Por ejemplo, cuando el efecto que se mide es un tiempo para lograr la eliminación al 100 %, un tiempo más breve es un efecto antiparasitario que excede un tiempo más largo. Para otro ejemplo, cuando el efecto que se mide es un % de eliminación de parásitos diana, un mayor % de eliminación es un efecto antiparasitario que excede un % de eliminación menor. Los efectos que se pueden medir incluyen, sin limitación: tiempo para eliminar un porcentaje dado de un parásito diana *in vivo* o *in vitro*; porcentaje de viabilidad o porcentaje de muerte de un parásito diana *in vivo* o *in vitro*; porcentaje de viabilidad de los huevos de un parásito diana; porcentaje de una población de hospedadores que se cura de una infestación por un parásito diana; porcentaje de una población de hospedadores que está protegida contra la infección de un parásito diana (efecto profiláctico); perturbación de un mensaje celular o señal celular en un parásito diana, tal como, por ejemplo, calcio, AMP cíclico y similares; y disminución de la actividad o efectos posteriores de una diana molecular en un parásito diana.

Un procedimiento ejemplar *in vivo* para evaluar el efecto antiparasitario de una composición particular, o componente de la composición, puede conducirse utilizando animales hospedadores. Los animales hospedadores están infectados con un parásito diana. La composición o componente de interés se administra al animal hospedador. La administración de la composición o componente de interés puede iniciarse en varios momentos antes y/o después de la infección del animal hospedador, dependiendo del parásito diana que se esté analizando. Se cuantifican los huevos generados por el parásito en el animal hospedador. Por ejemplo, se pueden cuantificar los huevos en una muestra de heces recolectada del animal. La cuantificación de huevos generados por el parásito en el animal hospedador que recibe la composición o componente de interés se puede comparar con la cuantificación de huevos generados por el parásito en otro animal hospedador, como un animal hospedador que recibe otra composición o componente de interés, o un

animal hospedador que sirve como control, por ejemplo, control no infectado o control no tratado.

Un procedimiento ejemplar *in vitro* para evaluar el efecto antiparasitario de una composición o componente particular puede conducirse usando parásitos diana proporcionados en placas de ensayo. La composición o componente de interés se pone en contacto con los parásitos diana y se observa el efecto, por ejemplo, el efecto de la composición o componente de interés sobre la vitalidad de los parásitos diana. El efecto del tratamiento sobre los parásitos diana se puede comparar con el efecto de otro tratamiento sobre parásitos diana, como los parásitos diana tratados con otra composición o componente de interés, o los parásitos diana que sirven como control, por ejemplo, control no infectado o control no tratado.

Se pueden usar otros procedimientos para evaluar el efecto antiparasitario de una composición o componente particular, procedimientos que serán evidentes para un experto en la técnica, o pueden ser determinados para su uso en un caso particular por un experto en la materia usando solo experimentación rutinaria. Se puede encontrar información adicional relacionada con la evaluación del efecto antiparasitario en los Ejemplos expuestos en esta solicitud.

En algunas realizaciones de la presente descripción, se logra un efecto antiparasitario sinérgico cuando se mezclan ciertos compuestos, y el efecto sinérgico se puede mejorar cuando se mezclan ciertos compuestos en ciertas cantidades o proporciones relativas. En otras palabras, las composiciones que incluyen ciertas combinaciones de los compuestos pueden tener una capacidad mejorada para tratar infecciones parasitarias, en comparación con cada uno de los compuestos tomados solos.

Como se usa en esta solicitud, «sinergia» y «efecto sinérgico» pueden referirse a cualquier mejora sustancial, en una composición de al menos dos compuestos, de un efecto medible, por ejemplo, un efecto antiparasitario, en comparación con el efecto de un componente de la composición, por ejemplo, un compuesto activo solo, o la mezcla completa de compuestos menos al menos un compuesto. La sinergia es una característica específica de una mezcla de compuestos y está por encima de cualquier nivel de mejora de fondo que podría deberse únicamente, por ejemplo, a los efectos aditivos de cualquier combinación aleatoria de ingredientes.

En algunas realizaciones de la presente descripción, una mejora sustancial de un efecto medible puede expresarse como un coeficiente de sinergia. Un coeficiente de sinergia es una expresión de una comparación entre los efectos medidos de una composición y los efectos medidos de una composición de comparación. La composición de comparación puede ser un componente de la composición. En algunas realizaciones de la presente descripción, el coeficiente de sinergia se puede ajustar para las diferencias en la concentración de la mezcla completa y la composición de comparación.

Los coeficientes de sinergia pueden calcularse de la siguiente manera. Se puede calcular un cociente de actividad (R) dividiendo el % de efecto de la composición (A_B) por el % de efecto de la composición de comparación (X_n), como sigue:

$$R = A_B/X_n \qquad \text{Fórmula 1}$$

Un factor de ajuste de concentración (F) puede calcularse basado en la concentración (C_n), es decir, % (p/p) o % (vol/vol), de la composición de comparación en la composición, de la siguiente manera:

$$F=100/C_n \qquad \text{Fórmula 2}$$

El coeficiente de sinergia (S) se puede calcular a continuación multiplicando el cociente de actividad (R) y el factor de ajuste de concentración (F), de la siguiente manera:

$$S = (R)(F) \qquad \text{Fórmula 3}$$

Como tal, el coeficiente de sinergia (S) también se puede calcular de la siguiente manera:

$$S = [(A_B/X_n)(100)]/C_n \qquad \text{Fórmula 4}$$

En la Fórmula 4, A_B se expresa como % de efecto de la mezcla, X_n se expresa como % de efecto de la composición de comparación (X_n), y C_n se expresa como % (p/p) o % (vol/vol) de concentración de la composición de comparación en la mezcla.

En algunas realizaciones de la presente descripción, un coeficiente de sinergia de aproximadamente 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 o 1,5 puede ser sustancial y comercialmente deseable. En otras realizaciones de la presente descripción, el coeficiente de sinergia puede ser de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 5, incluso, pero sin limitación, aproximadamente 1,8, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 y 4,5. En otras realizaciones de la presente descripción, el coeficiente de sinergia puede ser de aproximadamente 5 a 50, incluso, pero sin limitación, aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45. En otras

realizaciones de la presente descripción, el coeficiente de sinergia puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 500, o más, incluidos, sin limitación, aproximadamente 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, y 450. Cualquier coeficiente de sinergia por encima de 500 también se contempla dentro de las realizaciones de las composiciones.

5 Dado que se puede encontrar una amplia gama de sinergias en varias realizaciones descritas en esta solicitud, se observa expresamente que un coeficiente de sinergia puede describirse como «mayor que» un número dado y, por lo tanto, no necesariamente se limita a estar dentro de los límites de un intervalo que tiene un límite numérico superior e inferior. Asimismo, en algunas realizaciones descritas en esta solicitud, se excluyen expresamente ciertos coeficientes de sinergia bajos, o extremos inferiores de intervalos. Por consiguiente, en algunas realizaciones de la presente descripción, la sinergia se puede expresar como "mayor que" un número dado que constituye un límite inferior de sinergia para tal realización. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la presente descripción, el coeficiente de sinergia es igual o superior a 25; en tal realización, todos los coeficientes de sinergia por debajo de 25, aunque sean sustanciales, están expresamente excluidos.

15 En algunas realizaciones de la presente descripción, la sinergia del efecto sinérgico asociado con una composición puede determinarse usando cálculos similares a los descritos en Colby, S. R., "Calculating synergistic and antagonistic responses of herbicide combinations," Weeds (1967) 15:1, págs. 20-22. En este sentido, la siguiente fórmula se puede utilizar para expresar un % de efecto esperado (E) de una composición que incluye dos compuestos, Compuesto X y Compuesto Y:

$$E = X + Y - (X * Y / 100) \quad \text{Fórmula 5}$$

25 En la Fórmula 5, X es el % de efecto real medido del Compuesto X en la composición, e Y es % de efecto real medido del Compuesto Y de la composición. El % de efecto esperado (E) de la composición se compara a continuación con un % de efecto real medido (A) de la composición. Si el % de efecto real (A) que se mide difiere del % de efecto esperado (E) calculado por la fórmula, entonces la diferencia se debe a una interacción de los compuestos. Por lo tanto, la composición tiene sinergia (una interacción positiva de los compuestos) cuando $A > E$. Además, hay una interacción negativa (antagonismo) cuando $A < E$.

30 La fórmula 5 se puede ampliar para dar cuenta de cualquier número de compuestos en una composición; sin embargo, se vuelve más complejo a medida que se expande, como lo ilustra la siguiente fórmula para una composición que incluye tres compuestos, Compuesto X, Compuesto Y y Compuesto Z:

$$E = X + Y + Z - ((XY + XZ + YZ) / 100) + (X * Y * Z / 10000) \quad \text{Fórmula 6}$$

35 Puede proporcionarse una fórmula fácil de usar que se adapta a composiciones con cualquier número de compuestos modificando las fórmulas 5 y 6. A continuación se describirá dicha modificación de la fórmula. Cuando se utilizan las Fórmulas 5 y 6, un valor de control sin tratar (sin tratar con composición o compuesto) se establece en 100 %, por ejemplo, si el efecto que se está midiendo es la cantidad de parásitos diana eliminados, el valor de control se establecería en el 100 % de supervivencia del parásito diana. En este sentido, si el tratamiento con el Compuesto A da como resultado un 80 % de eliminación de un parásito diana, entonces se puede decir que el tratamiento con el Compuesto A da como resultado una supervivencia del 20 %, o 20 % > del valor de control. La relación entre los valores expresados como porcentaje de efecto y los valores expresados como porcentaje de control se establecen en las siguientes fórmulas, donde E' es el % de control esperado de la composición, X_n es el % de efecto real medido de un compuesto individual (Compuesto X_n) de la composición, X_n' es el % de control de un compuesto individual de la composición, y A' es el % de control real medido de la composición.

$$E = 100 - E' \quad \text{Fórmula 7}$$

$$X_n = 100 - X_n' \quad \text{Fórmula 8}$$

$$A = 100 - A' \quad \text{Fórmula 9}$$

55 Al sustituir los valores de porcentaje de control por los valores de efecto porcentual de las fórmulas 5 y 6, y haciendo modificaciones para alojar cualquier número (n) de compuestos, se proporciona la siguiente fórmula para calcular el % de control esperado (E') de la composición:

$$E' = \left(\prod_{i=1}^n x_i' \right) \div 100^{n-1} \quad \text{Fórmula 10}$$

60 Según la Fórmula 10, el % de control esperado (E') para la composición se calcula al dividir el producto del % real medido de valores de control (X_n') por cada compuesto de la composición por 100^{n-1} . El % de control esperado (E') de la composición se compara a continuación con un % de control real medido (A') de la composición. Si el % de control

real (A') que se mide difiere del % de control esperado (E') calculado por la fórmula 10, entonces la diferencia se debe a una interacción de los compuestos. Por lo tanto, la composición tiene sinergia (una interacción positiva de los compuestos) cuando $A' < E'$. Además, hay una interacción negativa (antagonismo) cuando $A' > E'$.

5 Las composiciones que contienen dos o más compuestos en ciertos cocientes o cantidades relativas pueden probarse para determinar un efecto sinérgico comparando el efecto antiparasitario de una composición particular de compuestos con el efecto antiparasitario de un componente de la composición. Se puede encontrar información adicional relacionada con la realización de una determinación de sinergia en los Ejemplos expuestos en esta solicitud.

10 Se contempla que las composiciones de la materia objeto descrita actualmente pueden formularse y administrarse mediante vehículos, incluidos productos alimenticios. Por ejemplo, se añaden aditivos a productos horneados, como galletas, panes, pasteles, etc., para mejorar o modificar el sabor o el color, aumentar la vida útil, mejorar su valor nutritivo y, en general, producir el efecto deseado. De manera similar, las composiciones de la materia actualmente descrita pueden formularse con productos alimenticios como vehículos y administrarse por ingestión para producir el efecto deseado. Por supuesto, se pueden usar numerosos tipos de alimentos para administrar las composiciones, que incluyen, sin limitación: bebidas, cereales para el desayuno y mezclas de bebidas en polvo.

15 Además, las composiciones descritas en esta solicitud pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Para administración oral, los compuestos pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, una composición descrita en esta solicitud puede formularse con un recubrimiento entérico o de liberación retardada que protege la composición hasta que llega al colon.

20 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, jarabes o suspensiones. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante técnicas convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones líquidas para administración oral también se pueden formular para liberación retardada, como por ejemplo en «cápsulas de gel».

25 En determinadas realizaciones de la presente descripción, las composiciones se pueden proporcionar en forma encapsulada o microencapsulada. La microencapsulación es un proceso donde pequeñas partículas de la composición se recubren o encapsulan con un material de cubierta exterior para controlar la liberación de la composición o para proteger la composición. El material de la cubierta exterior ejemplar incluye proteínas, polisacáridos, almidones, ceras, grasas, polímeros naturales y sintéticos y resinas. La microencapsulación se puede realizar química o físicamente. Por ejemplo, los procedimientos físicos para encapsular las composiciones pueden incluir: secado por aspersion, enfriamiento por aspersion, recubrimiento en sartén o coextrusión. Los procedimientos químicos de encapsulación pueden incluir coacervación, separación de fases, extracción con solvente o evaporación del solvente.

30 Como ejemplo, para la coextrusión de un núcleo líquido, los materiales líquidos del núcleo y la carcasa se bombean a través de orificios concéntricos, fluyendo el material del núcleo en el orificio central y fluyendo el material de la carcasa a través del anillo exterior. Una gota de compuesto cerrado se forma cuando una gota de fluido del núcleo está recubierta por una capa de fluido de la cáscara. A continuación, la cáscara se endurece con los medios adecuados; por ejemplo, mediante reticulación química en el caso de polímeros, enfriamiento en el caso de grasas o ceras, o evaporación del disolvente. Se puede encontrar información adicional sobre procedimientos y sistemas para proporcionar composiciones formuladas y administradas a través de productos alimenticios en las patentes de EE. UU. números 5.418.010, 5.407.609, 4.211.668, 3.971.852 y 3.943.063.

35 Las composiciones de la materia descrita actualmente se pueden usar para tratar infecciones parasitarias. La materia de la presente descripción incluye procedimientos para tratar una infección parasitaria en un sujeto, incluida la administración de una cantidad efectiva de una composición descrita en esta solicitud.

40 Como se usa en esta solicitud, los términos «hospedador» y «sujeto» se usan indistintamente y se refieren a una planta o un animal capaz de ser infectado por un parásito. El animal puede ser un vertebrado. El vertebrado puede ser de sangre caliente. El vertebrado de sangre caliente puede ser un mamífero. El mamífero puede ser un ser humano. El ser humano puede ser un adulto o un niño. Como se usa en esta solicitud, los términos «hospedador» y «sujeto» incluyen hospedadores humanos y animales y sujetos. Por tanto, los usos terapéuticos veterinarios se proporcionan de acuerdo con la materia objeto actualmente descrita. Como tal, la materia descrita actualmente proporciona el tratamiento de mamíferos tales como seres humanos, así como de aquellos mamíferos de importancia debido a que están en peligro de extinción, tales como tigres siberianos o leopardos de las nieves; de importancia económica, como

los animales criados en granjas para el consumo humano; y/o animales de importancia social para los seres humanos, como los animales que se crían como mascotas o en zoológicos. Los ejemplos de tales animales incluyen, pero sin limitación: carnívoros tales como gatos y perros; porcinos, incluidos cerdos, puercos y jabalíes; rumiantes y/o unguados como vacas, bueyes, ovejas, jirafas, ciervos, cabras, bisontes y camellos; y caballos. También se proporciona el tratamiento de las aves, incluido el tratamiento de aquellos tipos de aves que se encuentran en peligro de extinción y/o mantenidos en zoológicos, así como aves de corral, y más particularmente aves de corral domesticadas, es decir, aves de corral, tales como pavos, gallinas, patos, gansos, pintadas y similares, ya que también son de importancia económica para los humanos. Por tanto, también se proporciona el tratamiento del ganado, que incluye, sin limitación, cerdos domesticados, rumiantes, unguados, caballos (incluidos caballos de carreras), aves de corral y similares.

Como se usa en esta solicitud, los términos «tratar», «tratando» y «tratamiento» se refieren a: conferir protección frente a la infección; prevenir la infección; aliviar la infección; reducir la gravedad de los síntomas y/o secuelas de la infección; eliminar la infección; y/o prevenir la recaída de la infección. Como se usa en esta solicitud, los términos «tratar», «tratando» y «tratamiento» también se refieren a conferir protección frente a, prevenir, aliviar, reducir la gravedad de, eliminar, y/o prevenir la recaída asociada con una enfermedad o síntomas causados por una infección parasitaria.

Como se usa en esta solicitud, la expresión «cantidad efectiva» se refiere a una dosis suficiente para proporcionar tratamiento para una infección parasitaria. La cantidad exacta que se requiere puede variar, por ejemplo, en función del parásito diana, el tratamiento afectado, la edad y el estado general del sujeto, la formulación particular que se usa, el modo de administración y similares. Como tal, la cantidad efectiva variará en función de las circunstancias particulares, y un experto en la técnica puede determinar una cantidad efectiva apropiada en un caso particular utilizando solo experimentación de rutina.

La materia descrita actualmente incluye procedimientos de selección de composiciones útiles para tratar una infección parasitaria. En algunas realizaciones de la presente descripción, el procedimiento de selección es útil para reducir el alcance de posibles compuestos que se identifican como componentes de una composición para tratar una infección parasitaria.

En algunas realizaciones de la presente descripción, un procedimiento para seleccionar una composición para usar en el tratamiento de una infección parasitaria incluye lo siguiente. Se proporciona una célula que expresa un receptor de tiramina y se pone en contacto con los compuestos de ensayo. Se mide la afinidad de unión al receptor de los compuestos. Se mide al menos un parámetro seleccionado de los siguientes parámetros: nivel de AMPc intracelular y Ca^{2+} intracelular. Se identifica un primer compuesto para la composición, que es capaz de alterar al menos uno de los parámetros, y que tiene una alta afinidad de unión al receptor por el receptor de tiramina; y se identifica un segundo compuesto para la composición, que es capaz de alterar al menos uno de los parámetros, y que tiene una baja afinidad de unión al receptor por el receptor de tiramina. Se selecciona una composición que incluye el primer y segundo compuestos. En algunas realizaciones de la presente descripción, se selecciona una composición que incluye el primer y segundo compuestos y demuestra un efecto antiparasitario que supera el efecto antiparasitario de cualquiera de los compuestos cuando se usa solo.

La célula utilizada para el procedimiento puede ser cualquier célula capaz de transfectarse y expresar un receptor de tiramina (TyrR). Los ejemplos de células incluyen, sin limitación: células de insecto, tales como células de *Drosophila* Schneider, células de *Drosophila* Schneider 2 (células S2) y células de *Spodoptera frugiperda* (por ejemplo, Sf9 o Sf21); o células de mamífero, tales como células de riñón embrionario humano (células HEK-293), células de fibroblastos de riñón de mono verde africano (células COS-7), células HeLa y células de queratinocitos humanos (células HaCaT). Se puede encontrar información adicional sobre la preparación de células que expresan receptores en las publicaciones de patente de EE. UU. números de serie. US 2005-0008714; Estados Unidos 2005-0214267; y US 2006-0263403.

El receptor de tiramina (TyrR) puede ser un TyrR de longitud completa, un fragmento funcional de un TyrR o una variante funcional de un TyrR. Un fragmento funcional de un TyrR es un TyrR en el que se eliminan residuos de aminoácidos en comparación con el polipéptido de referencia, es decir, TyrR de longitud completa, pero donde la secuencia de aminoácidos restante retiene la afinidad de unión del polipéptido de referencia por tiramina. Una variante funcional de un TyrR es un TyrR con inserciones de aminoácidos, deleciones de aminoácidos o sustituciones conservadoras de aminoácidos, que retiene la afinidad de unión del polipéptido de referencia por la tiramina. Una «sustitución conservadora de aminoácidos» es una sustitución de un residuo de aminoácido por un residuo funcionalmente similar. Los ejemplos de sustituciones conservadoras incluyen la sustitución de un residuo no polar (hidrófobo) tal como isoleucina, valina, leucina o metionina por otro; la sustitución de un residuo polar (hidrófilo) por otro tal como entre arginina y lisina, entre glutamina y asparagina, entre glicina y serina; la sustitución de un residuo básico como lisina, arginina o histidina por otro; o la sustitución de un residuo ácido, como ácido aspártico o ácido glutámico por otro. Una sustitución conservadora de aminoácidos también incluye reemplazar un residuo con un residuo derivado químicamente, siempre que el resultante retenga la afinidad de unión del polipéptido de referencia por la tiramina. Los ejemplos de TyrR incluyen, entre otros: TyrR, como *Drosophila melanogaster* TyrR (número de acceso GENBANK® (GAN) CAA38565), *Locusta migratoria* TyrR (GAN: Q25321), TyrR de otros invertebrados y TyrR

de nematodos, incluidos *Ascaris*.

En algunas realizaciones de la presente descripción, pueden emplearse otros receptores, tales como receptores acoplados a proteína G (GPCR), ya sea que tengan afinidad nativa por tiramina u otros ligandos, en procedimientos de selección de composiciones útiles para tratar una infección parasitaria. Los ejemplos de receptores que pueden utilizarse incluyen, sin limitación: *Anopheles gambiae* (GAN: EAA07468), *Heliothis virescens* (GAN: Q25188), *Mamestra brassicae* (GAN: AAK14402), *Tribolium castaneum* (GAN: XP_970290), *Aedes aegypti* (GAN: EAT41524), *Boophilus microplus* (GAN: CAA09335); *Schistosoma mansoni* (GAN: AAF73286); y *Schistosoma mansoni* (GAN: AAW21822).

En algunas realizaciones de la presente descripción, se pueden emplear receptores de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares en procedimientos de selección de composiciones útiles para tratar una infección parasitaria. Los ejemplos de receptores que pueden usarse incluyen, sin limitación, receptores de parásitos o invertebrados que son análogos a la familia de receptores nucleares DAF tales como DAF-2 y DAF-12. En otras realizaciones de la presente descripción, pueden emplearse proteínas receptoras nucleares de *Drosophila* u otros invertebrados, tales como: receptores nucleares de la subfamilia 1 tales como E78, E75, DHR3, EcR y DHR96; receptores nucleares de la subfamilia 2 tales como USP, DHR78, HNF4, SVP, TLL, DSF, DHR51 o DHR83; receptores nucleares de la subfamilia 3 como ERR, receptores nucleares de la subfamilia 4 como DHR38; receptores nucleares de la subfamilia 5 tales como FTZ-F1 o DHR39; o receptores nucleares de la subfamilia 6 como DHR4. En otras realizaciones de la presente descripción, se pueden emplear proteínas receptoras nucleares de invertebrados o parásitos análogas a ciertos receptores nucleares humanos, tales como: receptores nucleares de la subfamilia 1 tales como PPAR, RAR, TR, REV-ERB, ROR, FXR, LXR, VDR, SXR o CAR; receptores nucleares de la subfamilia 2 como RXR, TR2/TR4, HNF4, COUP-TF, TLX o PNR; receptores nucleares de la subfamilia 3 como ERR, ER o MR/PR/AR/GR; receptores nucleares de la subfamilia 4 como NURRI/NGFIB; receptores nucleares de la subfamilia 5 como LRH/SF1; o receptores nucleares de la subfamilia 6 como GCNF. En otras realizaciones de la presente descripción, se pueden emplear proteínas receptoras nucleares de invertebrados o parásitos que tienen como su ligando natural hormonas como la, 25(OH)2-vitamina D3, 17p-estradiol, testosterona, progesterona, cortisol, aldosterona, ácido retinoico *todo-trans*, 3,5,3'-L-triyodotironina, cc-ecdisona, o brasinolida, entre otros.

En otras realizaciones de la presente descripción, pueden emplearse proteínas receptoras nucleares de invertebrados o parásitos análogas a ciertos receptores nucleares humanos, tales como los receptores enumerados en la Tabla F a continuación. En la Tabla, *a*, *b* y *g* corresponden a las letras griegas α , β y γ , respectivamente.

TABLA F			
Subfamilias y grupo	Genes	Nombres triviales	Números de acceso
1A	NR1A1	receptor de hormona tiroidea, TR α , c-erbA-1, THRA	M24748
	NR1A2	receptor de hormona tiroidea, TR β , c-erbA-2, THRB	X04707
IB	NR1B1	receptor de ácido retinoico, RAR α	X06538
	NR1B2	receptor de ácido retinoico, RAR β , HAP	Y00291
	NR1B3	receptor de ácido retinoico, RAR γ , RARD	M57707
	NR1B4	receptor de ácido retinoico, RAR	AF378827
1C	NR1C1	receptor activado por proliferadores de peroxisomas, PPAR α	L02932
	NR1C2	receptor activado por proliferadores de peroxisomas, PPAR β , NUC1, PPAR δ , FAAR	L07592
	NR1C3	receptor activado por proliferadores de peroxisomas, PPAR γ	L40904
Identificación	NR1D1	erbA inverso, REVERB α , EAR1, EAR1A	M24898
	NR1D2	erbA inverso, REVERB β , EAR 1 β , BD73, RVR, HZF2	L31785
	NR1D3	erbA inverso, E75	X51548
IE	NR1E1	E78, DR-78	U01087
IF	NR1F1	Receptor huérfano relacionado con RAR, ROR α , RZR α	U04897
	NR1F2	Receptor huérfano relacionado con RAR, ROR β , RZR β	Y08639
	NR1F3	Receptor huérfano relacionado con RAR, ROR γ , TOR	U16997
	NR1F4	HR3, DHR3, MHR3, GHR3	M90806

ES 2 900 339 T3

TABLA F			
Subfamilias y grupo	Genes	Nombres triviales	Números de acceso
		CNR3, CHR3	U13075
1G	NR1G1	CNR 14	U13074
1H	NR1H1	ECR	M74078
	NR1H2	Receptor X hepático, UR, OR-1, NER1, RIP15, LXR _b	U07132
	NR1H3	Receptor X hepático, RLD1, LXR, LXR _a	U22662
	NR1H4	Receptor farnesoide X, FXR, RIP14, HRR1	U09416
	NR1H5	Receptor farnesoide X, FXRB	A Y094586
1I	NR1I1	Receptor de vitamina D, VDR	J03258
	NR1I2	Receptor de Pregnano X, ONR1, PXR, SXR, BXR	X75163
	NR1I3	Receptor de androstano constitutivo, MB67, CAR1, CAR _a	Z30425
	NR1I4	CAR2+ CAR _b	AF009327
U	NR1J1	DHR96	U36792
IK	NR1K1	NHR1	U19360
2A	NR2A1	Factor nuclear humano 4, HNF4	X76930
	NR2A2	Factor nuclear humano 4, HNF4G	Z49826
	NR2A3	HNF4B	Z49827
	NR2A4	DHNF4, HNF4D	U70874
2B	NR2B1	Receptor de retinoide X, RXRA	X52773
	NR2B2	Receptor de retinoide X, RXRB, H-2RIIBP, RCoR-1	M84820
	NR2B3	Receptor de retinoide X, RXRG	X66225
	NR2B4	USP, Ultraspiracle, 2C1, CF1, RXR1, RXR2	X52591
2C	NR2C1	Receptor testicular, TR2, TR2-11	M29960
	NR2C2	Receptor testicular, TR4, TAK1	L27586
	NR2C3	TR2-4	AF378828
2D	NR2D1	DHR78	U36791
2E	NR2E1	TLL, TLX, XTLL	S72373
	NR2E2	TLL, sin cola	M34639
	NR2E3	Receptor nuclear específico de fotorreceptor, PNR	AF121129
	NR2E4	insatisfacción	096680
	NR2E5	fax-1	Q9U410
2F	NR2F1	Promotor-factor de transcripción posterior de ovoalbúmina de pollo, COUP-TFI, COUPTFA, EAR3, SVP44	XI2795
	NR2F2	Promotor-factor de transcripción posterior de ovoalbúmina de pollo, COUP-TFII, COUPTFB, ARP1, SVP40	M64497
	NR2F3	SVP, COUP-TF	M28863
	NR2F4	COUP-TFIII, COUPTFG	X63092
	NR2F5	SVP46	X70300
	NR2F6	Gen 2 relacionado con ErbA2, EAR2	XI2794
	NR2F7	AmNR7	AF323687
2G	NR2G1	HNF, RXR	AJ517420
2H	NR2H1	AmNR4, AmNR8	AF323683
3A	NR3A1	ERa	X03635

TABLA F			
Subfamilias y grupo	Genes	Nombres triviales	Números de acceso
	NR3A2	ERb	U57439
3B	NR3B1	ERR1,ERRa	X51416
	NR3B2	ERR2, ERRb	X51417
	NR3B3	ERR3, ERRg	AF094318
	NR3B4	ERR de Drosophila	AE003556
3C	NR3C1	GR	X03225
	NR3C2	MR	M16801
	NR3C3	PR	M15716
	NR3C4	AR	M20132
4A	NR4A1	NGFIB, TR3, N10, NUR77, NAK1	LI3740
	NR4A2	NURR1, NO, RNR1, HZF-3, TINOR	X75918
	NR4A3	NI 1, MENOR	D38530
	NR4A4	DHR38, NGFIB	U36762
		CNR8, C48D5	U13076
5A	NR5A1	SF1,ELP,FTZ-F1,AD4BP	D88155
	NR5A2	LRH1, xFF1rA, xFF1rB, FFLR, PHR,	U93553
		FTF	
	NR5A3	FTZ -F1	M63711
	NR5A4	4FF1b	Q9IAI9
5B	NR5B1	DHR39,FTZF1B	L06423
6A	NR6A1	GCNF1,RTR	U14666
	NR6A2	HR4, THR4, GRF	AL035245
0A	NR0A1	KNI, Knirps	X13331
	NR0A2	KNRL, relacionados con Knirps	X14153
	NR0A3	EGON, gónada embrionaria, EAGLE	X16631
	NR0A4	ODR7	U16708
	NR0A5	Tritórax	M31617
0B	NR0B1	DAX1,AHCH	S74720
	NR0B2	SHP	L76571

5 Cuando tales receptores nucleares se emplean en una plataforma de selección, los efectos conocidos posteriores de los receptores pueden usarse como indicativos de un efecto de un agente o mezcla de agentes sobre el receptor. Por ejemplo, pueden evaluarse los niveles de ARN transcrito de dianas conocidas de receptores activados, o pueden evaluarse los efectos posteriores de cascadas reguladoras conocidas.

Otras dianas moleculares de interés incluyen las enumeradas en la Tabla G:

TABLA G		
Organismo	Diana molecular	Razón del tratamiento dirigido
<i>Entamoeba histolytica</i>	Sialidasa	La motilidad de las células de <i>E. histolytica</i> intactas se incrementó mediante Neu5Aca _{2,3} 1ac 0,05-0,1 mM, 4-MU-Neu5Ac y fetuina. Sin embargo, la motilidad del parásito disminuyó mucho cuando se incubó con Neu5Aca ₂ en y compuestos que contenían ácido siálico. Se encontró que los trofozoítos de <i>E. histolytica</i> lisados carecían de ácido neuramínico. Nok, A.J., Parasitol Res. 2003 Mar;89(4):302-7.

TABLA G		
Organismo	Diana molecular	Razón del tratamiento dirigido
	Proteína rica en serina de la <i>E. histolytica</i> (SREHP)	Un anticuerpo frente a SREHP bloqueó la captación independiente de lectina de células apoptóticas, con >90 % inhibición a una dosis de 20 microg/ml. El mismo anticuerpo también inhibió la adherencia a los linfocitos apoptóticos y, en menor grado, la adherencia y la muerte de los linfocitos viables. Teixeira, J.E. Infect Immun. 2007 Dic 17 [Publicación electrónica anterior a la impresión].
	lectina galactosa amebiana específica de galactosa /lectina N-acetil-D-galactosamina-inhibible (Gal-lectina)	Antes de la fagocitosis de las células hospedadoras, <i>E. histolytica</i> induce la muerte de la célula hospedadora apoptótica utilizando un mecanismo que requiere contacto a través de una lectina amebiana específica de galactosa. Teixeira, J.E. Infect Immun. 2007 Dec 17 [Publicación electrónica anterior a la impresión].
		La gal-lectina es una proteína involucrada en la virulencia y adherencia del parásito y se sabe que activa las células inmunitarias. Ivory, CP, Infect Immun. 2007 Oct;75(10):4917-22.
		El inicio de la inflamación y la muerte celular durante la formación de un absceso hepático por <i>Entamoeba histolytica</i> depende de la actividad de la galactosa/N-acetil-D-galactosamina lectina. Blazquez, S. Int J Parasitol. 2007 Mar;37(3-4):425-33.
	KERP1	Los abscesos hepáticos inducidos experimentalmente revelan un paralelo entre la intrincada regulación positiva de la expresión del gen KERP1 durante el desarrollo del absceso y la mayor abundancia de KERP1 en trofozoítos virulentos. Los trofozoítos afectados en la expresión de kerp1 por una estrategia antisentido no pudieron formar abscesos hepáticos. Santi-Rocca, J., Cell Microbiol. 2008 Ene;10(1):202-17. Epub 2007 Jun 17.
	piruvato fosfato diquinasa	La piruvato fosfato diquinasa (PPDK) es la enzima clave esencial para la vía glucolítica en el parásito más común y peligroso <i>Entamoeba histolytica</i> . La inhibición de la función de esta enzima controlará la amplia propagación de infecciones intestinales causadas por <i>Entamoeba histolytica</i> en humanos. Stephen, P. J Comput Aided Mol Des. 2007 21 de agosto
	gliceraldehído-3 - fosfato deshidrogenasa	La gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) de <i>Entamoeba histolytica</i> (Eh) es una enzima glucolítica importante y una diana farmacológica atractiva ya que este parásito carece de un ciclo funcional del ácido cítrico y depende únicamente de la glucólisis para sus requerimientos energéticos. Kundu, S., J Biomol Struct Dyn. 2007 Ago; 25(1):25-33 [Publicación electrónica anterior a la impresión].
	Molécula de unión a 140 kDaFN (EhFNR)	EhFNR (Igl) juega un papel importante en el proceso de adhesión durante el desarrollo del absceso. EhFNR está específicamente regulado en amebas que interactúan con FN, así como en trofozoítos recuperados en diferentes etapas del desarrollo de abscesos. Esta regulación implica la movilización de la molécula receptora desde las vesículas internas hacia la membrana plasmática. Hernandez-Ramirez VI, Parasitology. 2007 Feb;134(Pt 2): 169-77.
<i>Giardia lamblia</i>	aurora quinasa	Durante la interfase, la <i>Giardia</i> aurora quinasa (gAK) se ubica exclusivamente en los núcleos, pero no se fosforila. Durante la mitosis, la aurora quinasa fosforilada (pAK) se ubica en los cuerpos/centrosomas y se coubica con tubulina en el huso. Durante etapas específicas de la mitosis, el pAK giardial también se ubica dinámicamente en las estructuras citoesqueléticas exclusivas de <i>Giardia</i> : los bastones densos paraflagelares de los flagelos anteriores y el cuerpo medio, así como en el disco de inserción principal. Dos inhibidores de AK disminuyeron significativamente el crecimiento giardial y aumentaron el número de células detenidas en la citocinesis. Estos inhibidores parecieron

TABLA G		
Organismo	Diana molecular	Razón del tratamiento dirigido
		aumentar la nucleación de microtúbulos y la ploidía celular. Davids, B.J., Int J Parasitol. 2007 Sep 21 [Publicación electrónica anterior a la impresión]
	α 14-Giardina (anexina E1)	La alfa 14-giardina (anexina E1) se ubica específicamente en los flagelos y en el cuerpo medio de los trofozoítos. Alfa 14-Giardina reside en flagelos locales cerca de la parte proximal y los extremos de los flagelos. Vahrman, A., Parasitol Res. 2008 Ene;102(2):321-6. Epub 2007 Oct 17.
	proteína relacionada con dinamina (G1DRP)	La G1DRP es necesaria para la secreción del material de la pared del quiste y la homeostasis de la ESV. G1DRP se colocaliza con clatrina en la periferia celular y es necesaria para la endocitosis de proteínas de superficie a orgánulos endosomales-lisosomales en trofozoítos. Gaechter, V., Traffic. 2008 Ene;9(1):57-71. Epub 2007 Oct 31.
	Nitrorreductasa (G1NR1)	La actividad anti-giardial de las tiazolidas, representada por el análogo de nitrotiazol nitazoxanida [NTZ; 2-acetiloxi-N- (5-nitro-2-tiazolil) benzamida] está mediada al menos parcialmente a través de la inhibición de G1NR1. Miller, J., Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jun;51(6): 1979-86.
	UDP-N-acetilglucosamina 4'-epimerasa	La epimerasa de Giardia cataliza la epimerización reversible de UDP-N-acetilglucosamina a UDP-N-acetilgalactosamina, que constituye la última etapa reguladora en la biosíntesis de la pared del quiste. Lopez, AB, J Eukaryot Microbiol. 2007 Mar-Abr;54(2): 154-60.
<i>Cryptosporidium muris</i>	CM250	CM250 se encuentra en vesículas densas en electrones y en el citoplasma de los macrogametocitos en desarrollo y, en última instancia, se ubica en la pared del ooquiste de ooquistes maduros de <i>C. muris</i> y <i>C. parvum</i> . Ju, JR, Parasitol Res. 2002 Can;88(5):412-20.
<i>Cryptosporidium parvum</i>	proteína relacionada con trombospondina CpMIC1 (CpTSP8)	<i>Cryptosporidium parvum</i> codifica 11 proteínas relacionadas con la trombospondina (CpTSP2 a CpTSP12). La proteína relacionada con la trombospondina CpMIC1 (CpTSP8) pertenece al repertorio de proteínas micronemales de <i>Cryptosporidium parvum</i> . CpTSP8 se localiza en el complejo apical de esporozoítos y merozoítos de tipo I, y tras la exposición de los esporozoítos a las células hospedador in vitro, la proteína se transloca a la superficie del parásito como es típico de las proteínas micronemales (MIC). Putignani, L., Mol Biochem Parasitol. 2008 Ene;157(1):98-101. Epub 2007 Sep 29.
	p30	p30 es una lectina 30-kDa Gal/GalNAc-específica aislada de los esporozoítos de <i>C. parvum</i> y <i>Cryptosporidium hominis</i> . El gen p30 se expresa a las 24-72 h después de la infección de las células epiteliales intestinales. p30 se localiza en la región apical de los esporozoítos y es predominantemente intracelular tanto en los esporozoítos como en las etapas intracelulares del parásito. p30 se asocia con gp900 y gp40, glucoproteínas de tipo mucina que contienen Gal/GalNAc que también están implicadas en la mediación de la infección. Bhat, N., J. Biol Chem. 2007 noviembre 30;282(48):34877-87.
	Cpal35	Cpal35 se expresa y secreta a través del complejo apical en la etapa invasiva del esporozoíto. Esta proteína se caracteriza por un dominio LCCL, un rasgo común de varias proteínas secretadas dentro de Apicomplexa. Se han identificado genes ortólogos de Cpal35 en cuatro especies de apicomplexan (<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Theileria parva</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> y <i>Eimeria tenella</i>). La arquitectura de las proteínas deducidas muestra que las proteínas relacionadas con Cpal35 son una familia distinta entre las proteínas apicomplexan LCCL. Tosini, F., y col., Parasitología.

TABLA G		
Organismo	Diana molecular	Razón del tratamiento dirigido
		2006 Jun;48(1-2):105-7.
<i>Trypanosomatidae cruzi</i>	TcRBP19	TcRBP19 es una proteína de unión a ARN de 17 kDa de <i>Trypanosoma cruzi</i> que contiene un motivo de reconocimiento de ARN (RRM). TcRBP19 muestra selectividad de diana ya que entre los diferentes homoribopolímeros se une preferentemente a poliC. TcRBP19 es una proteína de baja expresión que apenas se detecta en la etapa de amastigote y se localiza en un patrón difuso en el citoplasma. Perez-Diaz, L., Exp Parasitol. 2007 Sep;117(1):99-105. Epub 2007 Mar 27.
	gp82 definido por el anticuerpo monoclonal 3F6	Un miembro de la familia de <i>Trypanosoma cruzi</i> gp82, expresado en la superficie del tripomastigoto metacíclico e identificado por el anticuerpo monoclonal (MAb) 3F6, juega un papel clave en la invasión de la célula hospedadora. La invasión de formas metacíclicas por la célula hospedadora fue inhibida por MAb 3F6, proteína recombinante que incluye el epítipo reconocido por MAb 3F6, y un anticuerpo policlonal frente a la proteína recombinante. Atayde, V.D., Infect Immun. 2007 Jul;75(7):3264-70.
	TcPIN1	Las parvulinas son un grupo conservado de peptidilproilil cis/trans isomerasas (PPIasas) que catalizan la isomerización cis/trans de enlaces peptídicos que preceden a la prolina. En <i>Trypanosoma cruzi</i> , la parvulina TcPIN1 es un homólogo de la hPin1 PPIasa humana. Los 117 aminoácidos de TcPIN1 muestran un 40 % de identidad con el núcleo catalítico de hPin1 y exhiben actividad de proilil cis/trans isomerasa. La enzima está presente tanto en formas divididas como no divididas de <i>T. cruzi</i> . Erben, E.D., Mol Biochem Parasitol. 2007 Jun; 153(2): 186-93.
	metacaspasas TcMCA3 y TcMCA5	Las metacaspasas TcMCA3 y TcMCA5 participan en la muerte celular programada inducida por suero humano fresco.
<i>Leishmania brucei</i>	OP-Tb	OP-Tb es una serina oligopeptidasa soluble (OP-Tb) que se libera en el torrente sanguíneo del hospedador durante la infección, donde se ha postulado que participa en la patogenia de la tripanosomiasis africana. Tiene actividad hacia sustratos de enzimas similares a la tripsina. Morty, R.E., J Biol Chem. 1999 Sep 10;274(37):26149-56.
<i>Leishmania spp.</i>	Proteasa de superficie principal (MSP)	Los protozoos de <i>Leishmania spp.</i> tienen una metaloproteasa de superficie abundante MSP (proteasa de superficie principal), que en <i>Leishmania chagasi</i> está codificada por tres clases de genes distintas (MSPS, MSPL, MSPC). Aunque la MSP se ha caracterizado principalmente por promastigotes extracelulares, también facilita la supervivencia de amastigotes intracelulares. Los promastigotes expresan MSPS, MSPL y dos formas de ARN de MSPC, mientras que los amastigotes expresan solo ARN de MSPL y una transcripción de MSPC. Más de 10 isoformas de MSP están presentes tanto en amastigotes como en promastigotes. Las MSP de promastigote estaban N-glucosiladas, mientras que la mayoría de las MSP de amastigote no lo estaban. Dos tercios de las MSP de promastigote se distribuyen a lo largo de la superficie celular. Por el contrario, la mayoría de las MSP de amastigote se ubican en la bolsa flagelar, el sitio principal de endocitosis/exocitosis de <i>Leishmania</i> . La mayoría de las MSP de amastigotes son solubles en el citosol, vesículas u orgánulos, mientras que la mayoría de las MSP de promastigotes están asociadas a la membrana y ancladas a GPI. Hsiao, CH, Mol Biochem Parasitol. 30 de octubre de 2007 [Publicación electrónica anterior a la impresión].
	UDP-galactopiranos mutasa (GLF)	Teniendo en cuenta la alta incidencia de galactofuranosa (Gal (f)) en patógenos y su ausencia en eucariotas superiores, las enzimas implicadas en la biosíntesis de este inusual monosacárido aparecen como dianas farmacológicas atractivas. Las UDP-galactopiranos mutasas (GLF) tienen un papel central en el

TABLA G		
Organismo	Diana molecular	Razón del tratamiento dirigido
		metabolismo de Gal (f) al proporcionar UDP-Gal (f) a todas las galactofuranosiltransferasas. En <i>L. major</i> , Gal (f) está presente en el ancla de membrana del lipofosfoglicano (LPG) y en glicoinositolfosfolípidos. En consecuencia, el mutante glf (-) generado es deficiente en la columna vertebral de LPG y conduce a una atenuación de la virulencia. Kleczka, B. y col., J. Biol. Chem. 2007 Apr;282(14): 10498-505. Epub 2007 Feb 6.
	Metaloproteasa de superficie (leishmanolisina)	La leishmanolisina es un factor de virulencia que contribuye a una variedad de funciones, incluida la evasión de la eliminación de parásitos mediada por complemento, la supervivencia intramacrófaga del hospedador y la muerte apoptótica mediada por péptidos antimicrobianos. Kulkarni, M.M., et al., Mol Microbiol. 2006 Dic;62(5): 1484-97. Epub 2006 Oct 27.
<i>Toxoplasma gondii</i>	proteínas rhostry (ROP)	Las ROP incluyen serina-treonina quinasas y proteína fosfatasa. Las ROP quinasas secretoras influyen de forma espectacular en la expresión de genes del hospedador y son los principales factores de virulencia del parásito. Bradley, P.J., and Sibley, L.D., Curr Opin Microbiol. 2007 Dic; 10(6):582-7. Epub 2007 Nov9
	MIC2	La expresión reducida de MIC2 dio como resultado un tráfico incorrecto de M2AP, una adhesión e invasión marcadamente defectuosa de la célula hospedadora, la pérdida de la motilidad de deslizamiento helicoidal y la incapacidad de soportar una infección letal en un modelo murino de toxoplasmosis aguda. El complejo proteico MIC2 es un determinante mayor de virulencia de la infección por <i>Toxoplasma</i> Huynh, MH y Carruthers, VB, PLoS Pathog. 2006 Ago;2(8):e84.
	Proteína portadora de acilo (ACP)	La proteína portadora de acilo es un componente central de la vía de síntesis de ácidos grasos ubicada en apicoplasto (FAS II) de los parásitos apicomplexanos. La pérdida de FAS II compromete gravemente el crecimiento de parásitos en cultivo. Maxumdar, J., et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Ago 29;103(35):13192-7. Epub2006Aug 18.
<i>Plasmodium spp.</i>	Proteína de esporozoítos relacionada con trombospondina (TRSP)	El análisis de esporozoítos con TRSP desactivado <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> indica que esta proteína tiene un papel significativo en la entrada de hepatocitos y por lo tanto en la infección del hígado. Por tanto, TRSP es una proteína del parásito de la malaria que contiene TSR adicional que participa principalmente en la infección inicial del hospedador mamífero. Labaied, M. et al. Mol Biochem Parasitol. 2007 Jun; 153(2): 158-66. Epub 2007 Mar 6.
	Proteína de circumsporozoíto (CSP)	Para infectar a los hepatocitos, los esporozoítos atraviesan las células de Kupffer, pero sorprendentemente, estos macrófagos residentes del hígado no matan a los parásitos. Los esporozoítos de <i>Plasmodium</i> y la proteína circumsporozoíto (CSP) suprimen el estallido respiratorio en las células de Kupffer. Esto permite que los esporozoítos pasen de forma segura a través de estos fagocitos profesionales y se desarrollen dentro de los hepatocitos vecinos. Usynin, I., et al, Cell Microbiol. 2007 Nov;9(11):2610-28. Epub 2007 Jun 15.
	Proteínas de unión a eritrocitos de tipo unión a Duffy (DBL-EBP)	Los dominios ricos en cisteína conservados juegan un papel importante en momentos críticos durante este proceso de invasión y en otras etapas del ciclo de vida de los parásitos de la malaria. Los dominios de tipo de unión a Duffy (DBL), expresados como parte de las proteínas de unión a eritrocitos (DBL-EBP), son ligandos ricos en cisteína esenciales que reconocen receptores específicos de la superficie de la célula hospedadora. DBL-EBP, que son productos de la familia de genes de tipo unión a eritrocitos (ebl), actúan como determinantes críticos de la especificidad de los eritrocitos y son los ligandos mejor definidos de las etapas invasivas de los parásitos de la malaria. Michon, P., et al, Mol Biol

TABLA G		
Organismo	Diana molecular	Razón del tratamiento dirigido
		Evol. 2002 Jul; 19(7): 1128-42.
<i>Babesia</i>	Proteínas adhesivas relacionadas con la trombospondina (TRAP)	Las TRAP están bien conservadas entre varios apicomplejos. <i>B. gibsoni</i> TRAP (BgTRAP) mostró una unión independiente de cationes bivalentes a eritrocitos caninos. BgTRAP es funcionalmente importante en la invasión de merozoítos. Zhou, J., y col., Mol Biochem Parasitol. 2006 Aug;148(2):190-8. Epub 2006 Apr 21.
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Cisteína proteasas (CP)	Varias cisteína proteinasas (CP) participan en la virulencia de <i>Trichomonas vaginalis</i> . Se sabe que CP30 juega un papel en la citoadherencia del parásito a las células hospedadoras. Mendoza-Lopez, MR y col., Infect Immun. 2000 Sep;68(9):4907-12. La proteinasa CP39 se unió a células epiteliales HeLa, células epiteliales vaginales (VEC) y células cancerosas de próstata humana (DU-145). CP39 degradó colágenos I, III, IV y V, fibronectina humana, hemoglobina humana e inmunoglobulinas humanas A y G. Hernández-Gutiérrez, R., y col., Exp Parasitol. 2004 julio-agosto; 107 (3-4): 125-35. CP65 es una cisteína proteínasa de superficie involucrada en la citotoxicidad. Es inmunogénica durante la infección humana y degrada algunas proteínas de la matriz extracelular. Alvarez-Sanchez, M.E., y col., Microb Pathog. 2000 Abr;28(4): 193-202.
	AP65	Cuatro proteínas de superficie de tricomonas se unen a las VEC como adhesinas, y AP65 es una adhesina principal con identidad de secuencia con una enzima del orgánulo del hidrogenosoma que participa en la generación de energía. La reducción de la expresión de AP65 en la superficie del parásito se relacionó con niveles más bajos de adherencia a las células epiteliales vaginales (VEC). Mundodi, V., y col., Mol Microbiol. 2004 Ago;53(4):1099-108.
<i>Schistosoma spp.</i>	Serina/treonina quinasas del grupo ste20	Desempeñan papeles importantes en diversas funciones celulares como el crecimiento, la apoptosis y la morfogénesis. La mayoría de las proteínas relacionadas con Ste20 son quinasas activas conocidas por regular las cascadas de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Esta familia incluye las familias de quinasas activadas por p21 (PAK) y quinasas de centro germinal (GCK) que contienen su dominio quinasa en la posición carboxiterminal y aminoterminal, respectivamente. La familia de proteínas GCK podría participar en la regulación de la activación de la cascada MAPK durante las interacciones hospedador-parásito. Yan, Y. y col., Int J Parasitol. 2007 Dic;37(14): 1539-50. Epub 2007Jun21.
<i>Taenia spp.</i>	Familia de adhesión Taenia (TAF)	Los genes Ts45W y Ts45S pertenecen a la familia de genes <i>Taenia ovis</i> 45 W. Se espera que estos dominios sean responsables de la adhesión celular demostrada y la naturaleza protectora de esta familia de moléculas. Estas proteínas TAF y HP6, pueden haber desarrollado las funciones duales de facilitar la invasión tisular y estimular la inmunidad protectora para asegurar primero la infección primaria y subsiguientemente para establecer una inmunidad protectora concomitante para proteger al hospedador de la muerte o debilitamiento a través de la superinfección por infecciones posteriores y así ayudar a asegurar la supervivencia del parásito. Gonzalez, LM y col., Parasitol Res. 2007 Feb;100(3):519-28. Epub 2006 Oct 18.
<i>Eimeria spp.</i>	Flotilina-1	La flotilina-1, una proteína residente de las balsas lipídicas, se identificó en los esporozoítos de <i>E. tenella</i> y se expresó de manera prominente en el vértice de las células, una región que media la invasión de la célula hospedadora del Cacho, E., y col., J Parasitol. 2007 Abr;93(2):328-32.
<i>Fasciola spp.</i>	Productos excretorios-secretorios (ESP)	Los ESP liberados por los helmintos han mostrado amplias propiedades inmunomoduladoras, como la inducción de la

TABLA G		
Organismo	Diana molecular	Razón del tratamiento dirigido
		apoptosis celular. La activación de las proteínas tirosina quinasas y caspasas es necesaria para mediar la apoptosis inducida por ESP, y los componentes carbohidratos presentes en estos antígenos están involucrados en este efecto. Serradell, M.C., y col., Vet Immunol Immunopathol. 2007 Jun 15; 117(3-4): 197-208. Epub 2007 Mar 25.
<i>Cladosporium spp.</i>	proteínas de avirulencia extracelular (avrs)	Además de desencadenar la resistencia a las enfermedades, se cree que las AVrs desempeñan un papel en la patogenia. La proteína avirulencia Avr4, que es una lectina de unión a quitina que contiene un dominio de unión a quitina de invertebrados (CBM14), protege la quitina contra la hidrólisis de las quitinasas vegetales. van den Burg HA, y col., Mol Plant Microbe Interact. 2006 Dec;19(12):1420-30.
<i>Colletotrichum spp.</i>	Reguladores de transcripción de PacC/RimI/OI sensibles al pH	La disrupción genética en el locus Pac (KLAP2) creó mutantes fúngicos que eran hipersensibles al pH alcalino, alterados en la producción y germinación de conidios y apresorios, y concomitantes con una virulencia reducida. You, B.J., y col., Mol Plant Microbe Interact. 2007 Sep;20(9): 1149-60.
	Ensamblaje de pared celular	ClaSSDI es un gen ortólogo de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> SSD1. La microscopía electrónica de transmisión sugirió que la penetración apresora de los mutantes classdl estaba restringida por las respuestas de defensa asociadas a la pared celular de la planta, que se observaron con menos frecuencia con la cepa de tipo salvaje. Tanaka, S., y col., Mol Microbiol. 2007 Jun;64(5): 1332-49.
	Genes similares a STE12	La actividad de un gen similar a STE12 (CLSTE12) se puede modular mediante un mecanismo de corte y empalme alternativo regulado y este factor está involucrado en la producción de proteínas de la superficie celular y enzimas que degradan la pared de la célula hospedadora. Hoi, J.W., y col., Mol Microbiol. 2007Abr; 64(1):68-82.
<i>Neospora spp.</i>	antígenos de membrana de reacción cruzada	La preincubación de taquizoítos libres con anticuerpos IgG anti-rNcAMA1, antígeno de membrana apical 1 (NcAMA1), inhibió la invasión de <i>N. caninum</i> y <i>T. gondii</i> a las células hospedadoras. Zhang, H., y col., Mol Biochem Parasitol. 2007 Feb;151(2):205-12. Epub 2006 Nov 30.
<i>Sarcocystis spp.</i>	nucleósido trifosfato hidrolasa (NTPasa)	Los análisis de la proteína SnNTP1 demostraron que es soluble y secretada al medio de cultivo por merozoítos extracelulares. SnNTP1 puede desempeñar un papel en eventos que ocurren durante o proximales a la salida de merozoítos de las células y/o la invasión en las células. Zhang, D., y col., Int J Parasitol. 2006 Sep;36(10-11): 1197-204. Epub 2006 Jun 6.
<i>Ustilago maydis</i>	Sistema de absorción de hierro por ferroxidación/penetración	Dos componentes de un sistema de absorción de hierro de alta afinidad: fer2, que codifica una permeasa de hierro de alta afinidad; y fer1, que codifica una oxidasa multicobre de hierro. fer2, así como los mutantes de delección de fer1, se vieron fuertemente afectados en la virulencia y destaca la importancia del sistema de absorción de hierro de alta afinidad a través de una permeasa de hierro y una oxidasa multicobre para el desarrollo biotrófico en el patosistema de <i>U. maydis/maíz</i> (<i>Zea mays</i>). Eichhorn, H., et al., Plant Cell. 2006 Nov;18(11):3332-45. Epub 2006 Nov 30.
	Biz1	Las células mutantes muestran una reducción importante en la formación de apresorios y la penetración en la planta, y aquellas hifas que invaden la planta detienen su desarrollo patógeno directamente después de la penetración en la planta, el biz1 se induce a través del locus de tipo b-apareamiento, la instancia de control clave para el desarrollo patógeno. El gen se expresa en niveles elevados durante el desarrollo patógeno, lo que induce una

TABLA G		
Organismo	Diana molecular	Razón del tratamiento dirigido
		detención del ciclo celular G2 que es una consecuencia directa de la regulación a la baja de la ciclina mitótica Clbl. Flor-Parra, I., y col., Plant Cell. 2006 Sep;18(9):2369-87. Epub 2006 Jun 11.
<i>Magnaporthe grisea</i>	familia snodprotl	El homólogo snodprotl, MSP1, en el hongo del añublo del arroz. Los mutantes de delección se redujeron en gran medida en virulencia principalmente debido al crecimiento deficiente en la planta. El análisis de transferencia Western mostró que la proteína se secretó y no se asoció con la pared celular fúngica. Jeong, JS y col., FEMS Microbial Lett. 2007 Aug;273(2): 157-65. Epub 2007 Jun 21.
	Transportadores ABC (ABC1)	El mutante de inserción ABC1 y un mutante de reemplazo de genes detienen el crecimiento y mueren poco después de penetrar en las células epidérmicas de arroz o cebada, los mutantes ABC1 no son hipersensibles a los compuestos antifúngicos. Los datos sugieren fuertemente que <i>M. grisea</i> requiere la regulación positiva de transportadores ABC específicos para la patogénesis; muy probablemente para protegerse frente a los mecanismos de defensa de las plantas. Urban, M., y col., EMBO J. 1999 Feb 1; 18(3):512-21.
<i>Fusarium spp.</i>	lipasa secretada (FGL1)	La actividad lipolítica extracelular fue fuertemente inducida en cultivo por aceite de germen de trigo. La alteración de FGL1 mediada por transformación condujo a una actividad lipolítica extracelular reducida en cultivo y a una virulencia reducida tanto del trigo como del maíz. Voigt, CA, y col., Plant J. 2005 Can;42(3):364-75.
	Biosíntesis de desoxinivalenol	de El desoxinivalenol es una micotoxina tricoteceno vinculada a una variedad de enfermedades animales y rechazos de alimentos. Los mutantes de delección TRI14 sintetizan desoxinivalenol en medio de grano de maíz partido y exhiben morfología de colonias de tipo silvestre y tasa de crecimiento en medios de agar complejos y mínimos. Sin embargo, los ensayos con trigo cultivado en invernadero indican que los mutantes TRIM causan entre un 50 y un 80 % menos de enfermedades que el tipo silvestre y no producen una cantidad detectable de desoxinivalenol en las plantas. Dyer, RB y col., J Agric Food Chem. 2005 noviembre 16;53(23):9281-7.
<i>Aspergillus spp.</i>	hidrolasas extracelulares	La secreción de la endopoligalacturonasa P2c está fuertemente correlacionada con la virulencia del aislado (frente a las plantas) y la maceración de los tejidos de la cápsula de algodón. Mellon, J.E., y col., Appl Microbiol Biotechnol. 2007 Dic;77(3):497-504. Epub 2007 Oct 16.
	biosíntesis de toxinas	El gen gliP codifica una péptido sintasa no ribosomal que cataliza la primera etapa en la biosíntesis de gliotoxina. Sugui, J.A., y col., Eukaryot Cell. 2007 Sep;6(9): 1562-9. Epub 2007 Jun 29. La proteína citolítica asfemolisina puede inducir una permeabilización efectiva tanto de condrocitos como de osteoblastos y se considera un posible factor de virulencia de <i>Aspergillus fumigatus</i> durante la infección de huesos y cartílagos. Malicev, E. y col., Med Mycol. 2007 Mar;45(2): 123-30.

En respuesta a la unión del ligando, los GPCR pueden desencadenar respuestas intracelulares como cambios en los niveles de Ca²⁺ o AMPc. El desacoplamiento de la proteína G en respuesta a la fosforilación por las proteínas quinasas dependientes del segundo mensajero y las quinasas receptoras acopladas a proteína G (GRK) conduce a la desensibilización de GPCR. La fosforilación del receptor mediada por GRK promueve la unión de las β-arrestinas, que además de desacoplar los receptores de las proteínas G heterotriméricas también se dirigen a muchos GPCR para su interiorización en vesículas recubiertas de clatrina. Las proteínas B-arrestina juegan un papel doble en la regulación de la respuesta de GPCR al contribuir tanto a la desensibilización como a la interiorización del receptor.

5

Después de la desensibilización, los GPCR pueden resensibilizarse. Se cree que el secuestro de GPCR a los

10

endosomas es el mecanismo por el cual los receptores fosforilados con GRK se desfosforilan y se resensibilizan. La identificación de β -arrestinas como moléculas de tráfico de GPCR sugirió que las β -arrestinas pueden ser determinantes para la resensibilización de GPCR. Sin embargo, otros componentes celulares también juegan un papel fundamental en el procedimiento de desensibilización y resensibilización (D/R), que incluye, por ejemplo, GRK, factor sensible a N-etilmaleimida (NSF), proteína adaptadora de clatrina (proteína AP-2), proteína fosfatasas, clatrina, dinamina y similares. Además de estas moléculas, otros restos como, por ejemplo, endosomas, lisosomas y similares, también influyen en el procedimiento de D/R. Estos diversos componentes del ciclo de D/R ofrecen oportunidades para interrumpir o alterar la «disponibilidad» de GPCR a los estímulos extracelulares y, por lo tanto, atenuar o intensificar el efecto de esos estímulos extracelulares sobre los organismos diana. La atenuación, conseguida, por ejemplo, mediante la inhibición del proceso de resensibilización, o similar, puede limitar los efectos de los estímulos extracelulares (tales como, por ejemplo, exposición a UV, toxinas o similares) sobre el proceso de señalización por GPCR. La intensificación de una cascada de señales, conseguida, por ejemplo, mediante la inhibición del proceso de desensibilización, o similar, puede aumentar los efectos de los estímulos extracelulares (tales como, por ejemplo, productos farmacéuticos, insecticidas o similares) sobre el proceso de señalización de GPCR.

Las realizaciones de acuerdo con la presente descripción pueden incluir un procedimiento para interrumpir o alterar la D/R de GPCR del parásito alterando o interrumpiendo las diversas cascadas de señales desencadenadas a través de la acción de GPCR. Ciertas realizaciones de la presente descripción pueden perturbar o alterar la D/R de GPCR del parásito de diversas formas, incluso, por ejemplo, la aplicación de moléculas pequeñas, incluso, por ejemplo, aceites esenciales y similares. Estas pequeñas moléculas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de las siguientes, o similares:

TABLA H:

dihidrotagentona	eugenol	furanodieno furanoeudesma-1,3-dieno	acetato de geraniol
β -elemeno	acetato de eugenol	furanoeudesma-1,4-dieno	aceite de flor de lila (LFO)
gamma-elemeno	α -farneseno	furano germacra 1,10 (15) -dieno-6-ona	aceite de lima
Elmol	(Z, E) - α -farneseno	furanosesquiterpeno	d-limoneno
Estragol	E- β -farneseno	Furanosesquiterpeno	linalool
2-etil-2-hexen-1-ol	fenchona	geraniol	acetato de linalilo
antranilato de linalilo	cittrato de metilo	mirtenal	aceite dulce de naranja
lindestreno	di-hidrojasmonato metilo	de acetato de neraldimetilo	1-octanol
lindenol	salicilato de mentilo	nerolidol	E ocimenona
aceite de linaza	aceite mineral	nonanona	piperonal
metil-alil-trisulfuro	almizcle ambrette	gamma-nonolactona	piperonilo
mentol	mirreno	aceite de poleo	acetato de piperonilo
cinamato de metilo		aceite de oliva	alcohol piperonílico
piperonilamina	acetato de sabinilo	aceite de sésamo	tagetona
prenal	aceite de cártamo	β -sesquifelandreno	aceite de mandarina
pulegona	α -santaleno	fluido de silicona	α -terpineno
quinina	santalol	laurilsulfato de sodio,	terpineno 900
aceite de romero	sativen	aceite de soja	α -terpineol
sabineno	δ -selineno	espatulenol	α -terpinoleno
gamma-terpineol	aceite de canela	acetato de citronelilo	germacreno B
acetato de α -terpinilo	citral A citral B	formiato de citronelilo	aceite de toronja
2-terc-butyl-p-quinona	cittrato de isopropilo	aceite de clavo de olor	α -gurjuneno
α -tuyona	citronelal	α -copaeno	α -humuleno
cinamaldehído	aceite de citronela	aceite de menta japonesa	α -ionona
alcohol cinamílico	citronelol	germacreno D	β -ionona
isoborneol	aceite de limón	aceite de cacahuete	fenil acetaldehído

TABLA H:			
isofuranogermacreno	aceite de hierba limón	alcohol perilífico	α -pineno
iso-mentona	Z ocimenona	aceite de hierbabuena	β -pineno
iso-pulegona	3-octanona	α -felandreno	aceite de pino
jasmona	ocimeno	β -felandreno	trans-pinocarveol
lecitina	acetato de octilo	propionato de fenetilo	
aceite de tomillo	vanilina	alcohol yomogi	
timol	trans-verbenol	zingibereno	
timil metil éter	cis-verbenol		
gamma-undecalactona	verbenona		
anhídrido valérico	aceite mineral blanco		

Alternativamente, las moléculas pequeñas pueden incluir miembros de cualquiera de las clases de moléculas pequeñas de aceites no esenciales descritas anteriormente.

5 Las realizaciones de la presente descripción pueden incluir un procedimiento para seleccionar una composición para la actividad inhibidora indirecta de la desensibilización de GPCR del parásito. En ciertas realizaciones de la presente descripción, una indicación de que la composición de ensayo tiene actividad inhibidora de desensibilización indirecta de GPCR del parásito puede ser evidente cuando una composición de ensayo tiene actividad inhibidora de desensibilización de GPCR del parásito con respecto a diferentes GPCR. En determinadas realizaciones de la presente descripción, una indicación de que la composición de ensayo tiene actividad inhibidora indirecta de la desensibilización de GPCR del parásito puede ser evidente cuando se inhibe el ciclo del GPCR del parásito sin que la composición se una al receptor en sí. En determinadas realizaciones de la presente descripción, las indicaciones de desensibilización pueden incluir una respuesta reducida a estímulos extracelulares, como, por ejemplo, una reducción en el reciclaje de GPCR desde la membrana plasmática al interior de la célula y de regreso a la membrana plasmática, o similares. Una respuesta tan reducida puede dar como resultado una desfosforilación y reciclaje reducidos del receptor, lo que conduce a la presencia de menos moléculas receptoras sensibilizadas en la superficie celular. Otra indicación puede ser un período alterado para la activación regulada por GPCR del Ca^{2+} o los niveles de AMPc en el organismo.

20 Las realizaciones de la presente descripción pueden incluir un procedimiento para seleccionar una composición para la actividad inhibidora indirecta de la resensibilización de GPCR del parásito. En ciertas realizaciones de la presente descripción, una indicación de que la composición de ensayo tiene actividad inhibidora de resensibilización indirecta de GPCR del parásito puede ser evidente cuando una composición de ensayo tiene actividad inhibidora de resensibilización de GPCR del parásito con respecto a diferentes GPCR. En determinadas realizaciones de la presente descripción, una indicación de que la composición de ensayo tiene actividad inhibidora indirecta de resensibilización de GPCR del parásito puede ser evidente cuando se inhibe el ciclo de GPCR del parásito sin que la composición se una al receptor en sí. En determinadas realizaciones de la presente descripción, las indicaciones de resensibilización pueden incluir una respuesta reducida a estímulos extracelulares, como, por ejemplo, una reducción en el reciclaje de GPCR desde la membrana plasmática al interior de la célula y de regreso a la membrana plasmática, o similares. Cuando el receptor no requiere segregación a compartimentos endosomales para sufrir la desfosforilación, tal reducción en el ciclo de GPCR puede dar como resultado la presencia de moléculas receptoras más sensibilizadas en la superficie celular. Otra indicación puede ser una recuperación al nivel normal o estático de Ca^{2+} o AMPc

35 Las realizaciones de la presente descripción pueden incluir un procedimiento para seleccionar una composición para la actividad inhibidora de desensibilización de GPCR del parásito no específica. El procedimiento puede incluir la selección de una composición de ensayo para determinar la actividad inhibidora de desensibilización de GPCR del parásito frente a dos o más GPCR de parásitos diferentes. En ciertas realizaciones de la presente descripción, una indicación de que la composición de ensayo tiene actividad inhibidora de desensibilización de GPCR del parásito puede ser evidente cuando una composición de ensayo tiene actividad inhibidora de desensibilización de GPCR del parásito con respecto a cada uno de los dos o más GPCR diferentes. En determinadas realizaciones de la presente descripción, las indicaciones de actividad inhibidora de desensibilización pueden incluir una respuesta reducida a estímulos extracelulares, como, por ejemplo, una reducción en el reciclaje de GPCR desde la membrana plasmática al interior de la célula y de regreso a la membrana plasmática, o similares. Otra indicación puede ser un período alterado para la activación regulada por GPCR del Ca^{2+} o los niveles de AMPc en el organismo.

45 Las realizaciones de la presente descripción pueden incluir un procedimiento para seleccionar una composición para la actividad inhibidora de resensibilización de GPCR del parásito no específica. El procedimiento puede incluir la selección de una composición de ensayo para determinar la actividad inhibidora de resensibilización de GPCR del

parásito frente a dos o más GPCR de parásitos diferentes. En ciertas realizaciones de la presente descripción, una indicación de que la composición de ensayo tiene actividad inhibitoria de resensibilización de GPCR del parásito no específica de receptor puede ser evidente cuando una composición de ensayo tiene actividad inhibitoria de resensibilización de GPCR del parásito con respecto a cada uno de los dos o más GPCR diferentes. En determinadas realizaciones de la presente descripción, las indicaciones de inhibición de resensibilización pueden incluir una respuesta reducida a estímulos extracelulares, como, por ejemplo, una reducción en el reciclaje de GPCR desde la membrana plasmática al interior de la célula y de regreso a la membrana plasmática, o similares. Otra indicación puede ser un período alterado para la activación regulada por GPCR del Ca^{2+} o los niveles de AMPc en el organismo.

En una realización de la presente descripción, se puede usar una célula para seleccionar una composición de ensayo para determinar la actividad inhibitoria de desensibilización de GPCR del parásito indirecta. En tal realización de la presente descripción, la célula puede expresar dos o más GPCR del parásito que son diferentes entre sí, de modo que se pueda usar un procedimiento de detección para determinar si existe una indicación de que una composición de ensayo tiene actividad inhibitoria de desensibilización del GPCR del parásito con respecto a cada uno de los diferentes GPCR del parásito.

En algunas realizaciones de la presente descripción, se puede usar un formato de múltiples pocillos para seleccionar una composición de ensayo para la actividad inhibitoria de desensibilización del GPCR del parásito indirecta. En algunas realizaciones de la presente descripción, cada pocillo de la placa puede contener al menos una célula que incluye un GPCR del parásito, y el ensayo puede incluir la adición de un compuesto en una cantidad conocida para activar ese GPCR del parásito y, por lo tanto, afectar los niveles de Ca^{2+} intracelular, a cada pocillo. En algunas realizaciones de la presente descripción, también se puede añadir a cada pocillo al menos un compuesto de ensayo. En algunas realizaciones de la presente descripción, el nivel de Ca^{2+} se puede probar en varios puntos de tiempo después de agregar el al menos un compuesto de ensayo. En ciertas realizaciones de la presente descripción, los puntos de tiempo usados para probar el nivel de Ca^{2+} intracelular pueden extenderse más allá de los puntos de tiempo donde se puede ver un aumento en el nivel de Ca^{2+} sin la presencia de al menos un compuesto de ensayo. En algunas realizaciones de la presente descripción, los procedimientos de acuerdo con la presente descripción pueden identificar compuestos que prolongan el efecto agonista sobre los GPCR. En algunas realizaciones de la presente descripción, los niveles de AMPc pueden evaluarse para calibrar el efecto del al menos un compuesto de ensayo sobre la respuesta de GPCR.

En algunas realizaciones de la presente descripción, se puede usar un formato de múltiples pocillos para seleccionar una composición de ensayo para la actividad inhibitoria de desensibilización de GPCR indirecta. En algunas realizaciones de la presente descripción, cada pocillo de la placa puede contener al menos una célula que incluye un GPCR, y el ensayo puede incluir la adición de un compuesto en una cantidad menor que la necesaria para activar ese GPCR del parásito y, por lo tanto, afectar los niveles de Ca^{2+} intracelular, a cada pocillo. En algunas realizaciones de la presente descripción, también se puede añadir a cada pocillo al menos un compuesto de ensayo. En algunas realizaciones de la presente descripción, el nivel de Ca^{2+} se puede probar en varios puntos de tiempo después de agregar el al menos un compuesto de ensayo. En ciertas realizaciones de la presente descripción, los puntos de tiempo usados para probar el nivel de Ca^{2+} intracelular pueden extenderse más allá de los puntos de tiempo donde se puede ver un aumento en el nivel de Ca^{2+} sin la presencia del al menos un compuesto de ensayo. En ciertas realizaciones de la presente descripción, los puntos de tiempo usados para probar el nivel de Ca^{2+} intracelular pueden extenderse más allá de los puntos de tiempo donde se puede ver un aumento en el nivel de Ca^{2+} con la presencia de una dosis activadora de GPCR del compuesto agonista. En algunas realizaciones de la presente descripción, los procedimientos de acuerdo con la presente descripción pueden identificar compuestos que mejoran el efecto agonista sobre los GPCR. En algunas realizaciones de la presente descripción, los niveles de AMPc pueden evaluarse para calibrar el efecto del al menos un compuesto de ensayo sobre la respuesta de GPCR.

Algunos de los receptores descritos en esta solicitud tienen referencias cruzadas con números de acceso de GENBANK®. Las secuencias con referencias cruzadas en la base de datos GENBANK® se incorporan expresamente como referencia al igual que las secuencias equivalentes y relacionadas presentes en GENBANK® u otras bases de datos públicas. También se incorporan expresamente en esta solicitud como referencia todas las anotaciones presentes en la base de datos GENBANK® asociadas con las secuencias descritas en esta solicitud.

Como se usa en esta solicitud, la expresión «afinidad de unión al receptor» se refiere a una interacción entre una composición o componente, por ejemplo, un compuesto, y un sitio de unión al receptor. La interacción entre una composición o componente y el sitio de unión al receptor puede identificarse como específica o no específica. En algunas realizaciones de la presente descripción, la especificidad de una interacción entre una composición o componente y un sitio de unión a TyrR se puede determinar de la siguiente manera. Se proporciona una mosca de tipo silvestre (*Drosophila melanogaster*) y una mosca mutante, donde la mosca mutante carece de TyrR. Las moscas de tipo silvestre y mutantes se exponen a una composición o componente de interés. Si la exposición afecta negativamente a la mosca de tipo silvestre (por ejemplo, desactivación, muerte), pero no afecta negativamente a la mosca mutante, entonces se puede decir que el tratamiento con la composición o componente de interés es específico para TyrR. Si la exposición afecta negativamente a la mosca de tipo silvestre y la mosca mutante, entonces se puede decir que el tratamiento con la composición o componente de interés no es específico para TyrR.

Una «alta afinidad de unión al receptor» puede ser una interacción específica entre una composición o componente y el sitio de unión al receptor. En algunas realizaciones de la presente descripción, una alta afinidad de unión al receptor se encuentra cuando la constante de equilibrio de disociación (K_d) es menor que aproximadamente 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM o 2 nM. En algunas realizaciones de la presente descripción, una alta afinidad de unión al receptor se encuentra cuando la constante de disociación de inhibidor de equilibrio (K_i) es menor que aproximadamente 100 μ M, 75 μ M, 50 μ M, 25 μ M, 20 μ M, 10 μ M, 5 μ M, or 2 μ M, al competir con tiramina. En algunas realizaciones de la presente descripción, se encuentra una alta afinidad de unión al receptor cuando la concentración efectiva a la que se inhibe la unión de tiramina en un 50 % (CE50) es menor que aproximadamente 500 μ M, 400 μ M, 300 μ M, 100 μ M, 50 μ M, 25 μ M o 10 μ M.

Una «baja afinidad de unión al receptor» puede ser una interacción no específica entre una composición o componente y el sitio de unión al receptor. En algunas realizaciones de la presente descripción, una baja afinidad de unión al receptor se encuentra cuando la constante de equilibrio de disociación (K_d) es mayor que aproximadamente 100nM, 125nM, 150nM, 175nM, 200nM, 225nM, o 250nM. En algunas realizaciones de la presente descripción, una baja afinidad de unión al receptor se encuentra cuando la constante de disociación de inhibidor de equilibrio (K_i) es mayor que aproximadamente 100 μ M, 125 μ M, 150 μ M, 175 μ M, 200 μ M, 225 μ M, o 250 μ M, al competir con tiramina. En algunas realizaciones de la presente descripción, se encuentra una baja afinidad de unión al receptor cuando la concentración efectiva a la que se inhibe la unión a tiramina en un 50 % (CE50) es mayor que aproximadamente 500 μ M, 625 μ M, 750 μ M, 875 μ M, 1000 μ M, 1125 μ M, o 1250 μ M.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en esta solicitud tienen los mismos significados que los que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la materia descrita en la actualidad. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta solicitud, en la práctica o ensayo de la materia descrita en la actualidad, se describen ahora procedimientos y materiales representativos.

Después de una convención de derecho de patentes de larga data, los términos «uno», «una» y «el (la, los, las)» se refieren a «uno o más» cuando se usan en esta solicitud, incluidas las reivindicaciones. Así, por ejemplo, la referencia a «una celda» incluye una pluralidad de tales celdas, y así sucesivamente.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como condiciones de reacción, y así sucesivamente, usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, deben entenderse como que pueden ser modificados en todos los casos mediante el término «aproximadamente». Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la materia descrita en la actualidad. Como se usa en esta solicitud, el término «aproximadamente», cuando se refiere a un valor o a una cantidad de masa, peso, tiempo, volumen, concentración o porcentaje pretende abarcar variaciones de, en algunas realizaciones, \pm 20 %, en algunas realizaciones \pm 10 %, en algunas realizaciones \pm 5 %, en algunas realizaciones \pm 1 %, en algunas realizaciones \pm 0,5 %, y en algunas realizaciones \pm 0,1 % de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para llevar a cabo el procedimiento descrito.

La materia descrita en la actualidad se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos pueden incluir compilaciones de datos que son representativas de los datos recopilados en varios momentos durante el curso del desarrollo y la experimentación relacionados con la materia actualmente descrita. Los siguientes ejemplos incluyen ejemplos proféticos. Los ejemplos que no se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLOS 1-3

Un ejemplo de un parásito que infecta comúnmente a los humanos es *Hymenolepis nana*, que es un parásito intestinal. *H. nana* es un gusano difícil de eliminar del intestino humano. Véase John Rim, Treatment of Hymenolepis nana infection. Post-Graduate Doctor Journal. Middle East Edition, 5:330-334, 1985. *H. nana* se encuentra en todo el mundo y la infección puede ocurrir en humanos de cualquier edad; sin embargo, debido a la mayor probabilidad de exposición a heces humanas, los niños pequeños corren el mayor riesgo contraer himenolepiasis, la enfermedad asociada con la infección por *H. nana*.

H. nana tiene un ciclo de vida característico de aproximadamente 7 días. Cuando un hospedador ha sido infectado, los huevos de *H. nana* pasan al íleon del intestino delgado y eclosionan en oncoesferas, larvas móviles de *H. nana*, que penetran la lámina propia de las vellosidades del intestino delgado. En aproximadamente 3 a 4 días, las larvas maduran y se convierten en cisticercoides preadultos, que a continuación ingresan al lumen intestinal y se adhieren a la mucosa de las vellosidades del intestino delgado. Muchas infecciones son asintomáticas, lo que impide que algunas personas infectadas busquen tratamiento médico y se curen. Las formas sintomáticas de la infección se caracterizan por irritabilidad, diarrea, dolor abdominal, sueño inquieto, prurito anal, prurito nasal, alteraciones del comportamiento

y convulsiones.

En los presentes ejemplos, se selecciona *H. nana* como un parásito ejemplar que se usa para estudiar la eficacia *in vitro* e *in vivo* de las composiciones descritas en esta solicitud para tratar infecciones parasitarias. Como animales hospedadores, se utilizan ratones albinos suizos criados en laboratorio. Se utilizan machos y hembras no infectados. Las hembras preñadas se aíslan de otros ratones. Las camadas recién nacidas se mantienen para evitar la infección de las mismas. Los ratones madre se controlan dos veces por semana mediante frotis fecal directo de solución salina y la muestra negativa se vuelve a examinar mediante técnicas de flotación por centrifugación con sulfato de zinc y sedimentación salina para excluir a los infectados parasitológicamente. Véase Melvin y Brooke, Laboratory procedures for the diagnosis of intestinal parasites. Publicaciones DHEW No. (CDC) 76-828, Servicios de Salud Pública, 1975.

Después del destete de las camadas, los ratones se controlan dos veces por semana y se utilizan camadas no infectadas para los Ejemplos. Los ratones se mantienen en escrupulosas condiciones de higiene y se alimentan un día con leche y el otro día con trigo. La dieta y el agua están a disposición *ad libitum*.

Los huevos de *H. nana*, sin residuos, desprovistos de segmentos grávidos se usaron para infección. Véase Ito, *In vitro* oncospherical agglutination given by immune sera from mice infected and rabbits injected with eggs of *Hymenolepis nana*. Parasito, 71: 465, 1975. Antes de la inoculación, se retiran las cáscaras de huevo y se inocula a cada ratón con un número conocido de huevos para mantener el ciclo de infección. Véase Bernetzen y Voge, *In vitro* hatching of oncosphere of *Hymenolepidid* cestodes. J. Parasitol., 5:235, 1965.

La dosis máxima tolerada (MTD) de cada agente de ensayo se determina antes de comenzar el estudio *in vivo*. En el experimento se utilizaron ratones de 5 semanas sin gusanos (25-30 gramos). Cada ratón se inocula con 150 huevos. A continuación, se subdividen en grupos, cada grupo contiene 15 ratones. Cada uno de estos grupos se especifica para probar la eficacia de un agente de ensayo como fármaco terapéutico potencial frente a el gusano adulto de *H. nana*. Un grupo de control compuesto por 15 ratones también se infecta con el mismo número de huevos pero no se somete a los agentes de ensayo. Se controla la infección y se determina un recuento base de huevos de las heces para cada ratón (grupos experimentales y de control).

EJEMPLO 1

Se sometió a prueba a cada una de las siguientes composiciones para determinar los efectos antiparasitarios contra *H. nana* *in vivo*: Rx1 - Aceite de semillas de comino negro; Rx2 - Aceite de flor de lila; Rx3 - aceite de tomillo (blanco); Rx4 - carvacrol; Rx5 - geraniol; Rx6 - cineol; y Rx7 - aceite de menta fresca; Rx8 - Aceite de flor de lila-V3; Rx9 - transanetol; Rx10-*p*-cimeno; Rx11 - timol.

Cada ratón de los grupos experimentales se inoculó por vía oral con 400 mg/kg peso corporal del compuesto de ensayo especificado (Rx) diariamente durante 5 días sucesivos comenzando 24 horas después de la detección de huevos en las heces. Al mismo tiempo, cada ratón del grupo de control fue inoculado por vía oral con 400 mg/kg peso corporal del material de suspensión solamente, es decir, aceite de soja, diariamente durante 5 días sucesivos. El recuento de huevos de cada ratón (experimental y de control) se determinó diariamente durante los períodos de tratamiento y durante 2 días más después de la última dosis del tratamiento. El 3.er día después de la última dosis de tratamiento, se determinó la tasa de curación. Los criterios de curación se evaluaron de acuerdo con: (1) determinación de la tasa de reducción de huevos; y (2) ausencia de los gusanos adultos. El ratón evaluado se sacrificó por decapitación y se disecó el intestino delgado para detectar los gusanos adultos.

Con referencia a la Tabla 1 y la Figura 1, la tasa de curación osciló entre aproximadamente un 30 % y aproximadamente un 70 % después del tratamiento con los compuestos ensayados. Se determinó que un animal infectado estaba curado cuando estaba completamente libre de gusanos y huevos en el momento de la evaluación. Varias composiciones mostraron una tasa de curación significativa, que incluyen: Rx2 (tasa de cura: 71,4 %), Rx5 (tasa de curación: 66,6 %), y Rx7 (tasa de curación: 60 %).

Variable	Recuento de huevos (X ± SD)							
	Control	Rx 1	Rx2	Rx3	Rx4	Rx5	Rx6	Rx7
Tratamiento previo (datos de referencia)	3 ± 1	2 ± 1	3 ± 1,2	3 ± 1,2	3 ± 1	3 ± 1	3,1 ± 1.2	3+1
Durante el tratamiento								
1.er día	3 ± 1	2 ± 1	1 ± 1,2	12 ± 9,1	5 ± 0,6	14 ± 13,9	5 ± 9,5	1,4 ± 1,1
2.º día	5 ± 9,5	17,7±45,9	0,8 ± 0,9	26 ± 25,6	2,2 ± 3,4	1,4 ± 2,1	3,8±14. 3	10,6 ± 17,9

Tabla 1									
Variable	Recuento de huevos (X ± SD)								
	Control	Rx 1	Rx2	Rx3	Rx4	Rx5	Rx6	Rx7	
3.er día	31 ± 14	17,5 ± 19	1,8 ± 2,5	66 ± 57,9	1 ± 1,9	4,1 ± 9,6	1 ± 1,2	22,7 ± 39,7	
4.º día	27 ± 17	33,4 ± 55,7	3,3 ± 3,2	25,4 ± 15,4	0,9 ± 1,2	2,6 ± 7,4	1,8 ± 1,7	9,8 ± 13,2	
5.º día	5,3 ± 4,7	33,5 ± 25,7	1,7 ± 1,8	5,3 ± 8,9	2 ± 2	2,3 ± 3,6	1,6 ± 1,5	1,6 ± 1,7	
Postratamiento									
2 días después de la última dosis	125 ± 42,1	75,8 ± 21,3	2 ± 3,6	17,5 ± 20,3	1,3 ± 1,1	0,5 ± 0,9	2,5 ± 3,5	2,8 ± 5,2	
3 días después de la última dosis									
Tasa de positividad (%)	100	66,7	28,6	66,7	71,4	33,4	45,5	40	
Tasa de curación (%)	0	33,3	71,4	33,3	28,6	66,6	54,5	60	

La disección posterior al tratamiento de los ratones infectados positivos mostró lo siguiente: los gusanos estaban intactos, vivos y activos; el escólex (cabeza) del gusano estaba intacto manteniendo su característica anatómica con roseto en movimiento y ventosas contraídas; el cuello, que se considera el área de segmentación (que produce nuevos segmentos), estaba intacto; y el estróbilo (el cuerpo del gusano) estaba intacto, manteniendo su característica anatómica con 3 grupos de segmentos (segmentos inmaduros o segmentos con órganos reproductores inmaduros, segmentos maduros o segmentos con órganos reproductores maduros y segmentos grávidos o segmentos con úteros llenos de huevos maduros). Los gusanos estaban ausentes o muertos en los ratones tratados durante 5 días sucesivos con Rx2 (71 %), Rx5 (67 %), y Rx7 (60 %).

Estos experimentos también se pueden realizar para estudiar la eficacia del tratamiento de las composiciones descritas actualmente frente a *Trichuris trichiura in vivo*.

EJEMPLO 2

Los compuestos se combinan para producir las composiciones que tienen las propiedades antiparasitarias descritas en esta solicitud. Las composiciones ensayadas se exponen en la Tabla 2. Una "X" en una celda de la tabla indica que un compuesto particular está incluido en una composición de ensayo particular. Por ejemplo, en la columna denominada "S1", hay una X en la fila que indica timol. Como tal, la composición "S1" incluye timol. La composición S1 incluye además carvacrol, trans-anetol y *p*-cimeno.

TABLA 2

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16
timol	X		X		X				X			X	X		X	X
Aceite de tomillo (blanco)		X		X		X		X		X	X			X		
linalool																X
carvacrol	X	X	X	X	X											
trans-anetol	X	X	X	X			X									X
α -pineno																X
<i>p</i> -cimeno	X	X														X
aceite de semillas de comino negro								X		X		X				
Aceite de flor de lila									X		X		X			
geraniol								X	X			X	X			
aceite de menta fresca														X	X	
cineol														X	X	

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16
aceite de lima								X		X	X					
d-limoneno									X							

Cada ratón de los grupos experimentales se inocula por vía oral con 400 mg/kg de peso corporal de la composición de ensayo especificada diariamente durante 5 días sucesivos. Al mismo tiempo, cada ratón del grupo de control se inocula oralmente con 400 mg/kg de peso corporal diariamente durante 5 días sucesivos del material de suspensión únicamente, es decir aceite de soja. El recuento de huevos de cada ratón (experimental y de control) se determina diariamente durante los períodos de tratamiento y durante 2 días más después de la última dosis del tratamiento. El 3.er día después de la última dosis de tratamiento, se determina la tasa de curación. Los criterios de curación se evalúan según: (1) determinación de la tasa de reducción de huevos; y (2) la ausencia de gusanos adultos. El ratón evaluado se sacrifica por decapitación y se disecciona el intestino delgado para detectar los gusanos adultos.

La tasa de curación está entre aproximadamente el 25 % y el 80 % después del tratamiento con las composiciones S1 a S16. Se determina que un animal infectado está curado cuando está completamente libre de gusanos y huevos en el momento de la evaluación. Los gusanos están ausentes o muertos en ratones tratados durante varios días consecutivos con las composiciones que tienen tasas de curación de aproximadamente el 60 % o más.

Estos experimentos también se pueden realizar para estudiar la eficacia del tratamiento de las composiciones descritas actualmente frente a *Trichuris trichiura* in vivo.

EJEMPLO 3

Se sometió a prueba a cada uno de los siguientes compuestos y composiciones de mezcla para determinar los efectos antiparasitarios frente a *H. nana* in vivo: (1) *p*-cimeno; (2) timol; (3) α -pineno; (4) linalool; (5) aceite de soja (control); y (6) mezcla de 30 % de *p*-cimeno, 35 % de timol, 4 % de α -pineno, 7 % de linalool, y 24 % de aceite de soja, donde los porcentajes son en peso.

Cada ratón de los grupos se inocula por vía oral con 100 mg/kg de peso corporal del compuesto o la composición de mezcla especificados diariamente durante 5 días sucesivos. El recuento de huevos de cada ratón (experimental y de control) se determinó diariamente durante los períodos de tratamiento y durante 2 días más después de la última dosis del tratamiento. A continuación del 3.er día de la última dosis de tratamiento, se determinó la tasa de curación. Los criterios de curación se evaluaron según: (1) determinación de la tasa de reducción de huevos; y (2) la ausencia de gusanos adultos. El ratón evaluado se sacrificó por decapitación y se diseccionó el intestino delgado para detectar los gusanos adultos.

Con referencia a la Tabla 3, la tasa de curación varió de 0 %, para el aceite de soja (control), a 100 %, para la composición de mezcla que contenía 30 % de *p*-cimeno, 35 % de timol, 4 % de α -pineno, 7 % de linalool, y 24 % de aceite de soja. La tasa de curación representa el número de animales infectados que no muestran huevos en las heces ni gusanos en el intestino después del tratamiento con los compuestos ensayados.

TABLA 3

Grupo	Compuesto	Dosis ensayada (mg/kg en peso)	Tasa de curación (%)
1	<i>p</i> -cimeno	100	13,3
2	timol	100	33,3
3	α -pineno	100	25,0
4	linalool	100	23,3
5	aceite de soja (control)	100	00,0
6	composición de la mezcla *	100	100

*30 % de *p*-cimeno, 35 % de timol, 4 % de α -pineno, 7 % de linalool y 24 % de aceite de soja

Como se indica en los datos anteriores, la composición de la mezcla tiene un efecto sinérgico, en comparación con los compuestos individuales que son componentes de la mezcla. Se puede calcular un coeficiente de sinergia para la mezcla, en relación con cada compuesto individual, es decir, composición de comparación. Tales coeficientes de sinergia se establecen en la Tabla 4.

TABLA 4

Composición	Tasa de curación (%)	Cociente de actividad de	Concentración de la composición de la de comparación en la mezcla (% en peso)	Factor de ajuste de concentración	Coefficiente de sinergia
<i>p</i> -cimeno	13,3	$(1,00)/(0,133)=7,52$	30	$(1,00)/(0,300)=3,33$	25,1
timol	33,3	$(1,00)/(0,333)=3,00$	35	$(1,00)/(0,350)=2,86$	8,57
α -pineno	25,0	$(1,00)/(0,250)=4,00$	4	$(1,00)/(0,040)=25,0$	100
linalool	23,3	$(1,00)/(0,233)=4,29$	7	$(1,00)/(0,070)=14,29$	61,3
aceite de soja (control)	00,0	-	24	$(1,00)/(0,240)=4,17$	-
Mezcla	100	$(1,00)/(1,00)=1,00$	100	$(1,00)/(1,00)=1,00$	1,00

Por ejemplo, el cociente de actividad para *p*-cimeno es 7,52 porque el efecto de la mezcla es una tasa de curación del 100 %, mientras que el efecto de *p*-cimeno únicamente es del 13,3 % $[(1,00)/(0,133)=7,52]$. El factor de ajuste de concentración para *p*-cimeno es 3,33 porque la mezcla contiene 30 % de *p*-cimeno, en comparación con el 100 % de *p*-cimeno ensayado solo $[(1,00)/(0,300)=3,33]$. El coeficiente de sinergia de la mezcla, relativo a *p*-cimeno ($S_{p\text{-cimeno}}$) es, por lo tanto, 25,1 $[(1,00)/(0,133)]/(0,300)=25,1$. Con referencia adicional a la Tabla 4, los coeficientes de sinergia para la mezcla son los siguientes: $S_{p\text{-cimeno}} = 25,1$; $S_{\text{timol}} = 8,57$; $S_{\alpha\text{-pineno}} = 100$; y $S_{\text{linalool}} = 61,3$.

EJEMPLOS 4-6

D. caninum, también llamada la tenia del pepino o la tenia de doble poro, es un cestodo ciclofilideo que infecta organismos afligidos con pulgas, incluidos cánidos, félicos y dueños de mascotas, especialmente niños. Los gusanos adultos miden alrededor de 18 pulgadas de largo. Los huevos (o «racimos de huevos» o «bolas de huevos») pasan por las heces del hospedador y son ingeridos por las pulgas, que a su vez son ingeridas por otro mamífero después de que las larvas de tenia se desarrollan parcialmente. Los ejemplos de pulgas que pueden propagar *D. caninum* incluyen *Ctenocephalides canis* y *Ctenocephalides felis*.

En los presentes ejemplos, se selecciona *D. caninum* como un parásito ejemplar que se usa para estudiar la eficacia *in vitro* e *in vivo* de las composiciones descritas en esta solicitud para tratar infecciones parasitarias. Como animales hospedadores, se utilizan ratones albinos suizos criados en laboratorio. Se utilizan machos y hembras no infectados. Las hembras preñadas se aíslan de otros ratones. Las camadas recién nacidas se mantienen para evitar la infección de las mismas. Los ratones madre se controlan dos veces por semana mediante frotis fecal directo de solución salina y la muestra negativa se vuelve a examinar mediante técnicas de flotación por centrifugación con sulfato de zinc y sedimentación salina para excluir a los infectados parasitológicamente.

Después del destete de las camadas, los ratones se controlan dos veces por semana y se utilizan camadas no infectadas para los Ejemplos. Los ratones se mantienen en escrupulosas condiciones de higiene y se alimentan un día con leche y el otro día con trigo. La dieta y el agua están a disposición *ad libitum*.

Los huevos de *D. caninum*, sin residuos, desprovistos de segmentos grávidos se usan para infección. Antes de la inoculación, se retiran las cáscaras de huevo y se inocula a cada ratón con un número conocido de huevos para mantener el ciclo de infección.

La dosis máxima tolerada (MTD) de cada agente de ensayo se determina antes de comenzar el estudio *in vivo*. En el experimento se utilizaron ratones de 5 semanas sin gusanos (25-30 gramos). Cada ratón se inocula con 150 huevos. A continuación, se subdividen en grupos, cada grupo contiene 15 ratones. Cada uno de estos grupos se especifica para probar la eficacia de un agente de ensayo como fármaco terapéutico potencial frente al gusano adulto de *D. caninum*. Un grupo de control compuesto por 15 ratones también se infecta con el mismo número de huevos pero no se somete a los agentes de ensayo. Se controla la infección y se determina un recuento base de huevos de las heces para cada ratón (grupos experimentales y de control).

EJEMPLO 4

Se somete a prueba a cada una de las siguientes composiciones para determinar los efectos antiparasitarios frente a *D. caninum in vivo*: Rx1 - Aceite de semillas de comino negro; Rx2 - aceite de lila; Rx3 - aceite de tomillo (white); Rx4 - carvacrol; Rx5 - geraniol; Rx6 - cineol; y Rx7 - aceite de menta fresca; Rx8 - Aceite de lila-V3; Rx9 - trans-anetol;

Rx10-*p*-cimeno; Rx11 - timol.

5 Cada ratón de los grupos experimentales se inocula por vía oral con 400 mg/kg de peso corporal del compuesto de ensayo especificado (Rx) diariamente durante 5 días sucesivos comenzando 24 horas después de la detección de
10 huevos en las heces. Al mismo tiempo, cada ratón del grupo de control se inocula por vía oral con 400 mg/kg de peso corporal del material de suspensión solamente, es decir, aceite de soja, diariamente durante 5 días sucesivos. El recuento de huevos de cada ratón (experimental y de control) se determina diariamente durante los períodos de tratamiento y durante 2 días más después de la última dosis del tratamiento. El 3.er día después de la última dosis de tratamiento, se determina la tasa de curación. Los criterios de curación se evalúan según: (1) determinación de la tasa de reducción de huevos; y (2) la ausencia de gusanos adultos. El ratón evaluado se sacrifica por decapitación y se disecciona el intestino delgado para detectar los gusanos adultos.

15 Se determina que un animal infectado está curado cuando está completamente libre de gusanos y huevos en el momento de la evaluación.

20 La disección posterior al tratamiento de los ratones infectados positivos muestra lo siguiente: los gusanos están intactos, vivos y activos; el escólex (cabeza) del gusano está intacto manteniendo su característica anatómica con roseto en movimiento y ventosas contraídas; el cuello, que se considera el área de segmentación (que produce nuevos segmentos), está intacto; y el estróbilo (el cuerpo del gusano) está intacto, manteniendo su característica anatómica con 3 grupos de segmentos (segmentos inmaduros o segmentos con órganos reproductores inmaduros, segmentos maduros o segmentos con órganos reproductores maduros y segmentos grávidos o segmentos con úteros llenos de huevos maduros).

EJEMPLO 5

25 Los compuestos se combinan para producir las composiciones que tienen las propiedades antiparasitarias descritas en esta solicitud. Las composiciones ensayadas se establecen en la Tabla 5. Una "X" en una celda de la tabla indica que un compuesto particular se incluye en una composición de ensayo particular. Por ejemplo, en la columna denominada "S1", hay una X en la fila que indica timol. Como tal, la composición "S1" incluye timol. La composición S1 incluye además carvacrol, trans-anetol y *p*-cimeno.
30

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16
timol	X		X		X				X			X	X		X	X
Aceite de tomillo (blanco)		X		X		X		X		X	X			X		
linalool																X
carvacrol	X	X	X	X	X											
trans-anetol	X	X	X	X			X									X
α -pineno																X
<i>p</i> -cimeno	X	X														X
aceite de semillas de comino negro								X		X		X				
Aceite de flor de lila									X		X		X			
geraniol								X	X			X	X			
aceite de menta fresca														X	X	
cineol														X	X	
aceite de lima								X		X	X					
d-limoneno									X							

35 Cada ratón de los grupos experimentales se inocula por vía oral con 400 mg/kg de peso corporal de la composición de ensayo especificada diariamente durante 5 días sucesivos. Al mismo tiempo, cada ratón del grupo de control se inocula oralmente con 400 mg/kg de peso corporal diariamente durante 5 días sucesivos del material de suspensión únicamente, es decir aceite de soja. El recuento de huevos de cada ratón (experimental y de control) se determina diariamente durante los períodos de tratamiento y durante 2 días más después de la última dosis del tratamiento. El 3.er día después de la última dosis de tratamiento, se determina la tasa de curación. Los criterios de curación se evalúan según: (1) determinación de la tasa de reducción de huevos; y (2) la ausencia de gusanos adultos. El ratón evaluado se sacrifica por decapitación y se disecciona el intestino delgado para detectar los gusanos adultos.
40

La tasa de curación está entre aproximadamente el 25 % y el 80 % después del tratamiento con las composiciones S1 a S16. Se determina que un animal infectado está curado cuando está completamente libre de gusanos y huevos

en el momento de la evaluación. Los gusanos están ausentes o muertos en ratones tratados durante varios días consecutivos con las composiciones que tienen tasas de curación de aproximadamente el 60 % o más.

EJEMPLO 6

Se somete a prueba a cada una de las siguientes composiciones de mezcla para determinar los efectos antiparasitarios frente a *D. caninum in vivo*: (1) *p*-cimeno; (2) timol; (3) α -pineno; (4) linalool; (5) aceite de soja (control); y (6) mezcla de 30 % de *p*-cimeno, 35 % de timol, 4 % de α -pineno, 7 % de linalool, y 24 % de aceite de soja, donde los porcentajes son en peso.

Cada ratón de los grupos se inocula por vía oral con 100 mg/kg de peso corporal del compuesto o la composición de mezcla especificados diariamente durante 5 días sucesivos. El recuento de huevos de cada ratón (experimental y de control) se determina diariamente durante los periodos de tratamiento y durante 2 días más después de la última dosis del tratamiento. A continuación del 3.er día de la última dosis de tratamiento, se determina la tasa de curación. Los criterios de curación se evalúan según: (1) determinación de la tasa de reducción de huevos; y (2) la ausencia de gusanos adultos. El ratón evaluado se sacrifica por decapitación y se disecciona el intestino delgado para detectar los gusanos adultos.

EJEMPLO 7

En el presente Ejemplo, se selecciona *Schistosoma mansoni* como un parásito ejemplar usado para estudiar la eficacia *in vivo* de las composiciones descritas en esta solicitud para tratar infecciones parasitarias, tales como las composiciones Rx1 - Rx11 y S1-S16 descritas anteriormente. La evaluación de la eficacia de las composiciones ensayadas frente a la infección por *S. mansoni* se refiere a la carga de gusanos, la proporción de sexos de los gusanos, la distribución de los gusanos, la fecundidad de las hembras y la deposición de huevos en el hígado y el intestino.

Ratones albinos suizos hembras, de 8 semanas de edad, de 18-22 g de peso, que pueden obtenerse de Theodore Bilharz Research Institute, Cairo, se infectan percutáneamente con *S. mansoni* cercariae (100 cercariae/ratón). Cada grupo consta de 15 ratones.

Para cada composición de ensayo, se ensayan tres concentraciones. Para cada concentración se estudian nueve grupos de ratones. Un grupo de ratones infectados con *S. mansoni* recibe praziquantel (PZQ), que es el fármaco antiesquistosómico estándar actual. Tres grupos de ratones no infectados reciben el compuesto de ensayo en el mismo programa y concentración que los grupos de fármacos de ensayo. Un grupo de ratones no infectados y no tratados y un grupo de ratones infectados con *S. mansoni* que no reciben ningún tratamiento se mantienen como controles.

Se determinan tres concentraciones diferentes de cada una de las composiciones de ensayo después de la estimación de DL50. El programa para la administración del fármaco es el siguiente: (1) cuatro días después de la infección (PI); (2) PI de una semana; y siete semanas PI. Praziquantel (Distocida), 600 mg/Kg peso corporal, se administra siete semanas PI. Todos los medicamentos se administran por vía oral mediante un tubo estomacal.

Para los estudios parasitológicos, se realizan recuentos de huevos fecales para todos los grupos infectados dos veces por semana a partir de la 5.^a semana PI.

Los ratones se sacrifican a las 9 semanas PI. La perfusión del sistema portal se realiza para la recuperación de los gusanos esquistosomas. Se determina el número total, sexo, maduración y distribución de los gusanos. Se toman cuatro porciones, dos del yeyuno y dos del íleon, de cada ratón, se lavan con PBS, se abren y se comprimen entre dos portaobjetos y se examinan microscópicamente para detectar la etapa de maduración. Se digieren 0,3 gramos de hígado y de intestino en hidróxido de potasio al 4 % durante la noche y se contaron los huevos de *S. mansoni*.

EJEMPLO 8

En el presente Ejemplo, se selecciona *Opisthorchis sinensis* como un parásito ejemplar usado para estudiar la eficacia *in vivo* de las composiciones descritas en esta solicitud para tratar infecciones parasitarias, tales como las composiciones Rx1 - Rx11 y S1-S16 descritas anteriormente. La evaluación de la eficacia de las composiciones ensayadas frente a *O. sinensis* se refiere a la carga de gusanos, la proporción de sexos de los gusanos, la distribución de los gusanos, la fecundidad de las hembras y la deposición de huevos en el hígado y el intestino.

Ratones albinos suizos hembras, de 8 semanas de edad, de 18- 22 g de peso, que pueden obtenerse de Theodore Bilharz Research Institute, Cairo, se infectan percutáneamente con *S. mansoni* cercariae (100 cercariae/ratón). Cada grupo consta de 15 ratones.

Para cada composición de ensayo, se ensayan tres concentraciones. Para cada concentración se estudian nueve grupos de ratones. Un grupo de ratones infectados con *O. sinensis* recibe el presente fármaco de tratamiento estándar. Tres grupos de ratones no infectados reciben el compuesto de ensayo en el mismo programa y concentración que los

grupos de fármacos de ensayo. Un grupo de ratones no infectados y no tratados y un grupo de ratones infectados con *O. sinensis* que no recibe ningún tratamiento se mantienen como controles.

5 Se determinan tres concentraciones diferentes de cada una de las composiciones de ensayo después de la estimación de DL50. La programación para la administración de fármacos es la siguiente: (1) cuatro días posinfección (PI); (2) una semana PI; y siete semanas PI. Praziquantel (Distocida), 600 mg/Kg peso corporal, se administra siete semanas PI. Todos los medicamentos se administran por vía oral mediante un tubo estomacal.

10 Para los estudios parasitológicos, se realizan recuentos de huevos fecales para todos los grupos infectados dos veces por semana a partir de la 5.^a semana PI.

15 Los ratones se sacrifican a las 9 semanas PI. La perfusión del sistema portal se realiza para la recuperación de los gusanos. Se determina el número total, sexo, maduración y distribución de los gusanos. Se toman cuatro porciones, dos del yeyuno y dos del íleon, de cada ratón, se lavan con PBS, se abren y se comprimen entre dos portaobjetos y se examinan microscópicamente para detectar la etapa de maduración. Se digieren 0,3 gramos de hígado y de intestino en hidróxido de potasio al 4 % durante la noche y se contaron los huevos de *O. sinensis*.

EJEMPLO 9

20 Se tratan tres grupos de ratones con cada compuesto de ensayo o mezcla de compuestos de composición. Para los Grupos 1 y 2, el tratamiento comienza 4 y 7 días después de la infección, respectivamente. Para el Grupo 3, el tratamiento comienza 7 semanas después de la infección. Para el grupo de control, los ratones se inyectan 7 semanas después de la infección con praziquantel a 600 mg/kg. La eficacia de los agentes de ensayo se determina en función de: carga de gusanos; la proporción de sexos; distribución de gusanos; fecundidad de gusanos hembras; y depósito de huevos en el hígado y el intestino.

EJEMPLO 10

30 Se recolectaron *S. mansoni* machos y hembras adultos de ratones infectados y se transfirieron a 100 ml de solución salina tratada con las composiciones de ensayo Rx1-Rx10 (como se describe en el Ejemplo 1) o Praziquantel en concentraciones variadas y se incuban a 37°C en CO₂ al 5 %. En muchos casos, los machos y hembras adultos se recogieron como parejas. La viabilidad de los gusanos se examinó con un microscopio binuclear. Los controles se trataron en paralelo. El experimento se terminó cuando todos los gusanos estaban muertos en las muestras tratadas o cuando se encontró la primera muerte entre los controles.

35 Cada uno de los compuestos se probó individualmente a diferentes concentraciones y los datos de estos experimentos se presentan en la Figura 2. A continuación, cada compuesto se probó por sí mismo a una concentración final de 100 ppm y a continuación las composiciones se combinaron a cocientes 1:1 cuando dos compuestos se combinaron o cocientes 1:1:1 cuando se combinaron tres compuestos y cada composición combinada se probó a una concentración final de 100 ppm. Los datos de estos experimentos se presentan en la Figura 3. En la Figura, Rx 1 a Rx9 tienen el significado establecido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 11

45 El presente ejemplo proporciona un tratamiento de ensayos de estudio *in vitro* de *Histomonas meleagridis*, un parásito protozoico que causa la enfermedad de histomoniasis aviar de pollos y pavos, usando los compuestos descritos actualmente y composiciones de mezcla de los compuestos.

50 *H. meleagridis* se cultiva *in vitro* y se prepara para uso en viales de vidrio con tapón de rosca que contienen 1 ml de medio de Dwyer y se cultivan con 20.000 células. Los compuestos de ensayo y/o las composiciones se diluyen a concentraciones apropiadas, de modo que la dosis deseada se administra a los tubos en 0,1 ml. Cada tratamiento se replica en cultivos por duplicado. Los cultivos se incuban durante 2 días.

55 El número de células/ml de *H. meleagridis* puede contarse usando un hemocímetro estándar (Neubauer) y se informe el número real de células/ml.

Cada compuesto y/o composición se ensaya a 1, 0,1, 0,01, 0,001 y 0,0001 %. Los controles se incluyen sin tratar y con disolvente (etanol). Los datos de los experimentos se presentan en las Figuras 4 y 5.

EJEMPLO 12

60 El presente Ejemplo proporciona un tratamiento de ensayos de estudio *in vitro* de *Cryptosporidium parvum* usando los compuestos descritos actualmente y las composiciones de mezcla de los compuestos, tales como las composiciones Rx1 - Rx11 y S1-S16 descritas anteriormente. La criptosporidiosis es una infección parasitaria de importancia humana y animal. El organismo puede afectar las células epiteliales del tracto gastrointestinal, biliar y respiratorio humano. Más de 45 especies diferentes de animales, incluidas aves de corral, peces, reptiles, pequeños mamíferos (roedores, perros

y gatos) y grandes mamíferos (incluido el ganado vacuno y ovino) pueden infectarse con *C. parvum*. El reservorio de este organismo incluye personas, ganado, ciervos y muchas otras especies de animales.

5 La transmisión es fecal-oral, que incluye alimentos y agua contaminados, de animal a persona y de persona a persona. El parásito infecta las células epiteliales intestinales y se multiplica. Los ooquistes se eliminan en las heces y pueden sobrevivir en condiciones ambientales muy adversas. Los ooquistes son muy resistentes a los desinfectantes. Las personas pueden volver a infectarse una o más veces.

10 *C. parvum* se cultiva *in vitro* y se prepara para uso en viales de vidrio con tapón de rosca que contienen 1 ml de medio de Dwyer y se cultivan con 20.000 células. Los compuestos de ensayo y/o las composiciones se diluyen a concentraciones apropiadas, de modo que la dosis deseada se administra a los tubos en 0,1 ml. Cada tratamiento se replica en cultivos por duplicado. Los cultivos se incuban durante 2 días.

15 El número de células/ml de *C. parvum* puede contarse usando un hemocímetro estándar (Neubauer) y se informe el número real de células/ml. Cada compuesto y/o composición se prueba a 1, 0,1, 0,01, 0,001 y 0,0001 %. Los controles se incluyen como sin tratar y con disolvente.

EJEMPLO 13

20 La triquinosis es una zoonosis causada por nematodos parásitos del género *Trichinella*. La especie más común es *Trichinella spiralis*, pero otras especies como *Trichinella trichuris* también son infecciosas. Es una zoonosis parasitaria grave alimentaria con distribución mundial siempre que la carne de cerdo, incluidos los cerdos domésticos y salvajes, sea un componente importante de la dieta (Frierson, 1989). La infección tiene una ocurrencia mundial específicamente, se ha estimado que 10 millones de personas en todo el mundo están infectadas (Jean Dupouy, 2000) y en los últimos
25 10 años se ha reportado un aumento en la ocurrencia de la infección entre los cerdos domésticos y la vida silvestre, con el consecuente aumento entre los humanos (Murrell & Pozio, 2000).

30 La transmisión ocurre cuando se come carne de cerdo que contiene larvas enquistadas infecciosas. Además, la mezcla involuntaria o deliberada de carne de cerdo con otros productos cárnicos como moler carne de res y cerdo en el mismo molinillo o mezclar carne de cerdo en el mismo molinillo o mezclar carne de cerdo con carne de res en salchichas puede provocar una infección (Kejenie y Bero, 1992). Las larvas se entierran debajo de la mucosa del intestino delgado donde maduran y se convierten en gusanos adultos. En 7 días, las hembras liberan otra generación de larvas que migran al músculo esquelético estriado y se enquistan. Las larvas a menudo alcanzan el miocardio pero no se enquistan allí. Las larvas producen reacciones alérgicas e inflamatorias intensas que se expresan clínicamente como
35 fiebre, dolores musculares, edema periorbitario y eosinofilia. La infección intestinal inicial a menudo provoca náuseas, diarrea y calambres abdominales, pero estas son raramente graves. Sin embargo, las complicaciones posteriores como miocarditis, neumonía y meningoencefalitis pueden ser fatales.

40 La muerte por triquinosis es rara. Por ejemplo, de las > 6500 infecciones notificadas en la Unión Europea en los últimos 25 años, solo se han registrado cinco muertes, todas ellas debidas a enfermedad tromboembólica y registradas en personas de edad > 65 años según lo informado por Ancelle y col. 1988. Se informaron veinte fatalidades de 10.030 casos en una encuesta mundial realizada por la Comisión Internacional sobre Triquinosis (enero 1995 - junio 1997) según lo informado por Jean Dupouy, 2000.

45 Cada caso de infección confirmada o incluso sospechada debe tratarse para evitar la producción continua de larvas. El tratamiento médico incluye antihelmínticos (mebendazol o albendazol) y glucocorticosteroides. El mebendazol generalmente se administra a una dosis diaria de 5 mg/kg pero se recomiendan dosis más altas (hasta 20-25 mg / kg/día) en algunos países. El albendazol se usa a 800 mg / día (15 mg/kg/día) administrado en dos dosis. Estos medicamentos se toman durante 10 a 15 días. El uso de mebendazol o albendazol está contraindicado durante el
50 embarazo y no se recomienda en niños de < 2 años. El esteroide más utilizado es la prednisolona, que puede aliviar los síntomas generales de la enfermedad. Se administra a una dosis de 30 a 60 mg/day durante 10 a 15 días (Jean Dupouy y col., 2002).

55 *Trichuris trichiura* es una infección por nematodos común a nivel mundial. La mayor prevalencia ocurre en climas tropicales con malas prácticas sanitarias, ya que tiene transmisión fecal/oral. *T. trichiura* no migra a través de los tejidos y no causa eosinofilia. Puede sobrevivir 6 años en el hospedador (promedio 3 años), viviendo en el intestino grueso con la cabeza incrustada en la mucosa intestinal, pero prácticamente no hay respuesta celular. El diagnóstico de *T. trichiura* se realiza al encontrar los huevos en las heces. La infección por *T. trichiura* es frecuentemente asintomática. Sin embargo, en la infección grave en niños desnutridos, *T. trichiura* puede causar prolapso rectal después de una
60 diarrea sanguinolenta crónica.

Los compuestos y composiciones mezcladas de los compuestos, tales como las composiciones Rx1 – Rx11 y S1-S16 descritas anteriormente, según se describe en esta solicitud, se ensayan para detectar la actividad antiparasitaria *in vitro* usando los siguientes protocolos. Se pueden probar diez grupos (8 concentraciones diferentes de composiciones y 2 controles). Las pruebas se realizan en placas estériles de seis pocillos con 1-4 gusanos por pocillo. Cada pocillo contiene 3 ml de RPMI 1640 que contiene 10X solución antibiótica/antimicótica (penicilina/estreptomomicina/antotéricina
65

B) para prevenir el crecimiento excesivo de organismos contaminantes. La motilidad del gusano se observa en todos los puntos de tiempo iniciales, así como 24 horas después del tratamiento, es decir, después del lavado y la colocación en medios sin compuestos de ensayo.

5 Como se indicó, se ensayan ocho concentraciones y dos controles. Los controles indicados para estas pruebas serán un control de surfactante y un control de medios. El protocolo utiliza de 5 a 10 veces las concentraciones finales de los compuestos de ensayo que se agregarán al medio en el momento de la prueba.

10 Una vez que se inicia la prueba, se verifica la motilidad a los 15, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos después del tratamiento. Después del último punto de tiempo, los gusanos se retiran del medio tratado, se enjuagan y se colocan en el medio sin tratar. Se realiza un último control de motilidad 24 horas después del tratamiento. Los gusanos que no se observan móviles se pinchan con un aplicador de madera estéril (esterilizado en autoclave) para confirmar la falta de respuesta. Se determina una concentración efectiva de los compuestos y las composiciones mezcladas de los compuestos.

15 **EJEMPLO 14**

20 El oxiuro humano *Enterobius vermicularis* es un parásito ubicuo del hombre y se estima que alrededor de 200 millones de personas se infectan anualmente. Es más común en las regiones templadas de Europa Occidental y América del Norte y es particularmente común en los niños. Muestras de niños caucásicos en los EE. UU. y Canadá han mostrado incidencias de infección de entre el 30 % y el 80 %, con niveles similares en Europa, y aunque estas regiones son los baluartes de los parásitos, se puede encontrar en todo el mundo. Por ejemplo, en partes de América del Sur, la incidencia en niños puede ser tan alta como 60 %. Curiosamente, los no caucásicos parecen ser relativamente resistentes a la infección con este nematodo. Como especie, *E. vermicularis* está completamente restringido al

25 hombre, otros animales que albergan especies emparentadas pero distintas que no son infecciosas para los humanos, aunque su pelaje puede estar contaminado por huevos de la especie humana.

30 Los parásitos adultos viven predominantemente en el ciego. El macho y la hembra se aparean y el útero de las hembras se llena de huevos. Finalmente, la hembra muere, sus cuerpos se desintegran para liberar los huevos restantes. Estos huevos, que son claros y miden ~ 55 por $30 \mu\text{M}$, a continuación maduran hasta la etapa infecciosa (que contiene una larva LI) entre 4 y 6. La infección del hospedador sigue típicamente a la ingestión de estos huevos, que eclosionan en el duodeno.

35 Los compuestos y las composiciones mezcladas de los compuestos, tales como las composiciones Rx1 – Rx11 y S1-S16 descritas anteriormente, según se describe aquí, pueden probarse para determinar la actividad antiparasitaria *in vitro* contra *E. vermicularis* usando los siguientes protocolos. Se pueden probar diez grupos (8 concentraciones diferentes de composiciones y 2 controles). Las pruebas se realizan en placas estériles de seis pocillos con 1-4 gusanos por pocillo. Cada pocillo contiene 3 ml de RPMI 1640 que contiene 10X solución antibiótica/antimicótica (penicilina/estreptomicina/antotercina B) para prevenir el crecimiento excesivo de organismos contaminantes. La

40 motilidad del gusano se observa en todos los puntos de tiempo iniciales, así como 24 horas después del tratamiento, es decir, después del lavado y la colocación en medios sin compuestos de ensayo.

45 Como se indicó, se ensayan ocho concentraciones y dos controles. Los controles indicados para estas pruebas son un control de surfactante y un control de medios. El protocolo utiliza de 5 a 10 veces las concentraciones finales de los compuestos de ensayo que se agregarán al medio en el momento de la prueba.

50 Una vez que se inicia la prueba, se verifica la motilidad a los 15, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos después del tratamiento. Después del último punto de tiempo, los gusanos se retiran del medio tratado, se enjuagan y se colocan en el medio sin tratar. Se realiza un último control de motilidad 24 horas después del tratamiento. Los gusanos que no se observan móviles se pinchan con un aplicador de madera estéril (esterilizado en autoclave) para confirmar la falta de respuesta. Se determina una concentración efectiva de los compuestos y las composiciones mezcladas de los compuestos.

55 **EJEMPLO 15**

60 Los compuestos y composiciones mezcladas de los compuestos, tales como las composiciones Rx1 – Rx11 y S1-S16 descritas anteriormente, según se describe en esta solicitud, se ensayan para detectar la actividad antiparasitaria *in vitro* usando los siguientes protocolos. Se pueden probar diez grupos (8 concentraciones diferentes de composiciones y 2 controles). Las pruebas se realizan en matraces estériles de 150 cm^3 con 1-2 gusanos por matraz. Cada pocillo contiene 200 ml de RPMI 1640 que contiene 10X solución antibiótica/antimicótica (penicilina/estreptomicina/antotercina B) para prevenir el crecimiento excesivo de organismos contaminantes. La motilidad del gusano se observa en todos los puntos de tiempo iniciales, así como 24 horas después del tratamiento, es decir, después del lavado y la colocación en medios sin compuestos de ensayo.

65 Como se indicó, se ensayan ocho concentraciones y dos controles. Los controles indicados para estas pruebas serán un control de surfactante y un control de medios. El protocolo utiliza de 5 a 10 veces las concentraciones finales de

los compuestos de ensayo que se agregarán al medio en el momento de la prueba.

Una vez que se inicia el ensayo, se verifica la motilidad a los 15, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos después del tratamiento. Después del último punto de tiempo, los gusanos se retiran del medio tratado, se enjuagan y se colocan en el medio sin tratar. Se realiza un último control de motilidad 24 horas después del tratamiento. Los gusanos que no se observan móviles se pinchan con un aplicador de madera estéril (esterilizado en autoclave) para confirmar la falta de respuesta. Se determina una concentración efectiva de los compuestos y las composiciones mezcladas de los compuestos.

EJEMPLO 16

Se realizaron pruebas para determinar la respuesta a dosis de los agentes de ensayo contra larvas de *Trichinella spiralis* en condiciones *in vitro*.

Se usaron dos agentes de ensayo en este Ejemplo, designados Agentes A y B. El Agente A comprendía 7 % de linalool coeur, 35 % de timol, 4 % de α -pineno, 30 % de *p*-cimeno y 24 % de aceite de soja. El Agente B comprendía el Agente A con la adición de un 1,2 % de un tensioactivo, el éster de azúcar OWA-1570 disponible comercialmente. La solución madre (A o B) se diluyó con solución salina estéril normal en cinco concentrados: 100 ppm, 50 ppm, 25 ppm, 10 ppm y 1 ppm. Cada concentrado se agitó mediante vórtex durante 15 minutos antes de su uso.

Las larvas infecciosas se obtuvieron de muestras de músculo principalmente del diafragma extraídas de cerdos recién sacrificados. Estos fueron comprimidos por el compresor (que consta de dos portaobjetos de vidrio de 6 mm de espesor, cada uno de 20 x 5 cm con un orificio en cada lado, cada orificio provisto de un clavo atornillado y la superficie superior del portaobjetos inferior marcada con un lápiz de diamante en 28 divisiones con números de serie para que el examinador pueda examinar 28 muestras en un solo lugar) en una capa delgada adecuada para examen microscópico y examinada en busca de triquinosis por triquinoscopio en el matadero. Los cadáveres infectados fueron obligatoriamente condenados. Se tomaron muestras de músculo infectado, se guardaron en hieleras y se transfirieron al laboratorio. Las muestras de músculo se cortaron en trozos pequeños (granos de avena) paralelos a las fibras musculares. Se tomaron muestras de músculo seleccionadas al azar colocadas entre dos portaobjetos, se presionaron hasta obtener una fina capa para ser examinada bajo el objetivo de bajo aumento del microscopio (X10) para detectar las larvas enquistadas de *Trichinella spiralis* con el fin de reconfirmar la infección antes de realizar la técnica de digestión (véase la Figura 6). Las larvas libres infecciosas se obtuvieron mediante la técnica de digestión según Schad y col., 1987. Este procedimiento consiste en 1 gramo de pepsina y 1 ml de HCL concentrado en 100 ml de agua destilada por 10 gramos de músculo. El músculo se digirió a 37°C durante 1 hora con agitación continua usando un agitador magnético. El contenido se filtró a través de dos capas de gasa en tamices 200 malla/cm² para centrifugación. Se vertió el sobrenadante y se lavó el sedimento con solución salina normal 3 veces mediante sedimentación repetida para obtener larvas claras.

En este Ejemplo, las larvas infecciosas se obtuvieron mediante este procedimiento de cerdos infectados recién sacrificados para probar la eficacia de los agentes farmacológicos ensayados sobre las larvas, a fin de simular el modo natural de infección humana. Sin embargo, también se pueden emplear larvas obtenidas de animales de laboratorio infectados en un laboratorio.

Se colocaron cinco larvas infecciosas activas libres en una placa de Petri (50x9 mm) y los agentes ensayados (A o B) con diferentes concentraciones: 100 ppm, 50 ppm, 25 ppm, 10 ppm y 1 ppm se agregaron a las larvas infecciosas en cantidad suficiente (para cubrir las larvas) que serán examinadas cuidadosamente para determinar sus actividades y vitalidad (prueba de viabilidad) según Ismail, 1979. Este procedimiento informó que cuando se agregó el material de ensayo a las larvas vivas y se detuvo su movimiento, las larvas se estimularon con una aguja para observar cualquier movimiento adicional. Cuando no se produjo ningún movimiento, las larvas se transfirieron a otra placa de Petri que contenía agua caliente (38-40°C). La aparición de un movimiento repentino indica que el fármaco ensayado tiene efectos relajantes sobre las larvas. Cuando no se produjeron signos de recuperación, esto indica un signo de efecto letal del fármaco ensayado. Se calculó el tiempo de duración, desde la adición del agente ensayado a las larvas hasta que no hubo movimiento de todas las larvas en la placa de Petri (5 larvas).

El experimento para cada concentración se repitió durante 5 repeticiones, cada una con 5 larvas (es decir, un total de 25 larvas para cada concentración).

Se observó lo siguiente para ambos grupos de agentes ensayados (A o B) con sus diferentes concentraciones (100 ppm, 50 ppm, 25 ppm, 10 ppm y 1 ppm): una vez que el agente de ensayo entró en contacto con las larvas, las larvas mostraron contracciones vigorosas de todo el cuerpo, principalmente los extremos anterior y posterior, seguido de relajación como se muestra en las fotografías de las Figuras 7 y 8. Estas fuertes contracciones disminuyeron lentamente hasta que no se observó ningún movimiento. Cuando las larvas ensayadas se estimularon con una aguja, no mostraron respuesta, es decir, no mostraron movimiento. Además, cuando las larvas se transfirieron a otra placa de Petri que contenía agua caliente, tampoco mostraron movimiento. Esta observación indicó que no había signos de recuperación para ninguno de los agentes ensayados (A o B) con sus diferentes concentraciones empleadas.

Esta observación demostró el efecto letal de ambas composiciones (A y B), independientemente de la concentración, en las larvas de *Trichinella spiralis* en condiciones *in vitro* según Ismail (1979), pero difieren entre sí según el tiempo medio hasta la muerte de las larvas ensayadas.

5 La siguiente tabla, y el gráfico mostrado en la Figura 9, muestran el tiempo medio hasta la muerte de las larvas *T. spiralis* por parte de los agentes (A o B) y sus diferentes concentraciones.

Tabla 6: Tiempo medio hasta la muerte por agentes y concentraciones ensayados

Agente de ensayo	Concentración (ppm)	Tiempo (minutos)				Comparación múltiple de Scheffe para conc. significativamente diferente de
		Media	DE	Mín.	Máx.	
A	1	195,74	33,49	140	225	10,25,50.100
	10	143,90	12,10	130	161	25,50,100
	25	138,11	14,27	121	158	50.100
	50	162,52	10,58	150	174	100
	100	83,54	17,04	62	103	
Total		144,76	41,35	62	225	
B	1	203,49	6,08	198	213	10,25,50.100
	10	156,43	14,50	136	174	50.100
	25	154,71	12,84	143	171	50.100
	50	81,79	12,78	70	104	
	100	65,68	14,30	55	91	
Total		132,42	53,55	55	213	
F (Fármaco)		7,18*				
(Conc.)		78,01**				
F(Conc. de fármaco*)		15,47**				

*P<0,05 **P<0,01

10 La tabla muestra que el tiempo medio global hasta la muerte con el agente de ensayo A es significativamente más largo (144,76 + 41,35 minutos) que con el agente de ensayo B (132,42 + 53,55 minutos). En cuanto a la concentración, el tiempo medio hasta la muerte disminuyó significativamente al aumentar la concentración, sin diferencias significativas entre los agentes de ensayo en cada concentración, excepto para la concentración de 50 ppm que mostró una media de 162,52 + 10,58 minutos con el agente de ensayo A en comparación con 81,79 + 12,78 minutos con el agente de ensayo B.

15 A continuación, se ensayó la infectividad de las larvas tratadas con el agente de ensayo B a una concentración de 50 ppm. Este agente y la concentración se eligieron porque el agente de ensayo B a una concentración de 50 ppm mostró una disminución significativa en el tiempo medio hasta la muerte de las larvas de *T. spiralis* de aproximadamente el 50 % (81,79 + 12,78 minutos) en comparación con el agente de ensayo A a la misma concentración (162,52 + 10,58 minutos).

20 Se utilizaron quince ratones albinos suizos criados en laboratorio de 6 semanas de edad para realizar el estudio. Los ratones se mantuvieron en escrupulosas condiciones de higiene y se alimentaron un día con leche y el otro día con trigo. La dieta y el agua estuvieron a disposición *ad libitum*. Todos los animales se aclimataron a estas condiciones durante 1 semana antes del experimento.

25 Se tomaron muestras de músculos infectados ensayadas (principalmente del diafragma) que contenían larvas enquistadas de *Trichinella spiralis* de cerdos recientemente sacrificados en un matadero en Alejandría y se transfirieron inmediatamente al laboratorio. Las larvas libres infecciosas se obtuvieron mediante la técnica de digestión según Schad y col., 1987. Las larvas se trataron con el agente de ensayo B a una concentración de 50 ppm hasta que no se obtuvieron signos de recuperación.

30 Se inculó una dosis de 150 larvas tratadas por vía oral por ratón (15 ratones) el día 0 (día de la infección). El día 7 después de la infección (etapa adulta), se decapitaron 5 ratones, se les lavó el intestino delgado con solución salina normal, se abrieron y se rasparon. El contenido se filtró a través de 2 capas de gasa y se centrifugó. Se vertió el sobrenadante y se examinó el sedimento en busca de gusanos adultos de *T. spiralis*.

En el día 45 después de la infección (etapa de larva enquistada en el músculo), los 10 ratones restantes fueron decapitados, se tomaron muestras de músculo del diafragma y otro músculo esquelético y se examinaron bajo el objetivo de baja potencia del microscopio (X10) para detectar las larvas enquistadas de *T. spiralis* para reconfirmar la infección.

El día 7 después de la infección, no se detectaron gusanos adultos. Además, no se detectaron larvas enquistadas de *T. spiralis* en el músculo el día 45 después de la infección. Esto demuestra el efecto letal del agente de ensayo B a una concentración de 50 ppm. El agente de ensayo B a una concentración de 50 ppm tuvo por tanto un efecto letal sobre las larvas de *T. spiralis*, volviéndolas inviables y no infecciosas.

En resumen, ambos agentes A y B exhibieron un efecto de muerte sobre las larvas de *Trichinella spiralis* en condiciones *in vitro* independientemente de la concentración, pero difirieron entre sí según el tiempo medio de muerte de las larvas ensayadas. El tiempo medio general hasta la muerte con el agente de ensayo A fue significativamente más largo que con el agente de ensayo B. En cuanto a la concentración, el tiempo medio hasta la muerte disminuyó significativamente al aumentar la concentración, sin diferencias significativas en la tasa de disminución entre los agentes de ensayo en cada concentración, excepto que el agente de ensayo B a 50 ppm redujo el tiempo medio hasta la muerte de las larvas de *T. spiralis* a aproximadamente un 50 % del del agente de ensayo A de la misma concentración. Por tanto, se demostró que el agente de ensayo B a 50 ppm tiene un efecto letal sobre las larvas de *T. spiralis*, lo que las hace inviables y no infecciosas en las pruebas *in vivo*.

EJEMPLO 17

Se estima que más de 1400 millones de personas están infectadas con *Ascaris lumbricoides*, un nematodo de la clase secementea. Esta población infectada representa el 25 por ciento de la población mundial (Seltzer, 1999). Aunque la ascariasis ocurre en todas las edades, es más común en niños de 2 a 10 años y la prevalencia disminuye a partir de los 15 años. Las infecciones tienden a agruparse en familias y la carga de gusanos se correlaciona con el número de personas que viven en un hogar (Haswell y col., 1989). La prevalencia también es mayor en áreas donde las prácticas de saneamiento deficientes conducen a una mayor contaminación del suelo y el agua. La mayoría de las personas con ascariasis viven en Asia (73 por ciento), África (12 por ciento) y América del Sur (8 por ciento), donde algunas poblaciones tienen tasas de infección de hasta el 95 por ciento (Sarinas y Chitkara, 1997). En los Estados Unidos, la prevalencia de la infección disminuyó drásticamente después de la introducción del saneamiento moderno y el tratamiento de desechos a principios de la década de 1900, según lo informado por Jones, 1983.

Los niños son particularmente vulnerables dado que corren riesgo de ingerir huevos de *Ascaris* mientras juegan en suelo contaminado con heces humanas. El polvo y las frutas y verduras contaminadas representan un peligro para todos los miembros de la comunidad. Una vez ingeridos, los huevos eclosionan en el intestino delgado y las larvas móviles penetran en los vasos sanguíneos de la mucosa. Se llevan primero al hígado y a continuación a los pulmones donde ascienden por el árbol bronquial antes de ser tragados. Con el tiempo, vuelven a entrar en el intestino delgado donde maduran, durante un período de dos meses, hasta convertirse en gusanos adultos. El gusano adulto puede vivir de 1 a 2 años.

Esta migración de larvas a veces induce hipersensibilidad transitoria y reacciones inflamatorias que producen neumonitis, asma bronquial y urticaria. Posteriormente, la colonización del tracto gastrointestinal por gusanos adultos, que sobreviven durante aproximadamente un año, puede provocar anorexia, dolor y malestar abdominal y otros síntomas gastrointestinales. De vez en cuando, todos o parte de los gusanos pueden vomitar o evacuarse en las heces. La obstrucción del intestino delgado por gusanos o, con menor frecuencia, su migración, a menudo posterior a un tratamiento inadecuado en el tracto biliar, el apéndice, los conductos pancreáticos o incluso el tracto respiratorio superior, puede crear una emergencia potencialmente mortal que requiera interferencia quirúrgica.

Ascaris suum (Goeze, 1782) o cerdo *Ascaris* es morfológicamente idéntico a *A. lumbricoides* con escasas diferencias. Las espículas copuladoras son más delgadas y afiladas en la punta en *A. suum* que en *A. lumbricoides*. El período de preparación en *A. suum* es más breve que en *A. lumbricoides* (Galvin, 1968).

Ascaris suum es comúnmente denominado el gran nematodo de los cerdos y su sitio preferido es el intestino delgado. Es el nematodo porcino más grande y común a nivel mundial. Boes y col., 1998, informaron que la prevalencia e intensidad, así como la distribución observada para la infección por *A. suum* en cerdos, eran comparables a las informadas para *A. lumbricoides* en áreas endémicas, y había evidencia de predisposición a *A. suum* en cerdos, con un coeficiente de correlación estimado similar al encontrado en humanos. Concluyeron que las infecciones por *A. suum* en cerdos son un modelo adecuado para estudiar la dinámica poblacional de *A. lumbricoides* en poblaciones humanas.

El ciclo de vida del parásito, *A. suum* es similar al encontrado en *A. lumbricoides*. Los gusanos adultos son gusanos grandes (machos 15-25 cm; hembras 20-40 cm) que se encuentran en el intestino delgado. Se alimentan del contenido intestinal, compitiendo con el hospedador por la comida. Los huevos son resistentes al medio ambiente. Las lombrices hembras son muy prolíficas y producen de 0,5 a 1 millón de huevos por día y estos sobrevivirán fuera del cerdo durante

muchos años (hasta 20 años). Son resistentes al secado y la congelación, pero la luz solar los mata en unas pocas semanas. Los huevos se vuelven infecciosos después de 18 a 22 días. Cuando los huevos ingeridos se incuban en el estómago y el intestino superior, las larvas migran al hígado y a continuación a los pulmones. Después de unos 10 días, las larvas migran al esófago y serán tragadas y regresan al intestino, donde después de dos mudas de piel se desarrollan en gusanos adultos de entre 15 y 18 cm de largo. Infección por *A. suum* afecta a los cerdos, principalmente a los jóvenes. Los signos incluyen crecimiento deficiente, pelaje pobre y diarrea debido a enteritis (véase fotografía en la Figura 10). La migración de las larvas produce el desarrollo de hepatitis y neumonía. Otras secuelas menos frecuentes incluyen la obstrucción de la vía biliar.

La infección no se limita solo a los cerdos, sino que también puede infectar el ganado, según lo informado por Borgsteede y col., 1992. La infección que causó una disminución repentina en la producción de leche, aumento de la frecuencia respiratoria y tos ocasional se observó en vacas lecheras en granjas donde también se criaban cerdos en estas granjas, y los pastos que pastaba el ganado habían sido fertilizados con purines de cerdo. Las investigaciones de laboratorio de algunos bovinos mostraron eosinofilia y altos títulos ELISA de anticuerpos frente a *Ascaris suum*. Los síntomas clínicos desaparecieron después del tratamiento de los animales.

La infección humana se produce también como resultado de la exposición a las granjas de cerdos o del uso de estiércol de cerdo en los huertos. Se informó de un brote de infección por *Ascaris lumbricoides suum* porcina con marcada eosinofilia en la parte sur del distrito de Kyushu, Japón (Maruyama y col., 1997).

Los síntomas clínicos de infección con *A. suum* en el hombre son similares a *A. lumbricoides* y una carga alta causará varias enfermedades. Según lo descrito por Phills y col. (1972), cuatro estudiantes hombres en Montreal, Canadá, que sin saberlo ingirieron huevos de *A. suum* fueron hospitalizados con neumonitis severa, eosinofilia alta y asma. La infección también puede producir retraso del crecimiento, retraso del desarrollo, abdomen prominente y diarrea (Merle y Nicole (2000).

La quimioterapia es la piedra angular de la estrategia de control de la morbilidad y reducción de la transmisión. Las infecciones humanas individuales se erradican con una sola dosis de pirantel o levamisol. La piperazina también es efectiva, pero se tolera menos. Los fármacos más utilizados son los antihelmínticos de amplio espectro, ya que el benzimidazol, el mebendazol, el albendazol y el flubendazol son efectivos.

En este ejemplo, se determinó la dosis-respuesta de dos agentes de ensayo frente a gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides suum* en condiciones *in vitro*.

Se usaron dos agentes de ensayo en este Ejemplo, designados Agentes A y B. El Agente A comprendía linalool coeur al 7 %, timol al 35 %, α -pineno al 4 %, *p*-cimeno al 30 %, y aceite de soja al 24 %. El Agente B comprendía el Agente A con la adición de un 1,2 % de un tensioactivo, el éster de azúcar OWA-1570 disponible comercialmente. La disolución madre (A o B) se diluyó mediante solución salina normal estéril en cinco concentrados: 100 ppm, 50 ppm, 25 ppm, 10 ppm y 1 ppm. Cada concentrado se agitó mediante vórtex durante 15 minutos antes de su uso.

Los gusanos adultos de *A. suum* se obtuvieron de los intestinos de cerdos sacrificados en los mataderos como no adecuados para uso o consumo humano. Se tomaron y abrieron los intestinos del cerdo; se examinó su contenido para detectar la presencia de gusanos adultos de *A. suum* (véase la fotografía en la Figura 10). Los gusanos adultos se lavaron dos veces con solución salina normal y se mantuvieron en un recipiente con una cantidad suficiente de solución salina normal y se transfirieron inmediatamente al laboratorio (veáanse las fotografías en las Figuras 11 y 12).

Se colocaron cinco gusanos adultos vivos de ambos sexos de *A. suum* en una placa adecuada y se añadieron los agentes ensayados (A o B) con diferentes concentraciones: 1 ppm, 10 ppm, 25 ppm, 50 ppm y 100 ppm a los gusanos adultos vivos en una cantidad suficiente (para cubrir los gusanos adultos) que se examinará cuidadosamente para determinar sus actividades y su vitalidad (ensayos de viabilidad) según Ismail, 1979. Este procedimiento informó que cuando se agrega el material de ensayo a los gusanos vivos y se detiene su movimiento, los gusanos se estimulan con aguja para observar cualquier movimiento adicional. Cuando no se produjo ningún movimiento, los gusanos se transfirieron a otra placa que contenía agua caliente (38-40°C). La aparición de un movimiento repentino indica que el agente ensayado tiene efectos relajantes sobre los gusanos. Cuando no se produjeron signos de recuperación, esto indica un signo de efecto letal del agente ensayado. Se calculó el tiempo de duración, desde la adición del agente ensayado a los gusanos hasta que no hubo movimiento de todos los gusanos en la placa (5 gusanos).

El experimento para cada concentración se repitió durante 5 repeticiones, cada una con 5 gusanos adultos (es decir, un total de 25 de gusanos adultos de ambos sexos para cada concentración). Se observó lo siguiente para ambos grupos de agentes ensayados (A o B) independientemente de la concentración: una vez que el agente ensayado entró en contacto con los gusanos adultos, los gusanos mostraron contracciones vigorosas de todo el cuerpo (véase la fotografía superior en la Figura 13) seguido de relajaciones (véase la fotografía inferior en la Figura 13). Estas fuertes contracciones disminuyeron lentamente hasta que no se observó ningún movimiento. Cuando los gusanos ensayados se estimularon con una aguja, no mostraron respuesta, es decir, ningún movimiento. Cuando los gusanos se transfirieron a otra placa que contenía agua caliente, mostraron un fuerte movimiento de contracción. Esto mostró que ambos agentes ensayados (A o B) tienen un efecto relajante independientemente de la concentración en condiciones

in vitro según Ismail (1979). Solo se diferencian entre sí según el tiempo medio para mostrar este efecto.

Vale la pena señalar que el daño causado por los gusanos adultos parece estar relacionado en gran medida con su tamaño. Los gusanos adultos, grandes y musculosos, no se adhieren a la pared intestinal, sino que mantienen su posición mediante un movimiento constante. Ocasionalmente se abren paso hacia sitios extra intestinales o, si están presentes en grandes cantidades, forman masas enredadas que ocluyen el intestino, según lo informado por Markell y col., 1999. Este hecho se puede utilizar para explicar la importancia del efecto relajante de los agentes A o B ensayados para expulsar los gusanos fuera del intestino, si se administra el agente de ensayo y a continuación se administra un purgante adecuado.

La siguiente tabla y gráfico mostrados en la Figura 14 muestran el tiempo medio para causar el efecto relajante de los agentes de ensayo (A o B) en los gusanos adultos de *Ascaris suum* a diferentes concentraciones de agente.

Tabla 7: Eficacia de los agentes de ensayo A y B en los gusanos adultos de *Ascaris suum*

Fármaco	Concentración (ppm)	Tiempo en horas				Comparación múltiple de Scheffe para conc. significativamente diferente de
		Media	DE	Mín.	Máx.	
A	1	10,07	0,06	10,00	10,17	10,25,50.100
	10	9,89	0,15	9,70	10,02	25,50,100
	25	9,57	0,11	9,42	9,67	50.100
	50	9,12	0,11	9,00	9,23	100
	100	6,47	0,12	6,30	6,62	
Total		9,02	1,35	6,30	10,17	
B	1	22,02	0,55	21,17	22,67	25,50,100
	10	21,76	0,41	21,23	22,17	50.100
	25	20,80	0,45	20,25	21,33	
	50	20,66	0,63	20,05	21,50	
	100	20,74	0,23	20,50	21,02	
Total		21,20	0,73	20,05	22,67	
	F (Fármaco)	15428,94*				
	(Conc.)	77,16*				
	F (Conc. de fármaco*)	30,38*				
*P<0,01						

La tabla muestra que el tiempo medio general para mostrar el efecto relajante en los gusanos adultos de *A. suum* con el agente B de ensayo es significativamente más largo (21,20 + 0,73 horas) que con el agente de ensayo A (9,02 + 1,35 horas).

En cuanto a la concentración, el tiempo medio para mostrar este efecto disminuyó significativamente al aumentar la concentración con una diferencia significativa entre los agentes de ensayo en cada concentración. Múltiples comparaciones entre medias mostraron que con el agente de ensayo A cada concentración tuvo un tiempo más breve para producir relajación que la concentración anterior, mientras que con el agente de ensayo B no se obtuvo ningún cambio significativo después de 25 ppm. Se reveló un efecto de interacción significativo de los agentes de ensayo y la concentración que indicó que el aumento de la dosis del agente de ensayo A disminuyó significativamente el tiempo para llevar el efecto relajante de 10,07 horas con 1 ppm a 6,47 horas con 100 ppm. Por otro lado, el aumento de la dosis del agente de ensayo B mostró una disminución mínima del tiempo para mostrar el efecto relajante de 22,02 horas con 1 ppm a 20,74 horas con 100 ppm.

En resumen, ambos agentes ensayados (A y B), independientemente de la concentración, exhibieron un efecto relajante sobre los gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides suum* en condiciones *in vitro*, pero difieren entre sí según el tiempo medio para mostrar este efecto. El tiempo medio general para mostrar el efecto relajante en los gusanos adultos de *A. suum* con el agente de ensayo B es significativamente más largo que con el agente de ensayo A. Se reveló un efecto de interacción significativo de los agentes de ensayo y la concentración que indicó que aumentar la dosis del agente de ensayo A disminuía significativamente el tiempo para llevar el efecto relajante de 10,07 horas con

1 ppm a 6,47 horas con 100 ppm. Por otro lado, una dosis aumentada del agente de ensayo B mostró una disminución mínima en el tiempo requerido para producir el efecto relajante, de 22,02 horas con 1 ppm a 20,74 horas con 100 ppm. Este resultado indicó que el agente de ensayo A a 100 ppm es más potente, ya que provoca un efecto relajante sobre los gusanos adultos de *A. suum* en un tiempo corto de aproximadamente 6 horas.

EJEMPLO 18

Los resultados de los Ejemplos 16 y 17 indican que los agentes de ensayo A y B tenían diferentes modos de acción sobre los parásitos nematodos. Ambos agentes tuvieron un efecto letal en las larvas de *Trichinella spiralis* en condiciones *in vitro*, y el agente de ensayo B mostró un tiempo medio más corto para mostrar su efecto que el agente de ensayo A, y ambos hicieron que las larvas no fueran viables ni infecciosas en ensayos *in vivo*. Ambos agentes tuvieron un efecto relajante sobre los gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides suum* en condiciones *in vitro*, exhibiendo el agente de ensayo A un tiempo medio más corto para mostrar su efecto que el agente de ensayo B.

Basado en estos resultados, se evaluó la eficacia del agente de ensayo B a diferentes concentraciones en el tratamiento de *Trichinella spiralis* en ratones inyectados experimentalmente. Ratones albinos suizos hembras, de 8 semanas de edad, de 18-22 g de peso, que pueden obtenerse de Theodore Bilharz Research Institute, Cairo, se infectaron con larvas de *T. spiralis* (100 larvas/ratón). Cada grupo consta de 15 ratones.

Para cada composición de ensayo, se ensayan tres concentraciones. Para cada concentración se estudian nueve grupos de ratones. Un grupo de ratones infectados con *T. spiralis* recibe el presente fármaco de tratamiento estándar. Tres grupos de ratones no infectados reciben el compuesto de ensayo en el mismo programa y concentración que los grupos de fármacos de ensayo. Un grupo de ratones no infectados y no tratados y un grupo de ratones infectados con *T. spiralis* que no reciben ningún tratamiento se mantienen como controles.

Se determinan tres concentraciones diferentes de cada una de las composiciones de ensayo después de la estimación de DL50. La programación para la administración de fármacos es la siguiente: (1) cuatro días posinfección (PI); (2) una semana PI; y siete semanas PI. Todos los medicamentos se administran por vía oral mediante un tubo estomacal.

Para los estudios parasitológicos, se realizan recuentos de huevos fecales para todos los grupos infectados dos veces por semana a partir de la 5.^a semana PI.

Los ratones se sacrifican a las 9 semanas PI. La perfusión del sistema portal se realiza para la recuperación de los gusanos. Se determina el número total, sexo, maduración y distribución de los gusanos. Se toman cuatro porciones, dos del yeyuno y dos del íleon, de cada ratón, se lavan con PBS, se abren y se comprimen entre dos portaobjetos y se examinan microscópicamente para detectar la etapa de maduración. Se digieren 0,3 gramos del intestino en hidróxido de potasio al 4 % durante la noche y se contaron las larvas de *T. spiralis*.

Debido al efecto relajante de los agentes ensayados A o B en los gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides suum*, estos serán útiles para tratar a sujetos infectados con *Ascaris* de modo de expulsar los gusanos del intestino de los hospedadores infectados después de darles un purgante adecuado.

EJEMPLO 19

Se usa una composición de ensayo ejemplar, que comprende: 7 % de linalool (vol/vol); 35 % de timol (vol/vol); 4 % de α -pineno (vol/vol); 30 % de *p*-cimeno (vol/vol); y 24 % de aceite de soja (vol/vol). Las dosis de ensayo son: 1 mg/kg de peso corporal (BW), 10 mg/kg de BW, 20 mg/kg de BW y 100 mg/kg de BW.

Los criterios de cura usados para los experimentos son: (1) tiempo de exposición y nivel de dosis efectivo para producir 100 % de muerte de *H. nana* en un mínimo de 80 % de ratones infectados (por ejemplo, cura = 0 gusanos viables en el intestino y 0 huevos viables en las heces). El corto ciclo de vida de *H. nana* puede facilitar las pruebas profilácticas rápidas. *H. nana* tiene un ciclo de vida de aproximadamente 14 días desde la infección del huevo hasta la maduración y la puesta de huevos.

Se implementan varios protocolos de administración para probar la eficacia de la composición ejemplar frente a la infección. En un primer protocolo, se administra una dosis oral a 5 grupos de ratones a través de una cápsula de gel 3 días antes de la infección y diariamente hasta que se sacrifican los ratones. En un segundo protocolo, se administra una dosis oral a 5 grupos de ratones a través de una cápsula de gel 3 semanas antes de la infección y diariamente hasta que se sacrifican los ratones. En un tercer protocolo, se administra una dosis oral a 5 grupos de ratones a través de una cápsula de gel 3 semanas antes de la infección y se suspende el tratamiento después de la infección hasta que se sacrifica a los ratones. Los grupos de control de ratones en cada uno de los protocolos se dosifican con aceite de soja solamente. Los datos de los tres protocolos que utilizan diferentes BW mg/kg de la composición de ensayo ejemplar se presenta en las Tablas 8-12.

TABLA 8

Dosis ensayada	Número total de animales	Número de animales portadores de gusanos		% de cura
		Positiva	Negativa	
Control infectado únicamente	25	13 (52 %)	12	
20 mg/kg 3 semanas interrumpidas	25	9	16	64,0 %
Control Infectado solo 20 mg/kg 3 semanas continuas	25	18(72 %)	7	76,0 %
	25	6	19	
Control infectado únicamente	24	18(75 %)	6	87,8 %
20 mg/kg 3 días continuos	41	5	36	

TABLA 9

	% de reducción en la producción de huevos en las heces el día 14	% de reducción en recuento de óvulos/gusano
Control infectado únicamente	0,0 %	DE
20 mg/kg 3 semanas interrumpidas	76,39 %	DE
Control infectado únicamente	0,0 %	0,0 %
20 mg/kg 3 semanas continuas	93,59 %	(77,85 %)
Control infectado únicamente	0,0 %	0,0 %
20 mg/kg 3 días continuos	68,44 %	(40,58 %)

TABLA 10

Grupos	% de reducción en la producción de huevos en las heces	
	Día 10	Día 14
Control infectado únicamente	0,0 %	0,0 %
10 mg/kg 3 días continuos	0,0 %	0,0 %
Control*	0,0 %	0,0 %
10 mg/kg 3 semanas continuas	100 %	79 %
10 mg/kg 3 semanas interrumpidas	85 %	43 %

5

TABLA 11

<u>Grupos</u>	<u>% de cura</u>	<u>% de reducción en recuento de óvulos/gusano</u>
<u>Control infectado únicamente</u>	<u>0,0 %</u>	<u>DE</u>
<u>10 mg/kg 3 días</u>	<u>52,0 %</u>	<u>DE</u>
<u>Control continuo</u>	<u>0,0 %</u>	<u>0,0 %</u>
<u>10 mg/kg 3 semanas continuas</u>	<u>91,3 %</u>	<u>95 %</u>
<u>10mg/kg 3 semanas interrumpidas</u>	<u>80 %</u>	<u>91 %</u>

TABLA 12

Tratamiento	N	Infecciones		% de reducción en la producción de huevos/gm heces/ ratón		Número de gusanos / ratón	% reducción en huevos/gusano	% Tasa de curación
		+ve	-ye	día 10 después de la infección	día 14 después de la infección			
Control	2 3	12	11			5,72 ±12		
10 mg/kg 3 semanas continuas	2 3	2	21	100 %**	79 %	0,4 ±2.3	95 %	91,3 % *
Control	2	18	6			9,75 + 28,2		

Tratamiento	N	Infecciones		% de reducción en la producción de huevos/gm heces/ ratón		Número de gusanos / ratón	% reducción en huevos/gusano	% Tasa de curación
		+ve	-ve	día 10 después de la infección	día 14 después de la infección			
infectado únicamente	4							
20 mg/kg 3 días continuos	4 1	5	36	DE	68,4	0,07 ± 0,35	40,6 %	87,8 % *

EJEMPLO 20

5 Se usa una composición de ensayo ejemplar que comprende: 7 % de linalool (vol/vol); 35 % de timol (vol/vol); 4 % de α-pineno (vol/vol); 30 % de p-cimeno (vol/vol); y 24 % de aceite de soja (vol/vol).

10 Se proporcionan grupos de ensayo de ratones para la infección y el tratamiento, cada uno de los cuales contiene aproximadamente 20 ratones (por ejemplo, 5 grupos de ensayo x 20 ratones por grupo de ensayo = 100 ratones). Los animales se seleccionan y examinan para garantizar que estén libres de lombrices. Los siguientes grupos de ensayo están designados para estar infectados y recibir el siguiente tratamiento:

Grupo 1: vehículo de aceite de soja solamente;

15 Grupo 2: composición de peso corporal (BW) de 1 mg/kg;

Grupo 3: composición de BW de 10 mg/kg;

Grupo 4: composición de BW de 20 mg/kg; y

20 Grupo 5: composición de BW de 100 mg/kg.

25 Se puede proporcionar un grupo de control adicional que no está infectado y administrársele la composición ejemplar. Los grupos de ensayo de ratones designados para la infección están infectados, por ejemplo, con *H. nana*. Se determina que aproximadamente 150 huevos viables por ratón son útiles para infectar ratones, de modo que la exposición del animal de ensayo a la etapa infecciosa del parásito es predictiva de una exposición ambiental realista.

30 Se administra una dosis oral a través de una cápsula de gel a los grupos de ensayo de ratones 2 días después de que se observa el desprendimiento de huevos. La dosis oral se administra diariamente hasta que se sacrifican los ratones. La vida media de dosis de la composición ejemplar se puede determinar en sangre de mamífero para guiar la especificación de regímenes profilácticos y terapéuticos.

EJEMPLO 21

35 Se conducen estudios de resistencia de las composiciones ejemplares. Se usa una composición de ensayo ejemplar, que comprende: 7 % de linalool (vol/vol); 35 % de timol (vol/vol); 4 % de α-pineno (vol/vol); 30 % de p-cimeno (vol/vol); y 24 % de aceite de soja (vol/vol).

40 Se proporcionan grupos de ensayo de ratones, cada uno de los cuales contiene aproximadamente 20 ratones (por ejemplo, 5 grupos de ensayo x 20 ratones por grupo de ensayo = 100 ratones). Los animales se seleccionan y examinan para garantizar que estén libres de lombrices. Los siguientes grupos de ensayo están designados para ser infectados y recibir el siguiente tratamiento:

Grupo 1: vehículo de aceite de soja solamente;

45 Grupo 2: Composición de peso corporal (BW) de 1 mg/kg;

Grupo 3: Composición de BW de 10 mg/kg;

Grupo 4: Composición de BW de 20 mg/kg; y

50 Grupo 5: Composición de BW de 100 mg/kg.

Se puede proporcionar un grupo de control adicional que no está infectado y administrarse la composición ejemplar.

55 Los grupos de ensayo de ratones designados para la infección están infectados, por ejemplo, con *H. nana*. Se determina que aproximadamente 150 huevos viables por ratón son útiles para infectar ratones, de modo que la

exposición del animal de ensayo a la etapa infecciosa del parásito es predictiva de una exposición ambiental realista. El ADN diana de los huevos usados para la infección inicial se secuencian antes del tratamiento con composiciones ejemplares, para su uso como secuencia de control.

5 Se administra una dosis oral a través de una cápsula de gel a los grupos de ensayo de ratones 2 días después de que se observa el desprendimiento de huevos. La dosis oral se administra diariamente hasta que se sacrifican los ratones. Los huevos viables se cuentan y se recogen. Los huevos viables recolectados se usan para reinfectar el grupo de ensayo de animales no infectados previamente, que a continuación se tratan con la composición ejemplar como antes. La etapa se repite, para un total de tres conteos y recolecciones de huevos viables. Después del tercer recuento y recolección de huevos viables, se secuencian el ADN diana del huevo viable.

10 Se supone que el parásito ha pasado por tres ciclos reproductivos. La secuencia de ADN de control no expuesta se puede comparar con la secuencia de ADN diana obtenida de los huevos después del tercer ciclo, teniendo tres exposiciones sucesivas a las composiciones de tratamiento ejemplares. La resistencia se determina considerando: 15 ningún cambio en la secuencia de ADN diana expuesta frente a la secuencia de ADN diana de control da como resultado uno o más cambios de aminoácidos.

EJEMPLO 22

20 Se conducen estudios de seguridad de las composiciones ejemplares. Los estudios de seguridad incluyen pruebas de toxicidad aguda (determinación de intervalo), estudios de toxicología genética *in vitro* y estudios de toxicidad subcrónica en roedores (90 días) realizados bajo Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP).

25 Los animales se exponen a dosis diarias de las composiciones terapéuticas sometidas a ensayo. Por ejemplo, se puede usar una composición de ensayo ejemplar, que comprende: 7 % de linalool (vol/vol); 35 % de timol (vol/vol); 4 % de α -pineno (vol/vol); 30 % de *p*-cimeno (vol/vol); y 24 % de aceite de soja (vol/vol). Los siguientes grupos de ensayo están designados recibir el siguiente tratamiento:

30 Grupo 1: vehículo de aceite de soja solamente;

Grupo 2: 0,07 g/kg de peso corporal (BW) por día;

Grupo 3: 0,7 g/kg de BW por día; y

35 Grupo 4: 7 g/kg de de BW por día.

40 Se realizan todos los ensayos clínicos y de observación adecuadas (incluida la histopatología) para evaluar los efectos relacionados con el tratamiento. Las medidas de seguridad (véase la Tabla 10) se toman a 100 veces la dosis efectiva utilizando un protocolo de eficacia profiláctica. Por ejemplo, si la dosis efectiva es 10 mg/kg, la dosis de ensayo de seguridad es 1 g/kg.

TABLA 13

Medidas de seguridad	Tamaño de la muestra (número de ratones)	Métrica clave
Cambios en el peso corporal	20-40	menos del 11 % de cambio en el peso corporal, ensayo frente a control
cambios en la ingesta de agua	20-40	menos del 11 % de diferencial, ensayo frente a control
cambios en la ingesta de alimentos	20-40	menos del 11 % de diferencial, ensayo frente a control
recuento de glóbulos rojos	20-40	sin diferencia significativa frente al control o dentro del intervalo normal
recuento de glóbulos blancos	20-40	sin diferencia significativa frente al control o dentro del intervalo normal
hemoglobina	20-40	sin diferencia significativa frente al control o dentro del intervalo normal
sGOT (función hepática)	20-40	sin diferencia significativa frente al control o dentro del intervalo normal
sGPT (función hepática)	20-40	sin diferencia significativa frente al control o dentro del intervalo normal
creatinina	20-40	sin diferencia significativa frente al control o dentro

Medidas de seguridad	Tamaño de la muestra (número de ratones)	Métrica clave
		del intervalo normal
consistencia de materia fecal	20-40	sin diferencia significativa frente al control o dentro del intervalo normal

También se prueba la palatabilidad relativa de composiciones ejemplares. Se pueden diseñar combinaciones sinérgicas de compuestos para favorecer compuestos con una palatabilidad preferida.

5 EJEMPLO 23

Se ha aislado un gen receptor que codifica el receptor de tiramina (TyrR) de la cucaracha americana, la mosca de la fruta, el mosquito y otros organismos. El presente tema proporciona procedimientos para utilizar la proteína TyrR expresada en células para seleccionar compuestos útiles para tratar infecciones parasitarias.

En el presente ejemplo, los genes que codifican TyrR se incorporaron en células modelo en cultivo que imitan receptores en insectos. El proceso de selección utiliza las células cultivadas en combinación con ensayos de medición de $[Ca^{2+}]_i$ y $[AMPc]_i$ para determinar cuantitativamente la efectividad del compuesto de ensayo para tratar infecciones parasitarias. El procedimiento de selección permite la identificación de compuestos que producen composiciones antiparasitarias altamente eficaces.

Las etapas de ensayo fueron las siguientes. Una célula que expresa un receptor de tiramina se pone en contacto con un compuesto de ensayo y se mide la afinidad de unión al receptor del compuesto de ensayo. Las células que pueden usarse incluyen, por ejemplo, células HEK293, células COS, células *Drosophila Schneider* o S2, células SF9, SF21, T.ni o similares. Los niveles de AMPc y/o Ca^{2+} dentro de la célula también se monitorizan y se anota cualquier cambio a partir del contacto del compuesto de ensayo con la célula para cada compuesto ensayado. Un compuesto de ensayo se identifica como un compuesto terapéutico potencial si exhibe una alta afinidad de unión al receptor por el receptor de tiramina, así como una capacidad para efectuar cambios en los niveles de AMPc y/o Ca^{2+} dentro de la célula. Un compuesto de ensayo también se identifica como un compuesto terapéutico potencial si exhibe una baja afinidad de unión al receptor por el receptor de tiramina, así como una capacidad para efectuar cambios en los niveles de AMPc y/o Ca dentro de la célula. A continuación, puede seleccionarse una composición para usar en el tratamiento de una formulación parasitaria que incluya una pluralidad de los compuestos identificados. En particular, la composición puede comprender al menos un compuesto identificado por tener una alta afinidad de unión al receptor por el receptor de tiramina, así como una capacidad para efectuar cambios en los niveles de AMPc y/o Ca^{2+} dentro de la célula y al menos un compuesto adicional identificado por tener baja afinidad de unión al receptor para el receptor de tiramina así como la habilidad de efectuar cambios en los niveles de AMPc y/o Ca^{2+} dentro de la célula.

La Tabla 14 enumera los compuestos ensayados con el presente procedimiento de detección y la capacidad determinada de cada compuesto para unirse al receptor de tiramina, afecta el Ca^{2+} y afecta el AMPc intracelular. Estos resultados pueden utilizarse a continuación para seleccionar una composición que comprenda dos o más de los compuestos ensayados con características deseables. Por ejemplo, el *p*-cimeno y el linalool pueden seleccionarse para incluirlos en una composición para el tratamiento de infecciones parasitarias según los criterios del procedimiento de selección, ya que el *p*-cimeno presenta una baja afinidad de unión al receptor de tiramina, el linalool presenta una alta afinidad de unión al receptor de tiramina y ambos compuestos efectúan cambios en los niveles de AMPc y/o Ca^{2+} . De manera similar, *p*-cimeno y timol pueden seleccionarse para incluirlos en una composición para el tratamiento de infecciones parasitarias según los criterios del procedimiento de selección, ya que el *p*-cimeno presenta una baja afinidad de unión al receptor de tiramina, el linalool presenta una alta afinidad de unión al receptor de tiramina y ambos compuestos efectúan cambios en los niveles de AMPc y/o Ca^{2+} . Además, se pueden formular composiciones para el tratamiento de infecciones parasitarias que incluyan más de dos compuestos, como por ejemplo una composición que incluya α -pineno, *p*-cimeno, linalool, timol y aceite de soja. Puede ser preferible formular una composición que muestre un efecto antiparasitario que exceda el efecto antiparasitario de cualquiera de los compuestos cuando se usa solo.

TABLA 14

Compuesto	Afinidad de unión del receptor de tiramina (alta o baja)	Afecta Ca^{2+} intracelular (Sí o No)	Afecta AMPc intracelular (Sí o No)
α -pineno	Baja	No	No
anetol	Baja	Sí	Sí
alcohol bencílico	Baja	No	Sí
aceite de semilla negra	Alta	Sí	Sí
aceite de cedro	Baja	Sí	Sí

Compuesto	Afinidad de unión del receptor de tiramina (alta o baja)	Afecta Ca ²⁺ intracelular (Sí o No)	Afecta AMPc intracelular (Sí o No)
cineol	Baja	Sí	Sí
aceite de canela	Baja	No	No
alcohol cinamílico	Baja	Sí	No
aceite de citronela	Baja	No	Sí
aceite de clavo de olor	Baja	Sí	Sí
p-cimeno	Baja	Sí	Sí
d-limoneno	Alta	Sí	Sí
Eugenol	Baja	Sí	No
aceite de ajo	Baja	Sí	Sí
aceite de limón	Baja	No	No
aceite de hierba limón	Baja	No	No
aceite de flor de lila	Alta	Sí	Sí
aceite de lima	Baja	Sí	Sí
d-limoneno	Baja	Sí	No
linalool	Alta	Sí	No
aceite de linaza	Baja	No	No
aceite de poleo	Baja	Sí	Sí
aceite dulce de naranja	Baja	Sí	No
aceite de hierbabuena	Baja	No	Sí
propionato de fenetilo	Baja	No	Sí
aceite de pino	Baja	No	No
aceite de romero	Baja	No	No
laurilsulfato de sodio,	Baja	No	No
aceite de soja	Baja	No	No
aceite de tomillo	Alta	Sí	Sí
timol	Alta	Sí	No
vanilina	Baja	Sí	No
aceite mineral blanco	Baja	Sí	Sí
geraniol	Alta	Sí	Sí
tetrahidrolinalool	Alta	Sí	Sí

EJEMPLO 24

5 Las células HEK293 se transfectan con vector pcDNA3.1/V5 -HisA usando Lipofectamina (Invitrogen). El vector contiene una construcción de longitud completa del receptor de tiramina de *C. elegans*. 48 h después de la transfección, las células se seleccionan en un medio de cultivo que contiene 0,5 mg/ml de G418 (Invitrogen). Las células que sobreviven a la primera ronda de selección de G418 se someten además a una dilución limitante para la selección de un solo clon. Se seleccionan los clones y a continuación se cultivan las reservas de células con fines de ensayo.

10 El medio de crecimiento se reemplaza con medio libre de suero (es decir, medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) tamponado con HEPES 10 mM (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico)) 24 horas después de la siembra en placa de las células.

15 El linalool se utiliza como activador del receptor para el ensayo y se añade a cada pocillo en cada placa. Se agrega suficiente linalool para asegurar la activación del receptor y un aumento resultante en los niveles de Ca²⁺ intracelular.

Se añaden compuestos de ensayo de aceites esenciales de concentraciones variables a los pocillos de cada una de

las cuatro placas (se utilizan cuatro placas por repetición). El ensayo se realiza a temperatura ambiente.

En puntos de tiempo de 30 segundos, 60 segundos, 90 segundos, 120 segundos, 180 segundos, 240 segundos, 300 segundos y 600 segundos después de la adición del compuesto de ensayo, el ensayo se termina y las células se analizan para determinar los niveles de Ca^{2+} intracelular.

EJEMPLO 25

Las células HEK293 se transfectan con el vector pcDNA3.1/V5 -HisA usando Lipofectamina (Invitrogen). El vector contiene una construcción de longitud completa del receptor de tiramina de *C. elegans*. 48 h después de la transfección, las células se seleccionan en un medio de cultivo que contiene 0,5 mg/ml de G418 (Invitrogen). Las células que sobreviven a la primera ronda de selección de G418 se someten además a una dilución limitante para la selección de un solo clon. Se seleccionan los clones y a continuación se cultivan las reservas de células con fines de ensayo.

El medio de crecimiento se reemplaza con medio libre de suero (es decir, medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) tamponado con HEPES 10 mM (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico)) 24 horas después de la siembra en placa de las células.

El linalool se utiliza como activador del receptor para el ensayo y se añade a cada pocillo en cada placa. La cantidad de linalool agregada es menor que la requerida para asegurar la activación del receptor y un aumento resultante en los niveles de Ca^{2+} .

Se añaden compuestos de ensayo de aceites esenciales de concentraciones variables a los pocillos de cada una de las cuatro placas (se utilizan cuatro placas por repetición). El ensayo se realiza a temperatura ambiente.

En puntos de tiempo de 30 segundos, 60 segundos, 90 segundos, 120 segundos, 180 segundos, 240 segundos, 300 segundos y 600 segundos después de la adición del compuesto de ensayo, el ensayo se termina y las células se analizan para determinar los niveles de Ca^{2+} intracelular.

EJEMPLO 26

Las células HEK293 se transfectan con el vector pcDNA3.1/V5 -HisA usando Lipofectamina (Invitrogen). El vector contiene una construcción de longitud completa del receptor de tiramina *C.elegans*, así como un conjugado de arrestina-GFP. Para la transfección transitoria, las células se recolectan 48 h después de la transfección. Para una transfección estable, 48 h después de la transfección, las células se seleccionan en un medio de cultivo que contiene 0,5 mg/ml de G418 (Invitrogen). Las células que sobreviven a la primera ronda de selección de G418 se someten además a una dilución limitante para la selección de un solo clon. Se seleccionan los clones y a continuación se cultivan las reservas de células con fines de ensayo.

El medio de crecimiento se reemplaza con medio libre de suero (es decir, medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) tamponado con HEPES 10 mM (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico)) 24 horas después de la siembra en placa de las células. Por duplicado, se incuban dos placas durante 10 minutos a temperatura ambiente y CO_2 atmosférico y se incuban dos placas durante 10 minutos a 37C y CO_2 al 5 %.

Cada compuesto de ensayo se solvata usando dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 %. Se preparan múltiples soluciones de cada compuesto a concentraciones variables para analizar en pocillos separados de cada placa. Las soluciones se sonicar para aumentar la solubilidad.

Cada una de las soluciones de concentraciones variables de los quince compuestos se agrega a un pocillo en cada una de las cuatro placas (se utilizan cuatro placas por duplicado). Dos placas por duplicado se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente y CO_2 atmosférico. Las otras dos placas por duplicado se incuban durante 30 minutos a 37C y CO_2 al 5 %.

A continuación, se agrega agonista a cada pocillo. Para cada compuesto por ensayarse, se añade isoproterenol 100 nM (0,4 % en peso/volumen de ácido ascórbico) a una de las placas de 37C y una de las placas de RT. Se añade arginina vasopresina 100 nM a una de las placas de 37C y una de las placas de RT.

El ensayo se termina usando paraformaldehído al 1 % que contiene 1 μM de sonda de ADN DRAQ5 para fijar las células. Las células se analizan utilizando un sistema de imágenes confocales de barrido de líneas para cuantificar la localización del conjugado de arrestina-GFP para las células en cada pocillo utilizando el algoritmo GRNO de análisis de granularidad de Amersham Biosciences. Este algoritmo encuentra el núcleo de las células y a continuación dilata una distancia específica en la que se identifican los puntos fluorescentes de localización de arrestina-GFP en función del tamaño y la intensidad de la fluorescencia. El promedio de la intensidad fluorescente de los granos identificados por célula en una imagen adquirida se determina para cada pocillo en las placas.

5 Los pocillos de control se utilizan en cada placa para determinar el nivel basal de puntos fluorescentes para las células en las diferentes placas, así como para determinar el nivel máximo estimulado de puntos fluorescentes para las células en las diferentes placas. Las células en los pocillos de control se someten al procedimiento descrito anteriormente, pero no se añade a los pocillos ningún compuesto de ensayo o agonista. Las células de los pocillos de control «agonista» se someten al procedimiento descrito anteriormente, que incluye la adición de agonista, pero no se añade compuesto de ensayo a los pocillos.

10 Las formulaciones según las realizaciones de la presente descripción también son útiles como repelentes frente a otros vectores artrópodos que pican, tales como moscas de arena, mosquitos e insectos que transmiten infecciones mortales tanto en humanos como en animales. Los hospedadores experimentales tales como ratones (para insectos), perros (para moscas de arena) y humanos (mosquitos) son conocidos en la técnica. Tales animales hospedadores se tratan con las formulaciones de la presente descripción y se evalúa la capacidad de los vectores artrópodos para alimentarse del hospedador. Las dosis apropiadas de las formulaciones se determinan fácilmente mediante procedimientos como los descritos anteriormente bien conocidos en la técnica.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición antiparasitaria que comprende para-cimeno, timol, α -pineno y linalool para su uso en el tratamiento de una enfermedad causada por un parásito seleccionado del grupo que consiste en: *Schistosoma mansoni*, *Opisthorchis sinensis*, *Cryptosporidium parvum*, *Trichinella*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris suum* y *Diplydium caninum*.
- 10 2. La composición antiparasitaria para su uso según la reivindicación 1, donde dicho para-cimeno está en el intervalo de 29,5-30,5 % en volumen, timol (cristal) en el intervalo de 34-36 % en volumen, α -pineno en el intervalo de 1-5 % en volumen y linalool (coeur) en el intervalo de 5-10 % en volumen.
- 15 3. La composición antiparasitaria para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho α -pineno está en el intervalo de 3,5-4,5 % en volumen.
4. La composición antiparasitaria para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho linalool (coeur) está en el intervalo de 6,5-7,5 % en volumen.
5. La composición antiparasitaria para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además aceite de soja.

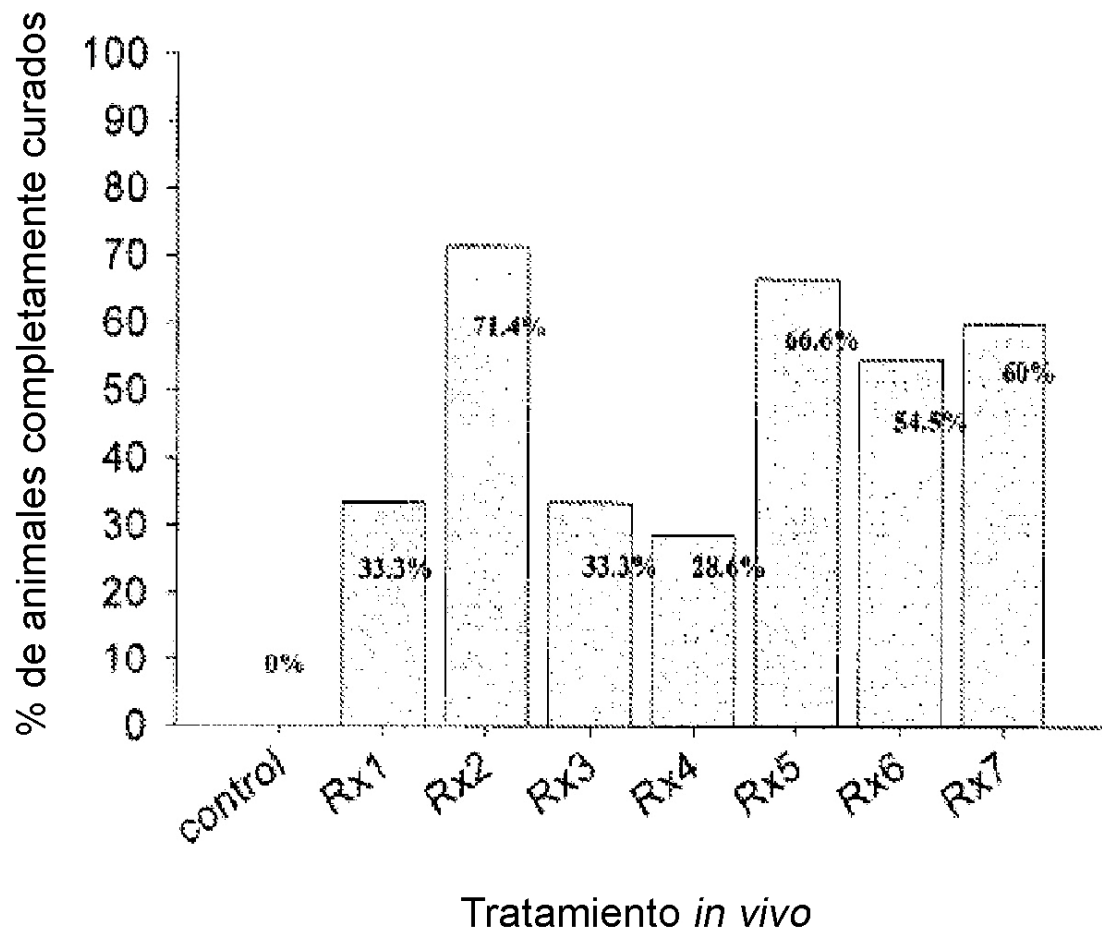


FIGURA 1

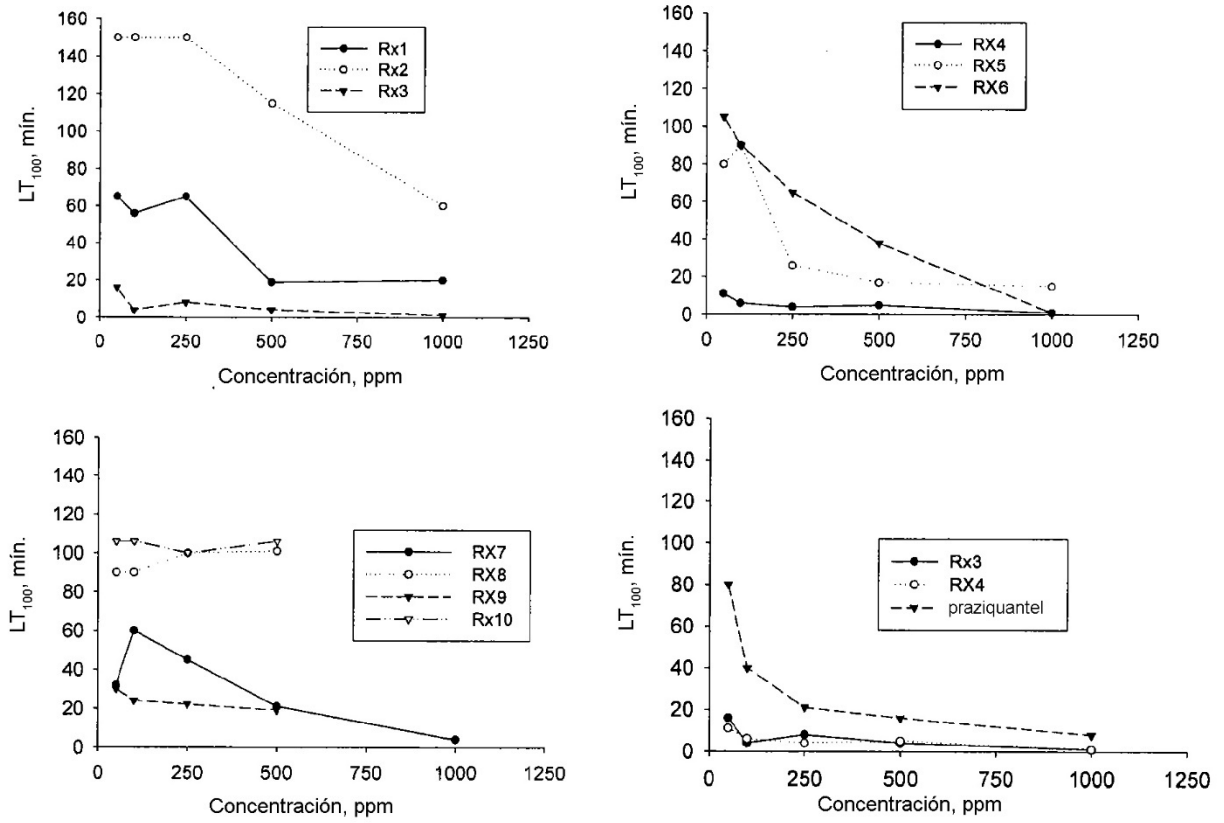


FIGURA 2

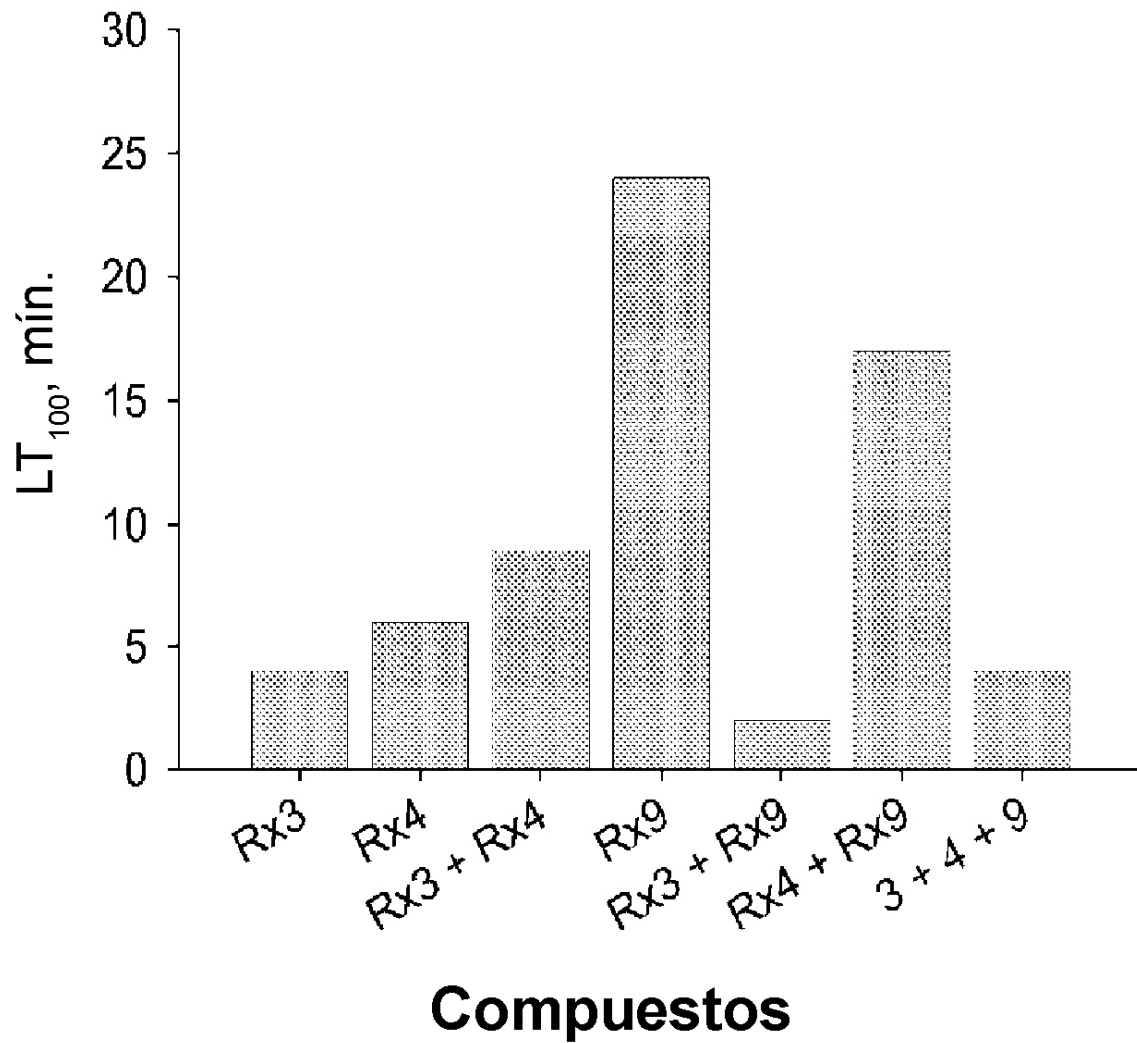


FIGURA 3

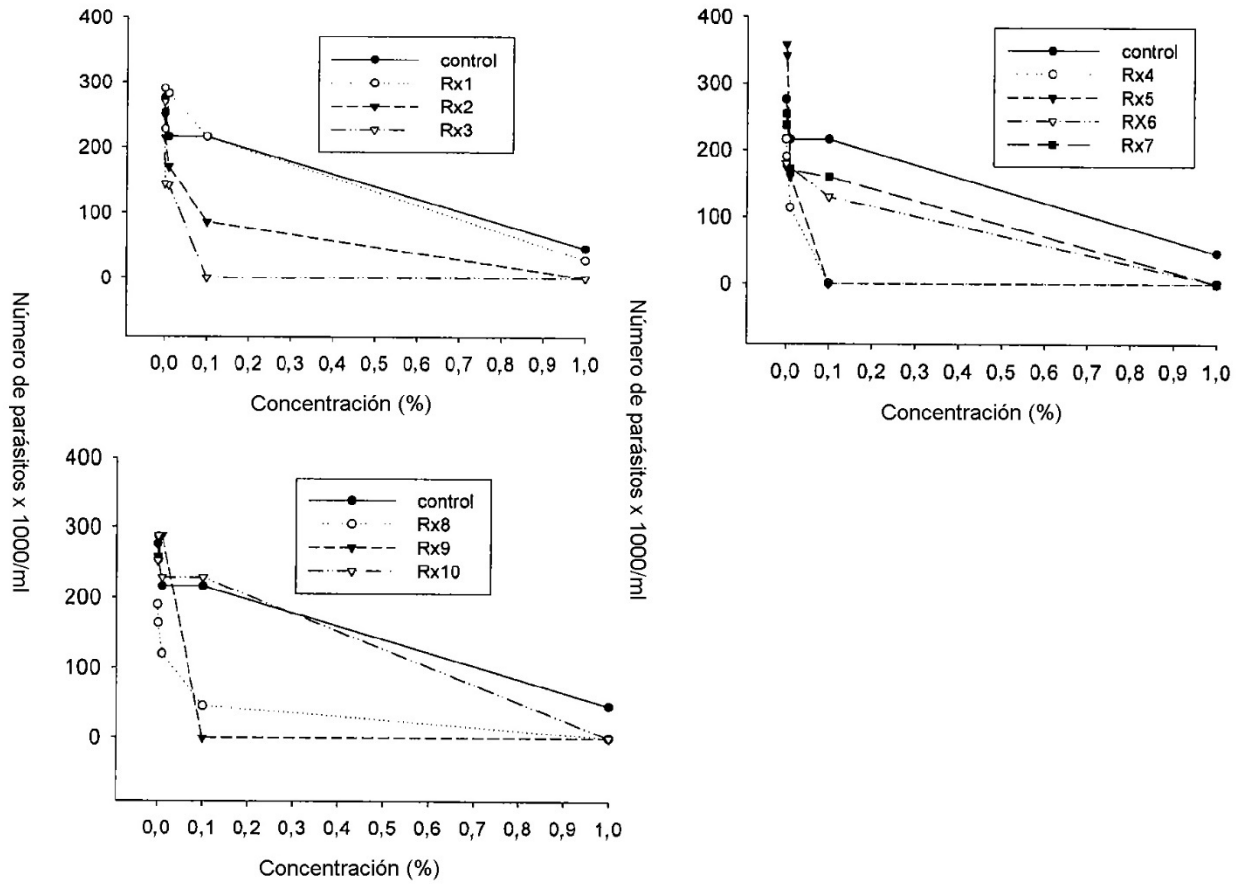


FIGURA 4

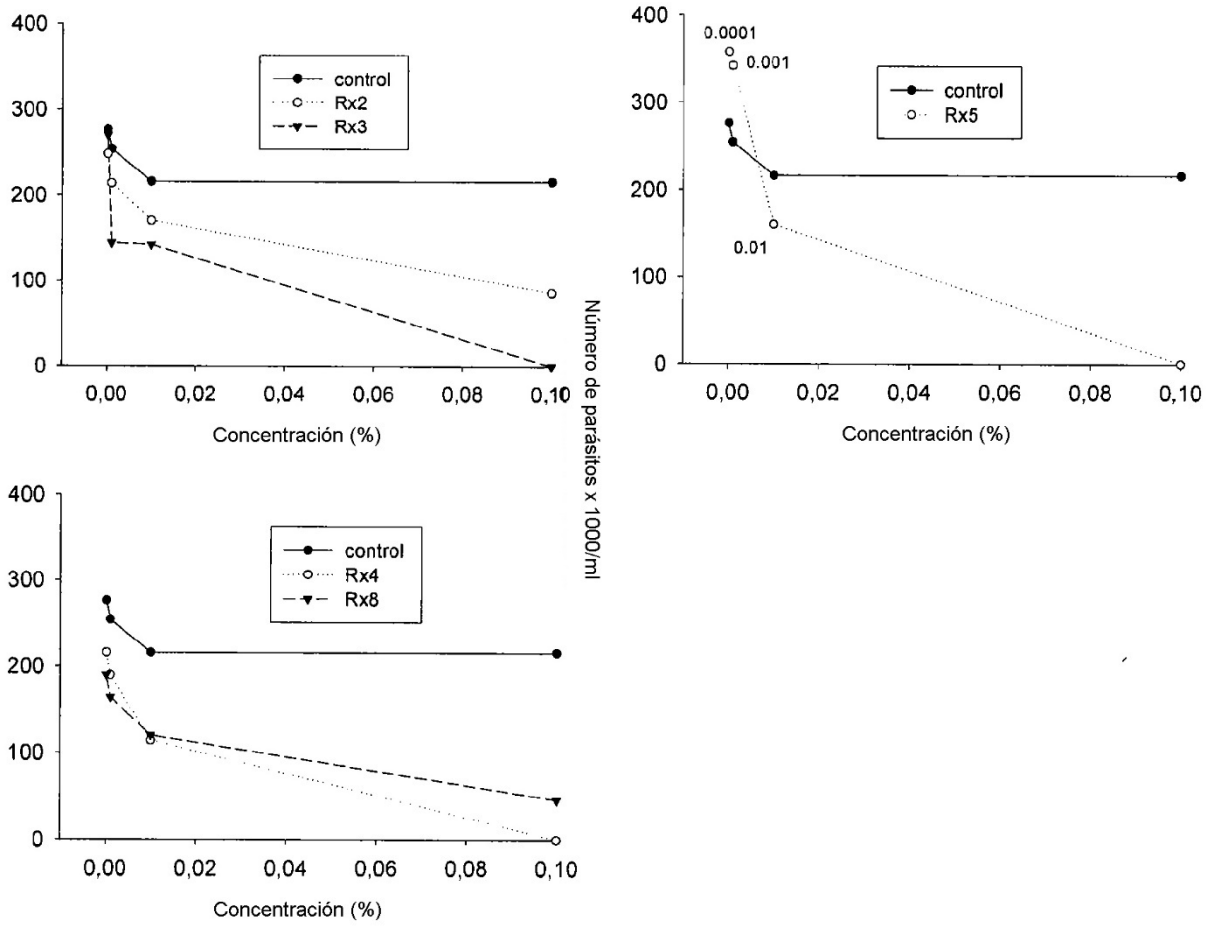
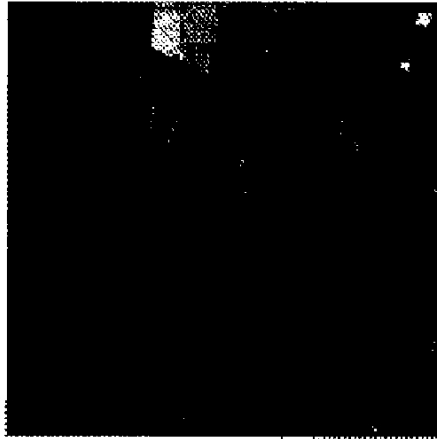


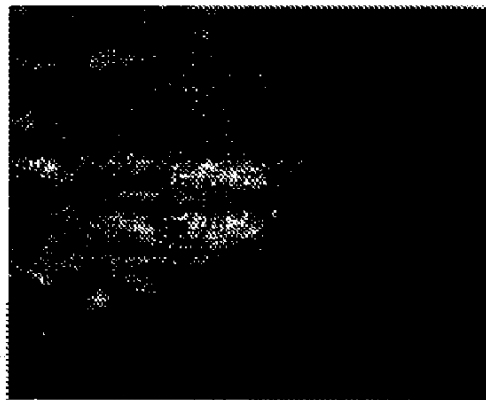
FIGURA 5



Cerdos sacrificados recientemente

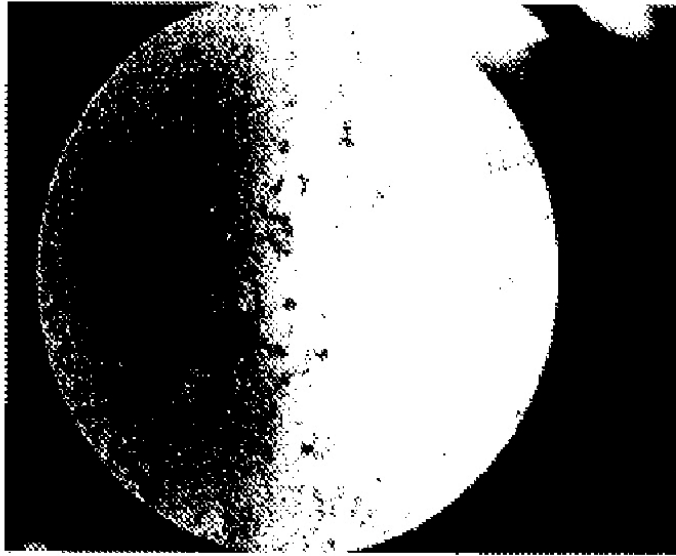


El compresor

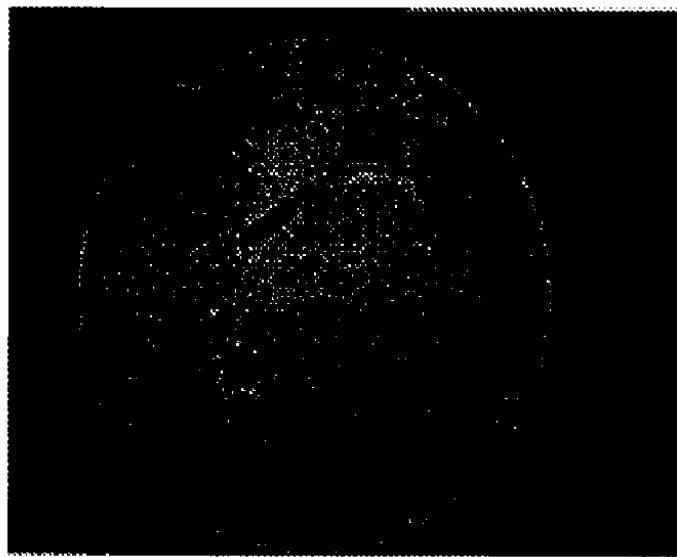


Larvas de *T. spiralis* enquistadas en el músculo

FIGURA 6

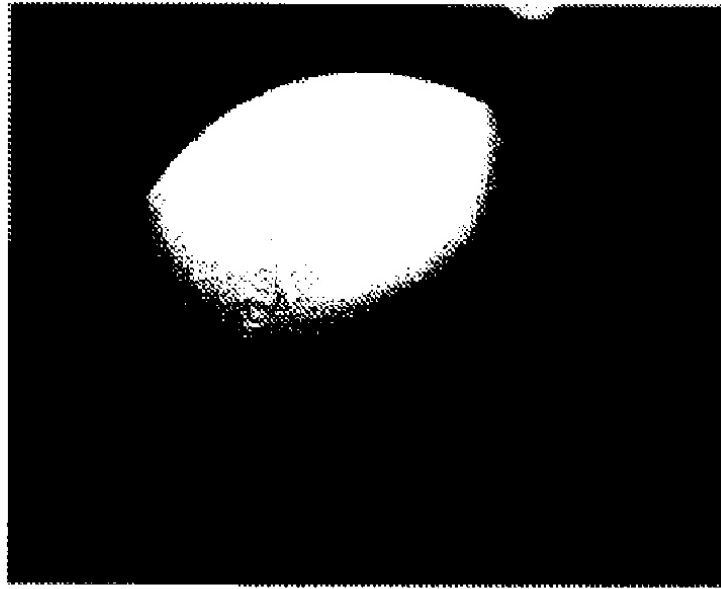


Larvas de *T. spiralis* contraídas vigorosamente

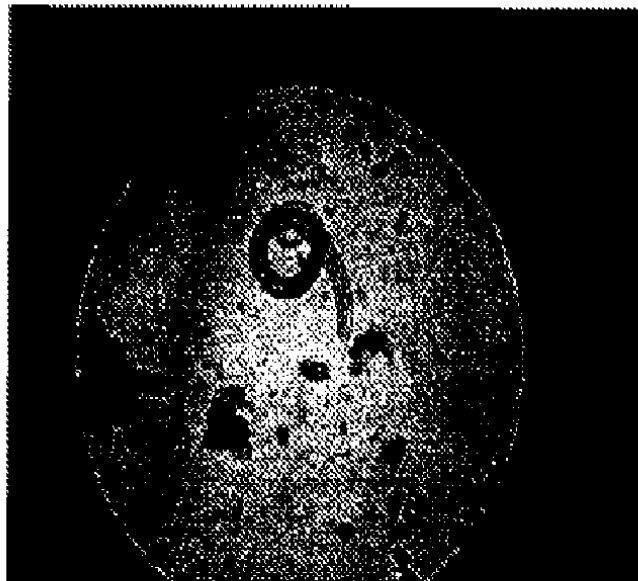


Larvas de *T. spiralis* relajadas

FIGURA 7



Larvas de *T. spiralis* contraídas con extremos anteriores y posteriores



Extremo anterior contraído de larvas de *T. spiralis*

FIGURA 8

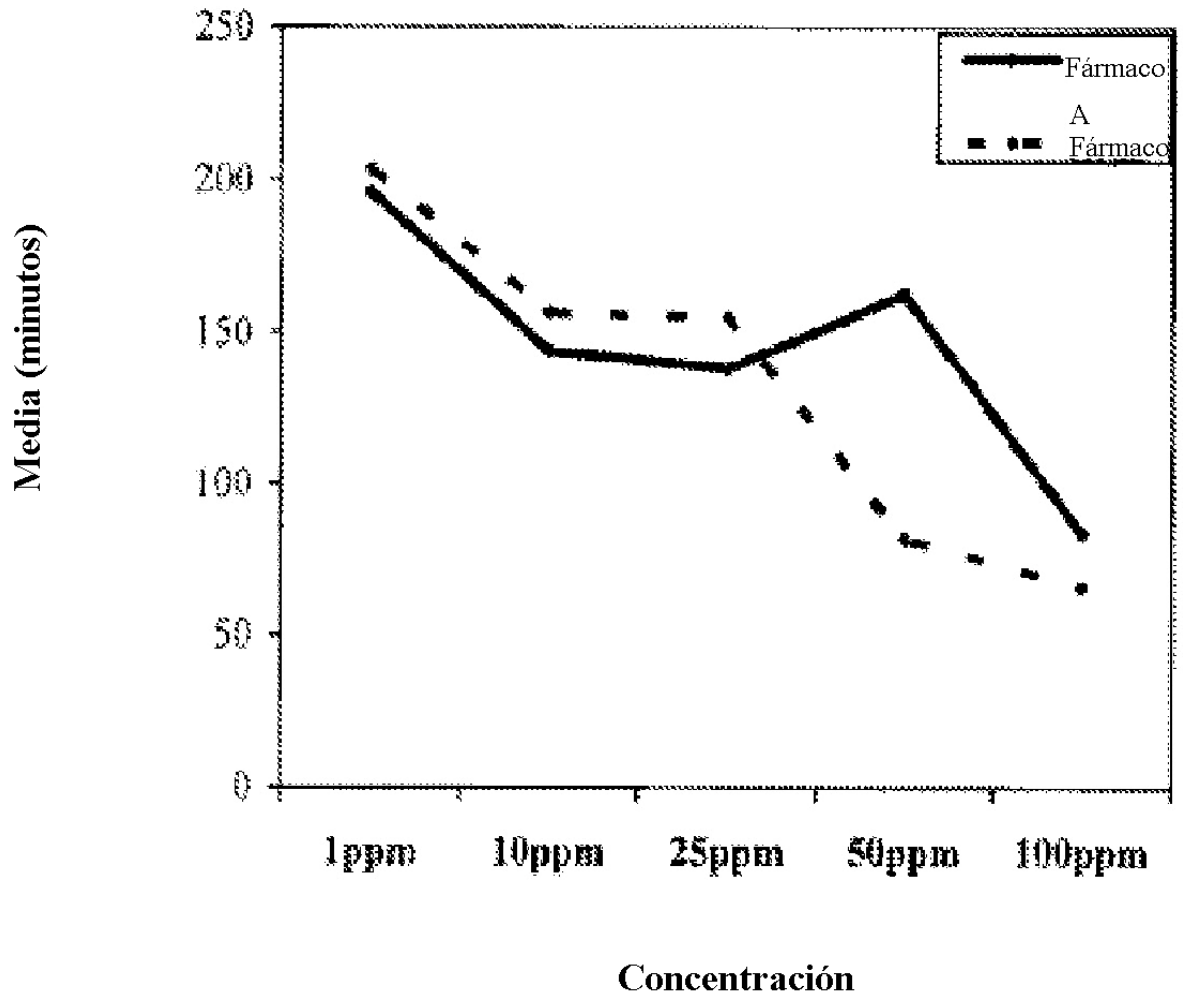


FIGURA 9



Cerdo con crecimiento deficiente, pelaje pobre y diarrea debido a enteritis



Intestino delgado lleno de *A. suum*

FIGURA 10

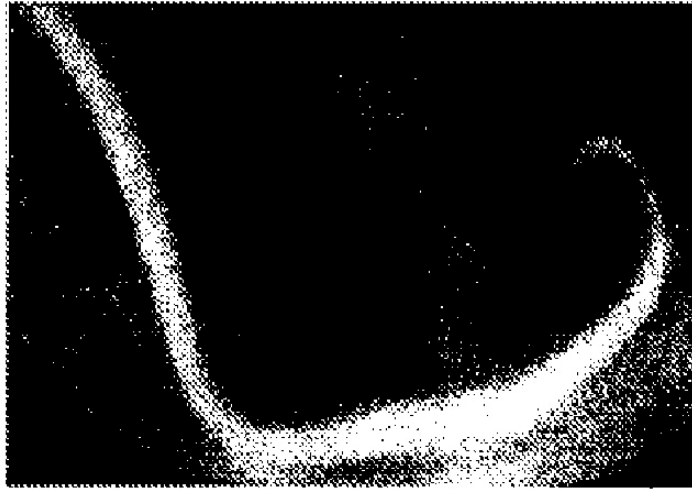


Libre de *A. suum*

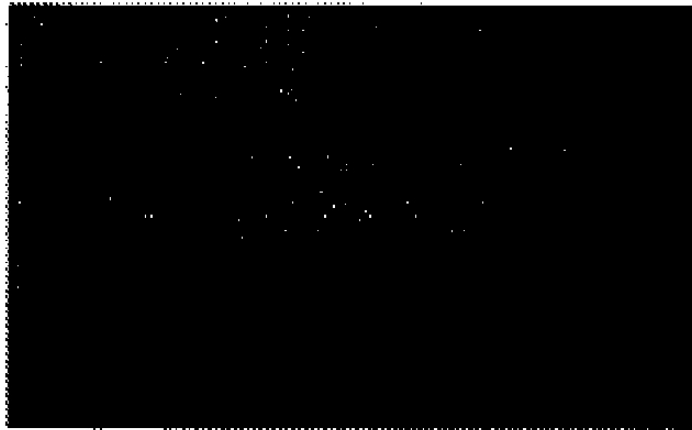


Gusano hembra con extremo posterior recto y ahusado

FIGURA 11

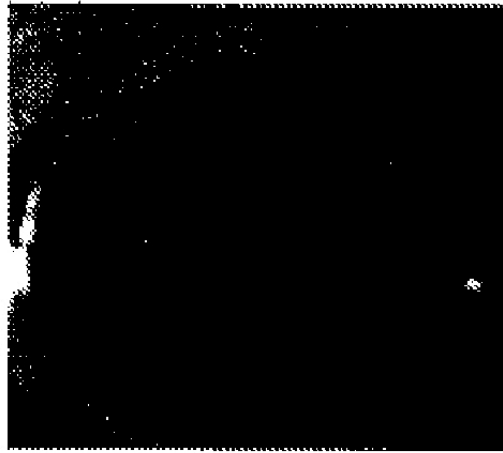


Gusano macho con extremo posterior curvado

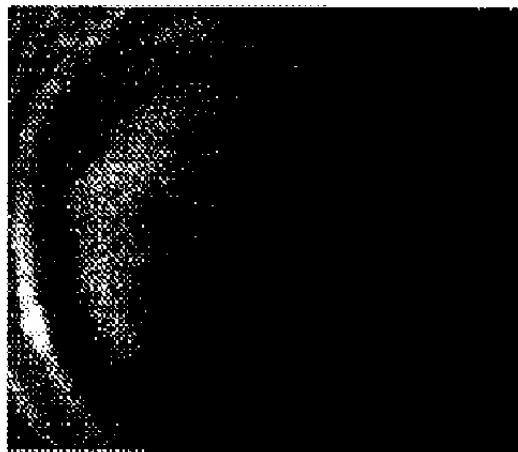


Los gusanos varían de 20 a 40 cm de longitud

FIGURA 12



Gusano adulto con contracción vigorosa



Gusano adulto relajado

FIGURA 13

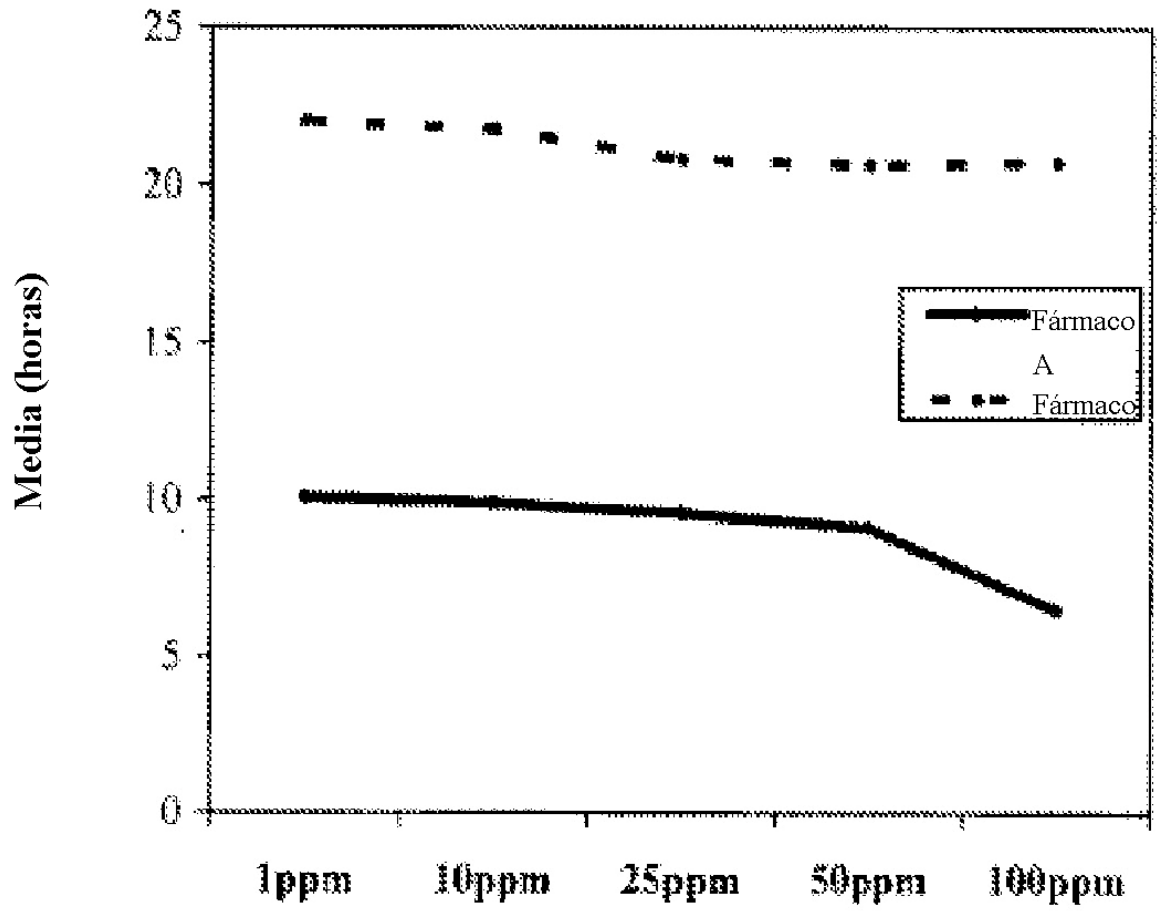


FIGURA 14